SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA AKADEMİK ÇALIŞMALAR - II

CİLT 1

Editör :
PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU

gece kitaoliği

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel
Editör / Edıtor • Prof. Dr. Cem Everekliоğlu
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Karaf Ajans

Birinci Basım / First Edition • © Haziran 2020
ISBN • 978-625-7884-72-3

© copyright
Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Gece Kitaplığı.
Citation can not be shown without the source, reproduced in any way
without permission.

Gece Kitaplığı / Gece Publishing
Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak
Ümit Apt. No: 22/A Çankaya / Ankara / TR
Telefon / Phone: +90 312 384 80 40
web: www.gecekitapligi.com
e-mail: gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume
Sertifika / Certificate No: 47083

Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar - II

Cilt 1

Editör

Prof. Dr. Cem Evereklioğlu[1]

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

gece kitaplığı

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

KÖPEK ISIRMASI OLAYLARINA GENEL BİR BAKIŞ
A. Arzu YİĞİT 1

Bölüm 2

KÖK KANAL TEDAVİSİNDE KULLANILAN NİKEL-TİTANYUM DÖNER ALETLER
Ahmet Demirhan UYGUN 17

Bölüm 3

TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU FİZYOPATOLOJİSİ VE DENEYSEL ARAŞTIRMALARDA KULLANILAN HAYVAN MODELLERİ
Aslı AYKAÇ, Dilek ÖZBEYLİ 33

Bölüm 4

NÜFUS YAPISININ TEMEL BELİRLEYİCİLERİ GÖÇLER
Aysel ÖZDEMİR, Tuba BAYDAN, Celalettin ÇEVİK 57

Bölüm 5

DENTAL CAD/CAM SİSTEMLERİNDE KULLANILAN GÜNCEL MATERYALLER
Betül YILMAZ EVMEK 71

Bölüm 6

ERKEK ÇOCUK SÜNNETİ VE HEMŞİRELİK BAKIMI
Birsel MOLU 83

Bölüm 7

RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİNDE FOTO-POLİMERİZASYON
Bora KORKUT , Bilge TARÇIN , Mert TOPBAŞI , Pınar YILMAZ ATALI 91

Bölüm 8

İNMEMİŞ TESTİS/ KRİPTORŞİDİZM: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR
Burak ÖZÇİFT 107

Bölüm 9

ADENOMYOZİS MOLEKÜLER PATOGENEZİ VE MALİGN TRANSFORMASYONU
Cem YALAZA, Ş. Efsun ANTMEN 133

Bölüm 10

TRAVMATİK BEYİN HASARINDA TERAPÖTİK ERİTROPOİETİN TEDAVİSİ
Cemre AYDEĞER 145

Bölüm 11

DİYABETİN TARİHÇESİ ve SINIFLANDIRILMASI
Cihan GÜL 155

Bölüm 12

DİYABETİK NEFROPATİNİN EVRELENDİRİLMESİ
Cihan GÜL 179

Bölüm 13

SAĞLIK HİZMETLERİNİN ETKİNLİĞİNİN ARTTIRILMASINDA ÖNEMLİ BİR BELİRLEYİCİ: SAĞLIK OKURYAZARLIĞI
Didem SARIMEHMET , Nurhan GÜMRÜKÇÜOĞLU 201

Bölüm 14

ENDOMETRİAL KANSER GELİŞİMİNE SREBP-1 VE LİPOGENEZ İLİŞKİSİNİN ETKİLERİ
Ş. Efsun ANTMEN, Cem YALAZA 209

Bölüm 15

FLAVONOİDLER VE DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANIM ALANLARI
Esra KIZILCI, Eda Nur KARAÇOR 221

Bölüm 16

REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİDE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA
Ezgi EROĞLU ÇAKMAKOĞLU, Sema ÇELENK 241

Bölüm 17

ÇOCUKLARDA BRUKSİZM VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI
Ezgi MERİÇ 253

Bölüm 18
İNÜLİNİN ÖZELLİKLERİ VE GIDALARDA KULLANIMI
Fadime ŞAHİN , Halil YALÇIN 263

Bölüm 19
OBEZİTE VE MİKROBİOTA İLİŞKİSİ
Gülin ÖZTÜRK ÖZKAN 281

Bölüm 20
NEFROTOKSİSİTE İLİŞKİLİ BİYOKİMYASAL PARAMETRELER
Harun ÜN 289

Bölüm 21
VÜCUT SIVILARININ BİYOKİMYASI
Huriye Eda ÖZTURAN ÖZER 297

Bölüm 22
ÇOCUKLARDA GÖRÜLEN EPİLEPSİ TÜRLERİ VE TEDAVİDE EN ÇOK KULLANILAN ESKİ VE YENİ KUŞAK ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN İNCELENMESİ
İnci Selin DOĞAN, Akbar BIKARI 309

Bölüm 23
ODYOLOG VE ODYOMETRİSTLER İÇİN OTOSKOPİK DEĞERLENDİRME
Kemal KEF 347

Bölüm 24
DERİN VEN TROMBOZU
Mehmet IŞIK 361

Bölüm 25
KİFOZ
Murat MERT 383

Bölüm 26
SÜTÇÜ İNEKLERDE POSTPARTUM DÖNEMDE OVARYUMLARDA SİKLİK AKTİVİTENİN YENİDEN BAŞLAMASI VE ETKİ EDEN FAKTÖRLER
Mustafa Kemal SARIBAY 397

Bölüm 27

ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE FİZİK TEDAVİ UYGULAMALARI
Onur ATALI, Onur GÖNÜL, Faysal UĞURLU 411

Bölüm 28

İLAÇ KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN ÇENE OSTEONEKROZLARI
Onur GÖNÜL, Onur ATALI, Faysal UĞURLU 425

Bölüm 29

GÖMÜLÜ 3. MOLAR DİŞİ ÇEKİM KOMPLİKASYONLARI VE PLAZMADAN ZENGİN FİBRİN KULLANIMININ PROGNOZA ETKİSİ
Onur ATALI, Onur GÖNÜL, Faysal UĞURLU 449

Bölüm 30

OBEZİTE CERRAHİSİNDE PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME
Oya BOZKURT 463

Bölüm 31

ROTAVİRÜS AŞILARI
Önder KILIÇASLAN 471

Bölüm 32

İNEKLERDE FERTİLİTE ÜZERİNE POSTPARTUM SİTOKİN DÜZEYLERİNİN ETKİLERİ
Öznur YILMAZ, Ali RİŞVANLI 483

Bölüm 1

KÖPEK ISIRMASI OLAYLARINA GENEL BIR BAKIŞ

A. Arzu YİĞİT[1]

1 Prof. Dr., Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, aarzuyigit@kku.edu.tr Orcid # 0000-0001-5837-6877

Giriş

Köpekler 12 bin yıldan fazla bir süredir yaşamlarını insanlarla paylaşmaktadırlar (Beaver, 1999). Onlarla yaşamak insanların da hayat kalitesini artırmaktadır. Ne var ki günümüzde köpekler tarafından ısırılan insanların oluşturduğu vakalarla giderek daha sık karşılaşılmaktadır. Ülkemizde bu vakalarla ilgili retrospektif çalışma sayısı ve istatistiksel veri oldukça sınırlıdır. Bursa Devlet hastanesine 2012 yılında ısırma nedeniyle başvuran 1715 kişinin %68 i (Yalcin, Kentsu ve Batmaz, 2012), Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne 5 yıl süre ile gelen ısırma vakalarının %60' ı (Gündüz, Elçioğlu ve Balcı, 2011), Erzurum Devlet Hastanesine 2008 yılında kuduz aşısı olmak için gelen 809 vakanın %77.4' ü (Temiz ve Akkoç H, 2008), yine Erzurum'da 2009 yılında acil servise gelen hayvan ısırılma vakalarının %69' u (Emet ve diğerleri, 2009), Bigadiç Devlet Hastanesine gelen 197 vakanın %71.5' ini (Taşdemir, Oğuzöncül ve Pirinçci, 2017) köpek ısırığı vakaları oluşturmaktadır. Özsoy, Yakıştıran, & Özkan E (2002)' nin yapmış olduğu başka bir çalışmada ise ısırık nedeniyle Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Kuduz Aşı İstasyonuna başvuran 1530 yaralanmanın % 68'nin köpek kaynaklı olduğu belirlenmiştir. Varışlı, Yıldırım, Çelik, Bulut, & Ocak (2019)'ta 2013 yılında Van Araştırma ve Uygulama Hastanesine kuduz aşısı için başvuran 813 kişinin %80.6 sının erkek, %39 'unun 11 yaş altı çocuklar olduğunu vurgulamışlardır. Kilic, Unal, Semin, & Konakci (2006) yılında yayınladıkları çalışmalarında 1999-2001 yılları arasında İzmir Narlıdere bölgesinde başvuru yapılan ısırma vakalarının %74'ünün köpek kaynaklı olduğunu belirtmişlerdir.

Dünya geneline bakıldığında da köpek ısırma vakalarında bölgesel farklılıklar önemli rol oynamaktadırlar. İngiltere'de 2007 yılında yapılan bir araştırma, 250.000 kişinin köpek ısırması şikayetiyle acil servise başvurduğunu bildirmektedir (Morgan ve Palmer J, 2007). Fransa'da yapılan bir çalışma 1992 yılında köpek ısırmasına bağlı hastaneye başvuru oranının 100.000'de 37.5 olarak bildirilmiştir (Chomel ve Trotignon, 1992). Polonya'da acil servise gelen ısırılma vakalarında da köpek ısırmaları hayvan ısırma vakalarının %30 ile en büyük kısmını oluştururken (Nogalski, Jankiewicz, Cwik, Karski ve Matuszewski, 2007), İtalya'da bu rakam %15'lik bir oran ile %49 luk insekt ısırılmalarından sonra gelmiştir (Massari, Medicine ve 2006, 2006). Aynı oran Hindistan da %78 (Sinclair ve Zhou, 1995) olup 1996 yılında Amerika' da yapılan bir çalışmada 4.5 milyona yakın köpek ısırılma vakasının 756701'inin hastanede tıbbi tedavi aldığı ve çocukların yetişkinlerden 3.2 kat daha fazla köpek ısırılmasına maruz kaldığı ortaya konulmuştur (Sacks, Kresnow, & Houston, 1996). Sacks v.d (1989, 1996) 1979-1994 yılları arasında inceledikleri vakalarda ısırılan kişilerin yaklaşık üçte ikisini erkeklerin ve büyük çoğunluğunu 18

yaşından küçüklerin oluşturduğunu, ısırılan insanların %10 kadarının da 70 yaşından büyük olduğunu ve bu kişilerde ısırma vakaları %20 oranında ölümle sonuçlandığını ortaya koymuşlardır. Wright (1990)'ın 1724 köpek ısırma vakasını incelediği bir çalışmada yukarıda bildirilen çalışmalarda olduğu gibi köpeklerin çoğunluğunun (%88'inin) sahipli köpek olduğu (%17'si kendi sahibini ısıran), çoğunluğunun erkek köpek (%70.5), ve ısırılanlarından yarıdan fazlasının 20 yaşın altındaki erkekler olduğu gösterilmiştir.

Lauer ve White (1982), 960 çocukla yaptıkları bir çalışmada çocukların %20.2 sinin 5 yaşından önce en az bir kez bir köpek tarafından ısırıldığını ve bu köpeklerin %40'ının komşu köpeğiyken, %31 inin de aynı ailede yaşayan köpekler olduğunu ortaya koymuşlar ve köpek ısırması olayını pediatrik bir problem olarak tanımlamışlardır. Amerikan Veteriner Tıp Derneği (AVMA)' nin verilerine göre Amerika'da 2019 yılında 4.5 milyon insan (ki bunların %56,7'sinin çocuk olduğu belirlenmiştir) köpekler tarafından ısırılmış ve bunların tedavi giderleri 797 milyon dolar olmuştur ("National Dog Bite", 2020). Rakamların büyüklüğü göz önüne alınınca bu olay sadece bir halk sağlığı sorunu değil aynı zamanda ekonomik açıdan da büyük kayıplara yol açan bir olgudur.

Her Köpek Isırabilir: Tanıdıklarınız Bile!

Ortalama olarak ısırılan 5 insandan biri tıbbi tedaviye ihtiyaç duymaktadır ("National Dog Bite", 2020). Zoonozlardan dolayı sokak köpekleriyle ısırılma vakalarının bildiriminin yapıldığı, ancak sahipli köpeklerin önemsiz görünen küçük ısırıklarının bildiriminin yapılmadığı, buna rağmen yine de sahipli köpeklerin ısırma oranının sokak köpeklerinden daha fazla olduğu görülmektedir (Wright, 1990). Bu yüzden ısırılma vakalarının çoğuna karşı basit tedbirler alınarak önlem alınabilir.

Amerikan Veteriner Tıp Derneği başkanı Dr. John de Jong'a göre: "Eğer acı içindeyse, korkmuş hissediyorsa ya da stres sinyalleri yanlış anlaşılıyorsa en yumuşak huylu köpek bile ısırabilir. Bu yanlış iletişim insanların kendi köpekleri ya da bildikleri bir köpek tarafından bile ısırılmalarına neden olabilir. Örneğin köpeğin esnemesini çocuklar uyku belirtisi ve yalanmasını öpücük vermek istiyor olarak yorumlarlar. Oysa bu işaretler çoğunlukla köpek stresteyken görülen davranışlardır. Sadece köpeğin davranışlarını yorumlamamız yetmez, köpeğin bizim davranışlarımızı nasıl yorumlayabildiğini anlamak ta önemlidir" (Filippo, 2019).

Köpekler Niçin Isırır, Isırmaya Karşı Neler Yapılabilir?

Bir köpeğin ısırma eğiliminde rol oynayan en az 5 temel neden vardır: genetik, erken deneyim, geç sosyalleşme ve eğitim, sağlık sorunları ve ısırılan kişilerin tutumları (Wright, 1991). Ayrıca, her köpek kendini

streste hissederse ya da kendini veya alanını korumak için ısırabilir. Bazen yiyeceklerini, bazen yavrularını, bazen de değer verdikleri herhangi bir şeyi korumak onların kendilerini tehdit altında hissetmelerine neden olarak ısırmalarına neden olur. Bazen de ısırmalarının nedeni kendilerini iyi hissetmemeleri, yalnız kalmak istemeleri olabilir.

Köpek ısırmalarına karşı en etkin önlem çocukların, yetişkinlerin ve köpeklerin eğitimleridir. Hastalık gibi geçerli bir nedenle de dahi olsa farkedilen saldırganlık davranışları için uzman desteğine başvurulmalıdır. Daha genel anlamda da düzenlenecek olan bazı yasal yaptırımların faydalı olacağı düşünülmektedir.

Aşağıda köpek ısırmalarında en çok etkisi olduğu düşünülen bazı faktörlere yer verilmiştir.

Genetik

Bull Terrier, Cocker Spaniel, Chow Chow, Collie, Doberman Pincher, Pitbull, Rotweiller, German Shepherd ve Sibirya Husky (Sibirya kurdu) gibi bazı cinslerin daha saldırgan olduğu ve ısırma eğiliminin daha yüksek olduğu da bilinmektedir (Presutti, 2001). Wright (1991) ısırma vakalarına neden olan köpeklerin yarıya yakınının melez ırk olduğunu, sonra bunu German Shepherd, Poddle ve Collie'lerin izlediğini; ancak en ciddi ısırıkların ise Pit Bull Terrier, German Shepherd ve Husky'ler ile bunların melezleri ve Chow Chow'lar tarafından gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Ancak cinsine bakılmaksızın her köpeğin ısırma potansiyeli vardır. Bir köpeğin sadece dış görünüşüne bakarak saf olup olmadığını anlamak zordur. Isırma vakalarında her ne kadar köpek suçlu görülse de olayların çoğunda kurbanın farkında bile olmadığı bir kışkırtıcılığı da söz konusudur.

Patrick & Kathleen (1998) 300 köpek ısırma vakasını inceledikleri bir çalışmada erkek köpeklerde ısırma davranışının daha çok görüldüğünü, ısıran köpeklerin %94'ünün 3 aydan daha büyük, %87' sinin sahipli, %43' ünün tasmasız, %25.2'sinin German Shepherd ve %18 inin Chow Chow olduğu göstermişlerdir. Isırılmaların %46.4' ü sebepsiz yere ve çoğunlukla Chow Chow, Pit Bull, German Shepherd' lar tarafından yapıldığı da ortaya konulan veriler arasındadır.

Ülkemizde 01.07.2004 tarihinde 5199 sayılı Hayvanları Koruma Kanunu yürürlüğe girmiş olup, kanunun 14. maddesinin l bendinde; " Pitbull Terrier, Japanese Tosa gibi tehlike arz eden hayvanları üretmek; sahiplendirilmesini, ülkemize girişini, satışını ve reklamını yapmak, takas etmek, sergilemek ve hediye etmek yasaktır." denmektedir. Aynı Kanunun 28. maddesinde de; "14. Maddenin……bentlerine ve (l) bendine aykırı davrananlara hayvan başına iki milyar beş yüz milyon Türk Lirası idarî para cezası verilir " hükmü bulunmaktadır (Resmi Gazete, 2004)

Daha sonra Tarım ve Orman Bakanlığı'nda 20.11.2007-208 sayılı Müsteşarlık Makam Oluru ile bir komisyon oluşturulmuş ve bu ırklara Dogo Argentino, Fila Brasileiro ve bu ırkların melezleri de ilave edilmiş (Anonim 1, 2018) ve idari para cezası 2019 yılında hayvan başına 7802 TL olarak güncellenmiştir (Anonim 2).

Ayrıca, 2007 yılında yapılan güncellemeye göre: "tehlikeli köpekleri bulunduran hayvan sahiplerinin aşağıdaki hükümlere uymaları gerekmektedir;

1-) Dogo Argentino, Fila Brasileiro ve yukarıda belirtilen ırkların melezlerini bulunduran hayvan sahipleri söz konusu talimatın yayımından itibaren üç ay içinde İl Hayvan Koruma Kurullarına bildirimde bulunarak bunları kayıt altına aldıracak, altı ay içerisinde kısırlaştırarak, kısırlaştırıldıklarına ilişkin belgeleri il hayvan koruma kurullarına teslim edeceklerdir.

2-) Köpeğine ve kendisine ait bilgileri ilgili belediyeye kayıt yaptıracaklardır.

3-) Adres değişikliği olması halinde ilgili belediyeye bildirecektir.

4-) Köpeğin ölmesi halinde köpeğine ait bilgi ve belgeleri 7 gün içinde ilgili belediyeye teslim edecektir.

5-) Mesken dışında dolaştırılan hayvanların dışkılarını temizleyecektir.

6-) Köpeğin üzerinde belli bir uzaklıktan görülebilecek şekilde tasarımlanmış ve geceleri yansıtıcı özelliği olan bir tasma takılacak ve tasmaya bağlı kayış yerine zincir kullanacaktır.

7-) Köpeğin gezdirilmesi sırasında dayanaklı malzemelerden yapılmış ağızlık takacaktır.

8-) Binada tehlikeli bir köpek olduğunu belirten uyarı levhaları köpeğin olduğunu binanın tüm giriş yerlerine asacaktır.

9-) Köpek; binanın içinde veya dışında kapalı bir alanda olduğunda, kaçamayacağı ve binaya gelen ziyaretçilere zarar vermeyeceği bir şekilde barındıracaktır.

10-) Tüm veteriner kliniklerine bakım ve tedavi amaçlı gelen tehlike arz eden köpeklerin veteriner hekimler odası tarafından ilgili Valiliğe yazılı olarak bilgi verilmesi gerekmektedir.

Rahatsızlık oluşan durumlarda Orman ve Su İşleri İl Müdürlüklerine tehlikeli köpek ihbarında bulunmanız gerekmektedir."

Sosyalleştirme

Sosyalleştirme ısırmayı önlemede en etkin yollardan biridir. Özellikle

yavru döneminden itibaren başka hayvanların, başka insanların içine sokmak, köpeğinizi farklı durumlarda rahat hissettirir. Kalabalık ortamlarda tasma kullanmaya da küçük yaşlarda alıştırmak gerekir ("Dog bite prevention", 2020).

İnsanlarla ya da köpeklerle kapalı ortamlarda yetiştirilen köpekler sosyalleşemedikleri için agresif olurlar. 3-12 haftalar arası sosyalleşen yavru köpeklerde saldırgan ve huzursuz davranışlar daha az gelişir (Casey, Loftus, Bolster, Richards ve Blackwell, 2014). Yavru köpeğin kulakları ve gözleri 3 haftalıkken işlevini tam olarak kazanabildiğinden 3 haftadan sonra insanlar ve diğer hayvanlarla iletişim kurabilecek fiziksel yapıya kavuşur. 8-9 haftalıkken köpeklerin çoğunda sinirsel gelişim yeterli hale gelir ve tanımadıkları fiziksel ve sosyal ortamlara girmeye hazır olurlar. Bu yüzden yavru köpeklerin sosyalleşmesinde 3-14 haftalar arası çok önemlidir (Schneirla ve Rosenblatt, 1963). 14. haftaya kadar yasaklı büyüyen yavrular yeni ortamlara alışabilme esnekliğini yitirirler ve belki de ömür boyu değişik ortamlardan korkarlar (Freedman, King ve Elliot, 1961). Morrow vd (2015), 4-10 haftalar arasında korku ve kaçınma davranışı gösteren yavru köpeklerin türe göre değişmek üzere % 26 ila 78'inin ileride saldırganlık davranışı gösterebileceklerini bildirmişlerdir. Fuller (1967) korkuyu yenmek için yavru köpeklerin 3-14 haftalar arasında haftada en az 2 kez 20 şer dk olmak üzere insanlarla bir araya getirilmesi gerektiğini bildirmiştir. Pekiştirilmiş dersler hatırlamayı ve öğrenmeyi kuvvetlendirdiği için sosyalleşme fırsatları ilk 9 ay ila 12 ay kadar daha devam ettirilmelidir (Howell, King ve Bennett, 2015).

Veteriner ve köpek eğitimcilerin çoğu yavru köpeklerin mümkün olduğu kadar farklı insanlar, sosyalleşmiş hayvanlar, durum ve yerlere maruz bırakılması gerektiğini savunmaktadırlar (Haug, 2008; Howell ve diğerleri, 2015). Ancak aşılama programları devam eden ve 14-16. haftalarda henüz 3. aşı periyodunu (Day, Crawford, Marcondes ve Squires, 2020) tamamlamayan yavruların başka hayvanlarla sosyalleştirilmeleri sırasında diğer hayvanların da aşılı olması dikkat edilecek bir husustur.

Köpek Sahiplerinin Eğitimi ve Tutumu

Köpeğin sahibi de köpeğe uygun eğitim vermeli, ona düzenli egzersiz yaptırmalıdır. Sahiplerinin köpekleriyle boğuşarak oynamaya alıştırmaları da köpeği aşırı heyecanlandırarak ısırmasına neden olur ("American Veterinary Medical Association ve Task Force", 2001). Köpek sahiplerinin köpekleriyle en çok oynadığı oyunun boğuşma ve çekiştirme oyunları olduğu bildirilmiştir. Köpeklerin sahiplerine dişleriyle temas etmesi onların el, kol ve bacaklarıyla oynaması, oyun arasında ısırması hayvanla yanlış bir iletişim kurulmasına neden olarak onların ısırma potansiyelini artırmaktadır (Salgirli, Emre, Besgul, Ozturk ve Sagmanligil, 2012).

Hem ülkemizde hem de yurtdışında yapılan çalışmalar köpek ısırılmasına en çok maruz kalan grubun çocuklar olduğunu açıkça göstermiştir. Bu yüzden nasıl köpekler sosyalleşmeye yavruyken alıştırılıyorlarsa, çocuklar da önce köpeklerle olan ilişkilerimiz, onların ailemiz içindeki yeri ve onlara karşı kibar davranılması gerektiği anlatılarak eğitilmelidirler. Daha sonra da köpek ısırmalarına karşı nasıl korunabilecekleri öğretilmelidir. Çocuklara hayvanlara saygı duymaları gerektiği, onların da yalnız kalmaya ihtiyaçları olduğu, köpek tasması sahibinin elindeyken bile hayvanlara doğru koşmamaları gerektiği anlatılmalıdır. Agresif bir köpekle karşı karşıya geldiklerinde yapacaklarını bilmeleri, bir köpeğin oyun isteyip istemediğini nasıl anlayacaklarını ve köpekle iletişim kurmak için sahibinden izin istemesi gerektiğini ve asla yabancı köpeklere yaklaşmamaları gerektiğini konularında bilgi verilmelidir.

Küçük çocuğa sahip ebeveynler, evlerini çocukları ve köpekleri için alanlara ayırmalı ve hem çocuklarını hem de köpeklerini bu kurala alıştırmalı ve bölgelere saygı göstermesi öğretilmelidir. Bu amaçla köpeklerin hala her şeyi görebilir ve duyabilir olduğu bebek kapıları kullanılabilir. Çocukların ebeveyn gözetimde ve köpek iletişime açık olduğu zamanlarda her gün düzenli iletişime girmesine izin verilmelidir. Köpeği günlük aktivitelerden izole etmek riskli olabilir ve kaçınılması gereken bir davranıştır. Bölgeleri ayırmak ve hapsetmek çok farklı kavramlardır. Zamanla o da kapının ardında hapsolmadığını ve bütün aile ile gün boyu iletişiminin sürdüğünü anlayacaktır. Çocuklar kısa bir süre için bile olsa asla köpekle baş başa bırakılmamalıdır ("Dog Bite Prevention: Plan" 2020).

Kısırlaştırma hayvanı uysallaştıran başka bir yöntemdir. Kısırlaştırılmamış erkek köpeklerin %90' nının saldırganlığa daha fazla eğilimli olduğu bilinen bir gerçektir (Beaver, 1999). Hiç çiftleşmemiş erkek köpeklerinin ısırma eğilimi de %70 ila 76 oranındadır (Gershman, Sacks ve Wright, 1994). Kısırlaştırılmamış dişiler de sesleriyle erkek köpeklerin cazibe odağı olarak yabancı köpeklere maruziyeti ve ısırılma oranını artırabilirler. Köpek ısırması vakalarının önüne geçebilmek için insanların sadece dikkatli olması yetmez, bu mücadele aynı zamanda bu konudaki eğitim programlarına aktif katılımı da gerektirir. Bu tür programlara katılım ile Nevada eyaletinde ısırılma vakaları %15 oranında azalmıştır ("American Veterinary Medical Association ve Task Force", 2001).

Köpeklerin Vücut Dilini Anlama

Köpekler de aynı insanlar gibi kendilerini ifade etmek ve iletişim kurmak için vücut dili, duruşu ve seslerini kullanırlar. Hayvanın vücut dilini anlamak onun stresli, korkmuş ya da kendini tehdit içinde hissedip hissetmediğinizi anlamaya yarar. Onların da aynı insanlar gibi bireysel vücut dilleri vardır. Bir köpeğin kuyruğunu sallaması onun mutlu ve oyun istedi-

ğini gösterirken, bir diğeri içi bu hareket gerginlik ve sinir belirtisi olabilir. Bazen köpeklerin esnemesi, kulaklarını geri alması ya da patilerini kaldırması onların endişe belirtisi olabilir. Bir köpeğin kuyruğunu karnının veya bacağının altına sokması, öne eğilerek bacaklarını uzatarak ya da vücudunu gerginleştirerek dik dik bakmaya başlaması korktuğunu ya da tehdit altında olduğunu ifade eder. Havlıyor, hırlıyor veya bir şeyleri ısırmaya çalışıyorsa derhal yalnız kalmak istediğini söylüyordur. Size yanaşan köpek mutlu ve keyifli ise, sizi gördüğüne memnun görünüyorsa oyun modundadır ve dikkatinizi çekmeye çalışıyordur. Ama sizi görmezden gelip, sizden kaçınıyorsa bu durumda onu yalnız bırakmak en iyi çözümdür. Gözlerini dikip bakması da sinirli ve gergin olduğunu gösterir. Sahipli bir köpeğe asla sahibinin izni alınmadan yanaşılmamalıdır ("How to read", 2020).

Köpeklerin akut stres altındayken kesik kesik havlama, ağız çevresini yalama, ön patiyi kaldırma, vücut pozisyonunu alçaltma, oturma ve yatma (Tierhaltung, 1982 ve Schwizgebel, 1982), kronik stres altındayken de vücudunu yere yakın tutma, temizlik davranışında artma, iç çekme, oturma, sık ve yüzeysel solunum yapma, kendi dışkısını yeme, ön patisini kaldırma, işeme gibi (Beerda ve diğerleri, 1999) davranışlar sergiledikleri belirtilmektedir.

Alınabilecek İlave Tedbirler

Köpek ısırması kurbanlar üzerinde fiziksel ve duygusal hasarlar bırakan bir olaydır ve ülkelerin sağlık harcamalarına tahmin bile edilemeyen oranlara ulaşan yüksek maliyetler getirir. Isırmadan kaynaklanan yaralanma sayısının hiçbir zaman sıfıra düşmesi mümkün olmayacağı herkes tarafından bilinen bir gerçek olsa da iyi planlanmış bir toplum bilinçlendirme programının bu tip olayları önlemede çok önemli olduğu da bir gerçektir.

Uzman kişilerce hayvanların eğitiminin zorunlu hale getirilmesi, çoğaltılması amaçlanmayan köpeklerin kısırlaştırılması, köpek dövüşlerinin önüne geçilmesi, köpekleriyle ilgili sorumluluklarını yerine getirmeyen sahiplerinin cezalandırılması ve bu konuda yasal yükümlülüklerin ortaya konması köpek ısırmalarına karşı alınabilecek önemli önlemlerdir ("Why Breed-specific Legislation", 2020).

Gürültü, koku, yiyecekler, koşma, boğuşma gibi davranışlar serbest dolaşan köpekleri uyarabileceğinden, böyle bir ortamda bu tip davranışlardan kaçınmak gerekir (Clifford, Green ve Scott, 1993). Sinirli ya da uyarılmış görünen sahipli köpekler de hemen o uyarıyı aldıkları ortamdan uzaklaştırarak daha sakin ve sessiz bir yere götürülmelidir ("Dog Bite Prevention: Plan", 2020).

Çoğu köpek saldırgan davranışlarını hırlayarak homurdanarak kontak olmaksızın havada ısırma hareketleri yaparak kontrol etse de, koşullara,

mizaçlarına, genetik yatkınlığına ve deneyimlerine bağlı olarak tüm evcil hayvanların ısırma potansiyeli vardır. Herhangi bir durumda eğer hayvan ısırmayı seçmişse, bu davranışı ileride muhtemelen tekrarlanır. Bu nedenle geçmişte ısırma tecrübesi olan hayvanların ısırma potansiyellerinin hiç ısırma tecrübesi olmayanlardan daha çok olduğu söylenebilir. Isıran hayvanları bu davranışlarından vazgeçirmek çok zordur, ancak evde kontrol altında tutulabilirler. Ancak, bu hayvanları evde küçük çocuklar, yaşlılar, fiziksel ya da mental engellilerle birlikte bulundurmak uygun olmayabilir. Acı verici işlemler, çok korkutucu durumlar, yemeğin dokunulması ve direk saldırıya maruz kalma gibi durumlarda saldırganlık anlaşılabilir ancak arzu edilmez. Bu durumlarda saldırganlığa neden olan durumun engellenmesi ya da azaltılması mümkündür. Sahibinin köpek üzerindeki kontrolünün artması arzu edilmeyen davranışlarla karşılaşma riskini azaltır (Horwitz, 2008).

Yine de huysuz bir köpekle karşılaşıldığında, baş edilmeyecek bir pozisyonda kalındığında arabanın tavanı, ağaç gibi köpeğin ulaşamayacağı yükseklikte bir yere tırmanmak yapılabilecek en uygun davranıştır. Bu sırada hayvana el çırpma hareketi yapmadan ve bağırmadan katı ama sert bir sesle hayır, git, eve git, otur, eğil, uzan, kal, dur gibi komutlar da verilebilir (Clifford ve diğerleri, 1993).

AVMA tarafından çocuklara köpeklere nasıl davranacakları ve ısırmalara karşı nasıl önlem alacakları konusunda verilecek eğitim kısaca şöyle sıralanmıştır (“Teaching Children”, 2020):

· “Tanımadığınız köpeklere yaklaşmayın. Eğer kontrolsüzce ortalıkta dolaşan, kaybolmuş görünen tanımadığınız bir köpek görürseniz, ortamdan uzaklaşmaya çalışın.

· Sahipli bir köpeği sevmek için daima sahibinden izin alın. Tanıdığınız ya da dost canlısı görünen bir köpek bile olsa sahibine sormadan ona yanaşmayın.

· Agresif bir köpekle karşılaşırsanız, oradan sessiz ve emin adımlarla uzaklaşın. Köpek sizi takip ederse ayakta hareketsizce durarak “bir ağaç olun”. Bu pozisyonda eller aşağı ve önde birbirine kenetli, baş aşağıda ayaklar bakar pozisyonda olmalıdır. Eğer yine de köpek saldırıya geçerse baş ve boyunlarını kollarının arasına alarak yere yatarak yuvarlak pozisyona geçin.

· Köpeğe karşı bağırma, koşma, vurma ve ani hareketlerden kaçının.

· Köpek yatmaya giderse çocuklarınıza onları rahatsız etmemelerini, hayvanın yalnız kalmak istediğini anlatın. Eğer köpeğiniz için bir köpek yatağı kullanıyorsanız, yatağı bir battaniye ile örtün ve oturma odası gibi sürekli kullandığınız bir alana koyun. Yatağını evin izole bir yerine ko-

yarak onu göz önünden kaçırmak onu istemeden de olsa kötü davranışlar için cesaretlendirir.

· Çocuklarınıza yaşına göre anlayabileceği şekilde köpek eğitimi verin. Küçük çocuklarınızdan hayvanın vücut dilini okumasını beklemeyin. Onun yerine köpeğe kibar davranmasını, köpeğinizin hoşlandığı veya hoşlanmadığı davranışları anlatın.

· Çocuklara köpeğin ne zaman oynamak istediğini, ne zaman yalnız kalmak istediğini öğretin. Eğer isterse hayvan oyun için geri döner.

· Çocuklara köpeklerin oyuncaklarını, yiyeceklerini veya ödüllerini alarak, vurur veya tekmeler gibi davranarak kızdırmamalarını öğretin.

· Çocuklara asla bir köpeğin kulaklarını veya kuyruğunu çekmemeyi, üstüne çıkmamayı ya da onu bir at gibi sürmemelerini öğretin.

· Doğrudan ve sürekli denetim olmadıkça, köpekleri bebeklerin ve küçük çocukların odalarından uzak tutun.

· Bir ebeveyn olarak, semtinizde sık sık kaybolan köpekleri veya sokak köpeklerini bildirin.

· Çocuklara uyurken veya yemek yerken köpeği yalnız bırakmalarını söyleyin.

· Bazı çocuklar özellikle küçük köpekleri sürüklemeye çalışabilir. Bunu yapmalarına izin vermeyin. Ayrıca köpeği giydirmeye çalışmalarını engelleyin, bazı köpekler bir şeyler giymeyi sevmezler.

· Çocuklara evcil hayvanlar için çok erken sorumluluk vermeyin, henüz hazır olmayabilirler. Çocuklara verilen evcil hayvan bakımı sorumluluklarını daima gözetin ve kontrol edin."

Ülkemizde Bu Konudaki Kanuni Düzenlemeler

Ülkemizde 2004 yılında çıkarılan 5199 nolu Hayvanları Koruma Kanunu ve 2007 yılında bu kanuna ek olarak yapılan düzenlemeler genetik olarak saldırganlığa yatkın köpekler hakkında yasal düzenlemeler getirilmiştir.

Yukarıda sayılan önlemlerin dışında bu kanunda yer alan bazı maddeler de köpekleri ısırmaya yönlendiren bazı durumlara karşı önleyici yasal yaptırımlar içermektedir (Resmi Gazete, 2004):

"Hayvanların korunması ve rahat yaşamalarının sağlanmasında; insanlarla diğer hayvanların hijyen, sağlık ve güvenlikleri de dikkate alınmalıdır (Madde 4/g).

"Yerel yönetimlerin, gönüllü kuruluşlarla işbirliği içerisinde, sahipsiz ve güçten düşmüş hayvanların korunması için hayvan bakımevleri ve has-

taneler kurarak onların bakımlarını ve tedavilerini sağlamaları ve eğitim çalışmaları yapmaları esastır (Madde 4/j).

Kontrolsüz üremeyi önlemek amacıyla, toplu yaşanan yerlerde beslenen ve barındırılan kedi ve köpeklerin sahiplerince kısırlaştırılması esastır. Bununla birlikte, söz konusu hayvanlarını yavrulatmak isteyenler, doğacak yavruları belediyece kayıt altına aldırarak bakmakla ve/veya dağıtımını yapmakla yükümlüdür (Madde 4/k)

Kontrolsüz üremenin önlenmesi için, hayvanlara acı vermeden kısırlaştırma müdahaleleri yapılır (Madde 7).

Yerel yönetimler, ev ve süs hayvanları ile sahipsiz hayvanların kayıt altına alınması ile ilgili işlemleri yapmakla yükümlüdürler (Madde 17)."

Sonuç

Çoğu ailenin köpek sahiplenme nedeni çocuklarının köpek istemesidir. Ancak sahiplenilen evcil hayvanın tüm aileye ait olacağı ve onun sorumluluğunu tüm ailenin üstlenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Köpeklerle nasıl iletişime geçilecekleri ve saldırgan köpeklere karşı alabilecekleri önlemlerin okul öncesi dönemde öğrenen bireyler sahipli ya da sahipsiz köpeklere doğru davranış biçimini geliştirebilirler. Hem insanların hem de köpeklerin doğru eğitiminin ve köpeklere karşı doğru tavır almanın köpek ısırma vakalarını önemli oranda azaltacağı ve hem maddi hem de sosyal yönü olan bu olaylarda zararı en aza indirgeyeceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

5199 Hayvanları Koruma Kanunu (2004, 1 Temmuz). Resmi Gazete (Sayı: 25509) Erişim tarihi: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2004/07/20040701.htm

American Veterinary Medical Association ve Task Force on Canine Aggression and Human-Canine Interactions. (2001). A community approach to dog bite prevention. *Journal of American Veterinary Medical Assosication*.

National Dog Bite Prevention Week (2020, 15 Nisan). Erişim adresi: https://www.avma.org/events/national-dog-bite-prevention-week

Anonim 1. (2020, 15 Nisan). Duyurular: VI. Bölge Müdürlüğü; Tehlikeli Köpekler Hakkında Bilgilendirme... 15 Nisan 2020 Erişim adresi: http://bolge6.ormansu.gov.tr/6Bolge/AnaSayfa/tumDuyuru/18-12-19/Tehlikeli_Köpekler_Hakkında_Bilgilendirme.aspx?sflang=tr adresinden erişildi.

Anonim 2. (2020, 15 Nisan). 5199 sayılı Hayvanları Koruma Kanunu'nun 28 inci Maddesindeki idari para cezalarının 2019 yılında uygulanacak miktarları. Erişim adresi: http://edirne.ormansu.gov.tr/Edirne/Files/

dizin/5199/HKK/2019_5199_hkk.pdf

Dog bite prevention (2020, 15 Nisan). Erişim adresi: https://www.avma.org/resources-tools/pet-owners/dog-bite-prevention

Dog Bite Prevention: Plan for Success (2020, 15 Nisan). Erişim adresi: https://www.avma.org/resources/pet-owners/dog-bite-prevention-plan-success

How to read dog body language (2020, 15 Nisan). Erişim adresi: https://www.avma.org/resources/pet-owners/how-read-dog-body-language

Why Breed-specific Legislation Is not the Answer. (2020, 15 Nisan). Erişim adresi: https://www.avma.org/public/Pages/Why-Breed-Specific-Legislation-is-not-the-Answer.aspx

Teaching Children How to Prevent Dog Bites (2020, 15 Nisan). Erişim adresi: https://www.avma.org/about/dog-bite-prevention.aspx/teaching-children-how-prevent-dog-bites Anonim 8.

Beaver, B. (1999). *Canine behavior: a guide for veterinarians.* https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20002205896 adresinden erişildi.

Beerda, B., Schilder, M., Bernadina, V., Van Hooff, J., De Vries, H. ve Mol, J. (1999). Chronic stress in dogs subjected to social and spatial restriction. I. Behavioral responses. *Physiology and Behaviour*, *66*(2), 243–254. doi:10.1016/S0031-9384(98)00289-3

Casey, R., Loftus, B., Bolster, C., Richards, G. ve Blackwell, E. (2014). Human directed aggression in domestic dogs (Canis familiaris): Occurrence in different contexts and risk factors. *Applied Animal Behaviour Science*, *Behaviour*(152), 52–63. doi:10.1016/j.applanim.2013.12.003

Chomel, B. B. ve Trotignon, J. (1992). Epidemiologic surveys of dog and cat bites in the Lyon area, France. *European Journal of Epidemiology*, *8*(4), 619–624. doi:10.1007/BF00146385

Clifford, D. H., Green, K. A. ve Scott, J. P. (1993). *A Collection of Excerpts From: Dos and Don'ts Concerning Vicious Dogs Dos Before You Encounter a Vicious Dog*.

Day, M. J., Crawford, C., Marcondes, M. ve Squires, R. A. (2020). Recommendations on vaccination for Latin American small animal practitioners: a report of the WSAVA Vaccination Guidelines Group. *Journal of Small Animal Practice*. doi:10.1111/jsap.13125

Emet, M., Beyhun, N., Kosan, Z., Sahin, A., Uzkeser, M. ve Çakir, Z. (2009). Animal-Related Injuries: Epidemiological and Meteorological Features. *Annals of agricultural and environmental medicine*, *16*, 87–92.

Filippo, M. (2019). New research shows dog bites down in 2018, but risk increases among children under 1 year. (2020, 15 Nisan). Erişim adresi: https://www.avma.org/news/press-release/new-research-

shows-dog-bites-down-2018-risk-increases-among-children-under-1 adresinden erişildi.

Freedman, D. G., King, J. A. ve Elliot, O. (1961). Critical period in the social development of dogs. *Science*, *133*(3457), 1016–1017. doi:10.1126/science.133.3457.1016

Fuller, J. L. (1967). Experiential Deprivation and Later Behavior. *Science*. American Association for the Advancement of Science. doi:10.2307/1723219

Gershman, K. A., Sacks, J. J. ve Wright, J. C. (1994). Which Dogs Bite? A Case-Control Study of Risk Factors. *Pediatrics*, *93*(6), 913–917.

Gündüz, T., Elçioğlu, Ö. ve Balcı, Y. (2011). Beş yıllık süreçte köpek ve kedi ısırıklarının değerlendirilmesi: Eskişehir'den örnek bir çalışma. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi*, *17*(2), 133–140. doi:10.5505/tjtes.2011.86846

Haug, L. I. (2008, 1 Eylül). Canine Aggression Toward Unfamiliar People and Dogs. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. Elsevier. doi:10.1016/j.cvsm.2008.04.005

Horwitz, D. F. (2008). Managing Pets with Behavior Problems: Realistic Expectations. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, *38*(5), 1005–1021. doi:10.1016/j.cvsm.2008.04.006

Howell, T., King, T. ve Bennett, P. (2015). Puppy parties and beyond: the role of early age socialization practices on adult dog behavior. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, *6*, 143–145. doi:10.2147/vmrr.s62081

Kilic, B., Unal, B., Semin, S. ve Konakci, S. K. (2006). An important public health problem: rabies suspected bites and post-exposure prophylaxis in a health district in Turkey. *International Journal of Infectious Diseases*, *10*(3), 248–254. doi:10.1016/j.ijid.2005.05.010

Lauer, B. A. ve White, W. C. (1982). Dog Bites: A Neglected Problem in Accident Prevention. *American Journal of Diseases of Children*, *136*(3), 202–204. doi:10.1001/archpedi.1982.03970390016003

Massari, M., Medicine, L. M.-E. J. of E. ve 2006, U. (2006). Relationships among injuries treated in an emergency department that are caused by different kinds of animals: epidemiological features. *European Journal of Emergency Medicine*, *13*(3), 160–164. doi:10.1097/01.mej.0000206196.69824.b0

Morgan, M. ve Palmer J. (2007). Dog bites. British Medical Journal, *334*(7590), 413–417.

Morrow, M., Ottobre, J., Ottobre, A., Neville, P., St-Pierre, N., Dreschel, N. ve Pate, J. L. (2015). Breed-dependent differences in the onset of fear-related avoidance behavior in puppies. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, *10*(4), 286–294. doi:10.1016/j.jveb.2015.03.002

Nogalski, A., Jankiewicz, L., Cwik, G., Karski, J. ve Matuszewski, L. (2007). Animal related injuries treated at the Department of Trauma and Emergency Medicine, Medical University of Lublin. *Ann Agric Environ Med*, *14*, 57–61.

Özsoy, M., Yakıştıran, S. ve Özkan E. (2002). 2000 Yılında Kuduz Aşı Merkezine Başvuran Hastaların Değerlendırilmesi. - *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, *59*, 1–6.

Patrick, G. ve Kathleen, M. (1998). Dog And Cat Bites: Epidemiologic Analyses Suggest Different Prevention Strategies. *Publıc Health Reports*, *113*, 254–257.

Presutti, R. (2001). Prevention and treatment of dog bites. *American family physician*, *63*(8), 1567.

Sacks, J. J., Kresnow, M.-J. ve Houston, B. (1996). Dog bites: how big a problem? *Injury Prevention*, *2*, 52–54. doi:10.1136/ip.2.1.52

Salgirli, Y., Emre, B., Besgul, K., Ozturk, H. ve Sagmanligil, V. (2012). *Köpek sahiplerinin köpeklerine yaklaşımlarının değerlendirilmesi üzerine bir pilot çalışma*. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* (C. 59).

Schneirla, T. C. ve Rosenblatt, J. S. (1963). "Critical Periods" in the development of behavior [22]. *Science*. doi:10.1126/science.139.3559.1110

Sinclair, C. L. ve Zhou, C. (1995). Descriptive epidemiology of animal bites in Indiana, 1990-92 - A rationale for intervention. *Public Health Reports*, *110*(1), 64–67.

Taşdemir, R., Oğuzöncül, A. ve Pirinçci, E. (2017). Bir İlçe Devlet Hastanesi Acil Servisine Kuduz Şüphesiyle Başvuran Olguların Değerlendirilmesi. *Kocaeli Medical Journal*, *6*(1), 63–67.

Temiz, H. ve Akkoç H. (2008). Aşı Merkezine başvuran 809 olgunun değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, *35*(3), 181–184. adresinden erişildi.

Tierhaltung, D. S.-A. A. zur artgemassen, 1982, undefined ve Schwizgebel, D. (1982). Zusammenhänge zwischen dem Verhalten des Tierlehrers und dem Verhalten des Deutschen Schäferhundes im Hinblick auf tiergerechte Ausbildung. *Aktuelle Arbeiten zur artgemassen Tierhaltung*, 138–148.

Varışlı, B., Yıldırım, S., Çelik, H., Bulut, M. ve Ocak, Ö. (2019). Assessment of Emergency Service Attendance Due to Rabies Suspect Animal Bites in the Van Region. *Eurasian Journal of Emergency Medicine*, *18*(4), 197–202. doi:10.4274/eajem.galenos.2019.24865

Wright, J. C. (1990). Reported Dog Bites: Are Owned and Stray Dogs Different? *Anthrozoös*, *4*(2), 113–119. doi:10.2752/089279391787057260

Wright, J. C. (1991). Canine aggression toward people. Bite scenarios and prevention. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, *21*(2), 299–314. doi:10.1016/S0195-5616(91)50034-6

Yalcin, E., Kentsu, H. ve Batmaz, H. (2012). A survey of animal bites on humans in Bursa , Turkey. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, *7*(4), 233–237. doi:10.1016/j.jveb.2011.08.008

Bölüm 2

KÖK KANAL TEDAVİSİNDE KULLANILAN NİKEL-TİTANYUM DÖNER ALETLER

Ahmet Demirhan UYGUN[1]

1 Dr. Öğretim Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, ademirhan100@hotmail.com

Başarılı bir endodontik tedavi için en önemli aşamalardan biri kök kanallarının şekillendirilmesidir. Bu yüzden kök kanallarının şekillendirilmesinde kullanılan aletler büyük önem arz eder. Günümüzde kullanılmakta olan Nikel-titanyum (NiTi) döner aletlerden önce kök kanal tedavisinde paslanmaz çelik aletler kullanılıyordu. Uzun yıllar kullanılan paslanmaz çelik aletlerin terk edilmesindeki sebep, bu alaşımdan yapılan aletlerin düşük esneklik özelliğine sahip olmalarıdır. Paslanmaz çelik aletlerin özellikle kalınlıklarının artmasıyla esnekliklerinin azalması, şekillendirme sırasında komplikasyonlar meydana gelmesine sebep olmaktadır. Özellikle kurvatürlü kanallarda, paslanmaz çelik aletlerin orijinal şekline dönme eğilimi sonucu, kurvatürün dış tarafından iç tarafına oranla daha fazla dentin kaldırılmakta ve bunun sonucunda, kök kanalında düzleşme meydana gelmektedir. NiTi alaşımdan üretilen aletler ise süperelastisite özelliğine sahip olmalarından dolayı kanalın orijinal aksından sapma görülmemekte veya çok az düzeyde görülmektedir (Sonntag, Guntermann, Kim, & Stachniss, 2003; Thompson, 2000).

Geçmişte ilk olarak Walia ve ark.(Walia, Brantley, & Gerstein, 1988) NiTi ortodontik bir teli 15 numaralı bir kanal eğesine dönüştürerek kullanmışlardır. Bu alaşımdan yapılan eğelerin, eğilme ve burulma kuvvetlerinde daha esnek ve burulmadan dolayı oluşan kırılmaya karşı daha fazla dirençli olduğunu göstermişlerdir. NiTi aletler süperelastisite ve şekil hafızası sayesinde endodontik motorlar ile birlikte daha hızlı ve kolay bir şekilde kök kanal tedavisinin tamamlanmasına olanak sağlamışlardır (Glosson, Haller, Dove, & Carlos, 1995). Doksanlı yıllarda ticari olarak ilk NiTi kanal eğeleri üretilmeye başlanmıştır. Geçmişten günümüze üretilen NiTi döner aletlerin mekanik olarak beş nesil altında incelemesi yapılabilir, ancak NiTi aletleri daha iyi kavrayabilmek için yapısal özelliklerini bilmek gerekir. Bu özelliklerin başlıcaları; uç tasarımı, koniklik dizaynı, yiv, kesici kenar, marjinal genişlik/land, heliks açısı, eğiklik/rake açısı ve kesme açısı/etkili eğiklik açısıdır (Metzger Z, 2011).

NiTi Aletlerin Özellikleri

NiTi kanal aletlerinde kullanılan alaşımlar yaklaşık olarak 56% nikel, 44% titanyumdan oluşmaktadır. Bazı alaşımlarda, %2 oranından daha az bir miktarda nikel, kobalt ile yer değiştirmiştir. NiTi alaşımların en önemli özellikleri şekil hafızasına ve süperelastisiteye sahip olmalarıdır. NiTi alaşımların kristal yapısı yüksek ısılarda (100°C) stabildir. Bu yapıdaki haline ostenit faz veya parent faz denir. Isı düşürüldüğünde kristal yapıda değişiklikler meydana gelir ve martensit faza veya daughter faza geçiş olur. Aynı reaksiyon stres altında da oluşmaktadır. Yani bir kanal aletini düşünecek olursak, şekillendirme sırasında stres altına giren aletin ısısı artmakta ve ostenit faza geçmektedir. Alet kanaldan çıkarıldığında orijinal şekline geri döner, stres ortadan kalkar ve tekrar martensit faza geçilir. Bu özellik 'şekil hafızası' olarak tanımlanır (Thompson, 2000).

NiTi döner aletler, kesici, kısmen kesici ve kesici olmayan olmak üzere üç tip uç tasarımına sahiptir. Bu üç tip arasında belli bir ayrım bulunmamaktadır. Kesici uç yapısına sahip NiTi döner aletin eğri kök kanalı içerisinde uzun süre tutulmasıyla kök kanalının orijinal ekseninde transportasyon meydana gelebilir. Diğer yandan kesici olmayan uca sahip alet, kanal içerisine doğru zorlanırsa alet kırığına neden olabilir.

Yiv, kanal aletinin çalışan kısmındaki oluktur. Yumuşak doku ve dentin artıklarından oluşan debris yivler yardımıyla kanal dışına taşınır. Yivin etkinliği, derinliğine, genişliğine ve yüzey yapısına bağlıdır. Alet tasarımında diğer bir özellik de kesici kenardır. Alet dönerken oluğu takip eden en geniş çaplı yüzey, kanal aletinin kesici kenarını ya da bıçak kısmını oluşturur. Kesici kenar, aletin dönmesiyle birlikte etkinleşir, kanal duvarından debrisi çıkarır ve yumuşak dokuyu koparır. Aletin etkinliği temas açısı ve keskinliğine bağlıdır. Diğer bir özellik olan marjinal genişlik (radyal alan), merkezi eksenden aksiyal olarak çıkıntı oluşturan ve yivler arasındaki kesici kenar boyunca devam eden yüzeydir. Marjinal genişlik, kanal duvarlarına temas eder ve aletin kanal içerisindeki vidalanma etkisini, kanal transportasyonunu ve mikro çatlakları engeller ve kesme derinliğini sınırlandırır. Kanal aletini kanalın merkezinde tutan, uç ve marjinal genişlik tasarımlarıdır. Marjinal genişlik, aletin sürtünme direncini ve dayanıklılığını etkilemektedir. Kanal aletinin dayanıklılığını artırmak için, marjinal genişlik artırılabilir. Sürtünme direncini azaltmak için ise marjinal genişlik yüzeylerinin bir kısmı azaltılarak rölyef alanları oluşturulur.

Heliks açısı, aletin kesici kenarının aletin uzun ekseniyle yaptığı açıdır. Bu açı, yivde biriken debrisin kök kanalından uzaklaştırılma kapasitesini ve döner aletlerin performansını etkileyen bir özelliktir. Sabit heliks açısı; debrisin, aletin koronal kısmında birikmesine ve aletin kök kanalı içinde vidalanmasına neden olur. Heliks açısı değişkense, debris daha etkili şekilde uzaklaştırılır ve aletin vidalanma ihtimali azalır.

Diğer bir özellik olan eğiklik (rake) açısı, kanal aletinden yatay bir kesit alındığında, aletin yarıçapı ile kesici kenarının yaptığı açıdır. Eğer kesici kenar ve kanal duvarının oluşturduğu açı genişse, eğiklik açısı pozitif veya kesici olarak, açı darsa eğiklik açısı negatif veya kazıyıcı olarak adlandırılır. Kesme açısı ya da etkili eğiklik açısı, kanal aleti kesici kenara dik kesildiğinde kesici kenar ile yarıçapın oluşturduğu açıdır ve kanal aletin kesme etkinliğinin daha iyi bir belirleyicisidir. Eğiklik açısı ile kesme açısı terimleri birbirinin yerine kullanılmakla birlikte, aslında farklı açıları ifade etmektedir. Eğer aletin yivleri simetrikse, eğiklik açısı ve kesme açısı aynıdır (Metzger Z, 2011).

Birinci Nesil NiTi döner aletler

İlk 0.02 taper açısına sahip NİTİ döner alet Dr. Mcspadden tarafından tasarlanmıştır, ancak enstrümantasyon kavramında değişikliği tetiklesede kolay kırıldığı için kısa sürede terk edilmiştir. Daha sonraki yıllarda Dr. Johnson 0.04 taper açısına sahip Profile (Maillefer, Ballaigues, İsviçre) isimli döner aleti tanıtmıştır ve daha sonra sisteme 0.06 taper açılısı ve kanal ağızı şekillendiricisi de sisteme dahil olmuştur. Enine Kesit şekli, konik bir NiTi telinin şaftı etrafında eşit olarak aralıklı üç U-şekilli oluğun işlenmesi ile yapılmıştır. Bu klasik tasarımda, her bir oluğun yanında kesici kenar boyunca uzanan "radyal alan" bulunmaktaydı. Bu tasarım eğenin dentine sıkışmasını engellemekle beraber, pasif bir kesme hareketi yapıyordu ve kanal en eğimli bölgesinde aletli kanalın merkezinde tutuyordu. Bu sistem ayrıca negatif rake açısına sahip olduğu için yaptığı işlem kesmeden ziyede kazıma veya fırçalama hareketine benzemekteydi. Daha sonra üretilen Lightspeed (Lightspeed Inc., San Antonio, TX, ABD) , Quantec (Tycom, Irvine, ABD) ve Greater Taper (Dentsply/Maillefer, Maillefer, İsviçre) NiTi döner aletleri ilk nesil döner aletlerdendir (Hülsmann, Herbst, & Schäfers, 2003; Ruddle, 2001; Thompson & Dummer, 1997; GM Yared, Bou Dagher, Machtou, & Kulkarni, 2002).

Bu ilk nesil aletlerden Lightspeed diğer aletlerden farklı olarak yivsiz uzun ince bir şafta ve sadece uç kısımda kesici özellik sağlayan yivli bir tasarıma sahipti (Hülsmann et al., 2003).

Bu nesil Niti döner aletlerin günümüzde kullanımı oldukça azalmıştır. Bazı araştırmacılar birinci nesil NiTi döner aletlerin düz bir kanal duvarı oluşturduğunu ve düşük bir oranda komplikasyona neden olduklarını rapor etmişlerdir (Bryant, Dummer, Pitoni, Bourba, & Moghal, 1999; Yun & Kim, 2003). Ancak bu aletlerin terk edilmesindeki ana sebep kök kanal şekillendirilmesinin tamamlanabilmesi için çok sayıda alet gerektiren kompleks sistemler olmasıydı (Walsch, 2004).

İkinci Nesil Niti Döner Aletler

İlk nesil döner aletlerden sonra doksanlı yılların sonunda ikinci nesil NiTi döner aletler piyasaya çıkmıştır. Bu nesil eğelerin birinci nesilden farkı radyal alansız aktif kesici kenara sahip olması ve preparasyonun daha az alet ile tamamlanmasına olanak sağlamasıydı. Ayrıca bu nesil eğelerin çoğu pozitif rake açısına sahip olduğu için aktif bir kesme hareketi yapıyordu. Bu nesil aletlerin uzun aksı ile kesici kenarın arasında kalan açının daha az olması sayesinde ise, vidalanma etkisi azaltılmıştı. Bu nesil de üretilen aletler farklı tasarımlara sahip oldukları için, birbirlerinden farklı özellikler gösterebilmekteydi.

Bu nesil eğelerden en bilineni Protaper Universal (Dentsply Tulsa

Dental, Tulsa, OK, ABD) tüm dünyada halen yaygın olarak kullanılan ve literatürde hakkında birçok araştırma yapılan bir sistemdir. ProTaper Universal, 3 adet şekillendirme ve 3 adette bitirme eğesinden oluşan özgün bir sistemdir. Daha sonra 2 tane bitirme eğesi ve ayrıca retreatment eğeleri sisteme eklenmiştir. Bu sistemin aletlerinin numaraları sırasıyla; SX(19/03), S1(17/02), S2(20/04), F1(20/07), F2(25/08), F3(30/09), F4(40/06) veF5(50/05). ProTaper Universal sistemi Dr. Cliff Ruddle, Dr. John West ve Dr. Pierre Machtou tarafından tasarlanmıştır. Enine kesitinde bu sistem radyal alanı bulunmayan ve keskin kesici kenara sahip modifiye dış bükey üçgene benzemektedir, bu sayede küçük aletler için yeterli esneklik ve sabit bir gövde oluşturmaktadır. Büyük aletlerinde ise iç bükey bir tasarımdan dolayı daha az bir esneklik söz konusudur. Alet uzun aksı boyunca değişken konikliğe (taper açısına) sahiptir (Cheung, Peng, Bian, Shen, & Darvell, 2005; Paqué, Musch, & Hülsmann, 2005; A. Uygun et al., 2016; West, 2006).

Diğer ikinci nesil aletlere örnek olarak Biorace (FKG Dentaire, İsviçre) ve Endosquence (Brasseler, ABD) verilebilir. Taper kilidi ve hem pasif hem de aktif sabit konikliğe sahip NiTi döner aletler ile ilişkili olarak ortaya çıkan vida etkisini engellenebilmesi için, EndoSequence ve BioRaCe alternatif temas noktalarına sahip olan NiTi döner alet sistemleridir (Bonaccorso, Cantatore, Condorelli, Schäfer, & Tripi, 2009; Ray, Kirkpatrick, & Rutledge, 2007)Cantatore, Condorelli, Schäfer, & Tripi, 2009; Ray, Kirkpatrick, & Rutledge, 2007.

Dr Mcspadden tarafından Quantec aletinin geliştirilmesi ile elde edilen K3 (SybronEndo, Orange, CA, ABD) sistemi de ikinci nesil döner aletlerden sayılabilir. Bu iki sistem arasında birkaç farklılık vardır. K3 sistemi pozitif rake açısına, geniş radyal alana ve sürtünmenin azaltılması için rölyef alanlarına sahiptir (Iizuka, Takenaka, Shigetani, & Okiji, 2008; Melo et al., 2008).

Üçüncü nesil NiTi döner aletler

Farklı tasarımlarla elde edilen gelişmelerden sonra aletlerin metalürjisi üreticilerin odak noktası olmuştur ve NiTi döner aletlerin metalürjisinde yapılan iyileştirmeler ile döngüsel yorğunluğa karşı direnci ve esnekliği artırmaya çalışmışladır. İlk ve ikinci nesil NiTi döner aletler östenit faz bitiş sıcaklığı (Af) vücut sıcaklığının altında olan östenit yapıdadır ve süperelastik özellik göstermektedir. Bu gruptaki aletlerle yapılan diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) analizlerinde, bu aletlerin vücut sıcaklığında veya altında olduğunda östenit süperelastik özellik gösterdikleri gösterilmiştir. Daha sonradan üretici firmalar tarafından patentli olan ve tam olarak açıklanmayan ısıl işlemlerle NiTi aletlerin alaşımlarının mekanik özellikleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Üçüncü nesil olarak tanımlayabileceğimiz

bu NiTi aletlerin alaşımları üretici firmalar tarafından farklı isimlerle adlandırılmıştır. Bunlara örnek olarak M-wire (M-teli), R-phase (R-faz) ve control memory (CM) alaşımları örnek olarak verilebilir.

M-wire (SportsWire, Langley, OK, ABD) alaşımı üretilirken bir dizi tavlama (sertleştirme) ve ısıl işlem prosesleri uygulandığı açıklanmıştır. Bu işlemlerin amacı, bu alaşımın vücut sıcaklığında kristal yapısının daha martensitik bir yapıda sabit tutmaktır. Yapılan bir çok diferansiyel taramalı kalorimetri çalışmalarında bu alaşımın östenit faz bitiş sıcaklığının (AF) vücut sıcaklığının üstünde olduğu ve oda sıcaklığında martensitik yapıda bulunduğu ortaya konulmuştur (45°C – 50°C).(Alapati, Brantley, Iijima, Clark, et al., 2009; Alapati, Brantley, Iijima, Schricker, et al., 2009; Ye & Gao, 2012) ProFile GT Series X ve ProFile Vortex M-wire alaşımı ile üretilen ilk aletlerdendir (Gao, Shotton, Wilkinson, Phillips, & Johnson, 2010; Kramkowski & Bahcall, 2009).

2008 yılında SybronEndo (Orange, CA, ABD) firması östenitik fazdaki ham bir NiTi telini R-fazına dönüştürmeyi ve yüksek sıcaklıklarda stabilize etmeyi amaçlayan yeni bir üretim teknolojisi geliştirdi. Superelastik NiTi aletler yapısından dolayı sadece öğütme (grinding) işlemi ile üretilebiliyordu. R-faz teknolojisine sahip aletler ise bükülme yöntemi ile üretilmişlerdir. Ostenit NiTi telinin termal bir işlemle R-fazına dönüştürüldükten sonra bükülme işlemi ile bu aletler son halini alır ve tekrar alaşım östenit faza geçer.(Gambarini, Gerosa, De Luca, Garala, & Testarelli, 2008) Bu alaşım, R-fazında bükülerek üretildiği için bu isimle adlandırılmıştır. R-faz a sahip NiTi döner aletlerin döngüsel kırılma direncinin arttığı gösterilmiştir.(Pérez-Higueras, Arias, & José, 2013) DSC çalışmalarında bu alaşımın östenit faz bitiş sıcaklığının oda sıcaklığının altında olduğu bildirilmiştir.(Hou et al., 2011) K3 XF ve Twisted Files (Orange, CA, ABD) bu alaşıma sahip ilk sistemlerdir.

CM alaşımı esnekliği arttırmayı, şekil hafızasını azaltmayı, dönüşüm sıcaklıklarını artırmayı ve vücut sıcaklığında kararlı bir martensit yapı elde etmeyi amaçlayan özel bir termomekanik işlemle üretilmiştir. Yapılan araştırmalar neticesinde bu alaşımın östenit faz sıcaklığının vüsut sıcaklığının üstünde olduğu ve karışık martensitik R-fazda ve östenitik yapıda olduğu iddia edilmiştir.(de Arruda Santos, de Azevedo Bahia, de Las Casas, & Buono, 2013; de Vasconcelos et al., 2016; Shen et al., 2011) Ayrıca Zinelis ve ark.(Zinelis, Eliades, & Eliades, 2010) tarafından yapılan bir çalışmada, bu alaşımın normalden bir miktar daha az Nikel oranına sahip olduğu iddia edilmiştir. Typhoon CM (Typhoon CM; Clinician's Choice Dental Products, New Milford, CT, ABD) ve HyFlex CM (Coltene/Whaledent, Altstatten, İsviçre) bu alaşımla üretilen ilk NiTi döner aletlerdendir.

Dördüncü Nesil NiTi Döner Aletler

İlk kez 1958' de tekrarlayan ileri geri hareket "resiprokasyon" olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta endodontik angldruvalarla resiprokasyon hareketi 90° saat yönünde ve saat yönünün tersine eşit açılarla yapılmıştı. Daha sonraları halen kullanılmakta da olan sistemlerle bu hareket açıları 30° lere kadar azalmıştır (Haapasalo & Shen, 2013). Ancak resiprokasyon hareketinin ilk olarak NiTi Döner aletlerle kullanımı ise Yared(Ghassan Yared, 2008) tarafından gerçekleştirilmiştir. Yared tarafından yapılan çalışmada, ilk defa #25 numara 0.08 koniklikteki tek bir alet ile kanal şekillendirilmesi incelenmiştir. Kanal boyunun paslanmaz çelik bir eğe ile belirlenmesinden sonra, kanal şekillendirmesi sadece ProTaper Universal F2 ile yapılmıştır. Yared, bu çalışmada saat SY 144°, SYT 72° ile bir tam turu 5 resiprokal hareket ile tamamlamıştır. Buradaki amaç şekillendirme işleminin daha basite indirgenebilmesidir.

NiTi döner aletlerin resiprokasyon hareketi ile birlikte tek eğe olarak şekillendirmede kullanılması fikrinden sonra WaveOne (Dentsply Tulsa Dental Specialties, ABD) ve Reciproc (VDW, Munih, Almanya) sistemleri kullanıma sunulmuştur. Bu sistemlerin diğer sistemlerden önemli bir farkı saat yönünde değil, saat yönünün tersine kesme özelliğine sahip olmalarıdır. Dolayısıyla kendi özel endodontik motorları ve programları ile kullanılmaktadırlar. Reciproc 300 rpm hızda saat yönünün tersi yönde 150°, saat yönünde ise 30° resiprokasyon hareketi yaparken, WaveOne ise 350 rpm hızda SYT 170°, SY 50° resiprokasyon hareketi yapar. Reciproc ve WaveOne sistemleri tek eğe ile kanal tedavisinin bitirilebilmesine olanak sağlasa da sistemleri değişken taper açısına sahip 3 eğeden oluşmaktadır. Reciproc sistemi R25 (25/.08), R40 (40/.06) ve R50 (50/.05) olmak üzere 3 eğeden oluşmaktadır. Enine kesitinde S harfi şeklindedir. WaveOne sisteminin eğeleri de small (21/.06), primary (25/.08) ve large (40/.08) olarak isimlendirilmiştir. WaveOne sisteminin eğelerinde aletin ucundan yivli kısmın ortasına kadar (D1-D8) arası modifiye dışbükey üçgen kesit görülürken, yivli kısım bitene kadar olan kısımda (D9-D16) dışbükey üçgen kesit görülmektedir. Bu aletlerin bir diğer özelliği ise ısıl işlem görmüş bir alaşım olan M-wire ile üretilmeleridir (Plotino, Grande, Testarelli, & Gambarini, 2012).

Bu nesilden sayılabilecek diğer bir sistem Resiprokal hareket ile çalışan ancak tek eğe sistemi olmayan Twisted File Adaptive (TFA; Axis/SybronEndo, Orange, CA, ABD) sistemidir. Sistem kendi endomotoru ile "adaptive hareket" adı verilen rotasyon ve resiprokasyon hareketlerinin kombine edildiği özel bir hareket modu ile çalışmaktadır. Şekillendirme sırasında alet üzerinde fazla stres yok ise SY 600°lik rotasyon hareketi yapmaktadır. Alet üzerindeki baskı arttığında resiprokal hareket devreye girmektedir. TF Adaptive sisteminde resiprokal hareket SY 370°-SYT 50°

dir. Aletin maruz kaldığı strese göre, resiprokal hareketin açıları 20°-50° arasında değişiklik göstermektedir. TFA tek eğe sistemi olmamakla beraber üretici firma tarafından dar kanallar için SM1 (20/.04), SM2 (25/.06), SM3 (35,04) ve orta/geniş kanallar için ise ML1 (25/.08), ML2 (35/.06), ML3 (50/.04) aletleri sunulmuştur. Bu sistemin eğeleri R-faz alaşıma sahiptir (E Karataş, Arslan, Kırıcı, Alsancak, & Çapar, 2016; Ertuğrul Karataş et al., 2015).

Self Adjusting File (SAF; ReDent-Nova, Raanana, İsrail) sistemi diğer geleneksel NiTi döner aletlerden geometrik tasarım ve hareket modu bakımından oldukça farklıdır ve kök kanalına üç boyutlu olarak adapte olduğu iddia edilmektedir. (Şekil 1) SAF eğesi 1,5 mm ve 2 mm çapa sahip seçenekleri olan, içi boş ve dış kısmı ince tellere sahip delikli bir tasarıma sahiptir ve bu sistem kendi RDT başlığı ve VATEA pompası ile kullanılmaktadır. Sistem rotasyon hareketinde aletin uzun aksına paralel ileri-geri hareket yaparak oluşan titreşim hareketiyle dentini aşındırarak kök kanalını şekillendirir. Aynı zamanda bu içi boş ve delikli tasarımla beraber VATEA pompası döner alet çalışırken devamlı irrigasyon yapılmasına da olanak sağlar. Ayrıca VATEA sisteminin bir üst modeli olan ENDOSTATİON ile eğeler SY ve SYT farklı açılarda resiprokasyon hareketi ile kullanılabilmektedirler (Hof, Perevalov, Eltanani, Zary, & Metzger, 2010; Metzger, Teperovich, Zary, Cohen, & Hof, 2010).

Şekil 1. Self Adjusting File

Beşinci Nesil NiTi Döner Aletler

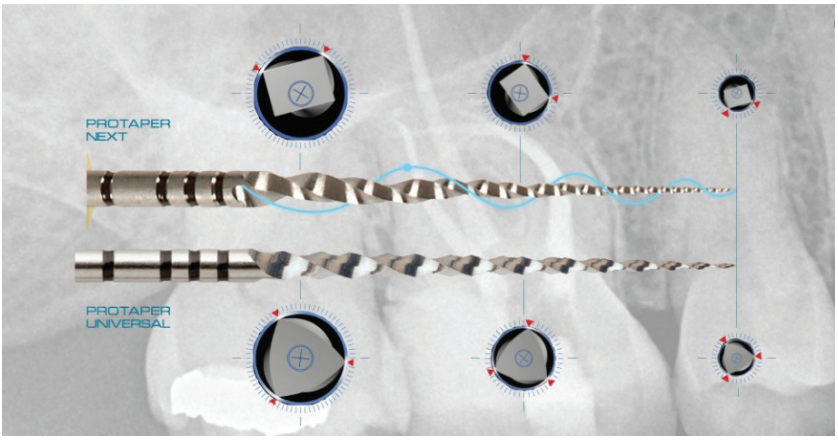
Beşinci nesil NiTi döner aletlerin diğer nesillerden farkı eğenin dönme veya kütle merkezinin uzun aksının dışında olmasıdır. Bu eğeleri ortak özellikleri enine kesitleri incelendiğinde asimetrik bir şekle sahip olmalarıdır. Bu asimetrik tasarım ile debris kanal içinden daha kolay bir şekilde çıkarılabildiği ve kök kanal tedavisi sırasında kanalın orijinal şeklinin

korunduğu ve iatrojenik hataların azaltıldığı ileri sürülmüştür. Eğe ve dentin arasındaki etkileşimi en aza indirgenerek bu eğelerin esneklikleri ve döngüsel yorğunluk dirençleri arttırılmıştır. ProTaper Next (Dentsply Tulsa Dental Specialties, ABD), Oneshape (Micro Mega, Besancon, Fransa), HyFlex EDM (Coltene/Whaledent, Altstatten, İsviçre) beşinci nesil NiTi döner aletlerin öncülerinden sayılabilir.

Bu sistemler içerisinde Oneshape sisteminin diğerlerinden farkı rotasyon hareketi kullanılarak tek bir alet ile kök kanal preparasyonunun tamamlanabilmesine olanak sağlamasıdır. Ayrıca sistemin vakanın durumuna bağlı olarak ihtiyaç duyulması halinde daha ince veya daha kalın eğeleri de bulunmaktadır. Üretici firma tarafından bu eğe ısıl işlem teknolojisi ile geliştirilerek daha esnek ve dirençli Onecurve (Micro Mega, Besancon, Fransa) sistemi üretilmiştir (Bürklein, Benten, & Schäfer, 2013; Gernhardt, 2013; A. Uygun, Unal, Falakaloglu, & Guven, 2020).

ProTaper Next sistemi 5 aletten oluşan bir sistemdir ve asimetrik enine kesite sahip olmakla beraber eğeler değişken taper açısına sahiptir. Sistemin aletleri sırasıyla X1 (17/0.04), X2 (25/0.06), X3 (30/ 0.07), X4 (40/0.06) ve X5 (50/0.06) dir. Ayrıca M-wire alaşımından üretilmiştir (Pereira, Singh, Arias, & Peters, 2013; Van der Vyver & Scianamblo, 2013). (Şekil 2)

Şekil 2. *ProTaper Next-ProTaper Universal ve enine kesitleri ("Dentsply Sirona web sayfası,")*



CM alaşımı ile üretilen HyFlex (Coltene/Whaledent, Altstatten, İsviçre) NiTi döner aletleri, asimetrik enine kesite sahip bir tasarım ve elektrik deşarj işleme (EDM) teknolojisi ile üretilerek yüzey sertliği ve döngüsel yorulma direnci daha da artırılmıştır (Iacono et al., 2017; Pirani et al., 2016). HyFlex EDM beşinci nesil NiTi döner aletlerdendir. Hyflex EDM diğer çoğu NiTi döner aletlerden farklı olarak birçok vakada tekrar kullanılabildiği iddia edilmektedir. Üretici firma tarafından alaşımı

sayesinde kullanım sonrasında sterilizasyona girip çıktıktan sonra eski haline gelirse ikinci bir defa daha kullanılabildiği iddia edilmektedir, ancak bu konuda herhangi bir yapılmış çalışma yoktur ("Coltene Web Sayfası,").

Beşinci nesil olarak tanımlayabileceğimiz bir başka sistem TRUShape 3D Conforming File (Dentsply Tulsa Dental Specialties; Johnson, WA, ABD) sistemidir. Isıl işlem görmüş, yivli kısımda S harfi şeklinde eğime sahip ve (20/.06), (25/.06), (30/.06) ve (40/.06) boyutlarına sahip toplam 4 eğeden oluşan bir sistemdir (Peters, Arias, & Paqué, 2015; A. D. Uygun, Gündoğdu, Arslan, & Ersoy, 2017).

Xp-endo finisher ve Xp-endo shaper (FKG Dentaire; La Chaux-de Fonds, İsviçre) sistemleri rotasyon hareketi ile kullanılan, sıradışı geometrik tasarımlara sahip ve dönme veya kütle merkezinin uzun aksının dışında olan diğer NiTi döner alet sistemleridir, ancak Xp-endo finisher sistemi preparasyon için değil başka bir sistemle şekillendirilen kök kanalının son olarak temizlenmesi için kullanılmaktadır. (Şekil 3) Taper açısına sahip olmayan bu NiTi döner alet #25 numara uç boyutuna sahiptir ve yivli kısmın ilk yarısında c-şeklinde bir büküme sahiptir. Ayrıca Xp-endo finisher ve Xp-endo shaper sistemleri Max-wire alaşımdan üretilmiş tek eğe sistemleridir ve bu alaşımın oda sıcaklığında martensite yapıda vücut sıcaklığında ise östenit yapıda olması sayesinde, aletler oda sıcaklığında daha yumuşak bir halde iken vücut sıcaklığında şekil hafızası özelliğiyle daha sert ve eğimli bir yapıya geçerek daha etkili kök kanal preparasyonu yapmaktadırlar.(Bayram, Bayram, Ocak, Uygun, & Celik, 2017; Silva et al., 2018; A. D. Uygun et al., 2017)

Şekil.3 Xp-endo Shaper ve Xp-endo Finisher

Sonuç

NiTi döner aletlerin metalurjisi ve tasarımsal özellikleri geçmişten günümüze kadar kök kanal tedavisinde başarıyı artırmak için sürekli bir gelişim içerisindedirler. Bütün bu anlatılan sistemler kendi içerisinde avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Klinisyenler bu sistemlerin avantaj ve dezavantajlarını göz önünde bulundurarak vakanın durumuna göre hangi sistemi kullanacağını belirlemelidir. Gelecekte NiTi döner alet sistemlerinin daha güvenli, basit, ekonomik ve etkili olması için yeni materyallerin geliştirilmesi ve araştırmaların devam etmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Alapati, S. B., Brantley, W. A., Iijima, M., Clark, W. A., Kovarik, L., Buie, C., . . . Johnson, W. B. (2009). Metallurgical characterization of a new nickel-titanium wire for rotary endodontic instruments. *J Endod, 35*(11), 1589-1593.

Alapati, S. B., Brantley, W. A., Iijima, M., Schricker, S. R., Nusstein, J. M., Li, U.-M., & Svec, T. A. (2009). Micro-XRD and temperature-modulated DSC investigation of nickel–titanium rotary endodontic instruments. *Dental Materials, 25*(10), 1221-1229.

Bayram, H. M., Bayram, E., Ocak, M., Uygun, A. D., & Celik, H. H. (2017). Effect of ProTaper Gold, Self-Adjusting File, and XP-endo Shaper instruments on dentinal microcrack formation: a micro–computed tomographic study. *J Endod, 43*(7), 1166-1169.

Bonaccorso, A., Cantatore, G., Condorelli, G. G., Schäfer, E., & Tripi, T. R. (2009). Shaping ability of four nickel-titanium rotary instruments in simulated S-shaped canals. *J Endod, 35*(6), 883-886.

Bryant, S., Dummer, P., Pitoni, C., Bourba, M., & Moghal, S. (1999). Shaping ability of. 04 and. 06 taper ProFile rotary nickel–titanium instruments in simulated root canals. *Int Endod J, 32*(3), 155-164.

Bürklein, S., Benten, S., & Schäfer, E. (2013). Shaping ability of different single-file systems in severely curved root canals of extracted teeth. *Int Endod J, 46*(6), 590-597.

Cheung, G., Peng, B., Bian, Z., Shen, Y., & Darvell, B. (2005). Defects in ProTaper S1 instruments after clinical use: fractographic examination. *Int Endod J, 38*(11), 802-809.

Coltene Web Sayfası. Retrieved 27.05, 2020, from https://www.coltene.com/fileadmin/Data/EN/Products/Endodontics/Root_Canal_Shaping/HyFlex_EDM/31328A_HyFlexEDM_Brochure_US.pdf

de Arruda Santos, L., de Azevedo Bahia, M. G., de Las Casas, E. B., & Buono, V. T. L. (2013). Comparison of the mechanical behavior between controlled memory and superelastic nickel-titanium files via finite element analysis. *J Endod, 39*(11), 1444-1447.

de Vasconcelos, R. A., Murphy, S., Carvalho, C. A. T., Govindjee, R. G., Govindjee, S., & Peters, O. A. (2016). Evidence for reduced fatigue resistance of contemporary rotary instruments exposed to body temperature. *J Endod, 42*(5), 782-787.

Dentsply Sirona web sayfası. Retrieved 27.05, 2020, from https://www.dentsplysirona.com/en-us/categories/endodontics/protaper-next-rotary-files.html

Gambarini, G., Gerosa, R., De Luca, M., Garala, M., & Testarelli, L. (2008). Mechanical properties of a new and improved nickel-titanium

alloy for endodontic use: an evaluation of file flexibility. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 105*(6), 798-800.

Gao, Y., Shotton, V., Wilkinson, K., Phillips, G., & Johnson, W. B. (2010). Effects of raw material and rotational speed on the cyclic fatigue of ProFile Vortex rotary instruments. *J Endod, 36*(7), 1205-1209.

Gernhardt, C. R. (2013). One Shape-a single file NiTi system for root canal instrumentation used in continuous rotation. *Endodontic Practice Today, 7*(3).

Glosson, C. R., Haller, R. H., Dove, S. B., & Carlos, E. (1995). A comparison of root canal preparations using Ni-Ti hand, Ni-Ti engine-driven, and K-Flex endodontic instruments. *J Endod, 21*(3), 146-151.

Haapasalo, M., & Shen, Y. (2013). Evolution of nickel–titanium instruments: from past to future. *Endodontic Topics, 29*(1), 3-17.

Hof, R., Perevalov, V., Eltanani, M., Zary, R., & Metzger, Z. (2010). The self-adjusting file (SAF). Part 2: mechanical analysis. *J Endod, 36*(4), 691-696.

Hou, X., Yahata, Y., Hayashi, Y., Ebihara, A., Hanawa, T., & Suda, H. (2011). Phase transformation behaviour and bending property of twisted nickel–titanium endodontic instruments. *Int Endod J, 44*(3), 253-258.

Hülsmann, M., Herbst, U., & Schäfers, F. (2003). Comparative study of root-canal preparation using Lightspeed and Quantec SC rotary NiTi instruments. *Int Endod J, 36*(11), 748-756.

Iacono, F., Pirani, C., Generali, L., Bolelli, G., Sassatelli, P., Lusvarghi, L., . . . Prati, C. (2017). Structural analysis of HyFlex EDM instruments. *Int Endod J, 50*(3), 303-313.

Iizuka, N., Takenaka, S., Shigetani, Y., & Okiji, T. (2008). Removal of resin-based root canal filling materials with K3 rotary instruments: relative efficacy for different combinations of filling materials. *Dental materials journal, 27*(1), 75-80.

Karataş, E., Arslan, H., Kırıcı, D., Alsancak, M., & Çapar, I. (2016). Quantitative evaluation of apically extruded debris with Twisted File Adaptive instruments in straight root canals: reciprocation with different angles, adaptive motion and continuous rotation. *Int Endod J, 49*(4), 382-385.

Karataş, E., Gündüz, H. A., Kırıcı, D. Ö., Arslan, H., Topçu, M. Ç., & Yeter, K. Y. (2015). Dentinal crack formation during root canal preparations by the twisted file adaptive, ProTaper Next, ProTaper Universal, and WaveOne instruments. *J Endod, 41*(2), 261-264.

Kramkowski, T. R., & Bahcall, J. (2009). An in vitro comparison of torsional stress and cyclic fatigue resistance of ProFile GT and ProFile GT Series X rotary nickel-titanium files. *J Endod, 35*(3), 404-407.

Melo, M., Pereira, E., Viana, A., Fonseca, A., Buono, V., & Bahia, M. (2008). Dimensional characterization and mechanical behaviour of K3 rotary instruments. *Int Endod J, 41*(4), 329-338.

Metzger Z, B. B., Goodis HE. (2011). Instruments, Materials, and Devices. In C. S. Hargreaves KM (Ed.), *Cohen's Pathways of The Pulp* (Vol. 10th ed., pp. 233-236). St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier.

Metzger, Z., Teperovich, E., Zary, R., Cohen, R., & Hof, R. (2010). The self-adjusting file (SAF). Part 1: respecting the root canal anatomy—a new concept of endodontic files and its implementation. *J Endod, 36*(4), 679-690.

Paqué, F., Musch, U., & Hülsmann, M. (2005). Comparison of root canal preparation using RaCe and ProTaper rotary Ni-Ti instruments. *Int Endod J, 38*(1), 8-16.

Pereira, E. S., Singh, R., Arias, A., & Peters, O. A. (2013). In vitro assessment of torque and force generated by novel ProTaper Next instruments during simulated canal preparation. *J Endod, 39*(12), 1615-1619.

Pérez-Higueras, J. J., Arias, A., & José, C. (2013). Cyclic fatigue resistance of K3, K3XF, and twisted file nickel-titanium files under continuous rotation or reciprocating motion. *J Endod, 39*(12), 1585-1588.

Peters, O. A., Arias, A., & Paqué, F. (2015). A micro–computed tomographic assessment of root canal preparation with a novel instrument, TRUShape, in mesial roots of mandibular molars. *J Endod, 41*(9), 1545-1550.

Pirani, C., Iacono, F., Generali, L., Sassatelli, P., Nucci, C., Lusvarghi, L., . . . Prati, C. (2016). HyFlex EDM: superficial features, metallurgical analysis and fatigue resistance of innovative electro discharge machined NiTi rotary instruments. *Int Endod J, 49*(5), 483-493.

Plotino, G., Grande, N., Testarelli, L., & Gambarini, G. (2012). Cyclic fatigue of Reciproc and WaveOne reciprocating instruments. *Int Endod J, 45*(7), 614-618.

Ray, J. J., Kirkpatrick, T. C., & Rutledge, R. E. (2007). Cyclic fatigue of EndoSequence and K3 rotary files in a dynamic model. *J Endod, 33*(12), 1469-1472.

Ruddle, C. J. (2001). The ProTaper advantage: Shaping the future of endodontics. *Dent Today*.

Shen, Y., Zhou, H.-m., Zheng, Y.-f., Campbell, L., Peng, B., & Haapasalo, M. (2011). Metallurgical characterization of controlled memory wire nickel-titanium rotary instruments. *J Endod, 37*(11), 1566-1571.

Silva, E. J. N. L., Vieira, V. T. L., Belladonna, F. G., de Siqueira Zuolo, A., dos Santos Antunes, H., Cavalcante, D. M., . . . De-Deus, G. (2018). Cyclic and torsional fatigue resistance of XP-endo Shaper and TRUShape instruments. *J Endod, 44*(1), 168-172.

Sonntag, D., Guntermann, A., Kim, S., & Stachniss, V. (2003). Root canal shaping with manual stainless steel files and rotary Ni-Ti files performed by students. *Int Endod J, 36*(4), 246-255.

Thompson, S. (2000). An overview of nickel–titanium alloys used in dentistry. *Int Endod J, 33*(4), 297-310.

Thompson, S., & Dummer, P. (1997). Shaping ability of ProFile. 04 Taper Series 29 rotary nickel-titanium instruments in simulated root canals. Part 1. *Int Endod J, 30*(1), 1-7.

Uygun, A., Kol, E., Topcu, M., Seckin, F., Ersoy, I., & Tanriver, M. (2016). Variations in cyclic fatigue resistance among ProTaper Gold, ProTaper Next and ProTaper Universal instruments at different levels. *Int Endod J, 49*(5), 494-499.

Uygun, A., Unal, M., Falakaloglu, S., & Guven, Y. (2020). Comparison of the cyclic fatigue resistance of hyflex EDM, vortex blue, protaper gold, and onecurve nickel–Titanium instruments. *Nigerian Journal of Clinical Practice, 23*(1), 41.

Uygun, A. D., Gündoğdu, E. C., Arslan, H., & Ersoy, İ. (2017). Efficacy of XP-endo finisher and TRUS hape 3D conforming file compared to conventional and ultrasonic irrigation in removing calcium hydroxide. *Australian Endodontic Journal, 43*(2), 89-93.

Van der Vyver, P., & Scianamblo, J. (2013). Clinical guidelines for the use of ProTaper next instruments: Part one. *Endod Pract, 16*, 33-40.

Walia, H., Brantley, W. A., & Gerstein, H. (1988). An initial investigation of the bending and torsional properties of Nitinol root canal files. *J Endod, 14*(7), 346-351.

Walsch, H. (2004). The hybrid concept of nickel–titanium rotary instrumentation. *Dental Clinics, 48*(1), 183-202.

West, J. (2006). Progressive taper technology: rationale and clinical technique for the new ProTaper universal system. *Dent Today, 25*(12), 64, 66-69.

Yared, G. (2008). Canal preparation using only one Ni-Ti rotary instrument: preliminary observations. *Int Endod J, 41*(4), 339-344.

Yared, G., Bou Dagher, F., Machtou, P., & Kulkarni, G. (2002). Influence of rotational speed, torque and operator proficiency on failure of Greater Taper files. *Int Endod J, 35*(1), 7-12.

Ye, J., & Gao, Y. (2012). Metallurgical characterization of M-Wire nickel-titanium shape memory alloy used for endodontic rotary instruments during low-cycle fatigue. *J Endod, 38*(1), 105-107.

Yun, H.-h., & Kim, S. K. (2003). A comparison of the shaping abilities of 4 nickel-titanium rotary instruments in simulated root canals. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 95*(2), 228-233.

Zinelis, S., Eliades, T., & Eliades, G. (2010). A metallurgical characterization

of ten endodontic Ni-Ti instruments: assessing the clinical relevance of shape memory and superelastic properties of Ni-Ti endodontic instruments. *Int Endod J, 43*(2), 125-134.

Bölüm 3

TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU FİZYOPATOLOJİSİ VE DENEYSEL ARAŞTIRMALARDA KULLANILAN HAYVAN MODELLERİ

Aslı AYKAÇ[1], Dilek ÖZBEYLİ[2]

1 Doç. Dr. , Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD, Biyoenformatik ve Hesapsal Biyoloji Araştırma Grubu DESAM, aykacasli@yahoo.com
2 Dr. Öğr. Üyesi , Marmara Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Patoloji Laboratuar Teknikleri Programı, dilekozbeyli@yahoo.com

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), aşırı-uyarılma (hipervizilans), rahatsız edici geri dönüşler (flashback) ve travmatik olayı hatırlatan olaylardan kaçınma ile karakterize kronik bir anksiyete bozukluğudur. TSSB, Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan DSM-V kılavuzuna göre savaş, şiddet, tecavüz veya doğal afet gibi travmatik olaylara bağlı gelişen zarar verici bir stresle ilişkili nöropsikiyatrik bozukluk olarak tanımlanır[1]. Son yıllarda artan toplumsal zorluklar TSSB'yi ilgi odağı haline getirmiştir[2]. Stresli veya travmatik bir olaya maruz kalan bireylerden bazılarında TSSB gelişir ve bu durum bize psikolojik dayanıklılık (resilience) açısından bireysel varyasyonun önemini göstermektedir. TSSB'de psikolojik davranışçı terapi ve antidepresan ilaçlar gibi mevcut tedaviler genellikle semptomları baskılayıcı geçici çözüm sağlar[3].

DSM-V'e göre gözden geçirilmiş teşhis kriterleri şunlardır: (1) Büyük bir travmatik olaya direkt olarak ya da in-direkt olarak maruz kalma söz konusu olmalı; (2) Zorla zihne giren düşünceler mevcut olmalı; (3) Kişiler artan kaçınma davranışı göstermeli; (4) Bilişsel ve duygu durumda olumsuz değişiklikler olmalı; (5) Uyarılma ve re-aktivitede değişiklikler olmalı; (6) Semptomların süresi bir aydan uzun olmalı; (7) Semptomlar bireyin işlevselliğini önemli ölçüde etkilemeli; (8) Semptomlara neden olabilecek ilaç ve madde kullanımı ve diğer hastalıklar dışlanmalıdır[2].

TSSB'de Fizyopatoloji

Beyin strese verilen yanıtın kilit organıdır, beyin neyin tehdit edici olduğunu algılar, adaptif veya zarar verici fizyolojik ve davranışsal tepkileri belirler. Diğer yandan streste beyin ile kardiyovasküler, bağışıklık ve diğer sistemler arasında nöral ve endokrin mekanizma yoluyla iki yönlü iletişim söz konusudur[4]. Pre-klinik çalışmalar sempatik-adrenal-medüller ve hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin stres, kaygı veya korkuya adaptif yanıtları oluşturmada kritik olduğunu göstermiştir[5]. TSSB'de bulunan çok çeşitli semptomlara rağmen, esasen önemli değişiklikler beyinde meydana gelir. TSSB'nin fizyopatolojisi net olarak anlaşılmamıştır[3]. Genel olarak TSSB'de beyinde yapısal, nörokimyasal ve fonksiyonel düzeylerde değişiklikler meydana gelmektedir. Nörogörüntüleme çalışmalarıyla TSSB patofizyolojisinde yer alan üç beyin bölgesinin; amigdala (Amg), medial prefrontal korteks (mPFC) ve hipokampus (HPC) olduğu saptanmıştır[6]. TSSB hastalarının HPC ve bilateral ön singulat korteks (ACC) hacimlerinde azalmalar olurken Amg hacminde anlamlı bir fark olmadığını bildirilmiştir[7]. Bu sonuçlara dayanarak, ACC'deki hacim azalmasının TSSB' de ortaya çıkan dikkat ve duygu modülasyon açıklarının altında yatan neden olduğu ileri sürülmektedir. Bir başka manyetik rezonans görüntüleme (MRI) görüntüleme çalışmasında, HPC'nin cornu ammonis 3 ve dentat girus alanlarında hacimsel azalmalar olduğu belirtilmiştir[8]. Ayrıca HPC'de

azalmış hacime, nöronal ve fonksiyonel bütünlükte azalma da eşlik eder[6,9]. Öte yandan HPC'deki anlamlı atrofinin aksine, Amg'da TSSB ile dendritik dallanma ve dikensi yoğunlukların arttığı bildirilmiştir[10].

Amg, tehdide bağlı uyaranların değerlendirilmesinde ve korku koşullandırması (fear-conditioning) sürecinde aktif bölgedir. TSSB'li bireyler çevredeki potansiyel tehditler konusunda aşırı uyarılabilir ve aşırı tepkiseldir. Gerçekten de fMRI çalışmaları TSSB'de Amg'deki aşırı duyarlılık için kanıtlar sağlamıştır ve TSSB'deki semptomların şiddeti ile Amg aktivasyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bunun tersine, mPFC'te ise hacimsel azalma ve fonksiyonel duyarlılıkta azalma olduğu gözlenmiştir[6]. Ayrıca Amg/mPFC etkileşimleri de TSSB fizyopatolojisinde rol oynar[11]. fMRI çalışmalarında mPFC'teki bölgesel serebral kan akışı değişikliklerinin bilateral Amg'daki kan akımı değişiklikleri ile ilişkili olduğu rapor edilmesine rağmen bu ilişkinin yönü hakkında çalışmalar arasında farklılıklar görülmektedir. Bu farkın olası bir açıklaması, katılımcıların TSSB sürelerinde olabilir; TSSB süresi uzun olan kişilerde Amg ve mPFC arasında ters bir ilişki bildirilirken, süre kısa ise pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir.

TSSB, özellikle HPA aksındaki düzensizliklerle de ilişkilidir. HPA ekseni, vücutta dolaşan kortizol seviyesini belirleyen üç organlı (Hipotalamus, Hipofiz, Adrenal) hormonal kaskadı ve negatif feedback döngüsünü ifade eder[12]. TSSB'si olan çocukların kortizol seviyelerinde travma sonrası artış tespit edilmiştir[13]. Diğer taraftan bozulmuş sirkadiyen kortizol salınımları da TSSB'de yaygın olarak görülmekte olup bozulmuş salınımların azalmış genel kortizol sekresyonu[14] ve hipokampal hacim kayıpları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir[15] çünkü düzgün işleyen bir sirkadiyen kortizol döngüsü düzgün sinaptik formasyon ve aksonal budanma için gereklidir[16]. Travmadan sonra yetersiz veya aşırı HPA aksı aktivasyonu TSSB kaynaklı olabileceği gibi organizmanın TSSB gelişimine karşı bir biyolojik zayıflığı da olabilir. Bu son olasılık durumunda, HPA aksındaki işlevsel bozulma TSSB varlığı için bir biyobelirteç görevi görebilir, ancak HPA ekseninin tedavide doğrudan hedeflenmesinin büyük olasılıkla bozukluğu etkilemeyeceği düşünülmektedir[12].

Nörotransmitter sistem fonksiyonları da TSSB esnasında değişmektedir. TSSB hastalarında artmış dopamin taşıyıcı yoğunluğu görülür[17]. Ciddi bir travmaya maruz kalmanın serotonin taşıyıcısına bağlı polimorfik genotip ile bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir[18]. Ayrıca, TSSB hastalarının gama-aminobütirik asit (GABA) düzeyleri TSSB hastalarının sağ ön insulasında önemli ölçüde azalmış ve bu durum sürekli kaygı artışı ile ilişkilendirilmektedir[19]. Glutamik asit dekarboksilaz bellek konsolidasyonunda yer alır ve sonuç olarak GABA üretimi için gerekli bir enzim olarak korku belleği gelişimi için önemlidir[20]. Adrenerjik reseptörler'in (AR) stres yanıtında

önemli bir rol oynadığı öngörüsü AR'leri ilaç gelişimi için popüler hedefler haline getirmektedir[21]. Örneğin prazosinin, ARα-2'yı bloke ederek, TSSB hastalarında PFC fonksiyonlarını iyileştirdiği ileri sürülmüştür[22]. Benzer şekilde, α-2 adrenerjik agonist guanfasinin çocuklarda ve ergenlerde TSSB semptomlarını önemli ölçüde hafiflettiği gösterilmiştir[23]. Başka bir α-2 adrenerjik agonisti olan Yohimbine, klinik çalışmalarda maruziyet terapisinde başarıyla kullanılmaktadır ancak bununla birlikte, TSSB'de nörotransmitterlerin rolü hakkında henüz net bir fikir birliğine varılamamıştır[24].

Normalde çevresel sinyallere yanıt olarak veya içsel faktörler tarafından aktive edilen ve hatalı hücreleri düzenli ve temiz bir şekilde yok etmek için tasarlanmış apoptoz mekanizması da TSSB fizyopatolojisinde rol alır[24]. Araştırmalar, TSSB'de Tek Seferlik Uzatılmış Stres (Single Prolonged Stress-SPS) modelinde HPC, Amg ve mPFC dahil olmak üzere duygu ve biliş ile yakından ilişkili beyin bölgelerinde anormal apoptoz olduğunu göstermiştir[25]. Spektral görüntülemenin kullanıldığı bir SPS modelinde HPC ve Amg aktivitesinde değişiklikler bildirilmiştir[26]. SPS morfolojisi elektron mikroskobu ile değerlendirildiğinde HPC[27], Amg[26], PFC[28,29] bölgelerinde hücre büzülmesi, kromatin yoğunlaşması, nükleer piknoz, düzensiz çekirdek ve çekirdek zarında çentiklenme gibi apoptotik bulgular gözlenmiştir. Yırtıcı Kokusuna Maruz Kalma (Predator Scent Test-PSS) modelinin kullanıldığı araştırmada, HPC, Amg ve FC bölgelerinde pro-apoptotik proteinler kaspaz-3 ve -9'un ekspresyonunun arttığı anti-apoptotik protein bcl-2 ve pro-apoptotik protein bax ekspresyon oranının azaldığı gösterilmiştir[30,31]. Amg'deki GABAerjik internöronlar beyindeki inhibitör yolak için önemlidir. Amg hem glutamaterjik hemde GABAerjik internöronları içerir[32]. Amg'da azalan GABAerjik aktivite artmış anksiyete ve emosyonel düzensizliğe neden olabilir[33,34]. Korku koşullanmasının, bazolateral Amg GABA sentezleyici enzim GAD67'nin mRNA düzeyini azaltarak GABA düzeyini düşürdüğü ve bunun korku cevabını arttırdığı rapor edilmiştir[33]. Amg'daki inhibitör GABAerjik nöronların apoptozu TSSB'de gözlenen Amg'daki aşırı duyarlılığı açıklayan faktörlerden biri olabilir[31].

Yıllar içinde yapılan çalışmalarla TSSB için oldukça geniş bir risk faktörü listesi bildirilmiş olup birçoğu genetik risk faktörleri kategorisine girmektedir. Son zamanlarda epigenetik faktörler de tespit edilmiştir. Özetle, stres temelli bozukluklar beyinde birçok farklı mekanizmayı etkiler ve yeni olası mekanizmaların TSSB risk ve tedavisi üzerindeki etkisi belirlendiğinde bozukluk hakkında daha fazla bilgi edinilebilecektir. Bu nedenle, hastalığın işleyişinin ve ciddiyetinin değerlendirilebildiği ve yeni farmasötik tedavi hedeflerini sağlayacak giderek gelişen modellere ihtiyaç vardır.

Deneysel TSSB Modelleri

İnsan hastalıklarını araştırmak için insan hastaları kullanmak etkili bir yöntemdir. Ancak insanlarda TSSB oluşması tesadüfi olduğundan, gerçek zamanlı olarak nadiren gözlenir. Ayrıca travmanın doğası oldukça değişkendir[3]. Örneğin, şiddet suçları, tecavüz, savaş gibi felaketler doğal afetlerden daha yüksek bir TSSB insidansına yol açar[35]. Ek olarak, sağlıklı gönüllülerde TSSB'yi indüklemek de etik olarak uygun değildir. Tüm bu nedenlerden TSSB çalışmalarında hayvan modelleri çalışma grupları tarafından kabul görmekte ve kullanılmaktadır.

TSSB genellikle sıçan veya fare gibi çeşitli hayvanlarda farklı protokollerle modellenebilir. Hayvan modellerinde, stresin; tip, zamanlama ve yoğunluk gibi tüm özellikleri değiştirilebilir. Bununla birlikte, hayvan modellerinin kullanılabilmesi için önce modelin geçerliliği (validitesi) hakkında ikna edici kanıtlar var olmalıdır[3]. TSSB için valide modellerin sayısı çok fazla değildir ve validasyonları hakkında tartışmalar vardır. Genel olarak, hayvan modellerinin geçerliliği, aşağıdaki kriterlerin bir kombinasyonu kullanılarak değerlendirilir;

i. Yüzeysel geçerlilik (Face validity): Bir testin, araştırılan yapıyı-kavramı görünüşte ölçüyor gibi görünmesidir. Ancak bu durum öznel bir izlenim olduğundan yanıltıcı olabilir. Bazı gözlemlenebilir olaylarda yüzeysel geçerlilik, görece yeterli bir geçerlilik ölçütü olabilir. Örneğin: yüzeysel geçerliliği yüksek bir model hastalığın insanda gözlenen semptomlarını yeniden üretebilmelidir.

ii. Yapısal geçerlilik (Construct validity): Bir testin veya ölçme işleminin teorik bir kavramı ölçüp ölçmediğidir. Örneğin: yükseltilmiş artı labirent (Elevated Plus Maze-EPM) testi anksiyeteyi ölçüyor mu?

iii. Tahmin (yordama) geçerliliği (Predictive validity): Bu geçerlilik tipi bir tahmine dayanır. Bir modelin insanlarda hastalığın şu anda bilinmeyen yönlerini tahmin etmek için ne kadar iyi olduğunun ölçüsü olarak da tanımlanabilir. Tahmin geçerliliği yüksek bir modelde insanda gözlenen hastalık için etkili olan tedavi yöntemleri hayvanlarda görülen hastalık belirtilerini de tersine çevirmelidir.

iv. Ayırt edici geçerlilik (Discriminant validity): Geliştirilen ölçme aracından çıkacak sonuçlara yönelik hipotezler geliştirilir ve bu hipotezler test edilir. Örneğin: model TSSB olan ve olmayanlar arasında EPM kullanarak ayrım yapabiliyor mu?

v. Mekanistik geçerlilik (Mechanistic validity): Mekanik geçerlilik, hastalığın altta yatan bilişsel veya biyolojik mekanizmaların (Örn: HPA aksı gibi) düzenlemesinin (işlev bozukluğu gibi) hem insanlarda hem de hayvanlarda aynı olduğu gerçeğine karşılık gelir[36].

TSSB Modellerinin Geçerlilikleri

TSSB insan vücudunun tartışmasız en karmaşık kısmı olan beyin kaynaklı olması, fizyopatolojisindeki çeşitlilik hastalığı hayvan modellerinde yeniden yaratmayı oldukça zorlaştırır. Bu nedenle araştırmacılar belli semptom grupları üzerine odaklanırlar. TSSB'de modellerin fenomenolojik benzerlik ve TSSB semptomlarının kritik yönlerine sahip olması (yüzeysel geçerlilik), nedensellik veya teorik olarak açıklayıcı bir temeli olması (yapısal geçerlilik) ve insanlarda uygulanan tedaviye benzer bir tedaviye yanıt göstermesi (tahmin geçerliliği) beklenmektedir. Ayırt edici geçerlilikte TSSB ile ilişkili semptomların birçoğu depresyon gibi diğer psikiyatrik bozukluklarda da ortaya çıktığından verilerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir[3].

İnsanların travmaya verdiği tepki büyük ölçüde çeşitli risk faktörlerine ve kişiye bağlı olduğundan, yalnızca maruz kalmaya çok fazla odaklanan modeller, bozukluğun önemli bir bölümünü gözden kaçırmaya eğilimlidir. İyi modeller, sadece verilen stresin gücüne bağlı değil, aynı zamanda tepki olarak benzer bir değişimi öngörebilmelidir. Yüzeysel geçerlilik genellikle çeşitli klasik davranış deneyleri kullanılarak test edilmektedir. Bunlar, esas olarak kaygı değerlendirmesinde artı labirent, açık alan (open field-OF) ve irkilme tepkisi testlerini içerir. Tahmin ve yapısal geçerlilikler genellikle hormon veya ilaç tepkileri, (endokrin) stres yanıtı, nörolojik değişiklikler ve komorbidite ölçümleri ile değerlendirilmektedir[37]. Sınırlı zihinsel kapasiteye sahip küçük hayvanlarda bir insan psikiyatrik bozukluğunun tüm özelliklerini yeniden oluşturmak neredeyse imkânsız olsa da kilit özelliklerin çoğaltılmasında çok sayıda model başarılı olmuştur.

1993 yılında farklı stres faktörlerini karşılaştırmak için bir liste hazırlayan Yehuda ve Antelman'a kadar, stres modelleri ile TSSB'yi değerlendirmek için sistematik bir yaklaşım bulunmuyordu. Yehuda ve Antelman (1993), TSSB' ye geçişi anlamak için önerilen hayvan stres modellerinin sağlaması gereken beş merkezi kriter belirlemiştir[38] (Tablo 1). (1) Çok kısa stres faktörleri bile TSSB'nin biyolojik veya davranışsal semptomlarını indüklemeli; (2) Stresör, doza bağlı bir şekilde semptom üretebilmeli; (3) Üretilen biyolojik değişiklikler zaman içinde devam etmeli veya daha belirgin hale gelmeli; (4) Değişiklikler, biyo-davranışsal değişikliklerin çift yönlü ifadesi için potansiyele sahip olmalı; ve (5) Yanıttaki bireyler arası değişkenlik, deneyim ve/veya genetiğin fonksiyonu olarak mevcut olmalıdır. Bu liste başlangıçta TSSB araştırmalarında kullanılmak üzere stres modellerini değerlendirmek için oluşturulmuş olsa da artık TSSB'nin belirli yönlerini çoğaltmak için mevcut modellerin karşılaştırılmasında da eşit derecede yararlı olmaktadır[3].

Bireylerin sadece bazılarında çeşitli tipte stres faktörlerine yanıt ola-

rak gelişen TSSB'yi bütünüyle modellemek zordur, ancak araştırmacılar, TSSB fenotipinin davranışsal ve biyolojik özelliklerinden kaçınma ve kaygı benzeri davranışları, gelişmiş korku yanıtlarını ve beyin veya HPA stres tepkilerindeki değişikliklerini modelleyebilmektedir[39-47].

Hayvan modellerinde kullanılan stresörler

Mevcut hayvan modelleri TSSB benzeri semptomları indüklemek için üç farklı kategoride; fiziksel, sosyal ve psikolojik stres faktörlerini kullanır ve bu stres faktörleri tüm modellerde ortak ya da farklılaşan nöroadaptasyon paternlerini ortaya çıkarabilir[48].

I. Fiziksel stres faktörleri ve ilgili modeller

Fiziksel stres uygulamaları, tek başına ya da kombine şekilde farklı stres derecelerini taklit etmek ve strese karşı oluşan davranışsal tepkileri değerlendirmek için kullanılır.

A. Ayak şoku (Foot shock- FS) ve Korku koşullanması (Fear conditioning): Bu model metal ızgaralı bir zeminden hayvanın ayağına uygulanan şokun kullanıldığı bir fiziksel stres modelidir[49]. Hayvan bir ızgaralı metal zemine yerleştirilir ve değişken yoğunluk ve süreye sahip bir dizi elektrik şokuna maruz bırakılır. Toplam 10-15dk'lık kısa süreli şok periyotlarında hayvanın ayağına 0,1-0,25mA şiddetindeki akım 1-6 saniye arasında değişen sürelerde uygulanabilir[50,51]. FS üç haftaya kadar devam eden ve hatta zamanla yoğunlaşabilen uzun süreli davranışsal ve fizyolojik etkiler ortaya çıkarır[50]. FS modeli, kaçınma ve kaygı davranışı[51], aşırı uyarılma, saldırganlık ve flasback[52], uyku düzeninde bozulma da[53] dahil olmak üzere TSSB'nin bazı ana semptomlarını yeniden üretebilir. Tekrarlanan FS testine maruz kalan hayvanlar, EPM testi ile değerlendirildiğinde artan anksiyete benzeri davranışlar üretirler. Bazı çalışmalar klasik korku koşullandırma prosedürüne göre genellikle elektriksel uyarıcıyı zararlı olmayan faktörlerle (durumsal bir hatırlatma-stiuational reminder-SR) birleştirmiştir. Şokla birlikte verilen işitsel uyarılar şok sonrası hayvanların korkuyu hatırlamasında kullanılmaktadır. SR'ye maruz kalan hayvanların (herhangi bir stresör olmamasına rağmen) gösterdikleri davranışsal tepkiler arasında düzeneğin arka duvarına yakın durma, solunum hızında artma, donakalma (freezing) gibi davranışsal belirtilerin yanı sıra kan basıncında, kalp hızında ve hematokrit sayısında artış gibi fiziksel belirtiler de gözlenir[52,54]. Korku koşullanması cevabın oluşması ve ifadesinde rol alan hücresel ve moleküler mekanizmalar memeliler arasında korunmuştur[55,56] ve bu durum korku koşullanmasının mekanistik validitesini gösterir[54]. Korku koşullanması modelinde yapılan farmakolojik çalışmalarda Fluoksetin ve Paroksetin gibi antidepresanların kemirgenlerde stres semptomlarının iyileştirdiğini gösterilmesi[57,58] bu modelin tahmin geçerliliğini gösterirken, uyku

bozuklukları, bilişsel bozukluklar ve kaçınma davranışı görülmesi de modelin yüzeysel geçerliliğine işaret eder[54].

B. Stresle güçlendirilmiş öğrenilmiş korku (Stress-enhanced fear learning -SELF): Rau ve Fanselow vd., TSSB'de travmatik bir olayı taklit etmek için ayak şoku kullanan SEFL modelini geliştirmiştir[59]. Kemirgenlerin şok iletimini bir ipucu ile ilişkilendirmek üzere eğitildiği Pavlovian korku koşullanma modellerinin aksine, SEFL modelinde hayvanlar ya bir şoka maruz kalmaz ya da bir seansta 15 kez öngörülemeyen ayak şokuna (1mA, 1s) maruz kalır (Bağlam A-Contex A). 24 saat sonra ışık, ses ve koku bakımından farklı yeni bir ortamda (Bağlam B) tek bir ayak şokuna maruz kalırlar (60). 3. günde hayvanların korku hafızasını (fear memory) değerlendirmek için şok vermeden bağlam B'ye tekrar maruz bırakılır. Kemirgenlerde öğrenilmiş korkunun bir ölçüsü olan donakalma davranışı, 2. gün bağlam B›deki tek şoktan önce ve 3. gün bağlama yeniden maruz kalma sırasında ölçülür. Araştırmacılar, birkaç ayak şokuna maruz kalmanın sonraki korku tepkilerini arttırdığını ve bu etkilerin üç aya kadar devam ettiğini bildirmiştir[59]. SEFL modeline tabi tutulan kemirgenlerde, hipervijilans, uykusuzluk, bozulmuş dikkat ve risk değerlendirmesi ve azalmış kortikosteron seviyeleri gibi TSSB benzeri semptomlar görülmektedir[49]. Ayrıca, hayvanlar SELF'de, FS ve OF testlerinde azalmış araştırmacı davranış, diğer akut streslere karşı artmış korku cevabı, artmış Pavlovian korku koşullanması ve artmış madde arayışı gösterirler[61,62]. Bu model, travmatik olaylara önceden maruz kalmanın kemirgenlerde öğrenilmiş korkuya nasıl aracılık ettiğini incelemede yararlı bir modeldir[54]. Modelin basit ve iyi tanımlanmış bir dizi davranış prosedürü kullanarak stresin etkilerini stresle direkt ilişkili olan ya da olmayan semptomlar üzerinden değerlendirmeyi sağlaması, TSSB için popüler bir kemirgen modeli olmasını sağlamıştır[60,63].

C. Sualtı travması (Underwater trauma-UT): Tek başına kullanıldığında, zorlu yüzme testi yaygın olarak kabul edilen bir depresyon modelidir. UT testi zorlu yüzme testi ile karıştırılmamalı, UT travmatik stres modeli olarak kullanılmaktadır. Modelde hayvanı bir sıvı kabına yerleştirmeyi, nazikçe batırmadan önce 30s serbest yüzmesine izin vermeyi ve hayvan düzenekten çıkarılmadan önce yüzeyin altında tamamen mücadele etmesi sağlanır[2,64]. Bu prosedürün, sıçanların anksiyete benzeri davranışta belirgin artışa (64), Amg ve HPC'da bellekle ilgili çeşitli değişikliklere neden olduğu bildirilmektedir[65].

D. Tekli uzatılmış stres (Single prolonged stress-SPS): TSSB'nin yaygın olarak kullanılan bir başka fiziksel stres içeren modeli, Liberzon vd., tarafından tanımlanan SPS modelidir[46]. SPS modeli esasen sıçan tabanlıdır ve bir travmatik deneyimden kaynaklanan TSSB gelişimi etrafında kurgulanmıştır. Modelde, sıçanlar değişen stres faktörlerine maruz kal-

maktadır. Standart SPS protokolünde, hayvan 2 saniye boyunca kısıtlama kafesinde tutulur, ardından 20dk'lık zorla yüzmeye tabii tutulur ve 15dk sonra bilinç kaybı olana kadar dietil etere maruz bırakılır[66]. Bu model için kritik olan, hayvanların rahatsız edilmeden maruz bırakıldığı stresörü takip eden 7 günlük süredir. Bu kuluçka döneminin TSSB benzeri semptomların gelişimi için gerekli olduğu düşünülmektedir[39]. Liberzon vd., SPS modelini kullanarak, kortizol uygulamasını takiben baskılanmış adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyeleri ile gösterilen HPA negatif geri beslemesinde artış olduğunu keşfettiler. TSSB'nin SPS modelindeki artmış HPA negatif geri beslemenin nedeni, HPA aksının negatif geri besleme düzenlemesinin temel bölgesi olan HPC'de glukokortikoid reseptörlerinin up-regülasyonuna bağlanmıştır[67]. İlginç bir şekilde, bu etki stres sonrası 7. günde meydana gelirken, 1 günlük zaman diliminde bu etki görülmemiştir. Gelişmiş HPA negatif geri beslemesine ek olarak SPS paradigması, TSSB ile ilişkili hipervijilans ve artan dona kalma süresi de dahil olmak üzere başka semptomlar da üretmektedir[68,69]. Ayrıca, SPS, EPM'de ölçülebilen anksiyete benzeri davranışları artırmaktadır[69]. SPS modelinde deney hayvanları, TSSB'de azalmış hipokampal fonksiyonla ilişkili azalmış hipokampal sinaptik plastisite ve aynı zamanda DSM-V kriterlerinden biri olarak TSSB'nin önemli bir özelliği olduğu düşünülen psikolojik aşırı uyarılmayı (hiperarousal) işaret eden artmış akustik irkilme davranışları sergilerler[68,70]. Koşullanmış korku yanıtlarında gözlenen azalmanın HPC ve PFC'de glukokortikoid reseptörlerinin artan ekspresyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur[46]. Bu bulguların tamamına bakıldığında SPS modelinin, aşırı HPA negatif geri beslemesi, artmış anksiyete, aşırı uyarılma ve artmış korku dahil olmak üzere TSSB'nin karakteristiği olan birkaç semptomu üretebildiği görülmektedir.

E. Kısıtlama stresi (Restraint stres/Immobilisation stress-RS): Kısıtlama stresi SPS prosedürünün bir parçası olarak sıklıkla kullanılabildiği gibi TSSB benzeri kaygı oluşturmak için tek başına da kullanılmaktadır. RS'de, hayvanı plastik tutma tüpleri kullanarak kısıtlamak veya dört uzvu ve başını bir tahtaya yüzüstü yatar pozisyonda hareketsiz hale getirmek gibi yöntemler kullanılır[72,73]. Hayvanlar 15dk-2sa arası tek seanslara, subkronik seanslara (günde 1saat; 3gün) veya kronik RS'ye (günde1 saat; 40 gün) tabi tutulur[39,72]. Daha sonra immobilite sıklıkla zamana bağlı duyarlılık veya stres-dinlenme modelini takiben zorunlu yüzme testi kullanılarak değerlendirilir. Akut ve kronik kısıtlama her ikisi de anlamlı şekilde artmış anksiyete benzeri davranış ve nosisepsiyon oluşturur[72] ancak kronik kısıtlama stresinin etkileri α-2A adrenoseptörlerini guanfasin ile uyarmak suretiyle korunabilmektedir. Bu modeli kullanan çalışmalarda, TSSB'de gözlemlenene benzer şekilde artmış negatif HPA geribildirimi gösterilmiştir[71], ancak davranışsal semptomları araştıran sınırlı sayıda ça-

lışma mevcut olup bu çalışmalarda modelin stres reaktivitesindeki bireysel farklılıkları incelenmemiştir.

II. Sosyal stres faktörleri

Doğrudan stresli uyarıcılar yerine, sosyal stres faktörleri ile de hayvanların doğal sosyal davranışlarından yararlanmak da mümkündür. İnsanlarda tecavüz ve çocukluk istismarı gibi sosyal deneyimlere yanıt olarak TSSB geliştirdiği bilindiği için, bu durumun diğer türler için de geçerli olduğunu düşünmek mantıklıdır. Sosyal stres faktörlerini kullanan TSSB'nin hayvan modelleri, bunları genellikle yırtıcı hayvan kokusuna maruz kalma (bir sonraki bölümde açıklanmaktadır) gibi TSSB'nin diğer psikolojik modelleriyle birlikte kullanılmaktadır.

A. Barınma değişkenliği (Housing instability-HI): Barınma değişkenliği modeli, her kafes değişikliğinde farklı kafeslerden rastgele hayvanların eşleştirilmesinden oluşur[74]. Bu model TSSB hastalarının HI' den etkilendiği düşünüldüğünde mantıklıdır[75,76]. Bu modele tabi tutulan hayvanlar genellikle önce bir kediye maruz bırakılır takiben yırtıcı temelli psikososyal stres (PPS) modeli uygulanır. Farklı prosedür kombinasyonlarından sonra hayvanlar yeni ortamlarında bozulmuş alışma davranışları sergilemektedirler[77]. Hayvanlarda artmış kortikosteron supresyonu ve düşük bazal kortikosteron düzeyi (deksametazon supresyon testi ile değerlendirilir) HPA disfonksiyonuna işaret ederken, artmış strese bağlı donma süresinde artış ve EPM'de anksiyete artış gözlenir[74].

B. Sosyal izolasyon (SI): HI modelinde yapılan rastgele kafes değişikliği gibi, TSSB benzeri semptomları sosyal izolasyon kullanılarak oluşturmak da mümkündür. Yetişkin farelerde en az 1gün izolasyon, ayak şoku benzeri korku koşullandırması sırasında gözlenenden daha fazla bağlamsal donmaya ve korkunun sönümlenmesinde bozulmaya yol açar[78] ve artmış anksiyete ve HPA değişiklikleri gözlenir[79].

C. Erken yaşam stresi (Early Life Stres-ELS): Erken hayat evresinde karşılaşılan stresler yetişkinlikte TSSB gelişimine katkıda bulunan bir faktör olarak tanımlanmıştır (80). Çocukken travmaya maruz kalmanın olayı takiben TSSB benzeri semptomları artırabileceği, ancak bir yetişkin olunduğunda da TSSB benzeri semptomların gelişimini ve karmaşıklığını etkileyebileceği bildirilmiştir. Maternal ayrılma (MA), doğum sonrası 2-9. günlerde yavruları annelerinden 1-3 saat boyunca ayırarak çocukluk travmasını taklit eden ve yaygın olarak kullanılan bir sosyal izolasyon modelidir. Sıçanların maternal izolasyonu yoluyla sosyal stresin başlatılması, yetişkin hayvanlar üzerindeki SI modeli ile benzer sonuçlar doğurmaktadır (69). Bu modeli kullanan çalışmalar, anksiyete benzeri davranışlarda, akustik irkilme tepkilerinde ve HPA tepkilerinde cinsiyete bağlı çok sayıda değişiklik bildirmiştir[81]. Hem erkekler hem de kadın yetişkinler artan kay-

gı benzeri davranışlar sergiler; ancak aşırı uyarılmayla ilgili çalışmalar, muhtemelen uyarılmayı test etmek için farklı yolların kullanılması nedeniyle cinsiyetler arasında çelişkili kanıtlar barındırmaktadır[81,82]. Etkilenen hayvanlar yetişkin olduktan sonra ELS'yi diğer stres modelleri izlediğinde, stres tepkisi artar. MA yoluyla ELS sonrası SPS, bağlamsal donma ve kaygı benzeri davranışlarda artışa neden olmaktadır[69]. MA ayrıca HPA ekseninde uzun süreli değişiklikler üretir. Anneden ayrıldıktan 24s sonra, yavrular medyan seçkinlikte artmış kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF) seviyeleri gösterir. Tüm bu veriler, maternal ayrılmanın TSSB benzeri davranışlarda ve HPA disfonksiyonunda uzun süreli değişiklikler ürettiğini düşündürmektedir, ancak sonuçlar her zaman tutarlı değildir.

D. Sosyal yenilgi (Social defeat-SD): SD modeli genellikle TSSB'yi tanımlayan anksiyete benzeri davranışları ve kaçınma semptomlarını indüklemek için kullanılmaktadır. Bu modelde, denekler tek bir saldırgan hayvana maruz kalmaktadır ve bu hayvan tarafından baskı altına alınmaktadırlar[83,84]. Fareler (C57BL / 6), 1 veya 5 gün boyunca tek bir saldırgan fareye maruz bırakılır[84]. Baskılanan hayvanlar duyarlı veya dirençli olarak kategorize edilebilir. SD'ye maruz kalan hem duyarlı hem de dirençli hayvanlar, EPM'de ölçülen anksiyete benzeri davranışlarda artış gösterir; bununla birlikte, sadece duyarlı hayvanlar stres sonrası 11. ve 39. günlerde kaçınma davranışlarında artış gösterir. Duyarlı hayvanlar künt kortikosteron seviyeleri gösterirken, dirençli hayvanlar stres sonrası 39. günde kortikosteron seviyelerini arttırmıştır[85]. Bu veriler modelin TSSB'nin karakteristik ve nörobiyolojik mekanizmalarını incelemek için yararlı bir model olduğunu göstermektedir. Oluşan davranışsal değişikliklerin stresin yoğunluğuna bağlı olup olmadığı şu anda tam olarak bilinmemektedir ve daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

III. Psikolojik stres faktörleri

Hem fiziksel hem de sosyal stres faktörleri TSSB' de gözlenen davranışsal ve nöroendokrin değişiklikler üretse de ilgili modellerin çoğu, insanların travmaya karşı farklı yanıtlar gösterdiklerini, bazı bireylerin TSSB'ye duyarlı bazılarının dirençli olduğunu dikkate almamaktadır. Doğal yırtıcılara karşı hayvanlarda içgüdüsel yanıtlar ortaya çıkartan psikolojik stres TSSB gelişimine duyarlı olanlarla, dirençli olanlar arasındaki farkı daha başarılı bir şekilde ortaya çıkarır[3,49].

A. Psikososyal stres (predator-based Psychosocial stress -PPS): Bu model, TSSB için çoklu risk faktörlerinin etkileşimine bağlı olarak sinerjistik bir etkinin geliştiği hipotezine dayanır. Farklı zamanlarda uygulanan; yırtıcı stresörüne maruz bırakma, rastgele kafes değişimi ve immobilizasyon stresi uygulanma prosedürlerini içerir[47,74]. Bu model, artmış anksiyete, bozulmuş biliş, kardiyovasküler reaktivite ve artmış irkilme yanıtı ile yo-

himbin uygulamasına verilen abartılı cevap gibi insanda gözlenen TSSB belirtilerine benzer yanıtlara neden olur[74]. PPS modelinde gözlenen beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) genindeki hipokampal selektif metilasyon, travmatik beyin bölgelerinde travmatik stresin epigenetik değişikliklere neden olduğu teorisini desteklemektedir. Bu modelle aynı zamanda insanda gözlenen benzer şekilde azalmış bazal glukokortikoid düzeyleri ve deksametazon uygulamasını takiben artmış glukokortikoid baskılanması da gözlenir[47]. PPS modeli yeni ilaçların araştırılması için de kullanılabilir[86].

B. Yırtıcı koku stresi (Predator Scent Test-PSS): PSS, yaygın olarak kullanılan psikolojik bir stres etkenidir. Caroline ve Robert Blanchard'ın öncü araştırmaları sıçanların bir yırtıcıya karşı doğuştan gelen güçlü bir korku duyduğu gösterdi[87]. Literatürde diğer yırtıcı kokularından ve idrarından izole edilmiş sentetik bir bileşik olan trimetiltiyazolin (TMT)'in canlı hayvan yerine kullanıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır[88]. PSS, insanların travmaya yanıt verirken gösterdiği varyasyonu yeniden oluşturmak için, hayvanları doğal yırtıcılarından birisinin kokusuyla karşılaştırarak stres oluşturan bir modeldir. Önceden bahsedilen PPS'den daha pratiktir, çünkü gerçek yırtıcıya maruz kalma ihtiyacını ortadan kaldırır ve bunun yerine idrar ve feçes gibi fonksiyonel ipuçlarını kullanır. Örneğin, fareler ve sıçanlar kirletilmiş kedi kumu ile 10 dk süreyle temas ettirilir, kontrol grubu ise sadece temiz kedi kumuna maruz bırakılır. EPM, OF test düzenekleri ile hayvanların davranış parametreleri değerlendirileceği son günde ise hem stres grupları hem de kontrol grupları 10dk boyunca tek tek temiz kedi kumuna maruz bırakılarak, travmayı çağrıştıran durum oluşturulur[89]. İnsanların kalıcı psikolojik travmaya yatkın olanları gibi PSS modeli ile sıçanlarda travmaya hassasiyet grupları oluşturulabilir. EPM, ve benzeri testler ile, maruz kalan hayvanların sadece %25'inin TSSB benzeri davranış değişiklikleri geliştirdiği, %25'inin minimal yanıt verdiği ve %50'sinin ara dönemde olduğu saptanmıştır[10]. PSS modeli kullanılarak bulunan sonuçlar, insan TSSB'sinde de görülen bir genotip bağımlılığını göstermektedir[90]. Sıçanların Amg ve HPC sito-mimari değişikliklerin katılımı, PSS sonrası davranışsal bozulma üzerinde de gösterilmiştir[10]. PSS modeli kullanılarak genetik olarak sıçanlarda korkunun kodlanabilir olduğunun vurgulandığı bir çalışmada hem dişi hem de erkek sıçanlarda artan anksiyete indeksleri belirlenirken, HPC, Amg ve FC bölgelerinde BDNF ekspresyon seviyelerinde dişilerde azalma erkeklerde ise artış olduğu belirlenmiştir. Erkek sıçanlarda artan kortikal BDNF ekspresyonunun, erkeklerin doğal yırtıcılara maruz kalmaya daha eğilimli olmalarından ve artan kaygı ile birlikte etkili koruyucu nöronal veya humoral yanıtları başlatabilmelerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür[91]. Klasik farmakolojik tedavilerin etkilerinin ve kolinerjik mekanizmaların stresteki rolünün değerlendirildiği bir çalışmada da, TSSB gibi psikiyatrik bozuklukların kolinerjik yollarla

ilgili hafızaya aracılık eden fonksiyonel davranış verileri ile birlikte Amg, HPC ve FC muskarinik reseptör (M_1-M_5) kompozisyonunda değişiklikler yaptığı saptandı[92]. TSSB tedavisinde prazosinin etkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise, PSS'ye maruz kalan sıçanların EPM ile davranışları değerlendirildiğinde anksiyete benzeri davranış parametrelerinin ve dona kalma sürelerinin azaldığı belirlenmiştir. Ayrıca Amg, HPC ve FC bölgelerinde apoptozla ilişkili bcl-2/bax oranında ve AR2α-c reseptör ekspresyonun da değişimler olduğu belirlenmiştir[93].

Tartışma

Hayvan modelleri, insanlara gerek duymadan TSSB'yi araştırmak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bir modeldeki herhangi bir bulgu, insanlar için bir tahmin sağlar ve bilim insanlarına hastalık mekanizmaları ve tedaviye yanıtta ne beklemeleri gerektiği hakkında değerli fikirler verir. Listelenen hayvan modellerinin geçerliliğine bakıldığında, hepsinin yüzeysel geçerliğe sahip olmak için yeterli TSSB belirtisi gösterdiği bulunmuştur. Tüm stres faktörleri en azından kabaca TSSB'yi indükleyen travmalarla aynı korku yollarında çalıştığından, yapısal geçerlilik kriterlerini karşılamaları da zor değildir. Bununla birlikte, tahmin geçerliliği her bir model için farklı olabilir. DSM-V' e göre her TSSB modelinin karşıladığı rapor edilen kriterler tabloda belirtilmiştir (Tablo 2). Listelenen modellerin şu anda kullanılmaları zaten iyi bir geçerliliğe sahip olduklarını göstermektedir, Herhangi bir hayvan modeli için bir dizi DSM-V kriterinin karşılanması gerekir. Geri kalan kriterler açısından, modellerin TSSB'nin tüm semptomlarını taklit ettiği kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte, her modelin kendine özgü üstünlükleri olabilir. Bireysel semptomlar DSM-V kriterleri kullanılarak etkili bir şekilde değerlendirilirken, Yehuda ve Antelman (1993) farklı stres faktörlerini karşılaştırmak için daha uygun bir yol sunmaktadır. Her bir modelin, yayınlarda kullanımı temel olarak araştırmacılar arasındaki popülaritesinin bir ölçüsüdür ve aynı zamanda güvenilirlik anlamına da gelir. Ayrıca, modelin uygulanabilir sonuçlar verdiğine dair daha fazla kanıt sunar. Bu durum daha az yaygın olanların daha kötü modeller olduğu anlamına gelmez ve yeni bulunan ve bulunacak modeller hala mevcut olanlardan daha iyi çözümler sunabilir. Unutulmamalıdır ki, insandaki hastalığın optimal yansıması, ancak tüm modellerin bulguları birleştirildiğinde elde edilebilir. Ek olarak, bu alan üzerindeki deneysel çalışmaları en üst düzeye çıkarmak için hayvan modellerinden elde edilen verilerin translasyonu gerekmektedir.

Referanslar

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013
2. Richter-Levin, G. (1998). Acute and long-term behavioral correlates of underwater trauma--potential relevance to stress and post-stress syndromes. Psychiatry Res, 79, 73-83. doi:10.1016/S0165-1781(98)00030-4
3. Borghans, B. and Homberg, J.R. (2015). Animal models for posttraumatic stress disorder: An overview of what is used in research. World J Psychiatr, 22, 387-396. doi: 10.5498/wjp.v5.i4.387
4. McEwen, B.S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. Physiol Rev, 87, 873–904. doi: 10.1152/physrev.00041.2006
5. de Kloet, C.S., Vermetten, E., Geuze, E., Kavelaars, A., Heijnen, C.J., Westenberg, H.G. (2006). Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. J Psychiatr Res, 40(6), 550-567. doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.08.002
6. Shin, L.M., Rauch, S.L., Pitman, R.K. (2006). Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. Ann N Y Acad Sci 2006; 1071:67-79. doi:10.1196/annals.1364.007
7. O'Doherty, D.C., Chitty, K.M., Saddiqui, S., Bennett, M.R., Lagopoulos, J. (2015). A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. Psychiatry Res, 232,1-33. doi: 10.1016/j.pscychresns.2015.01.002
8. Wang, Z., Neylan, T.C., Mueller, S.G., Lenoci, M., Truran, D., Marmar, C.R., et al. (2010). Magnetic resonance imaging of hippocampal subfields in posttraumatic stress disorder. Arch Gen Psychiatry, 67, 296-303. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.205
9. Brown, S., Freeman, T., Kimbrell, T., Cardwell, D., Komoroski, R. (2003). In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of the medial temporal lobes of former prisoners of war with and without posttraumatic stress disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 15, 367–370. doi: 10.1176/jnp.15.3.367
10. Cohen, H., Kozlovsky, N., Matar, M.A., Zohar, J., Kaplan, Z. (2014). Distinctive hippocampal and amygdalar cytoarchitectural changes underlie specific patterns of behavioral disruption following stress exposure in an animal model of PTSD. Eur Neuropsychopharmacol, 24, 1925-1944. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.09.009
11. Shaw, M.E., Strother, S.C., McFarlane, A.C. (2002). Abnormal functional connectivity in posttraumatic stress disorder. Neuroimage, 15, 661–674. doi: 10.1006/nimg.2001.1024
12. Dunlop, B.W. ve Wong, A. (2019). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 89, 361-379. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.10.010

13. Simsek, S., Uysal, C., Kaplan, I., Yuksel, T., Aktas, H. (2015). BDNF and cortisol levels in children with or without post-traumatic stress disorder after sustaining sexual abuse. Psychoneuroendocrinology, 56, 45-51. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.02.017
14. Yehuda, R., Teicher, M.H., Trestman, R.L., Levengood, R.A., Siever, L.J. (1996). Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. Biol Psychiatry, 40, 79-88. doi:10.1016/0006-3223(95)00451-3
15. Bremner, J.D., Randall, P., Scott, T.M., Bronen, R.A., Seibyl, J.P., Southwick, S.M., et al. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry, 152, 973-981. doi:10.1176/ajp.152.7.973
16. Hall, B.S., Moda, R.N., Liston, C. (2015). Glucocorticoid Mechanisms of Functional Connectivity Changes in Stress-Related Neuropsychiatric Disorders. Neurobiol Stress, 1, 174-183. doi: 10.1016/j.ynstr.2014.10.008
17. Hoexter, M.Q., Fadel, G., Felício, A.C., Calzavara, M.B., Batista, I.R., Reis, M.A., et al. (2012). Higher striatal dopamine transporter density in PTSD: an in vivo SPECT study with [(99m)Tc]TRODAT-1. Psychopharmacology (Berl), 224, 337-345. doi:10.1007/s00213-012-2755-4
18. Gressier, F., Calati, R., Balestri, M., Marsano, A., Alberti, S,. Antypa, N., Serretti, A. (2013). The 5-HTTLPR polymorphism and posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. J Trauma Stress, 26, 645-653 doi:10.1002/jts.21855
19. Rosso, I.M., Weiner, M.R., Crowley, D.J., Silveri, M.M., Rauch, S.L., Jensen, J.E. (2014). Insula and anterior cingulate GABA levels in posttraumatic stress disorder: preliminary findings using magnetic resonance spectroscopy. Depress Anxiety, 31, 115-123. doi:10.1002/da.22155
20. Bergado-Acosta, J.R., Sangha, S., Narayanan, R.T., Obata, K., Pape, H.C., Stork, O. (2008). Critical role of the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase in consolidation and generalization of Pavlovian fear memory. Learn Mem, 15, 163-171. doi:10.1101/lm.705408
21. Liberzon, I., King, A.P., Ressler, K.J., Almli, L.M., Zhang, P., Ma, S.T., Cohen, et al. (2014). Interaction of the ADRB2 gene polymorphism with childhood trauma in predicting adult symptoms of posttraumatic stress disorder. JAMA Psychiatry, 71, 1174-1182. doi:10.1001/ jamapsychiatry.2014.999
22. Taylor, F.B., Lowe, K., Thompson, C., McFall, M.M., Peskind, E.R., Kanter, E.D., et al. (2006). Daytime prazosin reduces psychological distress to trauma specific cues in civilian trauma posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry, 59, 577-581. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.09.023
23. Connor, D.F., Grasso, D.J., Slivinsky, M.D., Pearson, G.S., Banga, A. (2013). An open-label study of guanfacine extended release for traumatic stress related symptoms in children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol, 23, 244-251. doi:10.1089/cap.2012.0119
24. Wangelin, B.C., Powers, M.B., Smits, J.A., Tuerk, P.W. (2013). Enhancing exposure therapy for PTSD with yohimbine HCL: protocol for a double-blind, randomized controlled study implementing subjective and objective measures of treatment outcome. Contemp Clin Trials, 36, 319-326.

doi:10.1016/ j.cct.2013.08.003

25. Jia, Y., Han, Y., Wang, X., Han, F. (2018). Role of apoptosis in the posttraumatic stress disorder model-single prolonged stressed rats. Psychoneuroendocrinology, 95, 97-105. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.015
26. Han, F., Xiao, B., Wen, L., Shi, Y.X. (2015). Effects of fluoxetine on the amygdala and the hippocampus after administration of a single prolonged stress to male Wistar rates: in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. Psychiatry Res, 232, 154-161
27. Han, F., Xiao, B., Wen, L., Shi, Y.X. (2013). Single-prolonged stress induces endoplasmic reticulum-dependent apoptosis in the hippocampus in a rat model of post-traumatic stress disorder. PLoS One, 8, p. e69340. doi: 10.1371/journal.pone.0069340
28. Wen, L.L., Han, F., Shi, Y.X., Li, X.Y. (2016). Role of the endoplasmic reticulum pathway in the medial prefrontal cortex in post-traumatic stress disorder model rats. J Mol Neurosci, 59(4), 471-482. doi: 10.1007/s12031-016-0755-2
29. Zheng, S., Han, F., Shi, Y., Wen, L., Han, D. (2017). Single-prolonged-stress-induced changes in autophagy-related proteins Beclin-1, LC3, and p62 in the medial prefrontal cortex of rats with post-traumatic stress disorder. J Mol Neurosci, 62, 43-54. doi: 10.1007/s12031-017-0909-x.
30. Aykac. A., Goren, Z., Cabadak, H. (2015). Altered ratio of proapoptotic and antiapoptotic proteins in different brain regions of female rats in model of post-traumatic stress disorder. J Biochem, 40(1), 1–7. doi: 10.5505/tjb.2015.50479
31. Ozbeyli, D., Aykac, A., Alaca, N., Hazar-Yavuz, A.N., Ozkan, N., Sener, G. (2019). Protectıve effects of vortioxetıne in predator scent stress model of post-traumatıc stress disorder in rats: role on neuroplasticity and apoptosis. J Physıol Pharmacol, 70(4), 557-571. doi:10.26402/jpp.2019.4.07
32. Etkin, A. and Wager, T.D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. Am J Psychiatry, 164, 1476-1488. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07030504
33. Skorzewska, A., Wislowska-Stanek, A., Lehner, M., Turzynska, D., Sobolewska, A., et al. (2017). Corticotropin releasing factor receptor 1 antagonist differentially inhibits freezing behavior and changes gamma-aminobutyric acidergic activity in the amygdala in low- and high-anxiety rats. J Physiol Pharmacol, 68, 35-46.
34. Prager, E.M., Bergstrom, H.C., Wynn, G.H., Braga, M.F. (2016). The basolateral amygdala g-aminobutyric acidergic system in health and disease. J Neurosci Res, 94, 548-567. doi: 10.1002/jnr.23690
35. North, C.S., Oliver, J., Pandya, A. (2012). Examining a compre hensive model of disaster-related post traumatic stress disorder in systematically studied survivors of disasters. Am.J. PublicHealth, 102, e40–e48. doi: 10.2105/AJPH.2012.300689.
36. Belzung, C. and Lemoine, M. (2011). Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression. Biol

Mood Anxiety Disord, 11,1-9. doi:10.1186/2045-5380-1-9

37. Siegmund, A. and Wotjak, C.T. (2006). Toward an animal model of posttraumatic stress disorder. Ann N Y Acad Sci, 1071, 324-334. doi:10.1196/annals.1364.025. doi: 10.1196/annals.1364.025
38. Yehuda, R. and Antelman, S.M. (1993). Criteria for rationally evaluating animal models of posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry, 33, 479-486. doi:10.1016/0006-3223(93)90001-T.
39. Liberzon, I., López, J.F., Flagel, S.B., Vázquez, D.M., Young, E.A. (1999). Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to post-traumatic stress disorder. J Neuroendocrinol, 11, 11–17. doi: 0.1046/j.1365-2826.1999.00288.x
40. Cohen, H., Zohar, J., Gidron, Y., Matar, M.A., Belkind, D., Loewenthal, U., et al. (2006). Blunted HPA axis response to stress influences susceptibility to posttraumatic stress response in rats. Biol Psychiatry, 59, 1208–1218. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.12.003
41. Cohen, H., Kozlovsky, N., Savion, N., Matar, M.A., Loewenthal, U., Loewenthal, N., et al. (2009). An association between stress-induced disruption of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and disordered glucose metabolism in an animal model of post-traumatic stress disorder. J Neuroendocrinol, 21, 898–909. doi: 10.1111/j.1365-2826.2009.01913.x
42. Cohen, H., Kaplan, Z., Koresh, O., Matar, M.A., Geva, A.B, Zohar, J. (2011). Early post-stressor intervention with propranolol is ineffective in preventing posttraumatic stress responses in an animal model for PTSD. Eur Neuropsychopharmacol, 21, 230–240.
43. Kozlovsky, N., Matar, M.A., Kaplan, Z., Zohar, J., Cohen, H. (2009). A distinct pattern of intracellular glucocorticoid-related responses is associated with extreme behavioral response to stress in an animal model of post-traumatic stress disorder. Eur Neuropsychopharmacol, 19, 759–771. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.04.009
44. Neumann, I.D., Wegener, G., Homberg, J.R., Cohen, H., Slattery, D.A., et al. (2011). Animal models of depression and anxiety: what do they tell us about human condition? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011; 35, 1357–1375. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.028.
45. Corley, M.J., Caruso, M.J., Takahashi, L.K. (2012). Stress-induced enhancement of fear conditioning and sensitization facilitates extinction-resistant and habituation-resistant fear behaviors in a novel animal model of posttraumatic stress disorder. Physiol Behav, 105, 408–416. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.08.037.
46. Knox, D., George, S.A., Fitzpatrick, C.J., Rabinak, C.A., Maren, S., Liberzon, I. (2012). Single prolonged stress disrupts retention of extinguished fear in rats. Learn Mem, 19, 43–49. doi: 10.1101/lm.024356.111.
47. Zoladz, P.R., Fleshner, M., Diamond, D.M. (2012). Psychosocial animal model of PTSD produces a long-lasting traumatic memory, an increase in general anxiety and PTSD-like glucocorticoid abnormalities. Psychoneuroendocrinology, 37, 1531–1545. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.02.007.

48. Warren, B.L., Vialou, V.F., Iniguez, S.D., Alcantara, L.F., Wright, K.N., Feng, J., et al. (2013). Neurobiological sequelae of witnessing stressful events in adult mice. Biol Psychiatry, 73, 7–14. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.06.006
49. Whitaker, A.M., Gilpin, N.W., Edwards, S. (2014). Animal Models of Post-Traumatic Stress Disorder and Recent Neurobiological Insights. Behav Pharmacol, 25, 398–409. doi: 10.1097/FBP.0000000000000069.
50. Van Dijken, H.H., Van der Heyden, J.A., Mos, J., Tilders, F.J. (1992). Inescapable footshocks induce progressive and long-lasting behavioural changes in male rats. Physiol Behav, 51, 787–794. doi: 10.1016/0031-9384(92)90117-k
51. Louvart, H., Maccari, S., Ducrocq, F., Thomas, P., Damaudery, M. (2005). Long-term behavioural alterations in female rats after a single intense footshock followed by situational reminders. Psychoneuroendocrinology, 30, 316–324. doi: 10.1016/j.psyneuen.2004.09.003
52. Pynoos, R.S., Ritzmann, R.F., Steinberg, A.M., Goenjian, A., Prisecaru, I. (1996). A behavioral animal model of posttraumatic stress disorder featuring repeated exposure to situational reminders. Biol Psychiatry, 39, 129–134. doi: 10.1016/0006-3223(95)00088-7
53. Pawlyk, A.C., Jha, S.K., Brennan, F.X., Morrison, A.R., Ross, R.J. (2005). A rodent model of sleep disturbances in posttraumatic stress disorder: the role of context after fear conditioning. Biol Psychiatry, 57, 268–277. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.11.008
54. Renicker, M.D., Cysewski, N., Palmer, S., Nakonechnyy, D., Keef A., Thomas, M., et al. (2018). Ameliorating Impact of Prophylactic Intranasal Oxytocin on Signs of Fear in a Rat Model of Traumatic Stress. Front Behav Neurosci, 12, 105 doi:10.3389/fnbeh.2018.00105
55. Fanselow, M.S., Poulos, A.M. (2005). The neuroscience of mammalian associative learning. Annu Rev Psychol 56, 207–234. doi: 10.1146/annurev.psych.56.091103.070213
56. Johansen, J.P., Cain, C.K., Ostroff, L.E., LeDoux, J.E. (2011). Molecular mechanisms of fear learning and memory. Cell, 147, 509–524. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.009
57. Shimizu, K., Sawamura, T., Nibuya, M., Nakai, K., Takahashi, Y., Nomura, S. (2004). An animal model of posttraumatic stress disorder and its validity: effect of paroxetine on a PTSD model in rats. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi 24, 283–290.
58. Siegmund, A., and Wotjak, C.T. (2007). A mouse model of posttraumatic stress disorder that distinguishes between conditioned and sensitised fear. J Psychiatr Res, 41, 848–860. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.07.017
59. Rau, V., and Fanselow, M.S. (2009). Exposure to a stressor produces a long lasting enhancement of fear learning in rats. Stress, 12(2), 125-133. doi: 10.1080/10253890802137320.
60. Rau, V., DeCola, J.P., Fanselow, M.S. (2005). Stress-induced enhancement of fear learning: an animal model of posttraumatic stress disorder. Neurosci Biobehav Rev 29, 1207-1223. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.04.010
61. Perusini, J.N., Meyer, E.M., Long, V.A., Rau, V., Nocera, N., Avershal,

J. et al. (2015). Induction and expression of fear sensitization caused by acute traumatic stress Neuropsychopharmacology, 41, 45-57. doi:10.1038/npp.2015.224

62. Pizzimenti, C.L., Navis, T.M., Lattal, K.M. (2017). Persistent effects of acute stress on fear and drug-seeking in a novel model of the comorbidity between post-traumatic stress disorder and addiction. Learn Mem, 24, 422-431. doi:10.1101/lm.044164.116
63. Hassien, A.M., Shue, F., Bernier, B.E., Drew, M.R. (2020). A mouse model of stress-enhanced fear learning demonstrates extinction-sensitive and extinction-resistant effects of footshock stress. Behav Brain Res, 379,112391. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112391
64. Moore, N.L., Gauchan, S., Genovese, R.F. (2012). Differential severity of anxiogenic effects resulting from a brief swim or underwater trauma in adolescent male rats. Pharmacol Biochem Behav, 102, 264-268. doi: 10.1016/j.pbb.2012.05.002.
65. Ritov, G., Ardi, Z., Richter-Levin, G. (2014). Differential activation of amygdala, dorsal and ventral hippocampus following an exposure to a reminder of underwater trauma. Front Behav Neurosci, 8,18. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00018.
66. Iwamoto, Y., Morinobu, S., Takahashi, T., Yamawaki, S. (2007). Single prolonged stress increases contextual freezing and the expression of glycine transporter 1 and vesicle-associated membrane protein 2 mRNA in the hippocampus of rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 31, 642–651. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.12.010
67. Herman, J.P., McKlveen, J.M., Solomon, M.B., Carvalho-Netto., E., Myers, B. (2012). Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. Braz J Med Biol Res, 45, 292–298. doi: 10.1590/s0100-879x2012007500041
68. Khan, S. and Liberzon, I. (2004). Topiramate attenuates exaggerated acoustic startle in an animal model of PTSD. Psychopharmacology (Berl), 172, 225–229. doi: 10.1007/s00213-003-1634-4
69. Imanaka, A., Morinobu, S., Toki, S., Yamawaki, S. (2006). Importance of early environment in the development of post-traumatic stress disorder-like behaviors. Behav Brain Res, 173, 129–137. doi: 10.1016/j.bbr.2006.06.012
70. Kohda, K., Harada, K., Kato, K., Hoshino, A., Motohashi, J., Yamaji, T., et al. (2007). Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of singleprolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. Neuroscience, 148, 22-33 doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.05.041
71. Liberzon, I., Krstov, M., Young, E.A. (1997). Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. Psychoneuroendocrinology 22, 443-453. doi: 10.1016/S0306-4530(97)00044-9
72. Gameiro, G.H., Gameiro, P.H., Andrade, A.S., Pereira, L.F., Arthuri, M.T., Marcondes, F.K., et al. (2006). Nociception- and anxiety-like behavior in rats submitted to different periods of restraint stress. Physiol Behav, 87, 643-649. doi: 10.1016/j.physbeh.2005.12.007.

73. Vallès, A., Martí, O., Armario, A. (2006). Long-term effects of a single exposure to immobilization: a c-fos mRNA study of the response to the homotypic stressor in the rat brain. J Neurobiol, 66, 591-602. doi: 10.1002/neu.20252
74. Zoladz, P.R., Conrad, C.D., Fleshner, M., Diamond, D.M. (2008). Acute episodes of predator exposure in conjunction with chronic social instability as an animal model of post-traumatic stress disorder. Stress, 11, 259-281. doi: 10.1080/10253890701768 613.
75. Kim, H.G., Harrison, P.A., Godecker, A.L., Muzyka, C.N. (2014). Posttraumatic stress disorder among women receiving prenatal care at three federally qualified health care centers. Matern Child Health J, 18, 1056-1065. doi: 10.1007/s10995-013-133 3-7
76. Rollins, C., Glass, N.E., Perrin, N.A., Billhardt, K.A., Clough, A., Barnes, J., et al. (2012). Housing instability is as strong a predictor of poor health outcomes as level of danger in an abusive relationship: findings from the SHARE Study. J Interpers Violence, 27, 623-643. doi: 10.1177/088626051142 3241
77. Saavedra-Rodríguez, L., Feig, L.A. (2013). Chronic social instability induces anxiety and defective social interactions across generations. Biol Psychiatry, 73, 44-53. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.06.035
78. Pibiri, F., Nelson, M., Guidotti, A., Cost,a E., Pinna, G. (2008). Decreased corticolimbic allopregnanolone expression during social isolation enhances contextual fear: A model relevant for posttraumatic stress disorder. Proc Natl Acad Sci USA, 105, 5567-5572. doi: 10.1073/pnas.0801853105
79. Butler, T.R., Ariwodola, O.J., Weiner, J.L. (2014). The impact of social isolation on HPA axis function, anxiety-like behaviors, and ethanol drinking. Front Integr Neurosci, 7, 102 doi: 10.3389/fnint.2013.00102
80. Cloitre, M., Stolbach, B.C., Herman, J.L., van der Kolk, B., Pynoos, R., Wang, J., et al. (2009). A developmental approach to complex PTSD: childhood and adult cumulative trauma as predictors of symptom complexity. J Trauma Stress, 22, 399-408. doi: 10.1002/jts.20444
81. de Jongh, R., Geyer, M.A., Olivier, B., Groenink, L. (2005). The effects of sex and neonatal maternal separation on fear-potentiated and lightenhanced startle. Behav Brain Res, 161, 190-196. doi: 10.1016/j.bbr.2005.02.004
82. Kalinichev, M., Easterling, K.W., Plotsky, P.M., Holtzman, S.G. (2002). Longlasting changes in stress-induced corticosterone response and anxiety-like behaviors as a consequence of neonatal maternal separation in Long-Evans rats. Pharmacol Biochem Behav, 73, 131-140. doi:10.1016/S0091-3057(02)00781-5
83. Pulliam, J.V., Dawaghreh, A.M., Alema-Mensah, E., Plotsky, P.M. (2010). Social defeat stress produces prolonged alterations in acoustic startle and body weight gain in male Long Evans rats. J Psychiatr Res, 44, 106-111. doi: 10.1016/j.jpsychire s.2009.05.005
84. Yang, R., Daigle, B.J., Muhie, S.Y., Hammamieh, R., Jett, M., Petzold, L., Doyle, F.J. (2013). Core modular blood and brain biomarkers in social defeat mouse model for post traumatic stress disorder. BMC Syst Biol, 7, 80. doi:

10.1186/1752-0509-7-80

85. Krishnan, V., Han, M.H., Graham, D.L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S.J, et al. (2007). Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. Cell, 131, 391-404. doi: 10.1016/j.cell.2007.09.018
86. Bonne, O., Grillon, C., Vythilingam, M., Neumeister, A., Charney, D.S. (2004). Adaptive and maladaptive psychobiological responses to severe psychological stress: implications for the discovery of novel pharmacotherapy. Neurosci Biobehav Rev, 28(1), 65-94. doi: 10.1016/j.neubiorev.2003.12.001
87. Blanchard, R.J., Blanchard, D.C., Rodgers, J., Weiss, S.M. (1990). The characterization and modelling of antipredator defensive behavior. Neurosci Biobehav Rev, 14, 463-472. doi: 10.1016/s0149-7634(05)80069-7
88. Apfelbach, R., Blanchard, C.D., Blanchard, R.J., Hayes, R.A., McGregor, I.S. (2005). The effects of predator odors in mammalian prey species: a review of field and laboratory studies. Neurosci Biobehav Rev, 29, 1123-1144. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.05.005
89. Cohen, H., Kaplan, Z., Matar, M.A., Loewenthal, U., Zohar, J., RichterLevin, G. (2007). Long-lasting behavioral effects of juvenile trauma in an animal model of PTSD associated with a failure of the autonomic nervous system to recover. Eur Neuropsychopharmacol, 17, 464-477 doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.11.003
90. Cohen, H., Geva, A.B., Matar, M.A., Zohar, J., Kaplan Z. (2008). Post-traumatic stress behavioural responses in inbred mouse strains: can genetic predisposition explain phenotypic vulnerability? Int J Neuropsychopharmacol, 11, 331-349 doi: 10.1017/S1461145707007912
91. Aykac, A., Öncül, Ş., Onur, R. (2018). Social isolation and predator scent tests alter brain BDNF levels differentially according to gender, in rats and effects of fluoxetine. Marmara Pharm J, 22(2), 190-198. doi:10.12991/mpj.2018.56
92. Aykac¸ A., Aydın, B., Cabadak, H., Gören, M.Z. (2012). The change in muscarinic receptor subtypes in different brain regions of rats treated with fluoxetine or propranolol in a model of post-traumatic stress disorder. Behav Brain Res, 232(1), 124-129. doi: 10.1016/j.bbr.2012.04.002
93. Aykac, A., Şehirli, A.Ö., Gören, M.Z. (2020). Evaluation of the Effect of Prazosin Treatment on α-2c Adrenoceptor and Apoptosis Protein Levels in the Predator Scent-Induced Rat Model of PostTraumatic Stress Disorder. J Mol Neurosci. https://doi.org/10.1007/s12031-020-01518-7

Tablo 1: *Yehuda ve Antelman kriterlerine ve mevcut yayınlara dayanan hayvan modellerinin karşılaştırılması*

Kısa stres faktörleri de biyolojik/ davranışsal etkiler yaratır	**Tüm modeller nispeten uygundur**
Yoğunluğa bağlı yanıtlar	Ayak şoku, Stresle güçlendirilmiş öğrenilmiş korku Kısıtlama stresi, Psikososyal stres, Yırtıcı koku stresi
Zaman içinde değişikliklerin sürekliliği	Barınma değişkenliği stresi hariç tümü
Davranışsal değişikliklerin iki yönlü ifadesi	Tekli uzatılmış stres Sosyal izolasyon stresi
Kişiler arası değişkenliğin güvenilir üretimi	Ayak şoku, Psikososyal stres, Yırtıcı koku stresi, Sosyal izolasyon stresi

Tablo 2: *TSSB hayvan modellerinin DSM-V'e göre her modelin karşıladığı rapor edilen kriterler.*

TSSB oluşturmada kullanılan hayvan modeli	DSM-V kriterleri
Tekli uzatılmış stres Kısıtlama stresi Yırtıcı temelli psikososyal stres/yırtıcı koku stresi Erken yaşam stresi	1-8
Ayak şoku Stresle güçlendirilmiş öğrenilmiş koku Sosyal yenilgi	1-3, 5-8
Sualtı travması Sosyal yenilgi	1,2,5-8
Barınma değişikliği	1,2,5,7,8

Bölüm 4

NÜFUS YAPISININ TEMEL BELİRLEYİCİLERİ

GÖÇLER

Aysel ÖZDEMİR[1], Tuba BAYDAN[2], Celalettin ÇEVİK[3]

1 Doç.. Dr., Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, ayozdemir@uludag.edu.tr
2 Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü /Hemşirelik Yük.Lisans Öğrencisi
3 Dr. Öğretim Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, celalettincevik@balikesir.edu.tr

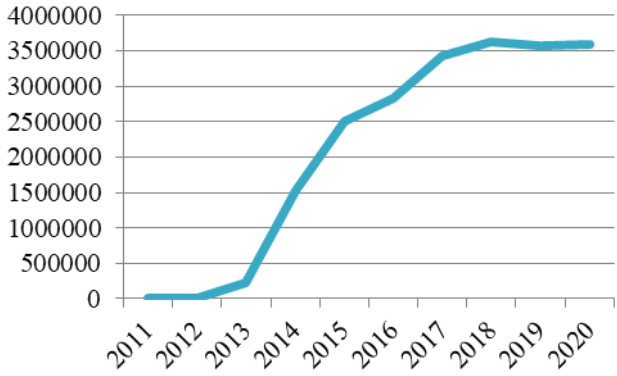
Göç; canlıların gelecek yaşamlarının tamamını ya da bir kısmını geçirmek amacıyla, geçici veya sürekli bir zaman için coğrafi olarak yer değiştirme olayı şeklinde tanımlanmaktadır (Aydın, Şahin, & Akay, 2017).

İnsanlar hızla değişen sosyal, ekonomik, çevresel ve politik yapıların bir sonucu olarak farklı yerlere göç etmektedirler (Assi, Özger-İlhan, & İlhan, 2019).

Göç nedenlerinin başında eğitim, tayin, evlilik gibi sebepler gelmektedir. Doğal afetler ve savaşlar gibi olaylar ise kitleler halinde büyük göçlere sebep olmaktadırlar (Aydoğan & Metintaş, 2017).

T.C. İçişleri Bakanlığı Göç İdaresi Genel Müdürlüğü'ne göre 2020 yılı verilerine göre 3,58 milyon Suriyeli, belli bir süreliğine koruma kapsamında ülkemizde bulunmaktadır (Şekil 1).

Suriye harici ülkelerden gelen mülteci ve sığınmacıların sayısı ise 30 Haziran 2017 itibariyle 315,643'tür.



Şekil 1. *Yıllara Göre Geçici Koruma Kapsamındaki Suriyeliler, İçişleri Bakanlığı Göç İdaresi Genel Müdürlüğü*

Göçlerle Birlikte Görülen Sorunlar

En önemli çevre sorunlarından birisi de nüfus artışıdır. Hava kirliliği, gürültü, kullanma ve içme suyu, radyasyon ve atıklar gibi pek çok çevre sağlığı konusunda nüfus artışıyla beraber problemler yaşanabilir. Göç eden kişi ya da gruplar, göç ettikleri bölgelere orada daha önceden bulunmayan sağlık problemlerini götürebilirler (Aydoğan & Metintaş, 2017).

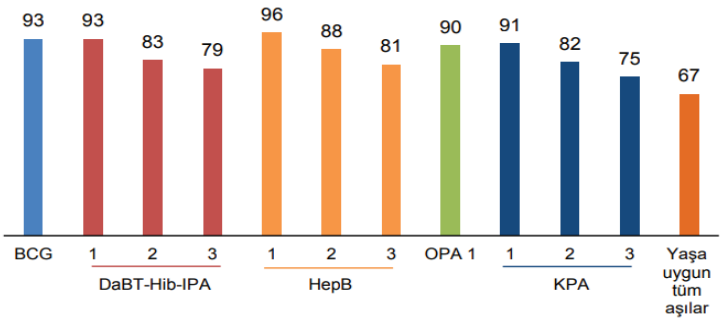
Mültecilerin, ev sahibi olan ülkeyi en fazla korkutan sağlık sorunlarından birisi bulaşıcı hastalıklardır. İshalli hastalıklar, hepatit, kızamık, tüberküloz, HIV/AIDS, akut solunum yolu enfeksiyonları ve sıtma gibi bulaşıcı hastalıklar göçmenlerde daha sık görülmektedir. Kötü hijyen du-

rumu, yetersiz beslenme ve ekonomik şartlar hastalık riskini arttırmaktadır (Aydoğan & Metintaş, 2017).

Türkiye'de 2012 yılında kızamık vakası sayısı 349 olarak görülürken Suriyelilerin ülkemizdeki sayısının artmasıyla bu oran 20 kat artmıştır (Aydın et al., 2017).

Bir diğer önemli hastalık ise tüberkülozdur. Göçmenlerin sosyoekonomik yetersizlikleri, kalabalık ve yeterli havalandırmanın bulunmadığı ortamlarda yolculuk yapmaları tüberküloz riskini arttırmaktadır. Fransa'da yapılan bir araştırmaya göre tüberküloz riski göçmenlerde 3 kat daha fazladır. Batı dünyasında son yüzyıllarda tüberküloz görülme sıklığı azalmışken, son zamanlarda gerçekleşen göçler sebebiyle yeniden bir artış yaşanmıştır (Aydoğan & Metintaş, 2017).

Suriye'de Hepatit A, kütanöz layşmaniyazis ve tifo hastalıkları endemiktir. Ayrıca son yıllarda göç alan bölgelerde polio vakalarıda görülmektedir (Aydın et al., 2017).



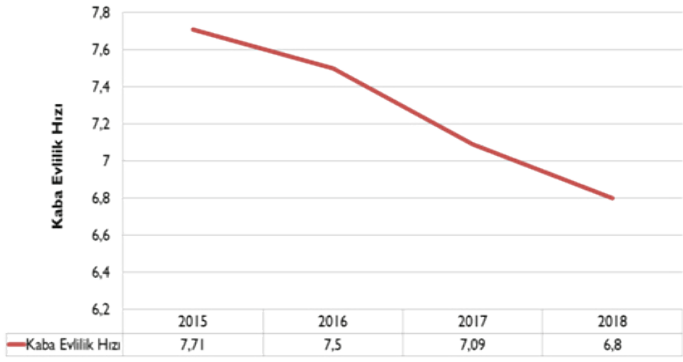
Şekil 2. *Araştırma tarihinden önceki herhangi bir zamanda aşılanmış olan 12-23 aylık çocukların yüzdesi (TNSA, 2018)*

Yukarıdaki şekilde de gördüğümüz gibi 2018 verilerine göre yaşa uygun tüm aşıları yaptırmış çocukların sayısı %67'dir.

Evlilik ve Boşanma

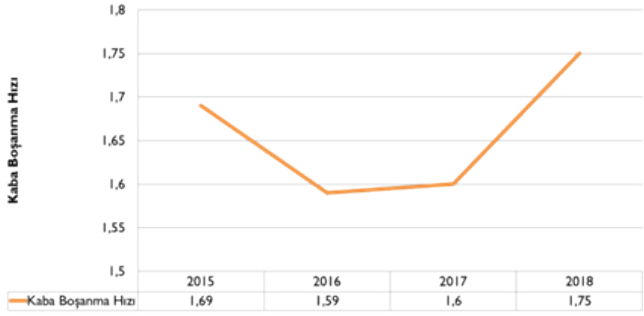
Evlilik, ayrı yaşama, tekrar evlenme ve boşanma demografik anlamda 'naptualite' olarak adlandırılmakta ve doğurganlığı yakından ilgilendirdiği için konu kapsamına girmektedir.

Temel ölçütleri; kaba evlilik hızı, cinsiyete ve yaşa özel evlilik hızı, boşanma hızı vb. en sık kullanılanlardır. Bu tür bilgiler sağlık hizmet planlamasında, hizmet kullanıcılarının potansiyel ihtiyaçlarının belirlenmesinde gerekli olan bilgilerdir.



Şekil 3. *2015-2018 Yılları arasında Kaba Evlilik Hızı*

TNSA 2018 verilerine baktığımızda Türkiye'de 2015 yılında 7,71 olan Kaba Evlilik Hızı 2018 yılında 6,8'e gerilemiştir.



Şekil 4. *2015-2018 Yılları arasında Kaba Boşanma Hızı*

TNSA 2018 verilerine baktığımızda Türkiye'de 2015 yılında 1,69 olan Kaba Boşanma Hızı 2018'te 1,75'e yükselmiştir.

Kırılgan Nüfus

Kırılgan nüfus gruplarını, genel nüfusa göre sosyal dışlanma ve yoksulluk riski yüksek olan gruplar olarak tanımlayabiliriz. Bu grupların dışında; gençler, kadınlar, yaşlılar, çocuklar, işsizler vb. nüfus grupları da kırılgan nüfusa dâhildir (Kara, 2016).

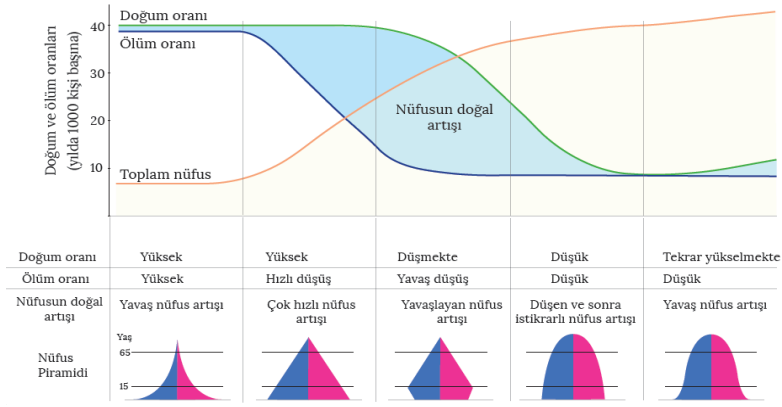
Ülkelerin genelinde büyük bir problem olan bu gruplara, daha sistemli ve geniş bir bakış açısıyla yaklaşılmalı ve dayanıklılığın arttırılması için küresel iş birliği yapılmalıdır (Kara, 2016).

Demografi ve Sağlık

Demografi, nüfusun gelişim, büyüklük ve yapısıyla genel özelliklerinin nicel yönlerini inceleyen bilim dalıdır. Sağlık Demografisi ise, sağlık düzeyinin ve sağlık davranışlarının incelenmesinde demografinin içeriğinin ve yöntemlerinin uygulanmasıdır (Arun, 2015).

Demografik Dönüşüm (Demografi Evrim Teorisi)

Sanayileşmeyle birlikte ölüm ve doğum oranları, dolayısıyla gelişme hızı arasındaki bağlantıyı açıklayan bir teoridir.



Şekil 5. *Demografi Evrim Teorisi*

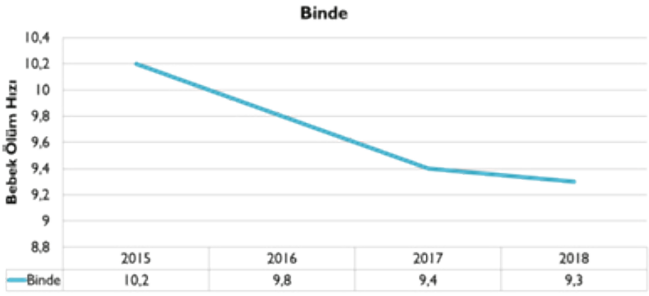
Beş aşamadan oluşan Demografik Dönüşüm Kuramı'nın ilk aşaması yüksek ölüm ve doğum hızlarının beraber görüldüğü dönemdir. Nüfus bu dönemde durağandır. İkinci aşamada ise ölüm oranları hızla düşerken nüfus, daha yavaş düşen doğum oranları sebebiyle hızla artar. Avrupa'nın sanayi devrimi sonrası içinde bulunduğu durumdur. Ölüm ve doğum oranlarının beraber düşüş eğiliminde olduğu üçüncü aşamada toplam nüfus artmaya devam ederken nüfus artış hızı durağan bir hale gelmektedir. Bu dönemde yaşlı bağımlılık oranı artmakta, genç bağımlılık oranı azalmaktadır. Dördüncü aşamada ölüm ve doğum oranları üçüncü aşamada olduğu gibi azalma eğilimindedir. Bu dönemde nüfus mevcut yapısını korumaktadır. Son aşamada ise doğum hızı ölüm hızından düşüktür. Bu dönemde nüfus azalmakta, hızla yaşlanmaktadır ve çalışan nüfus oranı düşmektedir (Günaydın, 2018).

Türkiye'nin Demografik Dönüşümü

Türkiye'nin demografik dönüşümü dört evre içinde incelenebilir. Birinci evre (1923-1955), ölüm ve doğum oranlarının çok yüksek olduğu dönemdir. İkinci evrede (1955-1985) ölüm hızındaki düşüş doğum hızındaki düşüşten daha yüksektir. Buna bağlı şekilde nüfus artmaya devam etmiştir. Doğum hızlarının da hızla düşmeye başladığı üçüncü dönem, ölüm ce doğum oranları hızlarının birbirine yaklaştığı 1985 yılı sonrasıdır. Dördüncü evre ise nüfusun net yenileme hızının 1,0'ın altına inmeye başlayacağı öngörülen 2020-2050 yılları arasıdır (Günaydın, 2018).

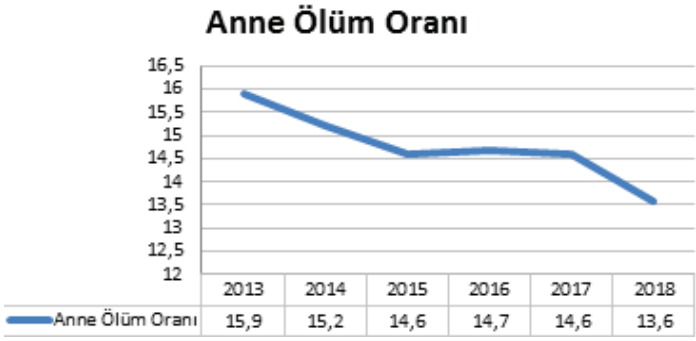
Şekil 6. *Bölgelere Göre Toplam Doğurganlık Hızı (TNSA, 2018)*

Türkiye'de bölgelerin doğurganlık hızına göre en yüksek Doğu bölgesinde 3,2 olarak görülürken en düşük Karadeniz bölgesinde 1,6 olarak görülmektedir.



Şekil 7. *Yıllara Göre Bebek Ölüm Hızı (Tüik, 2019)*

Türkiye'de 2015'te binde 10,2 olan bebek ölüm hızı 2018'de 9,3'e gerilemiştir.



Şekil 8. *Yıllara Göre Anne Ölüm Oranı (TNSA, 2018)*

Türkiye'de 2013 yılında yüzbinde 15,9 olan anne ölüm oranı 2018 yılında 13,6'ya gerilemiştir.

Dünya'da ve Türkiye'de Nüfus Değişimi

Dünya nüfusu 2018 yılı verilerine göre yaklaşık 7,7 milyar kişidir. Çin

Halk Cumhuriyeti, Hindistan, ABD nüfus büyüklüğüne göre sıralamasının ilk sıralarında bulunmaktadır.

Türkiye nüfusu Dünya nüfusunun %1,1'ini oluşturmakta (80 milyon), 81 ülke içinde 18. Sırada bulunmaktadır.

Dünya nüfusunun 2018 dönemi verilerine göre artış hızı %1,1'dir.

Litvanya (%-1,42) nüfus artış hızının en düşük olduğu ülke olarak yer alırken Umman (%4,6) en yüksek olduğu ülke olarak yer almaktadır. Türkiye'nin bu dönemde nüfus artış hızı %1,3 olup 81 ülke arasında 25. Sırada bulunmaktadır.

2045-2050 yıllarında dünyanın nüfus artış hızının %0,4 olması beklenmektedir.

Portekiz ve Çin Halk Cumhuriyeti nüfus artış hızının en düşük olacağı ülkeler arasında tahmin edilirken Zambiya'nın en yüksek nüfus artış hızına sahip ülke olarak yer alması beklenmektedir. Türkiye'nin nüfus artış hızının %0,2 olacağı tahmin edilmektedir.

2050'li yıllarda toplam doğurganlık hızının ülkemizde 1,8 olması beklenmektedir. Bu hızın 2,1' in altına inmesi nüfusun kendini yenileyemediğini göstermektedir.

2045-2050 dönemi tahminlerine göre doğuşta beklenen yaşam süresinin dünyada 76 yıl olması beklenmektedir.

Çad(63,2) doğuşta beklenen yaşam süresinin en düşük olacağı tahmin edilen ülke olurken Japonya(87,4) en yüksek olacağı düşünülen ülke olarak varsayılmaktadır. Doğuşta beklenen yaşam süresi Türkiye'de 78,5 yıl olarak tahmin edilmektedir.

Sonuç olarak; Türkiye'nin sahip olduğu demografik göstergelere baktığımızda, gelişmiş ülkelere göre olumsuz olduğunu görmekteyiz. Her ne kadar Türkiye için son on yılda olumlu şeyler söylemiş olsak da, gelişmiş ülkelerle kıyasladığımızda Türkiye gelişmiş ülkelerin gerisinde kalmaktadır.

Kararlı Nüfus

Nüfus toplam miktarının azalma ve artma durumlarına karşın yaş gruplarına göre dağılımının değişmemesidir.

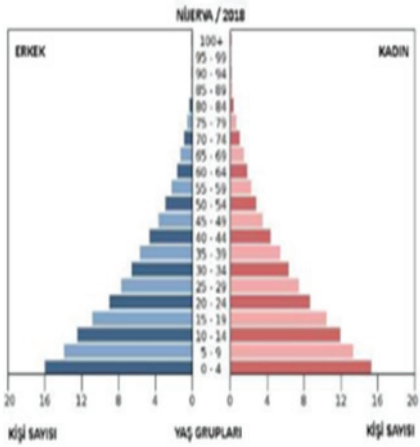
Durgun Nüfus

Nüfusun artış hızının sıfıra yaklaşması ile nüfus artışının durmasıdır.

Nüfus Piramidi

Nüfusun cinsiyet ve yaş yapısını gösteren iki histogramın sırt sırta yerleşmeleri ile oluşur. Nüfus piramidi çizilirken daima kadın nüfus sağ tarafta erkek nüfus sol tarafta yer alır. Tabanda gençler tavanda ise yaşlılar bulunur.

Gelişme Öncesi Ülkelerde Nüfus Yapısı



-Nüfus artış hızı ve doğum oranı yüksektir.

-Kadın başına düşen çocuk sayısı ve toplam nüfus içinde genç ve çocuk nüfus oranı oldukça fazladır.

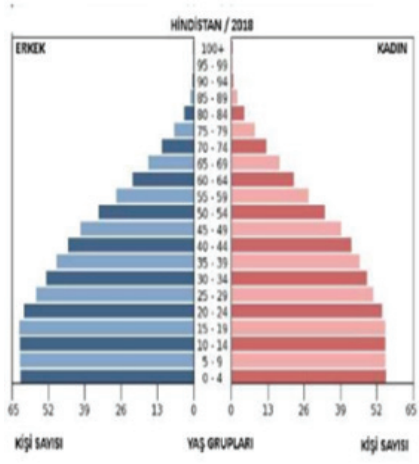
-Çocuk ve anne sağlığı hizmetleri neredeyse hiç yoktur.

-Bu tip ülkelerde aktif nüfus oranı ve ortanca yaş (medyan yaş) oldukça azdır.

-Ülkede 65 yaşın üzerindeki insan sayısı çok azdır

-Senegal ve Kamerun'da bu nüfus yapısına sahip ülkelere örnek verilebilir (Hamza & Bektaş, 2018).

Gelişmemiş Ülkelerde Nüfus Yapısı



-Doğum oranı ve kadın başına düşen çocuk sayısı oldukça yüksektir.

-Nüfus artış hızı ve Toplam nüfus içinde genç ve çocuk nüfus oranı oldukça fazladır.

-Kadın başına düşen çocuk sayısı oldukça fazladır.

-Üstelik anne, bebek ve çocuk ölümleri azaldığı için aileler kalabalıktır.

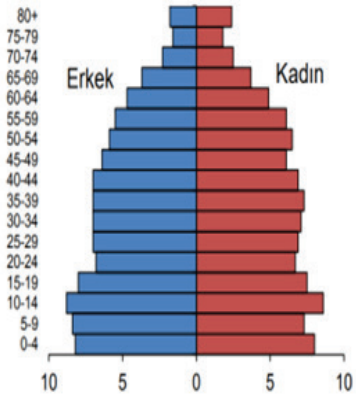
-Ölümlerin azlığı nüfus artış hızının diğer piramitlere göre en yüksek seviyede gerçekleşmesine yol açar.

-Anne ve çocuk sağlığı hizmetleri gelişmeye başlar.

-Ortanca yaş 25-30 aralığına yükselir.

-Namibya ve Malezya bu nüfus yapısına ait ülkelere örnek verilebilir (Hamza & Bektaş, 2018).

Gelişmekte Olan Ülkelerde Nüfus Yapısı



-Nüfus artış hızı önceki evrelere göre oldukça azalmıştır. Ancak bu tip ülkelerde nüfus artışı hala oldukça yüksektir.

-Bebek ve çocuk ölümleri yok denebilecek kadar azalmıştır.

-Anne başına düşen doğum oranı ve çocuk sayısı düşmüştür.

-Anne ve çocuk sağlığı hizmetleri oldukça gelişmiş ve yaygınlaşmıştır.

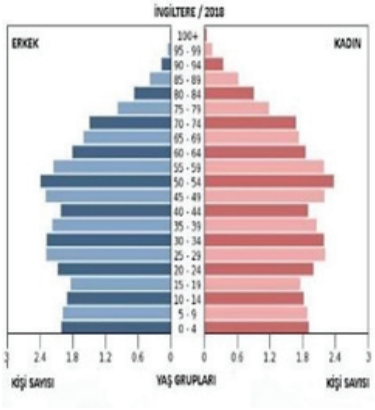
-Toplam nüfus içinde genç nüfus oranı hala yüksektir.

-Ortanca yaş 30-35 aralığına kadar artmıştır.

-Önceki yapılardan farklı olarak bu aşamada 65 yaşından büyük kişi sayısı oldukça artmıştır

-Bangladeş ve Brezilya bu nüfus yapısına ait ülkelere örnek olarak verilebilir (Hamza & Bektaş, 2018).

Gelişmiş Olan Ülkelerde Nüfus Yapısı



-Doğum oranı oldukça düşüktür.

-Nüfus artış hızı ve kadın başına düşen çocuk sayısı çok azdır.

-Çocuk ve anne sağlığı hizmetleri gelişmiştir.

-Kadının çalışma hayatına katılımı oldukça yüksektir.Dolayısıyla çocuk sahibi olma yaşı fazladır

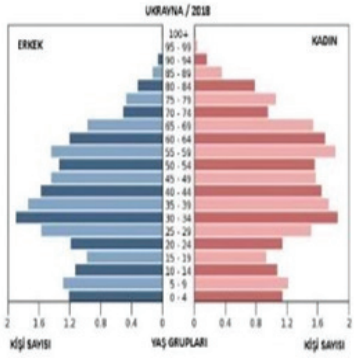
-Bu tip piramitlerin görüldüğü toplumlarda doğurganlık oranı oldukça düşük olmakla birlikte ölüm oranı da oldukça azdır.

-Gelişmiş ülkelerde ortanca yaşın 40-50 aralığında olduğu görülür. Dolayısıyla nüfus büyük ölçüde yaşlanmıştır.

-Toplam nüfus içinde yaşlı ve olgun nüfus oranı fazladır.

-ABD ve İsveç bu nüfus yapısına sahip ülkelere örnek olarak verilebilir (Hamza & Bektaş, 2018).

Nüfus Yapısı Bozulmuş Ülkeler



-Doğum oranı oldukça düşük nüfus artış hızı azdır.

-Ülkede kadın başına düşen çocuk sayısı oldukça azdır.

Bunun yanı sıra çocuk ve anne sağlığı hizmetleri gelişmiştir.

-Bu tip ülkelerde demografik yapı yaşlı nüfus yönünde bozulmuştur. Dolayısıyla doğurganlık olgusu yok denecek kadar azdır.

-Bu tip ülkelerde yaşlı ve aktif nüfus, toplam insan sayısının büyük bölümünü meydana getirir. -Ortanca yaşın 45-50 aralığında olduğu görülür. Dolayısıyla nüfus büyük ölçüde yaşlanmıştır.

-Bulgaristan ve Romanya bu nüfus yapısına ait ülkelere örnek olarak verilebilir (Hamza & Bektaş, 2018)

Nüfus Projeksiyonları

Geleceğe yönelik politika oluşturma hususunda büyük öneme sahiptir. Var olan nüfus eğilimlerinin tespit edilip, sürekliliği durumunda gelecekteki nüfus yapısıyla ilgili tahminlerde bulundurulması daha sağlıklı politikalar oluşturulmasını sağlamaktadır.

Türkiye'nin Nüfus Projeksiyonuna Baktığımızda

Nüfus en yüksek değerini 93 475 575 kişi ile 2050 yılında alacak olup bu döneme kadar yavaş bir yükseliş gösterecektir.

2050 yılından başlayarak azalışa geçen nüfusun 2075 yılında 89 172 088 kişi olması beklenmektedir.

Türkiye nüfusunun ortanca yaşının 2050 yılında 42,9, 2075 yılında ise 47,4 olması beklenmektedir.

Kadınlarda 2050 yılında 44 olacak olan ortanca yaş 2075 yılında 48,7'ye ulaşacaktır. Erkeklerde ise 2050'de 41,8 olup 2075'te 46'ya ulaşacaktır.

2023 yılında da ortanca yaşı en yüksek olacak il Sinop'tur

2023 yılında çocuk nüfusun en fazla olduğu il %38,6 ile Şanlıurfa olacaktır.

Yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranı 2075 yılında %27,7 olacaktır.

Türkiye'nin doğurganlık hızında yaşanacak değişimlerin nüfus büyüklüğüne, yaş yapısına ve diğer demografik süreçlere olan etkisi Temel Senaryo (Senaryo 1) haricinde iki farklı senaryo ile incelenmiştir.

Senaryo 1 (Temel Senaryo): Toplam doğurganlık hızının süreç içerisinde azalıp 2050 yılında 1,65'e düştüğü ve 2050 yılından sonra artışa geçip 2075 yılında 1,85'e ulaştığı doğurganlık senaryosudur.

Senaryo 2: Toplam doğurganlık hızının, 2020 yılında 2,11'e, 2050

yılında 2,5'e ulaşacağını ve 2075 yılına kadar sabit kalacağını varsayan kademeli artan doğurganlık senaryosudur.

Senaryo 3: Toplam doğurganlık hızının 2050 yılına kadar kademeli olarak 3'e ulaşacağını ve 2075 yılına kadar sabit kalacağını varsayan artan doğurganlık senaryosudur (Tüik, 2019).

KAYNAKLAR

Arun, Ö. (2015). Eşitsizliklerin Kavşağında: Çağdaş Türkiye'de Yaşlılık ve Sağlık. *D. Alptekin (Dü.) içinde, Hasta Toplum*, 125-144.

Assi, R., Özger-İlhan, S., & İlhan, M. (2019). Health needs and access to health care: The case of Syrian refugees in Turkey. *Public Health*.

Aydın, D., Şahin, N., & Akay, B. (2017). Effects of immigration on children's health. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi, 7*(1), 8-14.

Aydoğan, S., & Metintaş, S. (2017). TÜRKİYE'YE GELEN DIŞ GÖÇ VE SAĞLIĞA ETKİLERİ. *Eskişehir Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi, 2*(2), 37-45.

Günaydın, D. (2018). Türkiye'nin demografik dönüşümü çerçevesinde işgücünün yaşlanma sorunu. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi, 11*(1), 1-13.

Hamza, A., & Bektaş, M. (2018). 2008 Sonrası Türkiye'de Uygulanan Nüfus Politikaları ve Paydaş Analizi. *Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 20*(3), 483-504.

Kara, A. U. (2016). *Sosyal Politikalarda Yeni Yaklaşım, Yöntem Ve Kentsel Uygulamaların Geliştirilmesi Bir Sosyal İnovasyon Örneği Olarak "Şeker Hayat"*. Fen Bilimleri Enstitüsü.

TNSA. (2018). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması *Ankara: Hacettepe Nüfus Etütleri Enstitüsü Yayınları*.

Tüik. (2019). Nüfus Projeksiyonları, 2013-2075.

Bölüm 5

DENTAL CAD/CAM SİSTEMLERİNDE KULLANILAN GÜNCEL MATERYALLER

Betül YILMAZ EVMEK[1]

1 Araştırma Görevlisi Dr., Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, betulylmz87@gmail.com

GİRİŞ

Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte her alanda olduğu gibi diş hekimliğinde de bilgisayar destekli tasarım/ bilgisayar destekli üretim (CAD/CAM) teknolojisi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Diş hekimliğinde tanıtılan bu yeni teknoloji sayesinde dental restorasyonların yapımı için biyouyumlu ve yüksek dayanıklılığa sahip yeni materyaller geliştirilmiştir (1). Sistemin temeli; hassas bir freze makinesinin, bilgisayar yazılımı kullanılarak seramik, kompozit veya metal bloklardan kuronlar, köprüler ve protez alt yapıları üretmesi esasına dayanmaktadır (2).

CAD/CAM uygulamaları birçok avantajı da beraberinde getirmiştir. Geleneksel ölçü alma yöntemlerini ortadan kaldırmış ve bekleme süresini kısaltmıştır. Daha iyi restoratif materyallerin daha kısa sürede elde edilmelerine olanak sağlamış ve hata potansiyelini oldukça düşürmüştür. İndirekt restorasyonlardan kaynaklanabilecek muhtemel çapraz kontaminasyonların da önüne geçmiştir. Restorasyonlar tek seansta yapılabildiği için hem hastalar hem de hekimler için zaman kaybı oluşturmamaktadır. Bu sayede çeşitli klinik problemlere yol açabilecek ölçü almanın yanı sıra, geçici kron hazırlama gibi zorunluluklar da ortadan kaldırılmıştır. Bütün bu avantajlarına rağmen üretim maliyetinin yüksek olması CAD/CAM restorasyonların kullanımını kısıtlayan faktörlerin başında gelmektedir (3-5).

CAD/CAM sistemlerinin kullanımının yaygınlaşması, artan estetik ve fonksiyonel beklentiler, üretici firmaları bu beklentileri karşılayacak özelliklere sahip farklı yapısal ve fiziksel özelliklere sahip materyaller geliştirilmesi yoluna itmiştir. Bu çalışmada, CAD/CAM sisteminde kullanılan materyaller ve kullanım alanlarına değinilmiştir.

1. CAM SERAMİKLER

Cam seramikler; feldspatik cam seramikler, lösit kristalleri ile güçlendirilen cam seramikler ve lityum disilikat kristalleri ile güçlendirilen cam seramikler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır.

Feldspatik Seramikler

CAD/CAM sistemlerinde kullanılan ilk seramik bloklardır. Cam matriks içerisinde %30 oranında ve homojen dağılmış 3-4 mikrometre boyutlarında feldspar partikülleri içermektedir.

İlk üretilen seramik bloklar **Vitablocs Mark I** blokları (VITA Zahnfabrik, Bad Säckingen, Germany) olup, 1985 yılında inley yapımında kullanılmak üzere üretilmiştir (6). Bükülme dayanıklılığı yaklaşık 60-70 MPa'dır. İnley, onley, veneer kron restorasyonlarında kullanımları uygundur. Yapılan çalışmalarda 10 yıllık takip sonucu başarı oranı %90.4 bulunmuştur (7).

Monokromatik, dikromatik, polikromatik olmak üzere farklı renk seçenekleri sunan feldspatik seramik bloklar mevcuttur. Monokromatik blokların tek renk olması estetik açıdan bir dezavantajdır. Bu nedenle dikromatik ve polikromatik bloklar geliştirilmiştir (8). **Vitablocs Mark II** (VITA Zahnfabrik, Bad Säckingen, Germany) monokromatiktir ancak birden fazla renk tonu mevcuttur. Vitablocks Mark I'in yapısına göre daha ince gren boyutlarına sahip ve daha dayanıklı olarak üretilen bloklardır. Bükülme dirençleri 120-154 MPa arasındadır. Monokromatik blokların estetik beklentileri yeterince karşılayamamasından dolayı polikromatik bloklar geliştirilmiştir. **Vita Block Triluxe Forte** ve **Vita Block Reallife** (VITA Zahnfabrik, Bad Säckingen, Germany) vita firması tarafından üretilen polikromatik bloklar olup farklı renk doygunluğu ve ışık geçirgenliklerine sahip olmaları nedeniyle doğal diş dokusunu taklit edilebilmektedir. Böylece doğal dişin optik özelliklerini kopyalayarak mevcut doğal dentisyon ile restorasyonun bir bütün oluşturması sağlanmaktadır. Kroma derecesi insizalden koleye doğru artmakta ve doğal diş katman yapısını yansıtmaktadır (9). **Cerec Blocs** (Sirona, Germany) sirona firması tarafından üretilen ve aynı özellikleri sergileyen diğer bir materyaldir. Bükülme direnci 154±15 Mpa'dır. Cerec Blocs çok iyi parlatılabilir ve mineye yakın aşınma direnci bulunmaktadır (10).

Feldspatik cam seramik bloklarla inley, onley, laminate veneer ve anterior kuron protezleri yapılabilir iken kırılma dirençlerinin düşük olması nedeni ile feldspatik blokların köprü protezleri ve endokuron restorasyonlarında kullanımı kontrendikedir. Cam içeriklerinin fazla olması nedeniyle hidroflorik asitle pürüzlendirilebilir ve adeziv simantasyonda oksit seramiklere oranla daha başarılı sonuçlar verirler. Bu blokların en önemli avantajlarından biri de frezeleme işleminden hemen sonra kolayca cila yapılarak tek seansta hastaya uygulanabilmesidir (7,11).

Lösitle Güçlendirilmiş Cam Seramikler

Birkaç mikron çapındaki lösit kristalleri çok aşamalı fabrikasyon işlemleri ile cam matrikste kontrollü kristalizasyon oluşturularak üretilmektedir. Lösit kristallerinin materyalin direnci üzerindeki etkisi iki farklı mekanizma sonucunda oluşmaktadır. Birincisi; lösit kristallerinin çatlağın yönünü değiştirerek çatlak ilerlemesini durdurmasıdır. İkincisi ise; seramiğin soğuması sırasında cam matriks içerisinde artık baskı geriliminin oluşmasıdır. Yapı içerisinde bulunan lösit kristallerinin genleşme katsayısı, içinde bulunduğu cam matriksten daha fazladır. Seramik ısıtılıp soğutulurken lösit kristalleri büzülerek, cam matriksi kendine doğru çeker ve bu sayede yapı içinde oluşan iç basınç mikro çatlakların ilerlemesini durdurur (12).

Lösit kristalleri ile güçlendirilmiş cam seramik bloklar, ışık geçirgenliğinin ve estetik özelliklerinin yüksek olmasından dolayı tercih edilmektedir. 1998 yılında Cerec sisteminde kullanılmak üzere, lösit ile

güçlendirilmiş bir cam seramik olan **ProCAD** (Ivoclar-Vivadent, Schaan, Liechtenstein) blokları üretilmiştir 2006 yılında üretilen **IPS Empress CAD** (Ivoclar-Vivadent, Schaan, Liechtenstein), ProCAD'in devamı niteliğindedir. Aralarındaki temel fark, üretim prosedürünün optimize edilmesidir ve işleme hasarlarına karşı dayanıklı olan yaklaşık 1-5 μm'lik daha ince parçacık boyutu olan %45 lösit içeriğine sahip olmasıdır. Kırılma dayanımı 160 MPa olup tek üyeli restorasyonlar için geliştirilmiştir (13).

IPS Empress CAD monokromatik bir blok iken, **IPS Empress CAD Multi** (Ivoclar-Vivadent, Schaan, Liechtenstein), polikromatik yapıya sahip bir bloktur. 3M ESPE firması tarafından 2006 yılında üretilen **Paradigm C** (3M/ESPE, Saint Paul, MN, USA) blokları da lösitle güçlendirilmiş seramik bloklara örnektir.

Restorasyonların dayanımı, seramiğin diş dokusuna başarılı bir şekilde bağlanmalarına bağlıdır. Bu amaçla yapılan yüzey pürüzlendirme işleminde restorasyon iç yüzeyine hidroflorik asit uygulanır ve adeziv simantasyon yapılır. Bu bloklarla inley, onley, laminate veneer ve anterior kuron protezleri yapımı endikedir (14).

Lityum Disilikatla Güçlendirilmiş Cam Seramikler

CAD/CAM sistemleri ile üretilen sabit protetik restorasyonların daha yaygın bir kullanım alanı bulmasıyla birlikte, daha yüksek dayanım ve kırılma direncine sahip materyallerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur ve 2005 yılında lityum disilikat kristalleri ile güçlendirilen cam seramik olan **IPS e.max CAD** (Ivoclar, Schaan, Liechtenstein) piyasaya sürülmüştür. IPS e.max CAD blok, %40 oranında lityum meta-silikat kristallerinden oluşan yarı kristalize bir bloktur. Bloklar cam seramiğin içeriği ve mikro yapısı nedeniyle mavi renktedir. Bloklar bu haliyle daha kolay freze edilebilmekte ve ağız içindeki uyumu da bu aşamada kontrol edilebilmektedir. 850ºC'de 10 dakika boyunca yapılan fırınlama sırasında malzemenin mikro yapısı değişmekte, lityum disilikat kristallerine dönüşmektedir. Seramiğin rengi bu işlem sonrasında seçilen renge ulaşır ve kırılma dayanımı 160 MPa'dan 360 MPa'ya yükselir (8,15).

Bu gruptaki bloklar renk özelliklerine göre üçe ayrılmaktadır. Yüksek translüsensiye sahip HT bloklar, bukalemun etkisine sahip olması ve estetik özellikleri ile inley ve onley restorasyonların yapımında kullanılabilmektedir. Düşük translüsensiye sahip LT bloklar ise çeşitli renk seçenekleri ile tam anatomik kuron restorasyonlarının yapımında kullanılabilmektedir. Renklenmiş dişlerin tedavisinde ise tabakalama tekniğiyle kullanılabilecek olan "medium opacity" bloklar mevcuttur (15).

Lityum disilikat ile güçlendirilmiş cam seramik bloklar ön-arka bölge kuron, 3-4 üyeli köprü (2. premolar dişlerden itibaren ön bölge ile sınırlı), inley, onlay ve laminate veneerler restorasyonların kullanımına uygundur

(8,15). Bu restorasyonların adeziv tekniklerle simantasyonu önerilmektedir (16,17).

2. OKSİT SERAMİKLER

Cam İnfiltre CAD/CAM Seramikler

Bu grupta In-Ceram Spinell, In-Ceram Alumina ve In-Ceram Zirconia (Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya) olmak üzere üç tip blok bulunmakta olup, 1993 yılından beri CAD/CAM sistemi ile üretilmektedir. Bloklar kuru presleme (dry pressing) ile üretilmekte olup, daha sonra sinterize edilip cam yapıya infiltre olmaktadır (18).

In-Ceram Alumina (Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya), yüksek oranda sinterlenmiş pöröz alumina altyapı materyaline, düşük viskoziteli sodyum lanthan oksit cam infiltrasyonu ile elde edilmektedir. Bükülme direnci 500 MPa olup; anterior-posterior bölgede tek kronlarda ve üç üyeli anterior bölge köprülerinde altyapı materyali olarak kullanılabilmektedir (18).

In-Ceram Spinell (Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya), In-Ceram Aluminaya estetik açıdan alternatif olarak üretilmiş olup, kristal olarak magnezyum spinel ($MgAl_2O_4$) içerir. Aluminaya göre daha estetik olmakla birlikte direnci daha düşüktür (350 MPa). In-Ceram materyalleri arasında en fazla translusensliğe sahip olan materyal olduğu için estetik beklentinin fazla olduğu anterior bölge restorasyonlarında tercih edilir (19,20).

In-Ceram Zirkonya (Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya) ise alüminaya %33'lük zirkonya ilave edilerek daha yüksek bükülme direnci (700 MPa) sağlanmıştır. Altyapının opasitesinin yüksek olması, uygulamaları posterior bölge protezleriyle sınırlandırmaktadır (18).

Polikristalin CAD/CAM Seramikler

Cam yapı içermeyen bu seramiklerdeki kristaller düzenli diziler halinde yoğun bir şekilde dizilmiştir. Bu sayede materyalin dayanıklılığı arttırılmış ve çatlak ilerlemesi azaltılmıştır (18-22).

Procera AllCeram (Nobel Biocare, Göteborg, İsveç), 1993 yılında piyasaya sürülen ilk tam yoğun polikristalin seramiktir. % 99 oranında alümina içermekte olup, bükülme dayanımı 600 MPa'dır (21,22). Procera AllCeram seramiklerle laminate, ön ve arka bölgelerde tek kron yapımı için endikedir ancak polikristalin bir seramik olduğu için opaktır. Dolayısıyla ön dişlerinde renklenme olmayan hastalarda laminate yapımı için kullanımı önerilmektedir.

Bu gruptaki bir diğer CAD/CAM materyali 2005 yılında üretilen **Vita InCeram AL** (Vita Zahnfabrik, Bad Sackingen, Germany) bloklardır. Bu

materyal in-ceram alüminadan farklı olarak cam yapı içermez, polikristalin yapıdadır (18).

Zirkonyum kübik, tetragonal, monoklinik formlarda bulunabilen polimorf bir yapıya sahiptir. Saf zirkonyum oda ısısında monoklinik fazda bulunmaktadır. Zirkonyuma ilave edilen yttrium oksit (Y2O3) yapıyı oda sıcaklığında stabilize etmektedir. Bükülme dayanımı 900-1200 MPa arasındadır ve bu alüminanın yaklaşık iki katıdır (23,24). Ön ve arka bölge kuron köprüler, implantlar, implant abutmentları, endodontik postlar ve ortodontik braketler gibi pek çok kullanım alanı bulunmaktadır (25).

CAD/CAM sistemi ile kullanılan zirkonyum bloklara örnek olarak; **Lava** (3M Espe Dental AG, Seefeld,Almanya), **Cercon** (DeguDent, Hanau, Almanya), **Procera Zirconia** (Nobel Biocare AB, Goteborg, İsveç), **E.max ZirCAD** (Ivoclar Vivadent; Schaan, Liechtenstein) verilebilir.

3. HİBRİT SERAMİKLER

Hibrid seramik yapısal olarak sinterlenmiş seramik bir matris içerisindeki boşluklara infiltre edilen polimerden oluşmaktadır. Tam seramik materyaller ile kompozit materyallerin pozitif özelliklerini bir araya getirmek amaçlanmıştır. Seramik materyalinde sık karşılaşılan çatlak ilerlemesi sorunu polimer ağ yapısı sayesinde azaltılmıştır. Bu amaçla üretilen ilk blok **Vita Enamic (**VITA Zahnfabrik, Bad Säckingen, Almanya) olup 2013 yılında piyasaya sürülmüştür. Seramik içerisindeki boşluklara polimer infiltrasyon yöntemi kullanılarak üretilmiştir. Polimer infiltre seramik ağ materyalleri (PICN, Polymer-Infiltrated-Ceramic-Networks); ağırlık olarak % 86 seramik, %14 polimerden oluşmaktadır. Bu iki ağ yapının birbiri içine penetre olmuş şekildedir. Vita Enamic yapısal olarak azalmış sertlik, rijidite ve kırılganlıkla beraber artmış esneklik ve kolay işlenebilme özelliklerine sahiptir. Bükülme direnci yaklaşık olarak 160 MPa, elastik modülüsü 38 GPa civarındadır ve yapılan çalışmalar bu özelliklerin mine ve dentine yakın olduğunu göstermiştir (26,27).

Frezeleme işlemi sonrasında bu bloklar için özel olarak geliştirilen cila setleri ile bitim işlemlerinin yapılması önerilmektedir. Hibrit seramik bloklar ile inley, onley, kuron protezleri üretilebilmektedir. Restorasyonların 60 sn boyunca hidroflorik asitle pürüzlendirilmesi, silan uygulanması ve daha sonra adeziv olarak simante edilmesi önerilmektedir (28,29).

4. ZİRKONYUM İÇERİKLİ LİTYUM DİSİLİKAT SERAMİKLER

Lityum silikat yapının içerisine ağırlığının %10'u kadar zirkonyum oksit ilave edilerek elde edilen en yeni jenerasyon lityum disilikat cam seramik olarak piyasaya sürülmüştür (30). Bu amaçla üretilen blok **Vita**

Suprinity (VITA Zahnfabrik, Bad Säckingen, Almanya) olup 2013 yılında piyasaya sürülmüştür. Cam seramik ve zirkonyanın olumlu özelliklerini içeriğinde toplamıştır. Kristalizasyon sonrası içeriğindeki %10 zirkonya sayesinde yüksek mekanik özellikler ve estetik olarak memnun edici sonuçlar elde edilmiştir. Zirkonya ile güçlendirilmiş lityum silikat cam seramiklerin üretiminin ilk aşamasında blok, cam yapıda ve kırılgandır. Dolayısıyla freze edilmeye uygun değildir. Bu nedenle bloğa ön ısıtma işlemi uygulanarak prekristalizasyon gerçekleştirilir. Bu aşamada blok içerisinde kristaller oluşmaya ve büyümeye başlar. Prekristalize bloklar yalnızca zirkonya ve lityum metasilikat kristalleri içerir (31). Frezeye hazır prekristalize bloklar bal rengi görünümündedir. Blokların 10-22 dakikalık freze işlemini sonrasında uyumlamaları yapılır, bu aşamada materyal kolaylıkla aşındırılabilir. Daha sonra 840ºC'de 8 dakika süreyle son kristalizasyon fırınlaması yapılarak cam matriks içinde ikili lityum silikat mikroyapıya ulaşılır. Bu ikili yapı lityum metasilikat ve lityum disilikat kristallerinden oluşur. Bu süreçten önce 180 MPa kırılma dayanımına sahip olan materyal, kristalizasyonu tamamlandıktan sonra yaklaşık 420 MPa kırılma dayanımına ulaşmaktadır (31,32). Son kristalizasyon fırınlamasından sonra blok doğal diş rengine ulaşır. Bükülme dayanımı 420 Mpa'dır. Vita Suprinity inley, onley, veneer, tek üyeli anterior ve posterior kronlar ve implant üzeri kronlarda uygulama alanına sahiptir. Diğer cam seramik materyallerde olduğu gibi adeziv tekniklerle simante edilmesi önerilir (31-33).

Zirkonya ile güçlendirilmiş lityum silikat seramiklerin Dentsply firması tarafından üretilmiş tamamen kristalize formdaki blokları da mevcuttur**. Celtra Duo** (Dentsply, USA) adı verilen bu bloklar freze sonrası ekstra bir ısıl işleme tabi tutulmadan ağız içerisine uygulanabilmektir (34).

5. NANOSERAMİKLER

Nanoseramikler, nanoteknoloji ve seramiklerin buluşmasını temel alan, kompozit ve seramik materyallerin fiziksel ve estetik özelliklerini içeren materyallerdir. **Lava Ultimate** (3M ESPE, Seefeld, Germany) bu grupta üretilen bloklardır. Materyalin %80'i polimerik bir matriks içine gömülü birbirine bağlı 20 nm çapında silika, 4-11 nm çapında zirkonyum dioksit nano partikülleri içerir (35,36). Lava Ultimate blokların inley, onley, laminate veneer, kuron ve implant destekli kuron protezleri yapımında kullanımı endikedir. Blokların bükülme direncinin 200 MPa dır ve bu değer feldspatik, lösit ve kompozit bloklardan yüksek, lityum disilikatla güçlendirilmiş bloklara ise yakındır. Karşıt dişte cam seramiklerle karşılaştırıldığında daha az aşındırma yapması, glazür işlemine gerek olmaması, cila işlemlerinin kolaylıkla yapılabilmesi ve yüzey pürüzsüzlüğünü uzun süre koruması en önemli avantajlarındandır. Aynı zamanda

nanoseramiklerin şok absorbe etme özelliklerinin olduğu ve implant üstü restorasyonlarda seramiklere nazaran daha başarılı sonuçlar verdiği belirtilmektedir (37,38). Bu grupta üretilen bir diğer blok "**Cerasmart** (GC Corporation, Tokyo, Japonya) tır.

6. KOMPOZİTLER

Fiziksel, biyolojik ve estetik özellikleri polimerlerden daha yüksektir. Bu sayede daha uzun süreli ve daha estetik geçici restorasyonların hazırlanmasına olanak sağlar. Yaklaşık 3 yıla yakın klinik aşınma süresine sahiptir. Özellikle bruksizm sorunu olan hastalarda, hem karşıt dişte daha az aşınmaya neden olduğu için, hem de çiğneme kuvvetlerini absorbe edebildiği için bu malzemeler kullanılarak tek diş kron restorasyonlar ve inley-onley restorasyonların üretilmesi endikedir (39). **Paradigm MZ100** (3M/ESPE, Saint Paul, MN, ABD) bloklar 2000 yılında piyasaya sürülmüş olup seramiklere alternatif olarak üretilmiştir. Üstün freze edilebilme özelliğine sahiptir ve doğal dişle benzer aşınma özelliği göstermektedir (40). **Brilliant Crios** (Coltene, Altstätten, Switzerland) bu grupta üretilen bir diğer bloktur.

7. POLİMERLER

Vita CAD-Temp (VITA Zahnfabrik, Bad Säckingen, Almanya) ve **Telio CAD** (Ivoclar-Vivadent, Schaan, Liechtenstein) geçici restorasyon amaçlı üretilmiş bloklardır. Vita CAD-Temp bloklar mikropartikül doldurucu, tek parça, fibersiz, homojen, yüksek molekül ağırlıklı ve çapraz bağlı akrilat polimeridir. Vita CAD-Temp bloklarla yapılan restorasyonlar, metil metakrilat içermeyen kompozit yapısında oldukları için artık monomer oluşturmazlar ve bu sayede gingiva ve pulpa dokusunda irritasyona neden olmazlar. Vita CAD-Temp'in endikasyonları arasında uzun dönem kullanım için parsiyel kronlar, anterior ve posterior tek kronlar, iki gövdeye kadar uzunlukta anterior ve posterior köprüler vardır (41).

Telio CAD çapraz bağlı PMMA ve pigmentlerden oluşan bloklardır. %99.5 oranında PMMA, %0.5 oranında pigment içerirler. Yüksek materyal homojenitesine sahiptirler. Telio CAD bloklar kullanılarak hazırlanan restorasyonlar üretici firmaya göre en fazla 12 aylık bir süre için kullanılabilirler (42,43).

SONUÇ

Son yıllarda teknolojinin hızla gelişmesi, dijital diş hekimliğindeki ilerlemeleri de beraberinde getirmiştir. CAD/CAM teknolojisinde yaşanan gelişmeler, bu alanda ürün yelpazesinin gelişmesine olanak sağlamıştır. Vaka çeşitliliğine ve kullanım alanlarına göre birçok materyal bulunmakla

birlikte konvansiyonel materyallerle karşılaştırıldığında daha fazla bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Beuer F, Schweiger J, Edelhoff D. Digital dentistry: an overview of recent developments for CAD/CAM generated restorations. Br Dent J. 2008;204:505–11.
2. Heffernan MJ, Aquilino SA, Diaz-Arnold AM, Haselton DR, Stanford CM, Vargas MA. Relative translucency of six all-ceramic systems. Part2: core and venner materials. J Prosthet Dent 2002;88(1):10-5.
3. Karaalioğlu OF, Yeşil Duymuş Z. Diş hekimliğinde uygulanan CAD/CAM sistemleri. Atatürk Ü. Diş Hek Fak. Derg 2008;18(1):25-32.
4. Miyazaki T, Hotta Y, Kunii J, Kuriyama S, Tamaki Y. A review of dental CAD/CAM: current status and future perspectives from 20 years of experience. Dent Mater J 2009;28(1):44-56.
5. Spitznagel FA, Boldt J, Gierthmuehlen PC. CAD/CAM ceramic restorative materials for natural teeth. J Dent Res 2018;97:1082-91.
6. Mormann WH, Bindl A. All-ceramic, chair-side computer aided design/computer aided machining restorations. Dent Clin North Am 2002;46:405–26.
7. Otto T, de Nisco S. Computer-aided direct ceramic restorations: a 10-year prospective clinical study of Cerec CAD/CAM inlays and onlays. Int J Prosthodont 2002;15:122–28.
8. Fasbinder DJ. Materials for chairside CAD/CAM restorations, Compendium of Continuing Education in Dentistry 2010;31(9):702-704.
9. https://www.vitanorthamerica.com/datei.php?src=download/Support/Instructions-For-Use/Machinables/VITABLOCS-for-CEREC_inLab-Working-Instructions_1455E.pdf.
10. Sirona 2011.Operating Instructions, Cerec Blocs. http://td.sirona.com/pdf/6172642.pdf. 2016.
11. Pjetursson BE, Sailer I, Zwahlen M, Hämmerle CH. A systematic review of the survival and complication rates of all-ceramic and metalceramic reconstructions after an observation period of at least 3 years. Part I: Single crowns. Clin Oral Implants Res 2007;(18 Suppl 3):73-85.
12. Albakry M, Guazzato M, Swain MV. Biaxial flexural strenghth and microstructure changes of two recycled pressable glass ceramics, J Prosthodont. 2004;13:141-49.
13. Keshvad A, Hooshmand T, Asefzadeh F, Khalilinejad F, Alihemmati M, Van Noort R. Marginal Gap, Internal Fit, and Fracture Load of Leucite-Reinforced Reramic Inlays Fabricated by CEREC inLab and

Hot-Pressed Techniques. J Prosthodont 2011;20:535-40.
14. Fasbinder DJ, Restorative material options for CAD/CAM restorations, Compend Contin Educ Dent. 2002;23:911-916, 918-20.
15. Reich S, Fischer S, Sobotta B, Klapper HU, Gozdowski S. A preliminary study on the short-term efficacy of chairside computeraided design/ computer-assisted manufacturing-generated posterior lithium disilicate crowns. Int J Prosthodont 2010;23(3):214-16.
16. Akgüngör G, Akkayan B, Gaucher H. Influence of ceramic thickness and polymerization mode of a resin luting agent on early bond strength and durability with a lithium disilicate-based ceramic system. J Prosthet Dent 2005;94:234-41.
17. Preis V, Behr M, Hahnel S, Rosentritt M. Influence of cementation on in vitro performance, marginal adaptation and fracture resistance of CAD/CAM-fabricated ZLS molar crowns. Dental Materials 2015;31(11):1363-69.
18. Li RW, Chow TW, Matinlinna JP. Ceramic dental biomaterials and CAD/CAM technology: state of the art. J Prosthodont Rest 2014;58(4):208-16.
19. Kenneth J. Anusavice, C.S., H. Ralph Rawls. Philips' Science of Dental Materials, Elsevier, 2013;12th Edition:420-72.
20. Conrad HJ, Seong WJ, Pesun IJ. Current ceramic materials and systems with clinical recommendations: a systematic review. J Prosthet Dent 2007;98(5):389-404.
21. Giordano R, McLaren EA. Ceramics overview: classification by microstructure and processing methods. Compend Contin Educ Dent 2010;31:682–88.
22. Brunton PA, Smith P, McCord JF, Wilson NH. Procera allceramic crowns: a new approach to an old problem? Br Dent J 1999;186:430–34.
23. Manicone PF, Rossi Iommetti P, Raffaelli L. An overview of zirconia ceramics: Basic properties and clinical applications. J Dent 2007;35:819–26.
24. Chai J, Chu FC, Chow TW, Liang BM. Chemical solubility and flexural strength of zirconia-based ceramics. Int J Prosthodont 2007;20:587-95.
25. Kohal RJ, Klaus G, Strub JR. Zirconia-implant-supported all-ceramic crowns withstand long-term load: a pilot investigation. Clin Oral Implants Res 2006;17:565-71.
26. VITA. VITA Enamic CAD/CAM Restorative Technical and Scientific Documentation. Zahnfabrik, Bad Sackingen: VITA Dental Products; 2013.
27. Coldea A, Swain MV, Thıel N. Mechanical properties of polymer-infiltrated-ceramic-network materials. Dent Mater 2013;29:419-26.

28. Nguyen JF, Ruse D, Phan AC, Sadoun MJ. Hightemperature-pressure polymerized resin-infiltrated ceramic networks. Journal of dental research 2014;93(1):62-67.
29. Peumans M, Valjakova EB, De Munck J, Mishevska CB, Van Meerbeek B. Bonding Effectiveness of Luting Composites to Different CAD/CAM Materials. J Adhes Dent 2016;18(4):289-302.
30. Aboushelib MN, Sleem D. Microtensile bond strength of lithium disilicate ceramics to resin adhesives. J Adhes Dent 2014;16:547-52.
31. Denry I, Kelly JR. Emerging ceramic-based materials for dentistry. J Dent Res. 2014;93(12):1235-42.
32. Rinke S, Pabel AK, Rödiger M, Ziebolz D. Chairside Fabrication of an All-Ceramic Partial Crown Using a Zirconia-Reinforced Lithium Silicate Ceramic. Case Rep Dent. 2016;2016:ID1354186.
33. Vita Suprinity, Technical and Scientific Catalog. 2014.
34. https://www.dentsply.com/content/dam/dentsply/pim/manufacturer/Restorative/Indirect_Restoration/Ceramics/CAD_CAM_Ceramics/CELTRA_DUO/BRO_Celtra_Duo_EN_2017_08.pdf
35. Zimmermann M, Mehl A, Reich S. New CAD/CAM materials and blocks for chairside procedures. Int J Comput Dent 2013;16(2):173-81.
36. Lauvahutanon S, Takahashi H, Shiozawa M, Iwasaki N, Asakawa Y, Oki M, Arksornnukit M. Mechanical properties of composite resin blocks for CAD/CAM. Dent Mater J 2014;33(5):705-10.
37. Rusin RP, Häberlein I, Schmid B, Stöger H, Hauke M, Brown AM. Plaque growth and activity on a resin nanoceramic CAD/CAM material. Dent Mater 2013;29(1):24-25.
38. Zhang Y, Lee JJ, Srikanth R, Lawn BR, Edge chipping and flexural resistance of monolithic ceramics, Dent Mater. 2013;29:1201-08.
39. Höland W, Schweiger M, Frank M, Rheinberger V, A comparison of the microstructure and properties of the IPS Empress glass ceramics, J Biomed Mater Res. 2000;53:297-303.
40. Şen N, Tuncelli B. CAD/CAM Restorasyonlarının Üretimi İçin Kullanılan Materyaller. Turkiye Klinikleri J Dental Sci 2017;23(2):109-15.
41. Vita machinable polymers: product information. Vita Zahnfabrik 2010.
42. Telio CS and Telio-CAD. Instructions for Use. Ivoclar Vivadent Technical. December 2009.
43. Fasbinder DJ. Materials for chairside CAD/CAM restorations. Compend Contin Educ Dent 2010;31:702-4,706,708-9.

Bölüm 6

ERKEK ÇOCUK SÜNNETİ VE HEMŞİRELİK BAKIMI

Birsel MOLU[1]

1 Arş. Gör. Dr. , Selçuk Üniversitesi Akşehir Kadir Yallagöz Sağlık Yüksekokulu, brslml@hotmail.com

GİRİŞ

Sünnet çocukluk döneminden itibaren dünyada en eski ve en sık uygulanan cerrahi girişimlerden biridir. Erkek sünneti ise yüzyıllardır beri uygulanan eski bir cerrahi prosedürdür (Dekkers, Hoffer ve Wils, 2005; Denniston, 1999). Sünnet dünyadaki erkeklerin yaklaşık %25'ine tıbbi, tedavi edici, dinsel, kültürel ve koruyucu hijyenik nedenlerle uygulanmaktadır. Dünyada çoğunlukla erkek sünneti yapılmaktadır ancak bazı ülkelerde kadın sünneti de uygulanmaktadır. Kadın sünneti tıbbi nedenler dışında, kadın dış genital organlarının bir kısmının ya da tamamının çıkartılması veya genital organlara diğer şekillerde zarar verilmesini içeren işlemleri içermektedir. Kadın sünneti uygulanan ülkeler arasında Senegal, Somali, Endonezya, Cibuti, Lübnan, Irak gibi ülkeler yer almaktadır (Avşar, Kanuncu ve Keskin, 2008). Ülkemizde ise kadın sünneti uygulanmamaktadır bununla birlikte erkek sünneti yüzyıllardan beri devam etmektedir (Korkmaz, 2004).

Batı toplumlarında sünnet, tıbbi nedenlerle sıklıkla yenidoğan-infant döneminde yapılmaktadır (Ellis ve Mann, 1998; Koo ve Duckett,1995). Diğer toplumlarda da farklı yaş dönemlerinde uygulanmaktadır (Rhinehart, 1999; Zoske, 1998). Müslümanlar ve Yahudiler için dinsel bir inanış olup Yahudilerde doğumdan bir hafta sonra Müslümanlarda ise çocukluk çağında uygulanmaktadır (Dağoğlu ve Görak, 2002; Koçak, Özkök, Dündar, Özeren ve Erol, 2001; Walsh, 2005).

Sünnetin tarihçesini incelediğimizde en çok uygulanan eski geleneklerden biri olduğunu görmekteyiz. Tarihi kesin bilinmemekle birlikte sünneti uygulayan ilk milletin Mısırlılar olduğu bilinmektedir ve farklı kültürler aracılığıyla tüm dünyaya yayıldığı düşünülmektedir. Günümüzde Afrika kabileleri, Güneydoğu Asya ve Avustralya yerlileri gibi farklı kültürlerinde sünnet uyguladığı bilinmektedir (Kaicher ve Swan, 2010; Rizvi, Naqvi, Hussain ve Hasan, 1999). Sağlık nedenleri ile yapılan sünnetin gelişimi 19. yüzyılda yayınlanmaya başlamıştır ve bu dönemin ortalarında anestezi ve antisepsi konularındaki gelişmeler sünnet cerrahisi uygulamalarını değiştirmiştir (Dunsmuir ve Gordon, 1999). Gelişen teknoloji ile sünnet uygulamaları ve hijyen koşulları da gelişmiştir.

Bu yazının amacı erkek çocuk sünneti hakkındaki merak edilen konular ve sünnette hemşirelik bakımı hakkında bilgi vermektir.

SÜNNET

Sünnet işlemi çoğunlukla çocukluk döneminde uygulanan erkek çocuklarının glans penisi örten prepisyum adı verilen (penisin distalini kaplayan geri çekilebilir deri parçası) derinin belirli bir uzunlukta cerrahi yolla kesilerek alındığı penis uç kısmının açığa çıkarıldığı küçük cerrahi bir işlemdir (Bensley ve Boyle, 2000; Koo ve Duckett, 1995).

Sünnet Yaşı

Sünnet yaşı, toplumlarda dinsel, kültürel, tıbbi ve psikolojik nedenlerle değişik yaşlarda yapılmaktadır ve yaş sınırlaması yoktur. Dinsel inançları gereği Avusturalya aborjinileri ve zencilerde yenidoğan döneminde sünnet yapılırken Yahudilerde doğumdan sonra 8. günde sünnet uygulanmaktadır bununla birlikte bu sebeplerin dışında tıbbi nedenlerle sünnet yapılabilmektedir (Başaklar, 2006).

Ülkemizde benlik, vücut bütünlüğü kaygısı ve kastrasyon kompleksi gibi psikolojik nedenler ve küçük bir cerrahi girişim olmasına rağmen çocuğun canı yanacağı korkusu ile 4-6 yaş grubunda sünnet uygun görülmemektedir. Çocukların ya yenidoğan döneminde ya da ilkokula başladığı 7 yaş civarı yapılması önerilmektedir (Başaklar, 2006; Dağoğlu ve Görak, 2002; Walsh, 2005).

Sünnet Endikasyonları

Sünnet endikasyonları arasında çeşitli sağlık sorunlarını (fimozis (Zoske, 1998), parafimozis, balanopostit, travma, ürolojik anomali varlığı, anatomik bozukluk saptanamayan üriner sistem enfeksiyonu) içeren çocuklarda sünnet önerilmektedir (Koo ve Ducket, 1995).

Sünnet ile birlikte idrar yolları enfeksiyonlarının azaltılmasında (Newell ve Bärnighausen, 2007; Patterson, Landay, Siegel, Flener, Pessis, Chaviano ve ark.,2002; Soilleux ve Coleman, 2004; Şahin, Beyazova ve Aktürk, 2004) cinsel yolla bulaşan hastalıkların geçişinin önlenmesinde (Özellikle HIV (Human Immunodeficiency Virus) ile ilgili çalışmalarda) ve vezikoüreteral reflülü hastaların bakteriyel kolonizasyonun azaltılmasında sünnet önerilmektedir (Cascio, Colhoun ve Puri, 2001; Kinkade, Meadows ve Gracia-Trujillo, 2005; Marild ve Jodal, 1998).

Sünnetin Sakıncalı Olduğu Durumlar

Sünnetin sakıncalı durumlar içinde kanama diyatezi olan çocuklar, hipospadias ve mikropenis gibi anomalisi olan çocuklar yer almaktadır. Balanopostit gibi enfeksiyon olan çocuklar ise sünnet olmadan önce enfeksiyon tedavisi olmalıdır (Ellis ve Mann, 1998; Koo ve Duckett,1995; Rowe, O'Neill, Grosfeld, Fonkalsrud ve Coran, 1995).

Sünnet Komplikasyonları

Sünnet komplikasyonları arasında; uygun ortamlarda yapılmayan sünnetlerde enfeksiyon riski, hematolojik bozukluğu olan çocuklarda kanama, işinin uzmanı olmayan kişilerin yaptığı sünnette şekil bozukluğu. fazla penis cildi kesilmesi, glans penis yaralanması, kötü nedbe dokusu, nekroz, üretral fistül, sünnet derisinin az kesilmesi,

idrar retansiyonu, sekonder fimozis ve edinsel hipospadias yer almaktadır (Karaman, Öztürk ve Koca, 2013).

Sünnet Nasıl ve Nerede Yapılmalı?

Sünnet önemli küçük cerrahi bir ameliyattır. Sünnet hastane ortamında çocuk cerrahları ya da çocuk ürologları tarafından yapılmalıdır. Sünnet öncesi çocuk aile tarafından doktora muayeneye getirilmeli ve sünnet çocuk için uygunsa sedasyon veya lokal anesteziyle mi yapılacağına karar verilir. Eğer sünnet sedasyon ile yapılacaksa çocuklardan kan tahlilleri ve gerekli tetkikler istenilir. Sedasyonla sünnet yapılacak çocuklar en az 6 saat aç olmalılardır. Lokal anesteziyle sünnet uygulanacak çocuklar ise 1-1,5 saat aç olmaları yeterlidir (Çilingir ve Bayraktar, 2006; Gilmartin ve Wright, 2007; Kestel, Tarhan ve Şahin, 2018).

Sünnette Hemşirelik Bakımı

Hemşireler sünnet işlemi yapılacak çocuklara yaş gruplarına göre resimlerle açıklama yapmalıdırlar, işlem öncesi ve işlem sırasında nonfarmakolojik yöntemler kullanılarak anksiyeteleri gidermeye çalışmalıdırlar. Günübirlik cerrahi işlem öncesi uygulanan müziğin hastaların anksiyetelerini azalttığı bulunmuştur (Lee ve ark.,2004).

Sünnet operasyonu genellikle lokal anestezi ile uygulanır ve yaklaşık bir saat sürer. Çocuklar genel anestezi altında sünnet olduysa ameliyat sonrası 2-3 saat sonra hemşirelere danışarak beslenmeye başlanabilir. Çocuk eğer lokal anestezi ile sünnet olduysa yine hemşirelere danışarak hemen beslenmeye başlanabilir. Doğru tekniklerle uygun şartlarda yapılan sünnet ameliyatlarından sonra çocuklar aynı gün taburcu edilebilirler. İyileşme süreci, çocuğun yaşına göre (bebeklerde 4-5 gün yaş arttıkça 10-15 güne kadar) değişmektedir. Hemşireler ailelere sünnet bakımını anlatmalıdırlar. Sünnet sonrası çocuklara 2 gün süresince ağrı kesici verilmesi ve lokal bakım uygulanması hakkında bilgi vermelidirler. İki yaşından küçük bebeklerde ağrı kesici fitil uygulaması makattan yapılabilir. Daha büyük çocuklarda ise ağrı kesici şuruplar kullanılabilir. Sünnet edilen çocukların banyo yaptırılmasında sıkıntı yoktur ancak tahriş edici sabun ve hijyenik maddelerden kaçınılmalıdır. Sünnet olan bebeklerin ise bezlerinin bağlanmasında bir sakıncası yoktur bununla birlikte bezinin penisine değmesini engelleyecek karton bir bardak konulabilir, bez bağlanmayan çocuklarda ise sünnet külodu giydirilebilir. İlk 24 saat çocuklar kanama ve sızıntı yönünden takip edilmeli ve penisine çok fazla dokunulmamalıdır (https:// www. kidsgourmet. com).

Sünnet sonrası ilk gün oturma banyosu yaptırılıp, kurulanıp doktor tarafından önerilen pomad uygulanabilir. Sünnet sonrası bir hafta günde

iki kez pomad çocukların penisine uygulanır. Çocukların düşme ve çarpma gibi durumlarına dikkat edilmelidir. Yürüyen çocukların sünnet sonrası 1-2 gün çok fazla ayakta kalmamasına dikkat edilmelidir böylece ödem artması engellenecektir (https://www.kidsgourmet.com).

SONUÇ

Günübirlik cerrahi ekibi içinde hemşireler önemli roller üstlenmektedirler. Günübirlik cerrahilerden biri olan sünnet uygulamasında da hemşirelerin, sürecin her aşamasında hasta ve ailesinin bilgilendirilmesi, işlem sonrası dönemdeki ve evdeki bakımı hakkında bilgilendirme ve aile ile iş birliği konusunda önemli rolleri vardır (Çilingir ve Bayraktar, 2006).

KAYNAKLAR

1. Avşar AF, Kanuncu S, Keskin HL. (2008). Kadın Sünneti. Türkiye Klinikleri J Gynecal Obst; 18: 321-6.
2. Başaklar AC. (2006). Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. s: 59, 129, 1537, Palme Yayıncılık, Ankara.
3. Bensley AG & Boyle GJ. (2000). Physical, Sexual And Psychological Effects Of Male Infant Circumcision: An Exploratory Survey. Understanding Circumcision: A Multidisciplinary Approach To A Multidimensional Problem, 207-231.
4. Cascio S, Colhoun E, Puri P. (2001). Bacterial Colonization Of The Prepuce İn Boys With Vesicoureteral Reflux Who Receive Antibiotic Prophylaxis. J Pediatr; 139:160-2.
5. Çilingir D, Bayraktar, P. (2006). Günübirlik Cerrahi Süreci ve Hemşirelik Bakımı. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 13(1), 69-81.
6. Dağoğlu, T., Görak, G. (2002). Temel Neonatoloji ve Hemşirelik İlkeleri, Ed: Türkan D., Gülay G., Nobel Matbaacılık, s. 743-744, İstanbul.
7. Dekkers W, Hoffer C. & Wils JP. (2005). Scientific Contribution, Bodily Integrity And Male And Female Circumcision. Medicine, Health Care and Philosophy, 179-191.
8. Denniston GC (1999). An Analysis Of Circumcision Advocacy. Male And Female Circumcision, Medical, Legal And Ethical Considerations İn Pediatric Practice. Eds: Denniston GC, Hodges FM & Milos MF, 221-40.
9. Dunsmuir WD & Gordon EM. (1999). The History Of

Circumcision. British Journal of Urology International; 1-12.
10. Ellis DG, Mann CM (1998). Abnormalities Of The Urethra, Penis, And Scrotum. O'Neill JA, Rowe MI,Grosfeld JL Fonkalsrud EW, Coran AG(eds). Pediatric Surgery. 5th edition. St. Louis, Mosby-Year Book, Inc.1998. p.1783-95.
11. Gilmartin J & Wright K. (2007). The nurse's role in day surgery: a literature review. International Nursing Review, 54(2), 183–190. doi:10.1111/j.1466-7657.2007.00528.x
12. Kaicher DC, Swan KG. (2010). A Cut Above: Circumcision As An Ancient Status Symbol. Urology; 76: 18-20.
13. Karaman MI, Öztürk MI, Koca O. (2013). Sünnet Komplikasyonları; Androloji Bült.;15(53):75-8.
14. Kestel M, Tarhan H, Şahin H. (2018). Erkek Sünneti. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi; 5 (1): 27-31.
15. Kinkade S, Meadows S, Gracia-Trujillo J. (2005). Clinical Inquiries. Does Neonatal Circumcision Decrease Morbidity? J Fam Pract; 54:81-2.
16. Koçak İ, Özkök S, Dündar M, Özeren B, Erol H. (2001). Bir Toplu Sünnet Uygulaması ve Sonuçlarının Medikolegal Yönden Değerlendirilmesi, Türk Üroloji Dergisi, 27(1): 65-69.
17. Koo HP, Duckett JW. (1995). Circumcision-Quo Vadis? Pediatrik Cerrahi Dergisi; 9,149-54.
18. Korkmaz GE. (2004). Surnamelerde 1582 Şenliği, Ankara Bilkent Üniversitesi, Türk Edebiyatı Bölümü Uzmanlık Tezi, s.47, Ankara.
19. Lee D, Henderson A & Shum D. (2004). The Effects Of Music On Preprocedure Anxiety in Hong Kong Chinese Day Patients. Journal of Clinical Nursing, 13, 297–303.
20. Marild S, Jodal U. (1998). Incidence Rate Of First-Time Symptomatic Urinary Tract İnfection in Children Under 6 Years Of Age. Acta Paediatr 1998; 87:549-52.
21. Newell ML, Bärnighausen T. (2007). Male Circumcision To Cut HIV Risk in The General Population. Lancet; 369:617-9.
22. Patterson BK, Landay A, Siegel JN, Flener Z, Pessis D, Chaviano A, et al. (2002). Susceptibility To Human İmmunodeficiency Virus-1 İnfection Of Human Foreskin And Cervical Tissue Grown İn Explant Culture. Am J Pathol; 161:867-73.
23. Rhinehart, J. (1999). Neonatal Circumcision Reconsidered. Transactional Analysis Journal, 215-221.

24. Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain M, Hasan AS. (1999). Religious Circumcision: A Muslim View. BJU Int ; 83: 13-16.
25. Rowe MI, O'Neill JA, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG, (eds). (1995). Essentials of Pediatric Surgery. St. Louis, Mosby-Year Book.p.769.
26. Soilleux EJ, Coleman N. (2004). Expression Of DC-SIGN in Human Foreskin May Facilitate Sexual Transmission Of HIV. J Clin Pathol; 57:77-8.
27. Şahin F, Beyazova U & Aktürk A. (2004). Attitudes And Practices Regarding Circumcision in Turkey. Child: Care, Health & Development, 275-280.
28. Walsh, PC. (2005). Campbell Üroloji, Ed: Alan R., Darracott V., Alan W., Çeviri Ed: Kadri A., Önder Y., Güneş Kitabevi, s. 2336-2337, İstanbul.
29. Zoske, J. (1998). Male Circumcision: A Gender Perspective. Journal of Men's Studies, 189-208.
30. https://www.kidsgourmet.com.tr/sunnet-sonrasi-bakim-konusunda-bilinmesi-gerekenler/Erişim trh:04.04.2020.

Bölüm 7

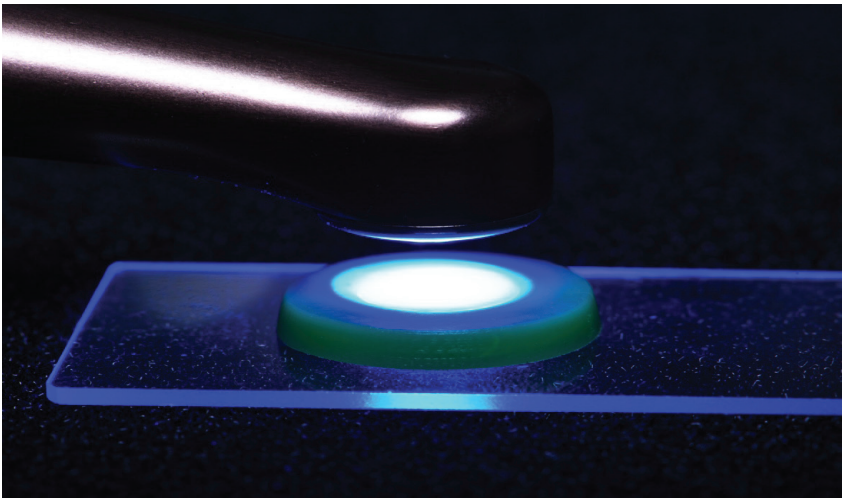
RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİNDE FOTO-POLİMERİZASYON

Bora KORKUT [1], Bilge TARÇIN [2], Mert TOPBAŞI [3], Pınar YILMAZ ATALI [4]

1 Dr. Öğr. Üyesi , Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, bora.korkut@marmara.edu.tr
2 Doç. Dr. , Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, bilgetarcin@hotmail.com
3 Diş Hekimi, Özel Diş Kliniği, ntopbasi@biruni.edu.tr
4 Doç. Dr., Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, dtpinaryilmaz@gmail.com

1. Polimerizasyon Tipleri

Polimerizasyon, tek bir molekülden yapıca daha büyük makromoleküllerin şekillenmesi olayıdır (1). Polimerizasyon işlemi farklı mekanizmalar sonucu oluşabilir.



1.1. Kimyasal polimerizasyon

Kendiliğinden polimerize olan rezinlerin polimerizasyonları, operatörden bağımsız bir sürede sertleşmenin meydana gelmesidir. Kimyasal aktivasyon, oda sıcaklığındaki organik bir peroksitin (başlatıcı pat) serbest radikaller oluşturmak amacıyla organik bir amin (ana pat) ile reaksiyona girmesi sonucu gerçekleşir. Genellikle aynı miktarda alınan patlar plastik bir spatula ile ortalama olarak 20-30 sn süreyle karıştırılırlar ve bu şekilde polimerizasyon gerçekleşir. Kimyasal olarak sertleşen kompozit rezinlerin karıştırılmaları sonrasında ortalama olarak 1-1,5 dakika çalışma süreleri mevcuttur. Karışım sertleşme reaksiyonuna girdikten sonra, sertleşme tamamen sonuçlanana kadar yaklaşık olarak 4-5 dakika boyunca kompozite kesinlikle müdahale edilmemelidir (2).

1.2. Çift yönlü (Dual cure) polimerizasyon

Kor yapımında ve geçici uygulamalarında kullanılan kompozit rezinler bu şekilde polimerize olurlar. Bu rezinlerin içerisinde foto-başlatıcılar ve kimyasal hızlandırıcılar bulunmaktadır. Polimerizasyon ışık aktivasyonu ile başlayıp kimyasal olarak devam eder. Çift yönlü polimerize olan kompozit rezinler daha çok ışığın kompozite ulaşmasının zor olduğu bölgelerde ve restorasyon tiplerinde tercih edilir (2).

1.3. Işık ile polimerizasyon

Işık ile polimerizasyonda aktivasyon, kompozit rezinlerde foto-başlatıcı molekül olarak bulunan kamforokinonun (CQ) mavi ışığı soğurması sayesinde başlar. En fazla ışık emilimi yaklaşık olarak 470 nm dalga boyunda gerçekleşir. CQ %0,2-1 arası değişen miktarlarda monomer içerisine eklenmektedir. Reaksiyon karbon çift bağları içeren organik amin varlığında daha hızlı gerçekleşir. Kamforokinon ışık ile polimerize olan kompozit rezinlerde en yaygın kullanılan ana foto-başlatıcı türü olmakla birlikte, kompozitlerin yapılarında farklı foto-başlatıcılar da bulunabilir. Bu şekilde polimerize olan kompozit rezinler klinik pratiğinde en yaygın kullanılan türlerdir. Bunun nedeni uygulanmalarının kolay olması, kısa sürede yüksek bağlanma dayanımı elde edilebilmesi ve oksijen inhibisyonunun minimum olmasıdır (2). Işık ile polimerize olan kompozit rezinlerin renk uyumları da kimyasal olanlara göre daha iyidir. Ayrıca sertleşme süreleri kimyasal polimerize olan kompozitlere kıyasla daha kısadır.

Işıkla polimerizasyonun anlaşılabilmesi içinde bulundurduğu kavramların bilinmesiyle mümkün olacaktır.

Işık gücü: Işık kaynağının birim zamanda yaydığı toplam enerji miktarına ışığın gücü denir ve miliwatt cinsinden ifade edilmektedir (3-5).

Işık şiddeti: Işığın uygulandığı bölgede birim alana düşen ışık gücüdür. Işık şiddetinin birimi mW/cm²'dir. Polimerizasyonda kullanılan ışık kaynakları için önemli bir özelliktir (3-5).

Enerji yoğunluğu: Işığın çıkış yoğunluğu; ampul gücünün yoğunluğu ve ışık ucunun çapında yapılan değişikliklerle azaltılıp artırılabilmektedir (3-5).

Uygulama mesafesi: Işık kaynağının ucunun uygulama yüzeyine

olan uzaklığıdır (3-5).

Uygulama süresi: Işık gücü; meydana gelen ışığın yoğunluğunun zamanla çarpımı olduğundan, aynı enerji yüksek yoğunluklu ışık cihazları kullanıldığında süre kısaltılarak veya düşük yoğunluklu ışık cihazları kullanıldığında süre artırılarak da elde edilebilmektedir (3-5).

Polimerize edilen materyalin tipi, rengi, kavitenin derinliği, ışık tipi, ışığın yoğunluğu, restorasyon ile ışık ucu arasındaki uzaklık ve uygulama açısı gibi pek çok faktör ışık ile polimerizasyonu etkilemektedir (3-5).

2. Fotopolimerizasyonda Kullanılan Işık Kaynakları

Kompozit rezinlerin mavi ışık ile polimerizasyonunda, ışık kaynağının rezin içeriğindeki foto-başlatıcı molekülleri aktive etmesiyle birlikte serbest radikaller oluşarak polimerizasyon reaksiyonu başlamaktadır. Foto-başlatıcı moleküllerin ışık kaynağının etkisiyle aktive olabilmesi için ışık ve moleküllerin birbirlerine uygun dalga boylarında olması gerekmektedir. Aksi halde rezin materyalin polimerizasyonu yetersiz kalacaktır (3,4). Bu nedenle klinikte kullanılacak polimerizasyon cihazının ve ışıkla polimerize olan rezin materyallerin dalga boyu aralıkları iyi bilinmeli ve bu materyaller satın alınırken bu durum göz önünde tutulmalıdır.

Günümüzde kompozit rezinlerin polimerizasyonunda kullanılan ışık kaynakları; kuartz tungsten halojen (QTH), light emitting diode (LED), plazma ark (PAC) ve lazer ışık kaynaklarıdır (6,7).

2.1. Quartz-Tungsten-Halojen (QTH) ışık kaynakları

QTH ışık kaynakları tungsten filamana sahip kuartz lambadan oluşmakla birlikte 380-520 nm dalga boyları arasında ve 300-800 mW/cm^2 yoğunluğunda ışık yayımı yapmaktadırlar. Lamba soygazlarla birlikte saklanıp doldurularak filamanın oksitlenmesi engellenir. Lambadan emilen ışık reflektör yardımıyla yoğunlaştırılarak, fiber optik demetten geçer, istenmeyen dalga boyları ise özel filtreler aracılığı ile elimine edilir (6,8). Halojen ışık kaynaklarından elde edilen kızılötesi enerji materyal tarafından absorbe edildiğinde ısı oluşturur. Isı artışının dişe termal hasar vermesini engellemek için ısı absorbe edici filtreler kullanılır. Filtre kızılötesi ışığı tutarak görünür ışık elde edilmesini sağlar. Ancak bu filtreler özelliklerini kaybettiklerinde diş yüzeyine gönderilen enerji artar ve filtre edilemeyen kızılötesi ışık nedeniyle pulpa ve mukozada ısı artışı oluşur (9,10). Bu sebeple halojen ışık kaynağı kullanımında filtrelerin ve ışık veriminin periyodik olarak mutlaka kontrol edilmesi gerekmektedir (11). Işık üretimi sırasında yayılan yüksek miktarda ısı lamba ömrünü de azaltır. Bu nedenle fanlar kullanılmaktadır. Fakat fan üzerinde bulunan havalandırma delikleri kontaminasyona sebep olabilmekte ve dezenfeksiyonu zorlaştırmaktadır.

Lambanın ömrü yaklaşık olarak 100 saattir ve ışık çıkışı sürekli kullanımla azalmaktadır.

QTH cihazlarının geniş dalga boyu aralığına sahip olmaları onların farklı polimerizasyon başlatıcıları ile kullanılabilmesine olanak sağlar. Ancak aşırı ısı oluşturmaları, lamba ömürlerinin daha sınırlı olması, zamanla reflektörün ve filtrelerin etkinliğini yitirerek ışık yoğunluğunun azalması gibi nedenlerle günümüz klinik pratiğinde yerlerini LED ışık kaynaklarına bırakmışlardır. (6,12,13).

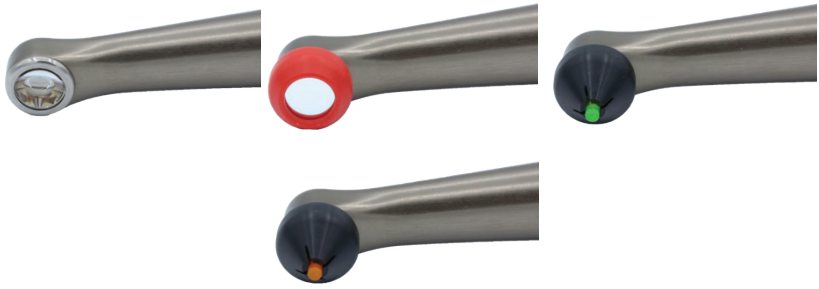
2.2. Light Emitting Diode (LED) ışık kaynakları

"Işık yayan diyot" anlamındaki LED ışık kaynakları 440-486 nm dalga boyları arasında görünür ışık yaymakta olup birçok rezin kompozit içerisinde foto-başlatıcı olarak bulunan CQ aktivasyonu için gerekli olan 470 nm dalga boyunu karşılamaktadırlar. Yapılarında elektronların birbirlerine geçişini sağlayan iki yarı iletken bulunmakta ve elektronların geçişi sonucunda ışık yayılması gerçekleşmektedir. Isı üretimleri minimumdur ve filtre gerektirmezler. Ayrıca lambaları da oldukça uzun ömürlüdür (yaklaşık 10.000 saat) ve lambanın ışık şiddeti zamanla değişmemektedir (14).

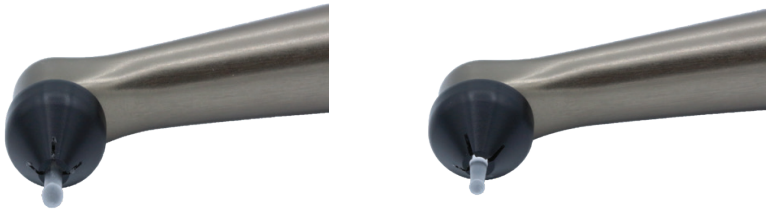
Hafif olmaları, kablosuz olmaları, klinik kullanımlarının kolay olması önemli olumlu taraflarıdır. Fakat LED ışık kaynaklarının dar ışık spektrumuna sahip olmaları nedeni ile rezin materyaldeki foto-başlatıcı tipinin iyi bilinmesi gereklidir. CQ içermeyen bazı kompozit rezinler için LED ışığın dalga boyunun uygun olmayabileceği bildirilmiştir (14). Bu sebeple restoratif materyalin yapısının iyi bilinmesi ve uygun olan ışık kaynağının seçilmesi gereklidir (15).

Yeni nesil LED cihazlarına entegre edilmiş ya da uç kısmına takılıp çı-

karılabilen başlıklar şeklinde bazı ışık filtreleri de üretilmiştir. Bu filtreler turuncu, yeşil, floresans filtreler olup dişlerdeki çatlakların, yüzey lekeleri ve periodontal plağın ya da kompozit rezin artıklarının tespit edilebilmesi için kullanılabilmektedir.



Benzer şekilde cihazların uç kısmına takılan özel ince uçlar da üretilmektedir. Bu sayede ışığın derin kavitelerde kavite tabanına ya da kök kanalı ağızlarına daha yakın mesafeden uygulanabilmesi sağlanmakta ve bu alanlarda daha etkin bir polimerizasyon gerçekleşmesi temin edilebilmektedir.



2.3. Plazma ark (PAC) ışık kaynakları

PAC ışık kaynakları, uzun ışık uygulama süresinin hem hasta hem de hekim için zor olması, maliyeti yükseltmesi ve çocuk hastalarda pratik olmaması gibi nedenlerle ortaya çıkmıştır. Bu cihazlarda bir adet xenon plazma kısa ark lambası kullanılır. Işık, iyonize molekül ve elektronların gaz fazındaki karışımından oluşan kor bir plazmada yayılır. Yayılan ışığın dalga boyu 380-500 nm aralığındadır ve gücü 2500 mW/cm²'ye kadar çıkabilmektedir (12).

"Plazma" kelimesi yüksek ısıda pozitif iyonlardan ve elektronlardan oluşmuş iyonize gazı ifade etmektedir. Oluşan gereksiz ve zararlı dalga boylarını engellemek için daha fazla filtrasyon gerekir.

Bu ışık kaynakları aynı zamanda kompozit rezinlerin polimerizasyon sürelerini kısaltmak ve polimerizasyon etkinliklerini arttırmak amacıyla geliştirilmiştir. PAC cihazlar, standart halojen cihazlara göre ciddi miktarda yüksek enerji oluştururlar. Bu artmış enerji yoğunluğunun amacı, kompozit rezinlerin polimerizasyon kalitesini arttırmaktır. Polimerizasyon süresinin kısa olması avantaj gibi görünse de (3-9 sn) polimerizasyonun hızlı olmasına bağlı olarak polimerizasyon büzülmesinde de artışlar olabilir. Süresi arttırıldığında ise istenmeyen ısı artışları görülebilir. Ömürleri yaklaşık 5 yıl kadar olup sürekli kullanıma bağlı olarak ışık gücünde zamanla azalmalar meydana gelmektedir. PAC lambalar kullanım olarak halojen ışıklarla benzer özelliklere sahip olmalarının yanında ışığı daha kompleks ve pahalı bir şekilde üretmeleri gibi negatif özellikler nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedirler (17,18).

2.4. LAZER *'Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation'* Işık Kaynakları

Diş hekimliğinde kullanılan farklı tipteki lazer sistemleri içerisinde yalnızca argon lazer sistemi CQ'yu aktive edebilir. Dental lazer cihazları 400-520 nm arası dalga boyunda ışık üretebilmekte olup dental işlemlerde uygulama süreleri çok kısadır. Ayrıca kızılötesi ışık dalgaları olmadığı için pulpada ve ağıziçi dokularda çok az miktarda ısı artışına neden olurlar. Sabit dalga boyuna sahip olmaları ile uygulama alanı içindeki her yerde aynı miktarda enerji yoğunluğu oluştururlar (15).

Rezin kompozitlerin ve adeziv ajanların polimerizasyonu için 488-514 nm dalga boyunda emisyon gösteren "Argon lazerler" kullanılabilmektedir. Lazer ışığının bant genişliği halojen ışıktan daha dar olup, rezinlerde kulanılan foto-başlatıcı olan CQ'nun maksimum absorbsiyon yaptığı dalga boyu olan 470 nm'ye yakındır (6).

Bazı çalışmalarda argon lazerle polimerize edilmiş kompozitlerin daha iyi fiziksel özelliklere sahip oldukları ve polimerizasyon sonrası daha az artık monomer görüldüğü bildirilmiştir (8). Bununla beraber yüksek klinik maliyet ve henüz pratik olmayışı nedeniyle lazerler klinik pratiğinde polimerizasyon amacıyla yaygın olarak tercih edilmemektedir (11).

1. nesil LED ışık kaynaklarının düşük ışık şiddetine bağlı (400 mW/cm²'den az) polimerizasyon zayıflığı ve uzun polimerizasyon süresi (40 sn ve daha uzun) gibi dezavantajları daha sonra üretilen daha güçlü 2. nesil LED ışık kaynakları ile ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır (17). Bu jenerasyonda az ama daha güçlü diyotlar kullanılmış, böylece daha büyük güç

çıkışı ve uygun spektral dağılım elde edilmiştir (17,18). Birinci jenerasyon LED ışık kaynakları diş hekimliğinde restoratif amaçlı kullanıldıklarında olumsuz sonuçlar vermiş olsa da ortodontik tedavilerde kullanılan kompozit kalınlığı çok ince olduğundan bu alanda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Birinci jenerasyon LEDışık kaynaklarının performansları, braketlerin yapışma dayanıklılığı açısından değerlendirildiğinde, halojen ışık cihazları ile eşdeğer olduğu görülmüştür (17).

2. nesil LED ışık kaynakları daha yüksek şiddette (600-1000 mW/cm²) mavi ışık üretebilen ürünlerdir ve daha kısa polimerizasyon süresi (20 veya daha az) ile daha iyi performans sergilerler. 390-490 nm arasında geniş bir dalga boyu spektrumuna sahiptirler (17,18).

Son yıllarda kompozit rezinlerin yapısına farklı başlatıcıların ilave edilmesiyle "polywave" olarak adlandırılan 3. nesil LED ışık kaynakları geliştirilmiştir. LED diyotlarını geliştirmek amacıyla, tek bir dalga boyundan daha fazla dalga boyunu bir araya getirmek için çalışmalar yapılmış ve sonuç olarak mavi ve mor LED'ler ile çoklu dalga boyları elde edilmiştir. 3. nesil ('polywave') LED ışık cihazlarında (Ör: Valo / Valo Grand, Ultradent Products, İsviçre) 3 farklı dalga boyu (405, 439, 460 nm) birleştirilmiş ve daha yüksek ışık yoğunluğu elde edilmiştir. Bu nesil LED ışık cihazlarının, ışık yoğunlukları 3200 mW/cm²'e kadar ulaşmaktadır. Isı dağılımı fan yerine alüminyumdan yapılmış metal kasa vasıtasıyla sağlanır ve diyotlar uç kısımda yer aldığı için başlıkta herhangi bir ışık kaybına neden olmaz. Ayrıca 3. nesil LED ışık kaynakları kısa sürede yüksek enerji şiddeti ile daha kısa polimerizasyon süresi sağlamaktadır (18).

3. Polimerizasyona Etki Eden Faktörler

Başarılı bir polimerizasyon için rezin kompozit kütlesine gereken ışık uygulama süresini tahmin etmek çok zordur. Işık kaynağı ile ilgili olarak yoğunluk, uygulama süresi, spektrum dağılımı, ışık iletimi önemli olup ışık yoğunluğu arttıkça aynı anda daha çok foton foto-başlatıcıyı aktive eder ve polimerizasyonun genel etkinliği de artar. Rezin kompozitin üst yüzeyinde polimerizasyonun daha etkili olması da üst yüzeye gelen foton sayısının fazlalığından kaynaklanır. Derinlere gidildikçe ışığın kırılmasından dolayı fotonların azalması ve polimerizasyon etkinliğinin de giderek azalması söz konusu olur (16,17). Derin alanlarda homojen bir polimerizasyon olmaması sonucu yeterli mekanik özelliklere sahip olmayan bir rezin kompozit yapısı oluşabilir. Bu da marjinal defektler, restorasyon kırıkları, sekonder çürük oluşumu gibi erken dönem restorasyon hatalarına yol açabilir. Bazı araştırmacılar polimerizasyon derinliği "depth of cure" ile ilgili problemleri telafi etmek amacıyla ışık uygulama süresinin arttırılmasının gerekliliğini gündeme getirmiştir. Işık uygulamasının etkinliği, enerji yoğunluğu (irradiance) ile ilgili bir durumdur. Enerji yoğunluğu,

yüzey alanı başına düşen ışığın 'miliwatt (mw)' cinsinden ifadesidir. Işık kaynağının total enerji yoğunluğu ise alan başına düşen 'milijoule (mj)' şeklinde tarif edilir.

QTH ve PAC cihazlara kıyasla LED cihazların dalga boyu, birçok rezin kompozitin foto-başlatıcısı olan CQ'nun absorpsiyon spektrumuna daha yakındır. Bu durum polimerizasyon etkinliğini arttırır. Ancak bazı güncel rezin kompozitler farklı foto-başlatıcılar içerebilmektedir. Bu durum dar bir spektrum aralığına sahip LED cihazları negatif etkileyebilmekte ve polimerizasyon etkinliklerini düşürebilmektedir. Üretici firmalar bu özelliği telafi edebilmek için yeni jenerasyon LED cihazların farklı dalga boylarında daha geniş bir spektruma sahip olmasını sağlayacak çipler geliştirmektedir. Böylelikle daha çok çeşitli dental materyali polimerize edebilecek spektrumlar elde edilmeye çalışılmaktadır.

Rezin kompozit ile ilişkili bazı faktörler de polimerizasyon kalitesine etki etmektedir. Bunlar rezinin renk parametreleri olan hue, chroma ve value, foto-başlatıcı tipi ve konsantrasyonu, inorganik doldurucu partikül boyutu, dağılımı ve restorasyondaki rezin materyalin kalınlığıdır. Bu parametreler rezin kompozitlerin markasına ve tipine göre farklılık göstermekte olup bu nedenle klinik uygulama sırasında üretici firma kullanım önerilerine dikkat edilmelidir (18). Günümüzde birçok üretici firmanın geniş spektrumda enerji yoğunluğuna sahip ışık cihazları mevcuttur. Klinik kullanım için özellikle bu tip cihazlar tercih edilmelidir.

Radyometreler ışık cihazlarının performanslarını ölçümünde kullanılan cihazlardır. QTH ve LED ışık kaynakları için olan radyometreler farklıdır. Bu cihazlar düşünülenin aksine ışık cihazlarının ışık yoğunluklarını değil, bu cihazların başlangıçtaki düzeylerine göre ışık iletim performanslarını sayısal ya da yüzdesel olarak değerlendiren cihazlardır. Bilimsel çalışmalarda ölçümler arasında görülen anlamlı farklılıklar, radyometrelerin güvenilirliğinin sorgulanmasına neden olmuştur (13,18).

Işık gücü arttıkça polimerizasyon derinliğinin artması ve uygulama süresinin kısalması beklenir. Ancak polimerizasyonun çok hızlı olması beraberinde iki dezavantaj meydana getirir. Bunlardan ilki, polimerizasyon büzülme streslerinin olmasıdır. Diğeri ise, daha az çapraz bağ yapmış düşük molekül ağırlıklı kısa zincirler oluşacağı için kompozit rezinin fiziksel özelliklerinin etkilenmesidir (3,10). Bunu engellemek için üreticiler "step curing", "pulse curing", "ramp curing" ve "oscillating curing" olmak üzere değişik polimerizasyon modları geliştirmişlerdir.

Step curing - Kademeli güç artışı gösteren ışık uygulama tekniği: Başlangıçta bir süre düşük şiddette ışık uygulanmasının hemen ardından daha yüksek düzeyde enerji verilir. İlk uygulama ile polimerizasyon stresleri ve polimerizasyon büzülmesi azaltılmaya çalışılır.

Pulse curing - Ara verilmiş kademeli ışık tekniği: Kısa süreli olarak düşük şiddette ışık kompozite uygulanır, sonrasında bir süre beklenir ve yüksek şiddette ışık uzun süreli olarak uygulanır.

Ramp curing - Düzenli artan güçte ışık uygulama tekniği: Işık en başta düşük şiddetle uygulanmaya başlar ve sonrasında kademeli olarak şiddeti yükselir.

Oscillating curing - Aralıklı ışık uygulama tekniği: Işık gücünün düşük ve yüksek iki değer arasında gidip gelmesi ile yapılan uygulamadır.

Birçok çalışma, LED cihazlar 1000 mW/cm²'nin üzerinde bir ışık yoğunluğuna sahip oldukları için daha açık renk tonundaki rezin kompozitlerde 2 mm kalınlıktaki bir tabakayı yaklaşık 20 saniyede polimerize edebileceğini göstermiştir (17). Aynı şekilde PAC cihazının da ortalama 2000 mW/cm²'lik bir irradyans seviyesinde olup 2 mm kalınlığındaki bir tabakayı 3 adet 3 saniyelik ışıklama siklüsüyle tamamen polimerize edebildiği vurgulanmıştır (7,8). Bu bilgiler ışığında, daha koyu tonlardaki ve az translüsent olan kompozitlerde ve uzak mesafelerden ya da dar açı ile gerçekleştirilmek zorunda olan polimerizasyon durumlarında ışıklama süresinin arttırılması gerekmektedir (14). LED ışık kaynaklarında yeni yaklaşım, yüksek yoğunlukta ışığın kısa sürelerde uygulanmasıdır. Ancak bu durum da restoratif işlemler için ciddi bir polimerizasyon büzülmesi riski teşkil etmektedir. Polimerizasyon büzülmesi rezin polimerizasyonunda istenmeyen fakat kaçınılmaz bir durumdur. Büzülme, kompozit-diş dokusu birleşim alanlarında stres ve kopmalara neden olabilmekte ve bu durum da post-operatif hassasiyet, marjinal renklenme, sekonder çürük gibi olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir (20). Bu nedenle restoratif işlemler için çok yüksek olmayan ışık yoğunluğunun kullanılan rezin içerikli materyale bağlı olarak 10-40 sn aralığında uygulanması önerilmektedir. Işık cihazı restorasyona olabilecek en yakın mesafede ve dik olarak tutulmalıdır. Bu sayede uygulamadan kaynaklanabilecek olan polimerizasyon büzülmesi en aza indirilmiş olacaktır. Daha önceleri hemen her ışık cihazında bulunan kesintili ya da yavaş yavaş artan gibi ışık gönderim modları, günümüz LED ışık cihazlarında genellikle bulunmamaktadır. Bu ışıklama modları da ışık yoğunluğunun bir anda rezin yüzeyinde yoğunlaşmasını engelleyerek büzülmeyi azaltmaya yardımcı olan yaklaşımlardır. Güncel LED cihazlar ile en doğru olacak uygulama şekli üretici firmanın önerilerine uygun olan ışık yoğunluğu ve süresidir.

Danesh G. ve ark., (21) 3 farklı kompozit rezin materyalde (Arabesk Top, Herculite XRV, Pertac II, Tetric) PAC ve QTH ışık kaynaklarının oluşturduğu polimerizasyon karakteristiğini değerlendirdikleri araştırmalarında materyallerin elastik modüllerinde fark olmadığını fakat PAC cihazıyla polimerizasyon ile daha yüksek dentine bağlanma kuvveti elde

ettiklerini belirtmişlerdir. Sonuç olarak polimerizasyon etkinliğinin daha çok kompozit rezinin tipine bağlı olduğunu tespit etmişlerdir.

Yılmaz ve ark., (7) 45 adet yeni çekilmiş 3. molar diş ile yaptıkları çalışmada, 2 adet dimetakrilat bazlı ve 1 adet de siloran bazlı rezini QTH ile ve yüksek/düşük ışık yoğunluğundaki LED cihazlar ile polimerize etmiş ve tüm örneklerde mikrosızıntı meydana geldiğini saptamışlardır. Mikrosızıntının en az görüldüğü örnekler yüksek ışık yoğunluklu LED cihazlar ile polimerize edilen siloranlar olmuştur.

Zorzin ve ark., (22), bulkfill kompozitlerde üretici firma talimatlarına göre ışık uygulaması yapıldığında Filtek Supreme Flowable haricindeki tüm kompozitlerdeki dönüşüm derecesinin istenen düzeyde olduğunu göstermiştir. 30 sn boyunca ışık uygulaması yapıldığında ise 2 ve 4 mm kalınlıklardaki örneklerin dönüşüm dereceleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. 4 mm kalınlıktaki Filtek Bulkfill, Tetric Evoceram Bulkfill, Filtek Supreme Flowable ve Z250 örneklerinde Mikrosertlik değerlerinin anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir. Yine Z250 ve Tetric Evoceram Bulkfill en düşük hacimsel polimerizasyon büzülmesi stresi göstermiştir. Filtek Supreme Flowable ise en yüksek polimerizasyon büzülme stresi göstermiştir. Çalışmadaki bütün bulkfill kompozitler ışıklama süresinin artmasıyla beraber daha iyi polimerizasyon özellikleri göstermişlerdir.

Nitta (23), LED ışık kaynağının kon çapının polimerizasyon üzerine etkisini değerlendirmiştir. 4, 8 ve 10 mm olmak üzere 3 farklı çapta uç kullanılan araştırmada 2 ayrı kompozit materyali seçilerek örneklere 10, 20, 30 ve 40 sn boyunca ışık uygulaması yapılmış ve hem polimerizasyon derinliği hem de sertlik ölçümü yapılmıştır. 8 mm çaplı uçta ışık yayılımı 4 mm uç kullanılan örneklerden %32 daha fazlayken 10 mm çaplı uçta ise %45 daha fazladır. Polimerizasyon derinliği ise 4 mm çaplı cihazda anlamlı derecede daha yüksek çıkmıştır. 2 mm derinlikte elde edilen en yüksek sertlik değeri 4 mm çaplı uç kullanılan LED cihazı ile gerçekleşmiştir. Bunların dışında 4 mm çaplı kon ile 10 sn, 8 mm çaplı kon ile 20 sn ve 10 mm çaplı kon ile 30 sn süreyle ışık uygulanması neticesinde ulaşılan polimerizasyon derinliği miktarlarının birbirine yakın bulunduğunu bildirmiştir. Işık uygulama süresinin arttırılması, 4 mm çaplı uç kullanılarak polimerize edilen örneklerin mikrosertlik değerlerinde herhangi bir artışa neden olmamıştır. Ancak ışık kaynağının kon çapının polimerizasyon üzerinde etkili olduğu da belirtilmiştir.

Bektaş ve ark., (24) QTH ve LED ışık ünitelerinin kompozitlerin yüzey sertliğine olan etkisini inceledikleri araştırmalarında LED ışık üniteleri ile elde edilen sertlik değerlerinin halojen ışık üniteleriyle olandan daha yüksek olmakla birlikte bu farkın istatistiksel açıdan anlamlılık teşkil et-

mediğini rapor etmişlerdir.

Peutzfeldt ve ark., (25) PAC ile polimerize edilen kompozitlerin 2 mm kalınlığı aştığı zaman yeterli sertleşme derecesine erişemediğini görmüşlerdir. PAC ışık kaynaklarının amacı polimerizasyon zamanını azaltırken polimerizasyon oranını arttırmaktır. Ancak bu çalışmada PAC ışık kaynaklarının 2 mm kalınlığındaki kompozit rezini üretici firmalar tarafından önerilen sürede tam olarak sertleştiremediği görülmüştür.

Aktürk ve ark., (26) tarafından yapılan ve kompozit rezinin yüzey sertlik değerleri üzerine farklı ışık cihazlarının etkisini ölçmeyi amaçlayan başka bir çalışmada ise kullanılan tüm ışık cihazlarında örneklerin kalınlık miktarı arttıkça yüzey sertlik değerlerinin azaldığı ve görünür ışıkla polimerize edilecek kompozit kalınlığının 2 mm'yi geçmemesi gerektiği gösterilmiştir. Derin kavitelerde kompozit rezinlerin 2 mm'lik tabakalar halinde yerleştirilmesi ve her tabakadan sonra polimerize edilmesi gerekmektedir. Çalışmada, QTH ışık cihazlarına alternatif olarak üretilen LED ışık cihazı ile polimerize edilen örnekler yeterli yüzey sertlik değerleri gösterirken, PAC ışık cihazı ile polimerize edilen örneklerin yüzey sertlik değerleri yeterli bulunmamıştır. Bu sonuçlar LED ışık cihazlarının QTH ışık cihazlarına alternatif olarak kullanılabileceğini ancak PAC ışık cihazlarının güvenli klinik uygulamalar için daha fazla araştırmalar ile desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

Leprince ve ark., (27) ile bir mikrofil kompozite 30 sn, hibrit kompozite 20 sn süre ile Argon lazer uygulamışlar ve bu kompozitler için QTH ışık kaynağı ile 40 sn uygulamada elde ettikleri sertlik değerleri ile benzer değerler elde ettiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca 2 mm kalınlığa kadar materyallerin polimerizasyonunda %35-50 zaman tasarrufu sağlandığını da öne sürmüşlerdir.

Aravamudhan ve ark., ise (28) LED ve QTH cihazlarının farklı mesafelerden uygulanmasının polimerizasyon derinliğine olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında 4 farklı tip LED ve 1 adet QTH cihaz kullanmışlar ve 2, 4, 6, 8 ve 10 mm uzaklıklardan uygulama yapmışlardır. Çalışmada mesafenin artmasıyla birlikte ışık yoğunluğunun da azaldığı ortaya konmuştur. Smartlite IQ (Dentsply Sirona, ABD), Ultralume 5 (Ultradent Products, İsviçre) ve Optilux 501 (KavoKerr, ABD) cihazları ışık yoğunluğuyla uzaklık arasındaki logaritmik ilişkiyi gözler önüne sermiştir. Tüm ışık kaynaklarında ışık yoğunluğuyla polimerizasyon derinliği ve yine polimerizasyon derinliği ile uzaklık arasında logaritmik ilişki görülmüştür.

Son dönemde adeziv diş hekimliğindeki gelişmelere paralel olarak, kompozit rezinler hakkında çalışmalar ve gelişmeler daha da hız kazanmıştır. Dental restorasyonlar da biyomimetik yaklaşım doğrultusunda biyouyumluluk, polimerizasyon karakteristiği, estetik ve fiziksel özellikler

açısından doğal dişlere oldukça yaklaşmışlardır. Uzun süre klinik başarı açısından materyallerin fiziksel özellikleri ile ilgili de çok çeşitli araştırmalar yapılmış ve yapılmakta olup, polimerizasyon kaynaklı büzülme stresi, sertlik ve artık monomerler gibi pek çok parametre incelenmektedir. Araştırmacılar bu konuda özellikle, polimerizasyon başlatıcı sistemini değiştirmeye, monomerlerin özelliklerine ve doldurucu ajanların özelliklerini geliştirmeye yoğunlaşmışlardır. Materyalin raf ömrünü uzatmak, daha yüksek elastik modüle sahip, yüksek seviyede bağlanmayı en kısa sürede gerçekleştiren, yüksek sertliğe sahip, uygun termal ekspansiyon özellikleri gösteren, nem absorpsiyonu minimal seviyede olan, kimyasal olarak inert bir materyal oluşturmak ve minimum büzülme ve büzülme stresi ortaya çıkması yapılan çalışmaların amaçlarındandır. Buna yönelik olarak konvansiyonel dimetakrilat monomerlerin yerine multimetakrilat formülü geliştirilmiş ve dönüşüm hızı, dönüşüm derecesi, su emilimi, hacimsel büzülme ve büzülme stresi gibi özellikleri düşürmek amacıyla iyileştirilmiştir. Bu şekilde daha iyi bir polimeriasyon hızı elde edilmiş ve kompozitin daha iyi mekanik özellikler göstermesi sağlanabilmiştir.

Kullanılan monomerlere ve foto-başlatıcı mekanizmaya ek olarak inorganik doldurucu içeriği ile ilgili de çok sayıda çalışma yapılmıştır. Günümüze kadar daha çok kompozitin doldurucu içeriği, doldurucu tipi, boyutu, dağılımı ve doldurucuların yüzey modifikasyonları üzerinde durulmuştur. Silika içerikli doldurucular, doldurucu ile matriks arasındaki silan bağlantılı arayüzü elimine etmek için tercih edilmektedir. Son olarak nano boyutta (0,7 μm), üniform ve sferik şekilli silanlanmış doldurucular geliştirilmiştir (11). Bazı rezinlerde doldurucular dışarıda sinterize edilerek inorganik matriks içerisine dahil edilmiş ve bu şekilde polimerizasyon büzülmesi oranı daha da azaltılmaya çalışılmıştır. Her yıl yapılan yüzlerce yeni bilimsel çalışma, daha gelişmiş özellikte rezinlerin piyasaya sürülebilmesine olarak vermekte ve bu durum da polimerizasyon kalitesi açısından da olumlu etki yaratmaktadır.

Kaynaklar

1. Poskus LT, Placido E, Cardoso PE. Influence of placement techniques on Vickers and Knoop hardness of class II composite resin restorations. *Dental Materials*, 2004;20:726-732.
2. Erickson RL, Barkmeier WW, Halvorson RH. Curing characteristics of a composite – Part 1: Cure depth relationship to conversion, hardness and radiant exposure. *Dental Materials*, 2014;30:125-133.
3. Pfeifer CS, Ferracane JL, Sakaguchi RL, Braga RR. Factors affecting photopolymerization stress in dental composites. *Journal of Dental Research*, 2008;87(11):1043-1047.

4. Stansbury JW. Curing dental resins and composites by photopolymerization. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry,* 2000;12(6):300-308.
5. Abate PF, Zahra VN, Macchi RL. Effect of photopolymerization variables on composite hardness. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 2001;86(6):632-635.
6. Dabanoğlu H. Polimerizasyonda kullanılan ışık kaynakları ve gelişimleri. *Diş Hekimliği Klinik Dergisi*, 2003;16(3):100-163.
7. Yılmaz F, Gonulol N, Guler E, Ersoz E, Aytac F. Effects of different light sources on microleakage of composite resins with different monomer structuresy. *Journal of Dental Sciences*, 2014;9:364-370.
8. Jandt KD, Mills RW, Blackwell GB, Ashworth SH. Depth of cure and compressive strength of dental composites cured with blue light emitting diodes (LEDs). *Dental Materials*, 2000;16(1):41-47.
9. Çekiç I, Ergün G. Diş hekimliğinde kullanılan görünür ışık kaynakları. *Gazi Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2007;24(2):131-136.
10. Miyazaki M, Hattori T, Ichiishi Y, Kondo M, Onose H, Moore BK. Evaluation of curing units used in private dental offices. *Operative Dentistry*, 1998;23:50-54.
11. Rueggeberg FA. State-of-the-art: Dental photocuring - A review. *Dental Materials*, 2011;27:39-52.
12. Ilie N, Stark K. Curing behaviour of high-viscosity bulk-fill composites. *Journal of Dentistry,* 2014;42:977-985.
13. Knežević A, Tarle Z, Meniga A, Šutalo J, Pichler G, Ristić M. Degree of conversion and temperature rise during polymerization of composite resin samples with blue diodes. *Journal of Oral Rehabilitation*, 2001;28:586-591.
14. Hannig B, Bott M. In vitro pulp chamber temperature rise durig composite resin polymerisation with various light curing sources. *Dental Materials*, 1999;15(4):275-281.
15. Moon HJ, Lee YK, Lim BS, Kim CW. Effect of various light curing methods on the leachability of uncured substances and hardness of composite resin. *Journal Of Oral Rehabilitation*, 2004;31(3):258-264.
16. Fujita K, Ikemi T, Nishiyama N. Effects of particle size of silica filler on polymerization conversion in a light-curing resin composite. *Dental Materials,* 2011;27:1079-1085.
17. Hammesfahr PD, O'Connor MT, Wang X. Light-curing technology: past, present, and future. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 2002;23(9 Suppl 1):18-24.
18. Jandt KD, Mills RW. A brief history of LED photopolymerization. *Dental Materials*, 2013;29(6):605-617.
19. Haenel T, Hausnerová B, Steinhaus J, Price RB, Sullivan B, Moeginger

B. Effect of the irradiance distribution from light curing units on the local micro-hardness of the surface of dental resins. *Dental Materials*, 2015;31(2):93-104.
20. Salgado VE, Borba MM, Cavalcante LM, Moraes RR, Schneider LF. Effect of photoinitiator combinations on hardness, depth of cure, and color of model resin composites. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 2005;27:41-48.
21. Danesh G, Davids H, Reinhardt KJ, Ott K, Schäfer E. Polymerisation characteristics of resin composites polymerised with different curing units. *Journal of* Dentistry, 2004;32(6):479-488.
22. Zorzin J, Maier E, Harre S, Fey T, Belli R, Lohbauer U, Taschner M. Bulk-fill resin composites: polymerization properties and extended light curing. *Dental Materials*, 2015;31(3):293-301.
23. Nitta K. Effect of light guide tip diameter of LED-light curing unit on polymerization of light-cured composites. *Dental Materials*, 2005;21(3):217-223.
24. Bektaş ÖÖ, Siso ŞH, Eren D. Işık kaynakları, polimerizasyon ve klinik uygulamalar. *EÜ Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2006;27:117-124.
25. Peutzfeldt A, Sahafi A, Asmussen E. Characterization of resin composites polymerized with plasma arc curing units. *Dental Materials*, 2000;16(5):330-336.
26. Aktürk H, Gür G, Baltacıoğlu İH. Kompozit rezinin *yüzey sertlik değerleri üzerine farklı ışık cihazlarının etkisi. AÜ* Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2014;41(3):139-149.
27. Leprince J, Devaux J, Mullier T, Vreven J, Leloup G. Pulpal-temperature rise and polymerization efficiency of LED curing lights. *Operative Dentistry*, 2010;35(2):220-230.
28. Aravamudhan K, Floyd CJ, Rakowski D, Flaim G, Dickens SH, Eichmiller FC, Fan PL. Light-emitting diode curing light irradiance and polymerization of resin-based composite. *The Journal of the American Dental Association*, 2006;137(2):213-223.

Bölüm 8

İNMEMİŞ TESTİS/ KRİPTORŞİDİZM: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Burak ÖZÇİFT [1]

1 Operatör Doktor, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Ürolojisi Kliniği, burakozcift@hotmail.com

İnmemiş testis çocukluk çağında en sık görülen endokrin gland bozukluğudur. İnmemiş testislerin üçte ikisinde unilateral, üçte birinde bilateral inmemiş testis mevcuttur. İnmemiş testis tedavisinin yapılmasının amacı, unilateral ve bilateral inmemiş testisli hastalarda artmış infertilite, testiküler malignite ve testis torsiyonu riskidir. Standart tedavi skrotal keseye testisin cerrahi olarak indirilmesi (orşiopeksi) iken, hormonal manüplasyonlar da yaygın olarak kullanılmaktadır. Testisin başarılı olarak indirilmesine rağmen, inmemiş testisin infertilite ve malignensiyi içeren uzun dönem sekelleri gelişmektedir. İnsanlarda testis inişi hakkında çok şey bilsek de, bu süreçte özellikle inmemiş testis tedavisinin ideal yöntemi ve zamanlaması hakkında anlayamadığımız birçok nokta vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, inmemiş testis tanı, tedavi ve takibinin yönetiminde ortak görüş ve kılavuzların oluşturulmasına yol açmıştır [1-4].

Tanım

İnmemiş testis, skrotumda bulunmayan bir testisi tanımlar.Testis normal iniş yolu boyunca veya ektopik pozisyonda olabilir. Kriptorşidizm terimi genellikle inmemiş testisle eşanlamlı olarak kullanılır [5].

- *Kriptorşid / inmemiş testis:* Testis normal iniş yolundadır, ancak skrotuma yönlendirilemez.

- *Ektopik testis:* Bir testisin pozisyonu normal iniş yolunun dışında ve skrotumun dışındaysa, testisin ektopik olduğu düşünülür (femoral, pubopenil, perineal veya karşı skrotum) [6].

- *Retraktil testis:* Retraktil testisler inişlerini uygun bir skrotal pozisyona tamamlamışlardır, ancak normal inişlerinin yolu boyunca tekrar supraskrotal pozisyona çıkabilirler. Bunun nedeni aşırı aktif kremasterik reflekstir. Testisler kolayca skrotuma yönlendirilebilir ve en azından geçici olarak orada kalabilir. Üçte bir oranına kadar yukarı çıkabileceği ve inemeyeceği için dikkatle izlenmelidir.

- *Gliding testis:* Testis skrotum üst kısmına yönlendirilebilir, ancak serbest bırakıldığında geri çekilir [7].

- *Edinilmiş inmemiş testis:* Testis daha önce inmiş, orşiopeksi veya diğer inguinal cerrahiden (fıtık) sonra veya kendiliğinden yükselmiştir [8,9].

Epidemiyoloji

Prematüre erkek çocukların yaklaşık üçte birinde, zamanında doğan erkeklerde %1.0-4.6 oranında inmemiş testis görülmektedir, bu durum kriptorşidizmi erkeklerde en yaygın anomali yapar [4,8]. Konjenital inmemiş testis çoğunlukla yaşamın ilk aylarında kendiliğinden iner. Hipofiz gonadotropinleri 60-90 günlükken testesteron sekresyonunda ani bir artışı uyarır ve yaklaşık 3-6 aylıkken zirve yapar. Gonadotropinlerin ve androjenle-

rin bu kısa dalgalanması "mini puberte" olarak bilinir [10,11]. Bunun etkisiyle inmemiş testis insidansı 1 yaşa kadar %1'e kadar inmektedir [5]. Literatüre göre, testisin spontan inişi 6 aylıktan sonra çok nadir görülmektedir; bu nedenle izlem stratejisi bu çocuklarda önerilmemektedir [8,9]. Unilateral inmemiş testis bilateralden dört kat, sağda tarafta ise soldan 2 kat daha fazla görülür [12-14]. Bilateral palpe edilemeyen inmemiş testisleri, veya inmemiş testisleri ve eşlik eden hipospadias gibi cinsel gelişim bozukluklarının (DSD) herhangi bir belirtisi olan yenidoğan vakalarda, acil endokrinolojik ve genetik değerlendirme gereklidir [4].

İnmemiş testisin sınıflandırılması

İnmemiş testis lokalizasyonuna göre sınıflandırılabilir. Bu lokalizasyonlar, abdomen, inguinal kanal, superfisyal inguinal poş, üst skrotum veya nadiren ektopik olabilir [2,5,13-15]. Hastaları tanımlamak ve tedavi türüne karar vermek için ise doğuştan veya edinilmiş, palpe edilebilen veya edilemeyen, tek veya çift taraflı şeklinde ayrım yapılır.

İnmemiş testisin yaklaşık % 80'i palpe edilebilen, % 20'si palpe edilemeyendir. Palpe edilebilen inmemiş testis, inguinoskrotal iniş yolu boyunca bulunan elle muayenede hissedilebilen anlamına gelir. Ele gelen testisler arasında gerçek inmemiş testisler ve ektopik testisler bulunur. Palpe edilemeyen testisler intraabdominal, inguinal, absent ve bazen de bazı ektopik testisleri içerir. En önemlisi, palpe edilebilir veya palpe edilemeyen testisin tanısıdır. Genel anestezi altında cerrahi öncesi inmemiş testis tanısı doğrulanmalıdır [4].

Palpe edilemeyen (non-palpabl) testis, testisin hastanın muayenesi sırasında bulunamadığı anlamına gelir. Bu durumda ise abdominal testis veya testis yokluğu (absent) ile ilgileniriz. Palpe edilemeyen testislerin % 50-60'ı intrabdominal, iç inguinal halkanın içinde veya kanalikülerdir. Kalan % 20 absent, % 30 ise atrofik ya da rudimenterdir. İntraabdominal testislerin çoğu iç inguinal halkaya yakın farklı pozisyonlarda bulunabilir. Bununla birlikte olası diğer yerler, böbrek, ön karın duvarı ve retrovezikal alanı içerir. Açık iç inguinal halka durumunda, testis inguinal kanala girip çıkıyor (peeping) olabilir. Testis yokluğu, testiküler agenezin veya testiküler atrofinin bir sonucu olabilir. Testiküler agenezin nedeni genellikle bilinmemektedir, ancak bazı vakalarda fetal yaşam süresi boyunca testis farklılaşmasından sorumlu genetik mutasyonlar tespit edilmiştir [4,5,15-17]. Tanısal laparoskopide testiküler agenezis durumunda, testis, kan damarı ve vas deferens izlenmemektedir. Bu durumda erkek cinsiyet organlarının gelişim bozuklukları gözlenebilmektedir. Laparoskopi sırasında rudimenter damarlar ve vas deferens görülmesi, doğum öncesi olan testiküler vasküler bir hadise nedeniyle testis atrofisi oluştuğunu düşündürmektedir. Monorşidizm inmemiş testisleri olan erkek çocukların % 4' ünde, tespit

edilebilir. Bilateral anorşi veya embriyonik testiküler regresyon (vanishing testis sendromu), erkek fenotipli 46 XY bireyde testis olmaması olarak tanımlanır ve 20.000 doğumda bir erkek çocukta görülür [18-20].

Etyoloji

Kriptorşidizmin etyolojisi büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, neden olabilecek birkaç hipotez önerilmiştir Fetal yaşam süresi boyunca olan hormonal ve diğer rahatsızlıklardan, azalmış hCG salgılanmasının neden olduğu plasental disfonksiyon sorumlu olabilir. Bazı araştırmacılara göre ise hata testisin kendisinden kaynaklanmaktadır [21,22].

İleri maternal yaş, maternal obezite, makat gelişi, sezeryan, düşük parite, kola içeren içeceklerin gebelik sırasında tüketilmesi, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, intauterin büyüme geriliği, prenatal asfiksi, hamilelik toksemisi ve konjenital kalça çıkığı olmak üzere olası bir çok risk faktörü ileri sürülmüştür. Kalıcı organoklorin bileşikleri, ftalatların mono esterleri, mevsim (özellikle kış), maternal sigara içimi ve maternal diabetes mellitus gibi çevresel faktörler de kriptorşidizm riskini arttırır. Bununla birlikte hipospadias veya kriptorşidizm aile hikayesi de inmemiş testis ile ilişkilidir [23-26]. Kriptorşidizm, kaudal gelişimsel alan kusurları ve birçok sendromda da görülmektedir [5].

Embriyoloji

Testis oluşumu

Primordiyal germ hücrelerinin proliferasyonu ve yolk kesesinden mezonefrik cisimlerin içine göçü 4. gestasyonel haftada başlar. Bu süreç 5-6. haftalarda hızlanır. Altıncı hafta itibariyle embriyonik yolk kese duvarından, arka barsak dorsal mezenteri boyunca genital çıkıntıya doğru primordiyal hücre migrasyonu tamamlanır ve 6. hafta sonunda regrese olan mezonefrik cismin yerini alacak bipotansiyel gonad oluşur. Cinsiyet belirleme bölgesi, genomda Y kromozomunun kısa kolunda bulunur ve SRY (Y kromozomundaki seks-ilişkili gen) geni olarak adlandırılır. SRY, Y kromozomu üzerinde cinsiyet belirleyici bir gendir ve bu gendeki mutasyonlar, bir bireyin fenotipi üzerinde çeşitli etkileri olan kriptorşidizm gibi cinsiyetle ilgili bir dizi hastalığa yol açar. Oluşan gonadın somatik mezenkimal hücreleri tarafından yapılan SRY gen ekspresyonu, aynı zamanda testis belirleme faktörü (TDF) olarak da bilinen SRY proteininin üretimini sağlar. Gebeliğin 5-6. haftalarından itibaren SRY proteini, erkek üreme yapılarının farklılaşmasına yol açan bir dizi olayı başlatır. Embriyo bu olaylar olmadan, kadın iç ve dış cinsel organlarını oluşturan varsayılan gelişim yolunu takip eder. Testiküler histolojinin gelişimi ve endokrin fonksiyon 7. gestasyonel haftada başlar ve erişkinliğe kadar sürer [27-31].

Testis inişi

Normal spermatogenez normal vucüt sıcaklığından daha düşük sıcaklıkta olabilmektedir. Bu nedenle testis daha düşük bir ortam sıcaklığı bulmak için karından vucüt dışına doğru bir konuma (skrotum) inmektedir. Yetişkin erkeklerde skrotal sıcaklık ve vücut sıcaklığı arasındaki fark 2-4°C' dir. Testiküler iniş, transabdominal ve inguinoskrotal faz olmak üzere iki aşamada gerçekleşir. Transabdominal faz gebeliğin 8-15. haftası arasında, inguinoskrotal faz ise 25-35. haftası arasında devam eder. Bu iki faz arasında yaklaşık 10 haftalık hareketsiz dönem bulunmaktadır [32-34].

- Transabdominal faz (8-15. Gebelik haftası)

Erkek fetusta testisler mezonefrozun kranial ucundan meydana gelir. Testis, erkek fetüste dejenere olan, testosteron tarafından indüklenen ve testisin kranial ucunu serbest bırakan kraniosüspansuar ligament tarafından diyaframa bağlanır. Bu aşamada androjenlerin oynadığı tek rol budur. Yoğunlaşmış mezenkimal bir banttan oluşan gubrnakulum her bir testisin kaudal ucuna bağlıdır. Çölom boşluğundan dışa doğru mezotelyal hücrelerin oluşturduğu poş, gebeliğin 8. haftası civarında gubernaküler mezenkim yapısı içerisine doğru büyür ve processus vajinalisi (PV) yapar. Gubernakulum kalınlaşır, testis inguinal bölgeye doğru sabitlenir ve karın boşluğu genişlerken testis görünüşte yerini değiştirir. Gubernakulumun kalınlaşması insülin benzeri protein 3 (INSL3) ve lösin açısından zengin tekrar içeren G proteini ile birleştirilmiş reseptör 8 (LGR8) tarafından kontrol ediliyor gibi görünmektedir. INSL3 leydig hücreleri tarafından üretilir, kısmen insan koryonik gonadotropin (hCG) ve lüteinizan hormon (LH) tarafından kontrol edilir. Bununla birlikte, kriptorşid erkek çocuklarında INSL3 geninin mutasyonları nadirdir. Muhtemelen transabdominal fazda testis gubernakulum tarafından inguinal bölgeye bağlı kalmış olup, testisin inişinde hata vardır. Mekanizma basit olduğundan, süreçteki anormallikler nadirdir [34-35].

Müllerian inhibe edici madde/anti-Müllerian hormonunun (MIS/AMH) da transabdominal fazda rol oynadığı varsayılmaktadır. AMH veya reseptörünün genetik anormalliklerinden kaynaklanan Persistan Müllerian Kanal Sendromunda testisler over pozisyonunda olup çok hareketlidir, bir fallop tüpü ve uterus ile birlikte kasık fıtığında testis bulunabilir. Testisin bir fallop tüpüne bağlanmasının nedeninin ise mekanik olması muhtemeldir [31,34]. Transabdominal faz nadiren bozulur ve ameliyat edilen inmemiş testislerin sadece yaklaşık %5' i intraabdominaldir [12,13].

- İnguinoskrotal faz (25–35. Gebelik haftası)

Testiküler inişin son aşaması olan inguinoskrotal iniş, hormonal ve mekanik faktörlerin bir kombinasyonu ile düzenlenir. Bu aşama 25. gebe-

lik haftası civarında başlar ve gubernakulum 35. haftada skrotuma ulaşır. Gebeliğin 28. haftasında, fetal gövde ve pelvisin büyümesinin bir sonucu olarak testisler batın arka duvarından, inguinal kanal iç halkasına doğru harekete geçer. Processus vaginalis testislerin içinden geçerek skrotuma ineceği bir kanal oluşturur. Gubernakulumun testisin skrotal inişi için bir kılavuz görevi gördüğüne ve PV aracılığı ile abdominal basıncın fetal testislere iletilmesinin inguinal kanal boyunca ilerlemeyi kolaylaştırdığına inanılır. Gubernakulum başlangıçta gelecekteki dış inguinal halkada sona erer ve çok karmaşık göç mekanizmasıyla skrotumun tabanına ulaşması gerekir. İnmemiş testislerin çoğu bu aşamada kalmaktadır [5,9,12,13].

Androjenler, gubernakulumun büyümesini ve uzamasını kontrol etmek için bir nörotransmitter olan kalsitonin geni ile ilişkili peptidi (CGRP) serbest bırakan genitofemoral sinirin duyusal dallarını maskülanize eder. Gubernakulum yüksek seviyelerde androjen reseptörleri içerir ve testis inişinde primer androjen etki alanı olarak kabul edilir. Gubernakulumun çapı yedinci ay boyunca maksimuma ulaşır, bu da inguinal kanalın genişlemesine neden olur. Eşzamanlı olarak, processus vaginalisin ucu, intraabdominal testisin abdomenden çıkmasına izin verecek bir peritoneal divertikül oluşturmak için aktif olarak uzar [22,37]. İntraabdominal organların büyümesinin neden olduğu artan karın basıncı, testis ve epididimi inguinal kanal ve processus vaginalis boyunca aşağı doğru iter. Testiküler göçün bu aşamasındaki mesafenin, iç inguinal halkadan skrotumun dibine kadar 5-10 cm civarında olduğu tahmin edilmektedir. İnguinal kanal boyunca geçiş yaklaşık 3 gün sürer ve testisler gebeliğin 32-38. haftaları arasında skrotuma girer. Testis ve epididim skrotum içine girdikten sonra, distal kısmı tunica vaginalis testis haline gelen ve periton ile bağlantı içeren processus vaginalisin periton kesesi ile kaplıdır. Testislerin inişini takiben, inguinal kanala giriş yeri olan iç delik kapanır ve PV lümeni tıkanır. PV' in progresif fibröz tıkanması epididim üzerinden başlayarak kraniale doğru ilerler. Gubernakulum küçülür, daha lifli hale gelir ve skrotal ligament olarak devam eder [22,33,34].

İnmemiş testisin etiyolojik faktörleri testiküler oluşum ve iniş aşamalarına göre üçe ayrılır [5,12,13] :

1) Anatomik: testis, epididim ve vas deferens anomalileri / gubernakulumun hatalı yapışması / patent PV ve inguinal herni (% 90 birliktelik görülür) / inguinal kanal anomalileri [38].

2) Hormonal: yetersiz GnRH (gonadotropin salgılatıcı hormon) ve (veya) gonadotropin üretimi, veya GnRH veya LH reseptörlerinin duyarsızlığı / yetersiz androjen üretimi veya androjen reseptörünün duyarsızlığı / yetersiz AMH üretimi veya AMH reseptörünün duyarsızlığı / yetersiz INSL3 üretimi veya INSL3 reseptörünün duyarsızlığı / yetersiz CGRP

üretimi (genitofemoral sinir bozukluğu) veya CGRP reseptörünün duyarsızlığı [5,34,37].

3) Genetik: androjen reseptörü gen mutasyonları (kromozom X), yani artmış bir GGN (poliglisin) veya CAG (poliglutamin) tekrar uzunluğu / 5α-redüktaz gen mutasyonları (kromozom 2) / HOXA10 gen mutasyonları (kromozom 7) / INSL3 ve LGR8 genlerinin heterozigot mutasyonları (kromozom 19) / azaltılmış bir transkripsiyon aktivitesine sahip olan bir SF-1 (steroidojenik faktör 1) alelinin polimorfik insidansında artış (SF-1, INSL3 ve LGR8'in ekspresyonunu etkileyebilir) [35,39-42].

Bazı kriptorşidizm vakalarında neden genetik, anatomik, hormonal ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu gibi görünmektedir. Çoğu inmemiş testis vakasında ise etyoloji bilinememektedir [5,10,27,35,37].

İnmemiş testisin patofizyolojisi

Sıcaklık Artışı

Spermatogenez için testiküler sıcaklığın vücut sıcaklığının 2–4 °C altında tutulması önemlidir. Tüysüz, ince skrotal cilt ve çok sayıda ter bezi / tunica dartos / pampiniform pleksus / kremaster kası / yağ dokusunun olmaması termoregülasyon için skrotumun beş önemli anatomik özelliğidir [13,43].

Spermatogenezi deneysel olarak baskılamak için rektoskrotal sıcaklığın sadece 1-2 °C değişimi yeterlidir [44]. Varikosel ve inmemiş testis anormal spermatogenez ile ilişkili fertilite problemine neden olabilir [45,46]. İnmemiş testis, karın veya inguinal kanalın daha yüksek ortam sıcaklığında gelişir. Germ hücrelerine ve Sertoli hücrelerine zarar veren reaktif oksijen türleri ve bazı ısı şok proteinleri termal yaralanmaya aracılık eder. Orşiopeksi 1 yaşından önce yapılmış olsa bile testiste postnatal morfolojik değişiklikleri önleyemeyebilir [43,47,48].

Bozulmuş spermatogenez ve infertilite

Spermatogenez, sperm hücrelerinin üretildiği işlemdir. Seminifer tübülde gerçekleşir. Fetal/neonatal gonositler 3-9 aylık erkek çocuklarda gonadotropin ve testosteron dalgalanmasıyla uyarılarak adult dark (Ad) spermatogonyaya dönüşür. Daha sonra, bir süre hareketsiz kaldıktan sonra yaklaşık 5-6 yaşlarında primer spermatositler oluşur ve yaklaşık 10-11 yaşında spermatidler tam spermatogenezin başlamasıyla birlikte ortaya çıkar [49]. Tüm yenidoğan gonositler Ad spermatogonyaya dönüşmez. Geri kalan gonositler apoptozise uğrarlar ve farklılaşmamış, pluripotansiyel fetal germ hücreleri testislerden temizlenir. Böylece 2 yaşına kadar testiste hiçbir kalıntı kalmaz [11,50]. İnmemiş testisler hem gonositlerin Ad spermatogonyaya dönüşümünü hem de programlanmış germ hücre ölümünü bozar. Bu dönüşümün inhibisyonu, ergenlik sonrası spermatogenez ve infertili-

te için kök hücrelerin eksik bir havuzuna yol açarken, devam eden farklılaşmamış germ hücreleri ergenlikten sonra malign hale gelebilir [11,34,50]. Gonositlerin Ad spermatogonyaya kusurlu dönüşümü, ergenlikten sonra anormal sperm sayılarıyla ilişkilidir [50].

Birçok uzun dönem takipli çalışma, kriptorşidizm öyküsünün yetişkin erkeklerde % 30-60 infertilite veya germ hücre eksikliği riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Germ hücre kaybı, bozulmuş germ hücre olgunlaşması, Leydig hücre azalması ve testiküler fibroz gibi birçok faktörün bir sonucu infertilitenin nedeni gibi görünmektedir. Germ hücre sayısı, kriptorşid yenidoğanların yaklaşık dörtte birinde azalmıştır [51,52]. Yaklaşık 12 aylıkken yapılan elektron mikroskobu incelemesinde testiste erken dejenerasyon belirtileri olduğu bulunmuştur [53]. Germ hücrelerinin eksikliği 6 aylıktan, özellikle de 12 aylıktan itibaren bildirilmiştir ve bu nedenle doğurganlık potansiyelinin korunması için inmemiş testislerin erken cerrahi olarak 6-12 aylıkken düzeltilmesi tavsiye edilmektedir [3,54,55].

Bilateral inmemiş testisi olan erkekler unilateral olanlara ve genel populasyona oranla büyük oranda azalmış infertiliteye sahiptirler. İnfertil erkeklerin yaklaşık %10'unda kriptorşidizm ve orşiopeksi geçmişi vardır [56]. İnmemiş bir testis için cerrahi müdahalenin meydana geldiği yaş, daha sonraki yaşamda doğurganlık için önemli bir öngörücü faktör gibi görünmektedir. Endokrinolojik çalışmalarda iki yaşından önce orşiopeksi geçiren erkeklerde, daha sonra ameliyat geçirmiş olanlara göre daha yüksek inhibin-B ve düşük folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyleri gösterilmiştir. Bu çalışmalar, inmemiş testisler ile germ ve Leydig hücrelerinin kaybı arasında ilişki olduğunu göstermektedir [5].

Tek taraflı inmemiş testis öyküsü olan erkekler daha düşük fertilite oranına sahip olsalar da, normal popülasyonla aynı babalık oranına sahiptirler. İki taraflı inmemiş testis öyküsü olan yetişkinlerde ise daha düşük doğurganlık ve babalık oranı vardır [3,56]. Bilateral inmemiş testis tedavi edilmezse yetişkin erkeklerin %100'ünde oligospermiye, % 89'unda azospermiye neden olmaktadır. Başarıyla tedavi edilenlerin ise % 75'i hala oligospermik ve % 42'si azospermik olarak kalmaktadır. Bilateral orşiopeksi çocuklukta yapılmışsa, bu erkeklerin yaklaşık % 28' inde en az 20 milyon sperm/ml ejakülat bulunmaktadır. Tedavi edilmeyen tek taraflı inmemiş testisi olan erkeklerin yaklaşık % 50' sinde, orşiopeksi olanlarda ise yaklaşık olarak % 70 oranında ejekülatta en az 20 milyon sperm/ml bulunmaktadır. Hastalar 2 yaşından büyük orşiopeksi olmasına rağmen hem tek, hem de iki taraflı vakalarda orşiopeksi sperm sayısını önemli ölçüde iyileştirmektedir [5]. Prepubertal Ad spermatogonya sayısı bu hastalarda fertilite ve paternite için faydalı indikatör olabilir.

Testis germ hücre tümörleri (TGCT) riski

Fetal germ hücrelerinin testiküler intraepitelyal neoplastik hücrelere (TIN) veya testiküler karsinoma in situ (CIS) hücrelerine malign transformasyonunun patogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, bir dizi epidemiyolojik çalışma, risk faktörlerinin çoğunu intauterin ve perinatal testis gelişimi ile ilişkilendirmiştir ve bu faktörlerin birçoğu kriptorşidizm ile de ilişkilendirilmiştir [57]. Bir hipotez, inmemiş testisin geliştiği anormal derecede yüksek sıcaklığın, hem yenidoğan gonositlerinin Ad spermatogonyaya dönüştürülmesini hem de kalan gonositlerin apoptozisini bozarak, ergenikten sonra bazı gonositlerin olası bir CIS kaynağı ve malignite olmasına izin vermesidir [11,34]. CIS, kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerde daha yaygındır ve yetişkin hastalarda % 2-3 oranındadır [4,58]. CIS insidansı makroskopik testiküler atrofili, bilateral kriptorşidizmli, karın içi testisli, anormal genitalyalı veya anormal karyotipli erkeklerde daha yüksektir [11,57,59]. Tek taraflı inmemiş testisli erkeklerde, kontralateral normal olan testiste de kanser riski biraz artmıştır [60].

Uzun takip süreli çalışmalarda kriptorşidizm öyküsünün TGCT' de 5-10 kat artışla ilişkili olduğuna dair klinik kanıtlar vardır. Testiste germ hücreli tümörler yaygındır ve kriptoşid testislerin % 0,5-1'ini etkiler. Erkeklerde tüm neoplazmlar arasında % 1' lik bir prevalansı vardır ve en sık görülme sıklığı 20-30 yaş arasındadır. Tüm TGCT vakalarının yaklaşık % 10'u kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerde gelişir [57-59,61]. Abdominal ve bilateral inmemiş testiste TGCT riski daha fazladır [59,62]. Seminoma ve embriyonal karsinom, inmemiş testiste en yaygın TGCT'dir. Gonadoblastom ise gonadal disgenez ile ilişkili inmemiş testisi de içeren bazı cinsel gelişim bozukluklarında (DSD) en yaygın olanıdır [57-59,63]. İnmemiş testis için orşiopeksi ergenlikten önce yapılırsa TGCT riski önemli ölçüde azalmaktadır [64]. İnmemiş testisi ve kontrlateral skrotal pozisyonda normal testisi olan puberte sonrası erkeklerde orşiektomi yapılması önerilmektedir [4]. Güncel olarak, orşiopeksinin yaşamın ilk yılında optimal germ hücre gelişiminin gerçekleşmesini sağlamak için 6-12 aylıkken yapılması önerilmektedir [1,34,55].

Testiküler Disgenezis Sendromu

Testiküler Disgenezis Sendromu (TDS) olarak, genetik ve çevresel faktörlerin kombine sebep oldukları fetal orjine sahip, kriptorşidizm, hipospadias, testis kanseri ve spermatojenik bozukluğun gruplandırılması önerilmiştir. Bu hipotez hayvanlarda ekzojen östrojen ve antiandrojenlerin neden olduğu genital gelişim bozukluklarının gösterilmesi ile desteklenmiştir [21]. Bu durumlar, Leydig, Sertoli ve germ hücre farklılaşmasını da etkileyen doğum öncesi testis gelişim bozukluğunun ortak bir kökene sahip olduğunu düşündürmektedir. İnmemiş testislerde sık görülen çarpık

tübüller, olgunlaşmamış Sertoli hücreleri veya mikrokalsifikasyonlar testiküler disgenezisi göstermektedir. [21,61]. Kriptorşidizim olmasa bile TDS' nin diğer durumları ortaya çıkabilir [27]. TDS'de gonadlar tam olarak ayırt edilememiştir ve dış genital organların görünümü bariz kadından, bariz erkeğe kadar değişebilir. Testiküler organogenez bozuklukları, bir streak gonaddan az gelişmiş bir testise kadar değişebilir. Karyotip normal bir erkek olabilir, ancak sıklıkla 45, X / 46, XY mozaizmi bulunur [65]. Kriptorşidizm ve testiküler disgenez veya çizgi gonadların varlığı, kromozom 9p delesyonu, kampomelik displazi (SOX9 mutasyonu) ve WT-1 veya SRY genindeki mutasyonlarda da görülebilir [4,66].

Edinilmiş kriptorşidizm: Asendan testis

İç inguinal halkadan skrotuma kadar olan mesafe 4-5 cm' den, ergenlik döneminde 8-10 cm' ye artar. Spermatik kordun iki katına çıkması gerektiği anlamına gelir. Bu uzamanın başarısızlığı, asendan testisin (edinilmiş inmemiş testis) nedeni olabilir [11,37]. Asendan testisin mekanik engelin sonucu olup olmadığı hala bilinmemektedir. Ancak androjen eksikliğinin bazı nedenleriyle bağlantılıdır [34]. Tedavi edilmeyen edinilmiş inmemiş testisli erkeklerde artmış testiküler germ hücre neoplazisi (TGCT) riski bulunmadığından, rutin orşiopeksiden ziyade, ergenlikte spontan inmeyi bekleyen bir yaklaşım da önerilmektedir [67].

Tanı

İnmemiş testisleri olan erkek çocuklarda anamnez ve fizik muayene tanı için anahtardır [4].

Tıbbi geçmiş

Anamnez, hamileliğin seyri ve süresi, anne-baba risk faktörleri, kullanılan ilaçlar ve çevresel toksinlere maruz kalmanın yanı sıra doğum kilosu, testislerin doğumdaki konumu, çocuğun diğer kusurları ve hastalıkları ile ilgili bilgileri içermelidir. Çocuğun daha önce inmiş testis öyküsü varsa, bu testis yükselişini düşündürmektedir [8,9,12].

Fizik Muayene

Palpasyon, inmemiş testis muayenesi için temel bir tekniktir. Palpe edilebilir veya edilemeyen, retraktil ve gliding testisler arasında ayrım yapılmasını sağlar [7]. İnmemiş bir testis muayenesi, ılık bir odada muayene parmaklarının inguinal kanal boyunca pubis bölgesine doğru dikkatlice ilerletilmesiyle gerçekleştirilir. Olası bir inguinal testisin parmakların altında sektiği hissedilebilir. Sırtüstü pozisyonda palpe edilemeyen bir testis, oturma veya çömelme pozisyonunda olunduğunda palpe edilebilir hale gelebilir. Normal iniş yolu boyunca hiçbir testis tanımlanamazsa, olası ektopik yerler dikkate alınmalıdır [4,7]. Tek taraflı palpe edilemeyen testis

durumunda, kontralateral testisin incelenmesi gerekir. Büyüklüğünün ve konumunun önemli prognostik etkileri olabilir. Herhangi bir kompansatuar hipertrofi, testiküler yokluğu veya atrofiyi düşündürür. Gonadlar büyüklük, turgor, ele gelen paratestiküler anomaliler ve fıtık veya hidrosel varlığı açısından dikkatle incelenmelidir [4]. DSD'yi dışlamak için dış genital bölgelerin görünümünü değerlendirmek zorunludur. Bilateral inmemiş testislerde, genital belirsizlik veya skrotal hiperpigmentasyon gibi DSD'lerin herhangi bir kanıtı veya belirtisi olması durumunda, endokrinolojik ve genetik değerlendirme dahil ileri değerlendirme zorunlu hale gelir [13,15,22,38].

Görüntüleme

İnmemiş testisin sağlıklı kontrlateral testis ile karşılaştırılıp testisin pozisyonu ve hacminin değerlendirilmesi cerraha temel bir bilgi verir. Görüntüleme çalışmaları bir testisin mevcut olup olmadığını kesin olarak belirleyemez. İnmemiş testisin değerlendirilmesi için farklı görüntüleme teknikleri değerlendirilmiştir [68,69].

- *Ultrasonografi(US):* İnguinal testislerinin boyutunu değerlendirmek için iyi, abdominal testisleri için daha az güvenilirdir.

- *Bilgisayarlı tomografi(BT):* Palpe edilemeyen testislerde yardımcı olabilir; küçük çocuklarda genel anestezi altında yapılır.

- *Manyetik rezonans görüntüleme(MRI):* Bilateral palpe edilemeyen testislerde yardımcı olabilir; küçük çocuklarda genel anestezi altında yapılır; en az invaziv, en pahalı olanıdır.

- *Venografi, anjiyografi:* İnvaziv, yapılması zor, yüksek oranda komplikasyon riski olup; çocuklarda yararlı değildir.

Yukarıdaki görüntüleme tekniklerinden, yüksek rezolüsyonlu (> 7.5 MHz) US, palpe edilebilir inmemiş testislerin % 100' ünün ve palpe edilemeyen inmemiş testislerin %84'ünün değerlendirilmesinde en yüksek doğruluğu sunar (%76 hassasiyet ve %100 özgüllük) [68,69].

İnguinal testisin US' si, inmemiş testisin parankimal yapısını ve büyüklüğünü değerlendirmeyi sağlar. Testis hacmini (TV) hesaplamak için her iki testisin üç boyutu kaydedilmelidir: TV[cm3] = 0,52 × genişlik[cm] × uzunluk[cm] × yükseklik[cm]. Testiküler atrofi indeksi, inmemiş testis tedavisinin her aşamasında testisin gelişim durumunu değerlendirmek için değerli ve nesnel bir araçtır. Etkilenen testisin testiküler atrofi indeksi (TAI) ise şu şekilde hesaplanabilir: TAI(%) = (kontralateral TV – etkilenen TV) / kontralateral TV × 100 [70]. TAI % 0–25 ise 18 yaşa kadar takip, sonra hormonal testler ve semen analizi, % 25–49 ise 18 yaşa kadar takip, sonra hormonal testler, semen analizi ve testis biyopsi, ≥ % 50 ise azalmış testisin biyopsisi önerilmektedir. Retraktil ve edinilmiş testisleri olan erkekler

genellikle tıbbi veya cerrahi tedaviye ihtiyaç duymazlar, ancak ergenliğe kadar yakın takip gerektirirler. US 12 ayda bir yapılmalıdır. TV'de bir azalma olması durumunda (TAI>% 25), orşiopeksi gereklidir.[70].

Sonuç olarak, inmemiş testislerde US veya MRI gibi farklı görüntüleme yöntemlerinin kullanımı sınırlıdır ve sadece spesifik ve seçilmiş klinik durumlarda önerilir (örn. DSD şüphesi olan durumlarda Müllerian yapılarının tanımlanması) [3,4].

Tedavi

Tedaviye altı aylıkken başlanmalıdır. Bu yaştan sonra inmemiş testisler nadiren iner. Tedavi en geç 12-18 aylıkken bitirilmelidir, çünkü o yaştaki inmemiş testislerin histolojik incelemesi, germ hücrelerinde ve Leydig hücrelerinde giderek artan bir kayıp olduğunu ortaya koymuştur [1-9]. İnmemiş testis tedavisinin temel amacı testisleri skrotuma indirmektir. Tedavi spermatogenezin bozulmasını önlemek, TGCT riskini önlemek veya en azından azaltmak, testisin gelecekteki muayenesini kolaylaştırmak (palpasyon, US), inmemiş testise sıklıkla eşlik eden kasık fıtığının düzeltilmesi ve testisin torsiyon riskini en aza indirmek için yapılmalıdır.

İnguinal testisin ve patent processus vaginalisin daha fazla hareketliliği nedeniyle inmemiş testisli infantlarda torsiyon oranı artmaktadır. İnfantlarda tanı ve cerrahi genellikle gecikmektedir. Bu hastalarda orşiektomi oranları yüksektir [71].

Hormonal tedavi

İnmemiş testisin hormonal tedavisi, gebeliğin sonunda veya doğumdan kısa bir süre sonra hipotalamik-hipofiz-testiküler eksenin yetersizliği hipotezine ve dolayısıyla 'mini puberte' eksikliğine dayanmaktadır. Hormonal tedavi genellikle hCG, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) veya her ikisinin bir kombinasyonu kullanılarak gerçekleştirilir. Orşiopeksi öncesi neoadjuvan tedavi veya inmemiş testis için erken cerrahi sonrası ek tedavi olarak uygulanabilir. Hormonal tedavinin kısa süreli yan etkileri arasında artmış skrotal eritem ve pigmentasyon, kasık kıllarının indüksiyonu ve penis büyümesi bulunur. Bazı çocuklar, hCGnin kas içine enjeksiyonundan sonra ağrı hissederler. Tüm bunlar tedavinin kesilmesinden sonra gerileme eğilimindedir [4,50].

İlk hormonal tedavi yöntemi, 1950'lerde inmemiş testisli erkeklerde savunulan hCG uygulamasıydı ve 1930'ların başlarına yapılmış bazı tedavi serileri mevcuttu [72,73]. hCG, sinsityotrofoblast tarafından üretilir ve testiküler Leydig hücrelerini testosteron üretmesi için uyarır. Androjen testis iniş sürecinde yer aldığından, üretimini teşvik etmek haklı görünmektedir. Testis pozisyonunu iyileştirmek için hormonal tedavinin yararlı rolü olduğuna dair kanıtlar bildirilmiştir [74]. hCG ile tedavi hala kullanılmaktadır.

Ancak, hCG'nin üreme fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkileri 1990'larda ve 2000'lerde yapılan çalışmalar ve metaanalizlerde gösterilmiştir. hCG tedavisinin, testislerde akut inflamatuar değişiklikler ve yetişkinlikte azalmış testiküler hacim dahil olmak üzere germ hücrelerinin artan apoptozu yoluyla gelecekteki spermatogenez için zararlı olabileceği bildirilmektedir [75,76].

İnmemiş testisli erkek çocuklara GnRH tedavisi ilk olarak 1970'lerde uygulandı [77]. GnRH hipotalamus tarafından üretilir ve ön hipofiz bezini LH ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salgılaması için uyarır. FSH spermatogonyanın çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır [78]. GnRH tedavisi, inmemiş testisli erkeklerde germ hücre sayısını, olgunlaşmayı ve daha sonra semen parametrelerini iyileştirebilir [75,76].

hCG veya GnRH kullanılarak yapılan hormonal terapi, testis inişinin hormonal bağımlılığına dayanır, ancak sadece % 20' lik sınırlı bir başarı oranına sahiptir. İnen testislerin neredeyse % 20'sinin daha sonra tekrar yükselme riski taşıdığı dikkate alınmalıdır. Genel olarak, başarı oranları testis konumuna bağlıdır. Testis tedaviden önce ne kadar yüksek yerleşimliyse, başarı oranı o kadar düşüktür. Bazı yazarlar kombine hCG-GnRH tedavisini önermektedir. GnRH ve hCG'nin 1 yaşından küçük erkeklerde kombine uygulaması, spermatogonyal dönüşüm ve proliferasyon için faydalı olabilir [4,79]. Hormonal tedavide GnRH, burun spreyi olarak 4 hafta boyunca 3 × 400 μg / gün (yani her burun deliğine günde 3 kez 200 μg'lik bir puf), hCG ise 3-5 hafta boyunca haftada iki kez kas içi enjeksiyonda 50 IU / kg vücut ağırlığı (toplam 6.000-9.000 IU) olarak uygulanır [2-4]. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda doğurganlık potansiyelini korumak için sadece iki taraflı inmemiş testisleri olan erkek çocuklarda yukarıda tarif edilen dozajda GnRH analogları ile hormonal tedavi önerilmektir [4].

Cerrahi Tedavi

- Palpabl Testis

İlk başarılı orşiopeksi, ektopik testisi olan 3 yaşındaki bir çocukta 1879'da tanımlandı [80]. 1950'lerde ve 1960'ların başında rutin bir prosedür haline geldi [81,82]. Günümüzde ele gelen inmemiş testisin cerrahi tedavisi, orkidofunikolizis ve bir subdartos poş yaratılması ile orşiopeksidir. Fiksasyon, everte edilmiş tunica vaginalisin çevre dokulara skarlanmasıyla sağlanır [4].

İnguinal orşiopeksi yüksek başarı oranıyla yaygın olarak kullanılan bir tekniktir [82]. İç inguinal halka seviyesine kadar tüm cremasterik liflerin diseksiyonu ve gubernakulum testisin serbestlenmesi, ikincil geri çekilmeyi ve ayrılmayı önlemek için testis ve spermatik kordun mobilizasyonu önemli basamakları içerir. Patent PV'nin iç halka seviyesinde proksimal-

den bağlanması gerekir, çünkü tanımlanamayan veya yetersiz tamir edilen patent PV orşiopeksinin başarısızlığına yol açan önemli bir faktördür. Retroperitoneal diseksiyon prosedürün başarısını etkilemektedir [82,83]. Ek olarak başka bir patoloji varlığına dikkat edilmelidir. İşlem sırasında testisin boyutu ölçülebilir ve epididimisin testis ile bağlantısı değerlendirilmelidir. Bazı erkeklerde doğurganlık için prognostik olarak kötü olan testis ile epididim arasında önemli bir ayrıklık vardır. Son olarak, mobilize testisin, herhangi bir gerginlik olmadan hemiskrotum içindeki bir subdartos torbasına yerleştirilmesi gerekir. Yukarıda belirtilen teknik kullanılarak elde edilen uzunluk hala yetersizse, inferior epigastrik damarların bölünmesi ve spermatik kordun skrotuma düz bir yol sağlamak için medial olarak transpozisyonundan oluşan Prentiss manevrası bir seçenek olabilir. Sabitleme sütürleri gerekirse tunika vaginalis ve dartos kası arasında yapılmalıdır. Orşiopeksi olmuş bir testisin lenf drenajı, yüksek retroperitoneal drenajdan iliak ve inguinal drenaja değişmiş olabilir, bu sonra gelişebilecek malignite durumunda önemli olabilir [4,82].

Bianchi orşiopeksi, dış inguinal halkanın distalinde yer alan inmemiş testisli erkek çocuklarda tek yüksek skrotal insizyonlu isteğe bağlı bir tekniktir. Processus vaginalis açıklığının kontrol edilmesi gerekir. Vakaların % 20' sinde, inguinal herniyi düzeltmek için bir inguinal insizyon zorunlu olacaktır. Herhangi bir testiküler veya epididimal uzantı kolayca tanımlanabilir ve çıkarılabilir. Sistematik bir gözden geçirme, genel başarı oranlarının % 88-100 arasında olduğunu, nüks ve ameliyat sonrası testiküler atrofi veya hipotrofi oranlarının <% 1 olduğunu göstermektedir [83]. Her iki yöntemin artıları ve eksileri birbiriyle karşılaştırılmalıdır.

- Non-Palpabl Testis

Testis palpe edilemediğinde, göbek deliğinden tanısal laparoskopi tercih edilen prosedürdür. Palpe edilemeyen testislerde cerrahi, testisin mevcut olup olmadığını açıkça belirlemelidir. Bir testis bulunursa, onu çıkarmak veya skrotuma getirmek için karar verilmelidir. Palpe edilemeyen testisler için laparoskopi sırasında olası anatomik bulgular, inguinal kanala giren spermatik damarlar (% 40), karın içi (% 40), peeping testis (% 10) veya vanishing testis (%10)'i onaylayan kör uçlu spermatik damarları içerir. İntraabdominal testislerin yaklaşık yarısı iç halkaya yakın bulunur. Testis damarları iç halkadan inguinal kanala girerse, inguinal eksplorasyon testisin veya kalıntılarının bulunmasına izin verir. Vanishing testis durumunda, kör uçlu spermatik damarlar açıkça tanımlandıktan sonra prosedür tamamlanır. Peeping testis ve iç inguinal halkaya 2 cm'den yakın testisler laparoskopik olarak veya inguinal insizyon ile skrotuma yerleştirilebilir [16,84]. Genellikle, iç inguinal halkanın 2 cm üzerinde olan testisler testis damarlarının bölünmesi olmadan skrotuma ulaşamayabilir. Bu koşullar altında, Fowler-Stephens (F-S) orşiopeksi bir seçenek olabilir [85]. F-S

operasyonu, testiküler damarların laparoskopik intraperitoneal ligasyon ve bölünmesini içerir, testisi vasal, kremasterik ve gubernaküler arterlere bağımlı bırakır (kanıt seviyesi IV) [85]. İki aşamalı F-S prosedüründe, kollateral dolaşımın gelişmesine izin vermek için inguinal orşiopeksi öncesi 6 aylık bir gecikme önerilir. Tek aşamalı F-S operasyonu kollateral dolaşımı oluşturmak için zaman bırakmadığı ve testisi daha yüksek atrofi riskine soktuğu için daha az gerçekleştirilir. Tek aşamalı F-S tekniğindeki testis sağkalım oranı % 50-60 arasında değişmekte olup, başarı oranları iki aşamalı prosedürde % 90'a kadar artmaktadır. İki aşamalı F-S prosedürünün avantajları, kollateral dolaşımın gelişmesine izin vermek ve daha büyük testis hareketliliği oluşturmaktır. Ek olarak, gubernakulumun korunması testis atrofisi olasılığını da azaltabilir. Bir başka alternatif tedavi ise % 90'a kadar başarı oranı olan mikrocerrahi ototransplantasyon olabilir. Bu yaklaşım yetenekli ve deneyimli cerrahlar gerektirir ve sınırlı sayıda merkezde gerçekleştirilmektedir [4,16,84,85].

İki taraflı palpe edilemeyen testisler birkaç klinik durum yaratır. Her iki testis de karın içi pozisyonda olabilir veya bir veya iki testis eksik (anorşi) olabilir [18-20]. hCG stimülasyonuna pozitif testosteron yanıtı, düşük serum FSH seviyeleri ve normal inhibin B seviyeleri, çalışan testis dokusunun varlığını doğrular. Cerrahi tedavide tek taraflı palpe edilemeyen inmemiş testislerde aynı şekilde, testis varlığı ve konumunu belirlemek için tanısal laparoskopi yapılır. İki taraflı palpe edilemeyen testisli erkek çocuklarda hCG stimülasyonuna yanıt verilmemesi, artmış FSH serum seviyeleri ve çok düşük inhibin B seviyeleri, testis dokusunun mevcut olmadığını kanıtlamaktadır [86].

Orşiopeksi zamanı

Testis altı aylıkken (gebelik yaşı için düzeltilmiş) inişini tamamlamadıysa ve spontan testis inişinin bu yaştan sonra gerçekleşmesi olası olmadığından, ameliyat sonraki yıl içinde ve en geç on sekiz aylıkken yapılmalıdır [13-15]. Bu orşiopeksi zamanlamasının temel amacı, spermatojenik fonksiyonun bozulmasını önlemek ve yetişkin yaşamında TGCT riskini azaltmaktır. Erken orşiopeksiyi testiküler büyüme takip edebilirken, gecikmiş cerrahide görülememektedir. Erken orşiopeksinin 6-12 aylıkken yapılması önerilmektedir [4,52-56]**.** Çok sayıda çalışma ve klinik uygulama orşiopeksi zamanlaması açısından bu öneriyi doğrulamaktadır. Ancak son çalışmalarda inmemiş testisli erkeklerin ortalama yaşının bu önerilen yaşın çok üzerinde olduğu ve son on yılda da yaşın önemli ölçüde azalmadığı gösterilmiştir [74,87,88]. Bununla birlikte, azalmış sperm sayısı riski muhtemelen ameliyat olunan yaştan bağımsız olup, gonosit ve spermatogonya sayısı ile ilişkilidir [55].

Tedavi sonuçları ve prognoz

Hormonal tedavinin başarı oranı % 8-60 arasında değişir, retraktil testisler hariç tutulursa daha azdır. Metaanalizler yaklaşık % 20'lik bir genel etkinlik ortaya koymuş olup, zamanla bazı testislerin yeniden yükselmesinden sonra etkinlik yaklaşık % 15'e düşmektedir [75,76].

İnmemiş testisin operatif tedavisinin başarısı, skrotal pozisyon ve testisin atrofisinin olmaması olarak tanımlanır [1-3,81-83]. İnmemiş testisin tipine (palpe edilebilir ve palpe edilemeyen), yapılan operatif prosedüre ve ameliyat sırasındaki yaşa bağlıdır. Tedavinin sonucu çoğunlukla klinik değerlendirmeye (palpasyon ve US) dayanmaktadır ve ameliyat sonrası en az 1 yıl kadar değerlendirilmelidir [89].

Birçok çalışmadan toplanan toplam 8425 inmemiş testis ile ilgili verilerde orşiopeksinin başarı oranları:

Testis pozisyonuna göre: abdominalde %74, inguinalde %82-87,

Prosedüre göre: inguinalde % 89, tek aşamalı F-S'da %67, iki aşamalı F-S'da %77, mikrovasküler orşiopekside %84' dür [89].

Literatürde bildirilen orşiopeksi başarısı, inguinal testislerde % 95'in üzerinde, abdominal testislerde bir veya aşamalı F-S' da (açık veya laparaskopik) % 85-90' dır [16,90]. Skrotumda ele gelen bir testisin olması, normal işlevinin olduğunu (normal hormon üretimi ve normal spermatogenez) garanti edememektedir [1-3]. Doğurganlık potansiyelinin değerlendirilmesi, yetişkinlikte inmemiş testis tedavisi sonucunun ek bir parametresidir [52,53].

Tedavi komplikasyonları

Penis büyümesi, kıllanma, kasık ve enjeksiyon bölgesinde ağrı, ereksiyon ağrısı ve davranış sorunları (hiperaktivite ve saldırganlık) gibi hCG tedavisinin geçici yan etkileri gözlenmiştir [91]. hCG tedavisinden sonra testiste enflamasyon benzeri morfolojik değişiklikler meydana gelir [92]. Ancak en önemlisi, hCG ile tedavide, germ hücre apoptozunda bir artış izlendiği ve bunun da yetişkinlikte daha küçük testis hacmi ve daha yüksek FSH seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [92,93]. Hormonal tedavi en büyük zarara 1-3 yaşlarında neden olabilmektedir [94]. Orşiopeksinin oldukça düşük (yaklaşık %1) komplikasyon riski vardır [81-83]. Bunlar aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

İntraoperatif (nadir): ilioinguinal sinir hasarı / vas deferens hasarı.

Ameliyat sonrası erken dönem: hematom oluşumu / yara enfeksiyonu.

Ameliyat sonrası geç dönem: testiküler atrofi / testis retraksiyonu (yükselme, edinilmiş inmemiş testis) / postoperatif torsiyon (iyatrojenik veya spontan).

Bu komplikasyonların en ciddi olanı testis kaybına neden olan testiküler atrofidir. Devaskülarizasyon ve testiküler iskemi genellikle spermatik kordun aşırı skeletazisyonu ve çok güçlü elektrokoter kullanımının bir sonucudur. Mevcut literatür, palpe edilebilir için % 8'e ve palpe edilemeyen testisler için % 25'e kadar bir atrofi oranı ortaya koymaktadır [74,89].

Orşiopeksi sonrası testisin yükselmesi (tekrarlayan veya edinilmiş inmemiş testis) iyi bilinen bir komplikasyondur [8,9]. Çoğu durumda inguinal herni veya patent PV yetersiz onarımı, yetersiz retroperitoneal diseksiyon ve en önemlisi kremasterik liflerin yetersiz diseksiyonu sonucu ortaya çıkar [89,90]. Herni kesesi veya PV ayrıldıktan sonra, rutin fıtık onarımında olduğu gibi, testiste postoperatif yükselmeyi önlemek için kremasterik lifler çıkarılmalıdır[89,90]. Hem atrofi hem de yükselme için yeniden ameliyat, ilk ameliyattan sonraki 6 aydan daha erken bir zamanda planlanmamalıdır [1,2]. Atrofik testis veya kalıntıları TGCT gelişimini önlemek için çıkarılmalı ve bir patolog tarafından incelenmelidir.

Testis biyopsisi

CIS tespiti için inmemiş testis biyopsisi genellikle çocukluk çağında önerilmemektedir. Çocuklarda intraoperatif testiküler biyopsi tartışmalıdır ve şu anda belirsiz genital organları, kromozomal bozuklukları olan hastalarda veya klinik çalışmaların bir parçası olarak uygulanmaktadır [1-3].

Özellikle zaten tehlikeye girmiş bir testisin işlevini kötüleştirme riski göz önünde bulundurularak, bu prosedürün risk/fayda oranını tahmin etmek zordur. Bununla birlikte, son raporlar, prepubertal erkek çocuklarda testis biyopsisinin gelecekteki sperm sayısını tahmin edebileceğini ve yetişkinlikte antisperm antikorları veya testiküler mikrolitiyazise neden olan hasara neden olmadan CIS'yi tanımlayabildiğini göstermektedir [95]. Başka bir çalışmada ise orşiopeksi sırasındaki testis biyopsisinin ergenlik sonrasında TGCT için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür [59]. Bununla birlikte, rutin biyopsi yapılan inmemiş testisli 830 erkekten oluşan büyük bir çalışmada biyopsi ile TGCT arasında bir ilişki bulunmamıştır [96]. İnguinal tek taraflı inmemiş testis tanısı konmuş ve daha önce herhangi bir tedavi öyküsü olmayan normal kontralateral testisi olan 51 erkekle yapılan bir çalışmada, histolojik değerlendirmede popülasyonun neredeyse yarısı farklı olgunlaşma seviyelerinde hala önemli germ hücre aktivitesine sahipti ve intratubüler germ hücre neoplazisi insidansı % 2 idi [97].

Kaynaklar

1. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, der Deutschen Gesellschaft für Urologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinderund Jugendmedizin, vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Endokrinologie. APE 2008; Hodenhochstand –

Maldeszensus testis. www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/006–022.htm
2. Ritzen EM, Bergh A, Bjerknes R, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. Acta Paediatr 2007; 96: 638 43.
3. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, Nijman JM, et al. Pediatric Urology. European Society for Paediatric Urology, European Association of Urology. Guidelines on Paediatric Urology 2020. www.uroweb.org/guideline/paediatricurology/#3_2.
4. Kolon TF, Herndon CDA, Baker LA, et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: American Urological Association (AUA) Guideline. 2014. https://www.auanet.org/ education/guidelines/cryptorchidism.cfm
5. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, et al. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. Acta Paediatr 2007; 96: 611-6.
6. Ramareddy RS, Alladi A, Siddappa OS. Ectopic testis in children: experience with seven cases. J Pediatr Surg 2013; 48: 538-41.
7. Ferro F, Lais A, Matarazzo E, Capozza N, Caione P. Retractile testis and gliding testis. Two distinct clinical entities. Minerva Urol Nefrol 1996; 48: 145-9.
8. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, et al. Prevelance and natural history of cryptorchism. Pediatrics 1993; 92:44-9.
9. Barthold JS, Gonzalez R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. J Urol 2003; 170: 2396-401.
10. Job JC, Toublanc JE, Chaussain JL, Gendrel D, Garnier P, Roger M. Endocrine and immunological findings in cryptorchid infants. Horm Res 1988; 30: 167-72.
11. Hutson JM, Li R, Southwell BR, Petersen BL, Thorup J,Cortes D. Germ cell development in the postnatal testis: the key to prevent malignancy in cryptorchidism? Front Endocrinol (Lausanne) 2013; 3: 176.
12. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. Pediatrics 1993; 92: 44-9.
13. Ritzén EM. Undescended testes: a consensus on management. Eur J Endocrinol 2008; 159 Suppl. 1: S87-90.
14. Thorup J, Cortes D. The incidence of maldecended testes in Denmark. Pediatr Surg Int 1990; 5: 2-5.
15. Kaplan GW. Nomenclature of cryptorchidism. Eur J Pediatr 1993; 152 Suppl. 2: S17-9.
16. Papparella A, Parmeggiani P, Cobellis G, et al. Laparoscopic management of non palpable testes: a multicenter study of the Italian society of videosurgery in infancy. J Pediatr Surg 2005; 40: 696-700.
17. Słowikowska-Hilczer J, Szarras-Czapnik M. Disorders of testicular organogenesis and sex differentiation. In: Male reproductive system.

Clinical and experimental studies. Piasecka M (ed.). Pomeranian Medical University, Szczecin 2013; 397-416.
18. Abeyaratne MR, Aherne WA, Scott JES. The vanishing testis. Lancet 1969; 2: 822-4.
19. Sarto GE, Opitz JM. The XY gonadal agenesis syndrome. J Med Genet 1973; 10: 288-93.
20. Bobrow M, Gough MH. Bilateral absence of testes. Lancet 1970; 1: 366-70.
21. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001; 16: 972-8
22. Barteczko KJ, Jacob MI. The testicular descent in human. Origin, development and fate of the gubernaculum Hunteri, processus vaginalis peritonei, and gonadal ligaments. Adv Anat Embryol Cell Biol 2000; 156: III-X, 1-98.
23. Depue RH, Maternal and gestational factor affecting the risk of cryptorchidism and inguinal hernia. Int J Epidemiol 1984; 6:127-31.
24. Berkowitz GS, Lapinsky RH, Goldbold JH, Dolgin SE, Holzman IR. Maternal and neonatal risk factors for cryptorchidism. Epidemiology 1995; 6:137-31.
25. Moller H, Skakkeback NE. Testicular cancer and cryptorchidism in relation to prental factors: case-control studies in Denmark. Cancer causes Control 1997; 8:904-12.
26. Thonneau PF, Gandia P, Mieusset R. Cryptorchidism: incidence, risk factors, and potential role of environment; an update. J Androl 2003; 24:155-62.
27. Amann RP, Veeramachaneni DN. Cryptorchidism in common eutherian mammals. Reproduction 2007; 133: 541-61.
28. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, et al. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. Nature1990; 348: 448-50.
29. Rao PK, Burnett AL. Development of the male reproductive system. In: Clinical Urologic Endocrinology. Principles for Men's Health. Kavoussi PK, Costabile RA, Salonia A (eds). Springer-Verlag, London 2013; 11-24.
30. Hunter J. A description of the situation of the testis in the foetus, with its descent into the scrotum. In: Observations on Certain Parts of the Animal Oeconomy. Hunter J (eds). 1786; 1-26. http://surgicat.rcseng.ac.uk/ media/pdfs/works-v4-p1-19.pdf
31. Josso N, di Clemente N, Gouedard L. Anti-Mullerian hormone and its receptors. Mol Cell Endoc 2001; 179: 25-32.
32. Thonneau P, Bujan L, Multigner L, Mieusset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review. Hum Reprod 1998; 13: 2122-5.
33. Hutson JM. A biphasic model for the hormonal control of testicular

descent. Lancet 1985; 2: 419-21.
34. Nef S, Parada LF. Hormones in male sexual development. Genes Dev 2000; 14: 3075-86.
35. Zimmermann S, Steding G, Emmen JM, et al. Targeted disruption of the Insl3 gene causes bilateral cryptorchidism. Mol Endocrinol 1999; 13: 681-91.
36. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of hormones, genes and environment in human cryptorchidism. Endocrin Rev 2008; 29: 560-80.
37. Hutson JM, Hasthorpe S. Testicular descent and cryptorchidism: the state of the art in 2004. J Pediatr Surg 2005; 40: 297 302.
38. Miodek M, Niedzielski J. Anomalies of testis, epididymis and vas deferens in cryptorchid boys. Urol Pol 2001; 54:63-6.
39. Silva-Ramos M, Oliveira JM, Cabeda JM, Reis A, Soares J, Pimenta A. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to cryptorchidism. Int Braz J Urol 2006; 32: 330-4.
40. Suzuki Y, Sasagawa I, Itoh K, Ashida J, Ogata T. 5alpha-reductase type 2 genes in Japanese males do not appear to be associated with cryptorchidism. Fertil Steril 2002; 78: 330-4.
41. Bertini V, Bertelloni S, Valetto A, Lala R, Foresta C, Simi P. Homeobox HOXA10 gene analysis in cryptorchidism. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17: 41-5.
42. Wada Y, Okada M, Fukami M, Sasagawa I, Ogata T. Association of cryptorchidism with Gly146Ala polymorphism in the gene for steroidogenic factor-1. Fertil Steril 2006; 85:787-90.
43. Setchell BP. The Parkes Lecture. Heat and the testis. J Reprod Fertil 1998; 114: 179-94.
44. Mieusset R, Bujan L. The potential of mild testicular heating as a safe, effective and reversible contraceptive method for men. Int J Androl 1994; 17: 186-91.
45. Paduch DA, Niedzielski J. Semen analysis in young man with varicocele: preliminary study. J Urol 1996; 156:788-90.
46. Paduch DA, Niedzielski J. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. J Urol 1997; 158: 1128-32.
47. Ivell R, Hartung S. The molecular basis of cryptorchidism. Mol Hum Reprod 2003; 9: 175-81.
48. Zini A, Abitbol J, Schulsinger D, Goldstein M, Schlegel PN. Restoration of spermatogenesis after scrotal replacement of experimentally cryptorchid rat testis: assessment of germ cell apoptosis and eNOS expression. Urology 1999; 53: 223-7.
49. Huckins C. The spermatogonial stem cell population in adult rats. 3. Evidence for a long-cycling population. Cell Tissue Kinet 1971; 4: 335-49.

50. Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. Lancet 2001; 358: 1156-7.
51. Gracia J, Sánchez Zalabardo J, Sánchez García J, García C, Ferrández A. Clinical, physical, sperm and hormonal data in 251 adults operated on for cryptorchidism in childhood. BJU Int 2000; 85: 1100-3.
52. Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1,335 consecutive boys who underwent testicular bibiopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. Horm Res 2001; 55: 21-7.
53. Hadziselimovic F, Herzog B, Seguchi H. Surgical correction of cryptorchism at 2 years: electron microscopic and morphometric investigations. J Pediatr Surg 1975;10: 19-26.
54. Kollin C, Karpe B, Granholm K, Hesser U, Ritzen EM. Surgical treatment of undescended testes. Testicular growth after randomization to orchidopexy at 9 months or 3 years of age. J Urol 2007; 178: 1589-93.
55. Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. Horm Res 2007; 68: 46-52.
56. Chung E, Brock GB. Cryptorchidism and its impact on male fertility: a state of art review of current literature. Can Urol Assoc J 2011; 5: 2010-4.
57. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. J Urol 2009; 181: 452-61.
58. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Muller J. Carcinoma-in-situ of the undescended testis. Urol Clin North Am 1982; 9: 377-85.
59. Swerdlow AJ, Higgins CD, Pike MC. Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. BMJ 1997; 314: 1507-11.
60. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, Mead GM, Parkinson MC. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. J Urol 1998; 160: 1353-7.
61. Guminska A, Oszukowska E, Kuzanski W, et al. Less advanced testicular organogenesis is associated with a higher incidence of germ cell neoplasia. Int J Androl 2010; 33: 153-62.
62. Carmignani L, Morabito A, Gadda F, Bozzini G, Rocco F, Colpi GM. Prognostic parameters in adult impalpable ultrasonographic lesions of the testicle. J Urol 2005; 174:1035-8.
63. Slowikowska-Hilczer J, Romer TE, Kula K. Neoplastic potential of germ cells in relation to disturbances of gonadal organogenesis and changes in karyotype. J Androl 2003, 24: 270-8.
64. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Eng J

Med 2007; 356: 1835-41.
65. Slowikowska-Hilczer J, Szarras-Czapnik M, Romer TE, Kula K. High incidence of intratubular germ cell carcinoma in dysgenetic testes of patients with 46,XY karyotype. Aberrations of sex chromosomes are less predictive. In: Andrology of the 21 Century. Robaire B, Chemes H, Morales CR (eds). Medimond Publishing Co, 2001; 409-14.
66. Feldman Wichtel S, Lee PA. Ambiguous genitalia. In: Pediatric endocrinology. 2nd ed. Sperling MA (ed.). WB Saunders, Philadelphia 2002; 111-33.
67. Hack WWM, van der Voort-Doedens LM, Sijstermans K, Meijer RW, Pierik FH. Reduction in the number of orchidopexies for cryptorchidism after recognition of acquired undescended testis and implementation of expectative policy. Acta Paediatrica 2007; 96: 915 8.
68. Kanemoto K, Hayashi Y, Kojima Y, Maruyama T, Ito M, Kohri K. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of non-palpable testis. Int J Urol 2005; 12: 668-72.
69. Nguyen HT, Coakley F, Hricak H. Cryptorchidism: strategies in detection. Eur Radiol 1999; 9: 336-43.
70. Niedzielski J, Pisarska K, Przewratil P. The usefulness of testicular atrophy index in the assessment of undescended testicle: preliminary report. Rocz Akad Med Bialymst 2003; 48: 112-4.
71. Mano R, Livne PM, Nevo A, Sivan B, Ben-Meir D. Testicular torsion in the first year of life – characteristics and treatment outcome. Urology 2013; 82: 1132-7.
72. Deming CL. The evaluation of hormonal therapy in cryptorchidism. J Urol 1952; 68: 354-7.
73. Schapiro B. 25 Years of hormonal treatment of cryptorchidism. Harefuah 1957; 53: 198-9.
74. Kucharski P, Niedzielski J. Neoadjuvant human Chorionic Gonadotropin (hCG) therapy may improve the position of undescended testis: a preliminary report. Cent Eur J Urol 2013; 66: 224-8.
75. Pyorala S, Huttunen NP, Uhari M. A review and metaanalysis of hormonal treatment of cryptorchidism. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2795-9.
76. Ong C, Hasthorpe S, Hutson JM. Germ cell development in the descended and cryptorchid testis and the effects of hormonal manipulation. Pediatr Surg Int 2005; 21:240-54.
77. Bartsch G, Frick J. Therapeutic effects of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) in cryptorchidism. Andrologia 1974; 6: 197-201.
78. Kula K, Walczak-Jedrzejowska R, Slowikowska-Hilczer J, Oszukowska E. Estradiol enhances the stimulatory effect of FSH on testicular maturation and contributes to precocious initiation of spermatogenesis.

Mol Cell Endocrinol 2002; 178: 89-97.
79. Lala R, Matarazzo P, Chiabotto P, et al. Early hormonal and surgical treatment of cryptorchidism. J Urol 1997; 157: 1898-901.
80. Annandale T. Case in which a testicle congenitally displaced into the perineum was successfully transferred to the scrotum. Br Med J 1879; 1: 7-8.
81. Perazzo G. Surgical and hormonal therapy of cryptorchidism. Riforma Med 1950; 64: 1051-3.
82. Lattimer JK. Scrotal pouch technique for orchiopexy. J Urol 1957; 78: 628-32.
83. Bianchi A, Squire BR. Transscrotal orchidopexy: orchidopexy revised. Pediatr Surg Int 1989; 4: 189-93.
84. Hay SA, Soliman HA, Rahman AH, Bassiouny IE. Laparoscopic classification and treatment of the impalpable testis. Pediatr Surg Int 1999; 15: 570-2.
85. Fowler R, Stephens FD. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. Aust NZ J Surg 1959; 29: 92-106.
86. Thorup J, Petersen BL, Kvist K, Cortes D. Bilateral vanished testes diagnosed with a single blood sample showing very high gonadotropins (follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone) and very low inhibin B. Scand J Urol Nephrol 2011; 45: 425-31.
87. Mengel W, Hienz HA, Sippe WG II, Hecker WC. Studies on cryptorchidism: a comparison of histological findings in the germinative epithelium before and after the second year of life. J Pediatr Surg 1974; 9: 445-50.
88. Bruijnen CJ, Vogels HD, Beasley SW. Review of the extent to which orchidopexy is performed at the optimal age: implications for health services. ANZ J Surg 2008; 78: 1006-9.
89. Docimo SG. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. J Urol 1995;154: 1148-52.
90. Thorup J, Haugen S, Kollin C, et al. Surgical treatment of undescended testes. Acta Paediatr 2007; 96: 631-7.
91. Christiansen P, Müller J, Buhl S, et al. Hormonal treatment of cryptorchidism – hCG or GnRH: a multicentre study. Acta Paediatr 1992; 81: 605-8.
92. Hjertkvist M, Lackgren G, Ploen L, Bergh A. Does hCG treatment induce inflammation-like changes in undescended testes in boys? J Pediatr Surg 1993; 28: 254-8.
93. Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, Tilly JL, Wikstrom S. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. J Clin Invest 1997; 100: 2341-6.
94. Cortes D, Thorup J, Visfeldt J. Hormonal treatment may harm the germ

cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. J Urol 2000; 163: 1290-2.
95. Patel RP, Kolon TF, Huff D, et al. Testicular microlithiasis and antisperm antibodies following testicular biopsy in boys with cryptorchidism. J Urol 2005; 174: 2008-10.
96. Moller H, Cortes D, Engholm G, Thorup J. Risk of testicular cancer with cryptorchidism and with testicular biopsy: cohort study. BMJ 1998; 317: 729.
97. Koni A, et al. Histopathological evaluation of orchiectomy specimens in 51 late postpubertal men with unilateral cryptorchidism. J Urol 2014;192:1183.

Bölüm 9

ADENOMYOZİS MOLEKÜLER PATOGENEZİ VE MALİGN TRANSFORMASYONU

Cem YALAZA[1], Ş. Efsun ANTMEN [2]

1 Öğr. Gör. Dr., Toros Üniversitesi Meslek Yüksekokulu, cemyalaza@gmail.com
2 Öğr. Gör. Dr. , Mersin Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, eantmen@gmail.com

1. Adenomyozis

Adenomyozis, Carl von Rokitansky tarafından 1860 yılında tanımlanmış ve terminolojik olarak ilk defa 1925'te Oskar Frankl tarafından kullanılmış jinekolojik bir hastalıktır (1). Reprodüktif dönemi etkileyen benign bir uterus hastalığı olarak tanımlanır. Myometriumda endometrial glandlar ile stromanın bulunuşu ve uterusun yaygın büyümesi ile karakterize edilir. Tipik olarak, ektopik endometrium hipertrofik ve hiperplastik myometrium ile çevrilidir ve myometrial hasar görülür. (2). Sık karşılaşılan bir hastalık olmasına rağmen, adenomyozisin etiyolojisi, patogenezi ve moleküler mekanizması kesin bulgularla aydınlatılamamıştır (3, 4).

Adenomyozis myometrial bir lezyondur. Hastaların anormal uterin kanama, dismenore, menoraji, disparoni ve pelvik ağrı gibi çeşitli belirtileri bulunur (Tablo 1) (5). Bu belirtiler diğer bazı jinekolojik hastalıklarla da bağlantılı olduğundan ayırıcı tanıyı kolaylaştırıcı özellikler taşımazlar. Ayrıca, vakaların yaklaşık üçte biri de asemptomatiktir (6). Bu nedenlerden dolayı adenomyozisin kesin tanısı zordur (7). Hastaların yaklaşık beşte biri 40 yaşından gençtir ve semptomların şiddeti yaşa bağlı artabilmektedir. Semptomların sıklığı ve şiddeti adenomyozis odaklarının boyutu ve derinliği ile ilişkilidir. Hastalığın derecesi de; belirtilerin sıklığı, ektopik endometrial odakların sayısı ve myometrium içerisindeki en derin ektopik odağın endometriumun alt sınırına uzaklığına göre belirlenir (6).

Tablo 1. *Adenomyoziste en sık görülen belirtiler*

Genel Belirtiler	Görülme Sıklığı (%)
Menoraji	40-50
Dismenore	15-30
Kronik pelvik ağrı	75
Asemptomatik	35
Anormal Uterin Kanama	10-12
Disparoni	7
Uterus Genişlemesi	30
İnfertilite	10-12

Adenomyozisin yaygınlık oranı %5-70 arasında değişmektedir. Bu oranın uç değerleri arasındaki farkın bu kadar büyük olması analiz edilen doku kesitlerinin sayısı ve tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri ile histopatolojik inceleme kriterlerinin standardizasyon eksikliğinden kaynaklanmaktadır (8).

Adenomyozis kadınlarda geç reprodüktif dönem olan 35 ile 50 yaş aralığında daha yaygın görülmektedir. Semptomların başlangıcı tipik olarak 40-50 yaş arası kadınlarda bildirilmektedir. Adenomyozis vakalarının %90'nını birden çok doğum yapmış kadınlar oluşturmaktadır (8, 9). Adenomyozisin hamilelik üzerinde olumsuz etkileri olduğu, hastalarda

preeklampsi, erken doğum, fetal büyüme kısıtlaması ve erken membran rüptürü gibi majör obstetrik komplikasyon insidansında artışa sebep olduğu gözlenmiştir. Ayrıca adenomyozisli kadınlarda düşük oranlarında artış, gebelik ihtimalinde ise %28 oranında azalış olduğu belirtilmektedir (10).

Adenomyozis tanısı reprodüktif çağın sonlarındaki kadınlarda histerektomi sonrası gerçekleştirilen histopatolojik analizle konmaktadır. Histerektomi materyallerinde karşılaşılan adenomyozis sıklığı %20 ile %30 arasında değişkenlik göstermektedir. Histerektomi örneklerinin yaklaşık %24'ünde adenomyozis saptanmaktadır ve çok büyük oranda birden çok doğum yapmış hasta örneklerinde teşhis edilmektedir. Buna rağmen, adenomyozisin bazı formları nadiren de olsa genç yaşlarda da görülebilmektedir (11, 12, 13).

Genetik araştırmalar ve biyoinformatik analizler, adenomyozisle endometriozis arasında birçok benzerliğe sahip bir dizi metabolik ve moleküler anormallik olduğunu ortaya koymuştur (14). Adenomyozisin spesifik bir endometriozis formu olduğu düşünülmektedir ve bazı kaynaklarda "uterus endometriozisi" olarak tanımlanmaktadır. Buna rağmen, adenomyozisli hastaların endometriozisli hastalardan farklı klinik özelliklere sahip olduğu da bilinmektedir. Örneğin, endometriozisli hastalar daha genç yaş, nulliparite ve endometriozisli bir anne veya kız kardeşi gibi aile öyküsü faktörleriyle ilişkilidir. Adenomyozis hastalarına ise genellikle 40 ve 50 yaşları arasında teşhis konur ve nispeten daha genç yaşta gebelik, artmış parite, düşük ve erken menarş (10 yaşından küçük) faktörleri ile ilişkilidir (10).

Endometriozis, endometrial polipler ve leiomyoma gibi diğer jinekolojik hastalıklar adenomyozise benzer belirtiler gösterdiklerinden adenomyozisin teşhisini zorlaştırmaktadır. Adenomyoziste kesin tanı için histerektomi sonrası histopatolojik bulgular analiz edilir. Adenomyozisin histolojik tanısı için gerekli doku histeroskopik veya laparoskopik myometrial biyopsilerden de elde edilebilmektedir (15). Adenomyozis tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri; transvajinal ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemedir. Bu tanısal görüntüleme tekniklerinin son zamanlardaki gelişimi, adenomyozisin teşhis edilmesi ve ayırıcı tanının belirlenmesindeki doğruluğun geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Histeroskopi yöntemi ise histolojik biyopsi örneklerinin görsel kontrol altında toplanabilmesini sağlarken, uterus kavitesini doğrudan görüntülenme avantajını sunmaktadır (16).

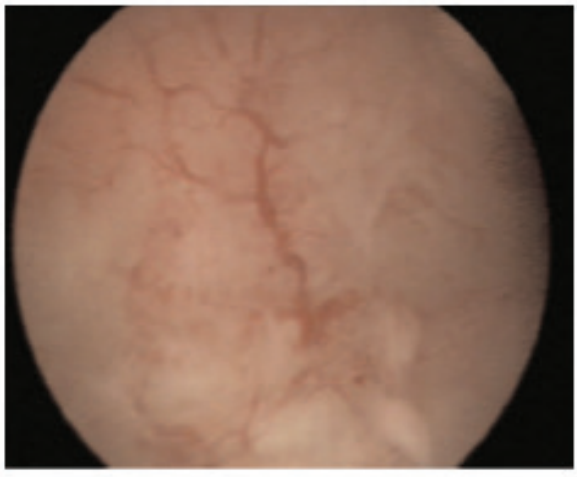
Adenomyoziste kullanılan tedavi ilaç tedavisi ve cerrahiyi birlikte içerir. Hastanın menopoz dönemine yakınlığı, semptomlarının derecesi ve infertilite gibi durumları tedavinin belirlemesini sağlamaktadır. Örneğin, adenomyoziste çok sık kullanılan histerektomi özellikle doğurganlık seçeneklerini korumak isteyen ya da başka jinekolojik hastalıkları olması

sebebiyle cerrahi uygulanamayacak hastalar için bir tedavi seçeneği olarak kullanılamamaktadır. Optimum tedaviyi belirlemek ayırıcı tanı özelliğinde görüntüleme kriterlerinin eksikliği, hastalık semptomlarının heterojen olması ve adenomyozisin diğer benign jinekolojik hastalıklarla ilişkili olması sebebiyle zorlaşmaktadır (17).

2. Adenomyozis Etiyolojisi ve Moleküler Patogenezi

Adenomyozisin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla ilgili birçok teori ileri sürülmüş olmasına rağmen bu teoriler deneysel veriler ile ispatlanarak kesin etiyolojik bulgularla henüz desteklenememiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarla ortaya konan bulgular sadece hastalığın ortaya çıkış sebepleriyle ilgili fikir öne sürmeyi sağlamaktadır. Hipervaskülarizasyon (Şekil 1), apoptozisten kaçış ve invazyonu kolaylaştıracak moleküler süreçler, aşırı östrojene maruz kalmak ve rahim cerrahisi öyküsü gibi yaygın olarak tanımlanmış risk faktörlerinin adenomyozis etiyolojisinde rol aldığı belirtilmektedir. Artmış östrojen seviyelerinin hastalığın oluşumunda payı olduğu birçok çalışmada öne sürülmüştür. Adenomyozisin daha sık 40 yaşından sonra teşhis edilmesinin genç kadınlara nazaran bu yaş grubunun hormonlara daha uzun süre maruz kalmasından, sık görülen belirtilerden biri olan aşırı adet kanamasının da genişlemiş uterusun artan endometrial yüzeyinden veya endometrial astarın artmış vaskülarizasyonundan kaynaklandığı ifade edilmektedir (18).

Şekil 1. *Histereskopik İncelemede Endometrial Hipervaskülarizasyon (19)*



Adenomyozisli hastaların ektopik ve ötopik endometriumunda artmış mikrodamar yoğunluğu gözlemlenmiştir (20). Histeroskopik incelemeler, adenomyozisli hastaların endometriumlarının vasküler dağılımının farklı olduğunu ve adenomyozisi olan hastaların yaklaşık yarısının anormal vaskülarizasyona sahip olduğunu göstermiştir (21). Adenomyoziste

görülen hipervaskülarizasyondan ve vasküler geçirgenliğin artmasından sorumlu primer etken, anjiyogenez sürecinin en önemli moleküllerinden biri olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'dür. Adenomyozisli hastalarda artmış VEGF ekspresyonu tespit edilmiştir (22, 23). Bu molekülün yüksek aktivitesi, hem proliferatif hem de sekretuvar fazda anormal gelişmeye neden olur (22). Hipervaskülarizasyonun ve vasküler geçirgenliğin artmasının endometrial hücrelerin myometriuma göçü ve myometriuma invaze olduktan sonra adenomyotik odakların sağ kalımı açısından önemli olduğu belirtilmektedir.

Adenomyozis, endometrial kanser, endometriozis ve leiomyomlar östrojen-bağımlı şekilde gelişen hastalıklardır. Bu kitleler yaygın olarak östrojen reseptörleri, progesteron reseptörleri ve androjen reseptörleri içerirler (8). Östrojenin büyüme faktörleri aracılığıyla vasküler proliferasyon üzerine dolaylı olarak etki eden, adenomyoziste vaskülarizasyonla ilişkili önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. VEGF ile östrojen arasında yakın bir ilişki olduğu ve VEGF'nin transkripsiyon seviyelerinin östrojenden etkilendiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalar östrojenin VEGF'nin mRNA ekspresyonunu arttırdığını göstermektedir (24). Ovarektomi uygulanmış sıçanlara östrojen verildiğinde VEGF'nin endometriumda hızla eksprese olduğu gözlemlenmiştir (25). Lokal hiperöstrojenizmin, endometrial-myometrial arayüzün bütünlüğünün bozulmasına yol açtığı ve böylece endometriumun myometriuma ilerlemesini kolaylaştırdığı da düşünülmektedir (26). Östrojen metabolizmasında rol alan sitokrom p450 genlerindeki polimorfizmlerin dokuda östrojen konsantrasyonunu arttırdığı tespit edilmiş ve bu sayede adenomyozis gelişme riskinin ortaya çıktığı öne sürülmüştür (27).

Sigara kullanımı ile adenomyozis arasındaki ilişkiye dair kanıtlar tartışmalıdır. Bir yandan, hiç sigara içmeyen kadınlarla karşılaştırıldığında, sigara içenlerin adenomyozis olma olasılığının daha düşük olduğu, diğer yandan adenomyozisli kadınlarda sigara içme öyküsünün kontrollere göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir (28). İlk ifade edilen durum hormonal olarak indüklenen mekanizmalarla açıklanabilir. Sigara içen kadınlarda serum östrojen düzeylerinin azaldığı ve östrojen düzeyleriyle ilişkili bir hastalık olarak değerlendirilen adenomyozisin gelişme ihtimalinin azaldığı ifade edilmektedir. Her iki durum da değerlendirildiğinde, adenomyozis ve sigara kullanımı arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu ortaya çıkmaktadır.

Adenomyozis gelişiminin moleküler mekanizmaları halen net değildir ve tartışmaya açıktır. Bununla birlikte, östrojen ve steroit hormon anormallikleri, inflamasyon varlığı, değişmiş hücre proliferasyonu ve anjiyogenez süreci olası patojenik mekanizmalar olarak kabul görmektedirler (3).

3. Adenomyozis Malign Transformasyonu

Adenomyozis, myometriumda ektopik endometrial bezler ve stromanın non-neoplastik varlığı olarak tanımlanmaktadır (26). Her ne kadar neoplastik olmayan bir lezyon olduğu kabul görse de anjiyogenez, apoptozis, anormal proliferasyon ve invaziv davranış gibi bazı açılardan malign özellikler gösterebilir. Adenomyozis endometrial adenokarsinom histerektomi örneklerinde yaygındır ve malign sonuçları çoğunlukla endometrial adenokarsinomdur (29).

Adenomyozisin malign transformasyonu ve kansere dönüşmesi oldukça nadir görülen bir olaydır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, adenomyozis içinde gelişen adenokarsinoması olan çok az sayıda vaka bildirilmiştir (30). Bu hastaların çoğu postmenopozal dönemdedir. Premenopozal dönemdeki kadınlarda ise adenomyozisin malign transformasyonu son derece nadirdir. Anormal vajinal kanama, vulvada kaşıntı, hafif ateş ve kilo kaybı genel klinik bulgulardır. Adenomyozisin malign transformasyonunda östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve CA125 artışı ile fokal olarak zayıf aromataz tespit edilmiştir. Hormonal reseptör ekspresyonu, düşük dereceli ve erken evre tümörleri ile ilişkilidir (4). Mevcut çalışmalar, adenomyozisin malign transformasyonunun yüksek oranda yaşlı veya postmenopozal hastalarda meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Günümüzde adenomyozisin malignite göstermesinin, malign transformasyondan önce endometrial epitelin tek katmanlı tümör hücrelerine geçişinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, adenomyozisin spesifik moleküler mekanizması henüz net değildir. Bu nedenle, düşük malign transformasyon insidansı, büyük örneklemin olmaması, çok merkezli klinik çalışmaların ve mevcut araştırmaların heterojenitesi nedeniyle, adenomyozisin malign transformasyonu lehinde hangi faktörlerin risk teşkil edeceği kanıta dayandırılması gereken bir durumdur (2).

Adenomyozisli hastalarda endometrial kanserin gelişim mekanizması belirsizliğini korusa da endometrium kanseri olan hastaların yaklaşık %7'sinde adenomyotik dokuda malign değişiklikler tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak adenomyozisin malign transformasyona uğrayabileceği ve bu sayede adenokarsinoma için öncü bir lezyon olabileceği öne sürülmüştür (31). Şu ana kadar yapılan çalışmalar adenomyozisin adenokarsinomaya dönüşüm sürecini ve moleküler mekanizmasını net bir şekilde ortaya koyamamıştır.

Adenomyozis ile endometrial polipler, endometriozis, leiomyom gibi diğer östrojen-bağımlı benign hastalıklar arasında sıkı bir ilişki vardır. Hiperöstrojenik koşullar, östrojen-bağımlı bu benign hastalıklarla endometrial kanserin ortak bir patogenezi olabilir (32). Örneğin, endometrial kanser riskini arttıran tamoksifenin adenomyozis riskini de arttırdığı be-

lirtilmektedir. Meme kanseri için tamoksifen ile tedavi edilen kadınlarda adenomyozis insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Tamoksifen, meme dokusunda östrojen reseptörünün bir antagonisti olarak davrandığı için meme kanserini tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bir ilaçtır. Bu ilaç endometrium gibi bazı dokularda agonist gibi davranmaktadır ve endometrial dokuda olumsuz değişikliklere sebep olmaktadır. Bu yan etkinin, östrojen metabolizmasındaki değişiklik sebebiyle adenomyozis dahil endometrial kanserler ve diğer endometrial hastalıkların gelişmesine yol açtığı belirtilmektedir. Bu bilgiler ışığında adenomyozisin, tamoksifen tedavisi görmüş kadınlarda daha yaygın görüleceği ve bu durumun hastalarda menopoz sonrası kanamayı da açıklayabileceği ifade edilmektedir (28).

Adenomyozisi de bulunan endometrial kanser hastalarında hormon kullanım öyküsü olduğu, kanserin düşük histolojik derece ve iyi bir prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Adenomyozis derin myometrial invazyonla ilişkilendirilse de, adenomyozis ile düşük tümör derecesi, daha az myometrial invazyon, negatif lenfovasküler boşluk invazyonu ve negatif lenf nodları arasında yakın bir ilişki olduğunu tespit eden çalışmalar bulunmaktadır. Bu sonuçlar, adenomyozis içeren endometrial tümörün hormonal olarak duyarlı, iyi diferansiye ve hala uterusa hapsedilmiş iken daha erken teşhis edilme ihtimali olduğunu göstermektedir. Adenomyozisin endometrial kanser üzerindeki etkisinin ve bu neoplastik hastalığa dönüşüm sürecindeki rolünün ne olduğunu anlayabilmek için bu konuda daha çok sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

4. Sonuç

Yakın tarihli genetik çalışmalar, adenomyozisi olan kadınların kontrol grubuyla kıyaslandığında 1000'den fazla gende anormal ekspresyon değişiklikleri olduğunu (up-regüle ya da down-regüle) göstermektedir. Proliferasyon, apoptozis ve mitokondriyal disfonksiyon ile ilgili pek çok gen çalışılmış ve normal endometrium ile adenomyozis dokusu arasında birçok farklılık tespit edilmiştir. Bu moleküler farklılıklar, adenomyozisli hastalardaki ötopik endometriumun myometrium invazyonuna ve sağ kalım yatkınlığına sebep olacak temel anormalliklerin nedeni olarak gösterilmektedir. Bu çalışmalarda kullanılan mikroarray ve proteomik analiz gibi yöntemlerle, bazı genlerin adenomyozis ve benzer ötopik endometriumda farklı şekilde eksprese olduğu tespit edilmiştir. Adenomyoziste vaskülarizasyon, apoptozis, inflamatuar yanıt, sitokin/kemokin ekspresyonu, proteaz aktivasyonu, otofaji, immünsüpresif mikroçevre ve epigenetik regülasyon gibi süreçlerde değişiklikler olduğu belirtilmektedir. Bu moleküler süreçlerin analizi ile anjiyogenez, invazyon, migrasyon ve proliferasyonda artış, hücre ölümüyle ilgili süreçlerde ise azalma olduğu tespit edilmiştir (33, 34, 35, 27, 36, 37, 38).

Adenomyozis ile ilgili yapılan araştırmaların incelenmesi sonucunda kanser ve hücre ölümüyle ilişkili genler dahil olmak üzere çeşitli moleküler süreçlerde rol alan çok sayıda genin, genetik ve epigenetik açıdan adenomyoziste farklı olduğu göze çarpmaktadır. Moleküler süreçlerde tespit edilen farklılıklar ise birçok genetik, biyokimyasal ve fonksiyonel bozukluğun adenomyozis patogenezine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Benagiano, G., Habiba, M., Brosens, I. (2012). The pathophysiology of uterine adenomyosis: An update. Fertil. Steril., 98(3):572-9.
2. Yuan, H., Zhang, S. (2019). Malignant transformation of adenomyosis: literature review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet, 299, 47–53.
3. Vannuccini, S., Tosti, C., Carmona, F., Huang, S. J., Chapron, C., Guo, S. W., Petraglia, F. (2017). Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. Reprod Biomed Online, 35(5):592-601.
4. Koike, N., Tsunemi, T., Uekuri, C., Akasaka, J., Ito, F., Shigemitsu, A., Kobayashi, H. (2013).Pathogenesis and malignant transformation of adenomyosis. Oncol Rep.,29(3):861-7.
5. Abbott, J. A. (2017). Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol., 2017 Apr;40:68-81.
6. Harada, T., Khine, Y. M., Kaponis, A., Nikellis, T., Decavalas, G., & Taniguchi, F. (2016). The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. Obstetrical & gynecological survey, 71(9), 557–568.
7. Garavaglia, E., Audrey, S., Annalisa, I., Stefano, F., Iacopo, T., Laura, C., Massimo, C. (2015). Adenomyosis and its impact on women fertility. Iranian Journal of Reproductive Medicine, 13(6), 327–336.
8. Kitawaki, J. (2006). Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 20(4):493-502.
9. Ferenczy, A. (1998). Pathophysiology of adenomyosis. Hum Reprod Update, 4:312–322.
10. Yen, C.F., Huang, S.J., Lee, C.L., Wang, H.S., Liao, S.K. (2017). Molecular Characteristics of the Endometrium in Uterine Adenomyosis and Its Biochemical Microenvironment. Reprod Sci, 24(10):1346-1361.
11. Takeda, A., Sakai, K., Mitsui, T., Nakamura, H. (2007). Laparoscopic management of juvenile cystic adenomyoma of the uterus: report of two cases and review of the literature. J Minim Invasive Gynecol., 14:370–374.
12. Dogan, E., Gode, F., Saatli, B., Secil, M. (2008). Juvenile cystic adenomyosis mimicking uterine malformation: a case report. Arch

Gynecol Obstet., 278:593–595.
13. Kriplani, A., Mahey, R., Agarwal, N., Bhatla, N., Yadav, R., Singh, M. K. (2011). Laparoscopic management of juvenile cystic adenomyoma: four cases. J Minim Invasive Gynecol., 18:343–348.
14. Zhou, C., Zhang, T., Liu, F., Zhou, J., Ni, X., Huo, R., Shi, Z. (2016). The differential expression of mRNAs and long noncoding RNAs between ectopic and eutopic endometria provides new insights into adenomyosis. Mol. BioSyst., 12, 362-370
15. Fernandez, C., Ricci, P., Fernandez, E. (2007). Adenomyosis visualized during hysteroscopy. J Minim Invasive Gynecol., 14:555–556.
16. Di Spiezio Sardo, A., Calagna, G., Santangelo, F., Zizolfi, B., Tanos, V., Perino, A., De Wilde, R.L. (2017). The Role of Hysteroscopy in the Diagnosis and Treatment of Adenomyosis. BioMed Research International, 2518396.
17. Streuli, I., Dubuisson, J., Santulli, P., de Ziegler, D., Batteux, F., Chapron, C. (2014). An update on the pharmacological management of adenomyosis. Expert Opin Pharmacother., 15:2347–2360.
18. Struble, J., Reid, S., Bedaiwy, M. A. (2016). Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 23 (2), pp. 164-185.
19. Graziano, A., Lo Monte, G., Piva, I., Caserta, D., Karner, M., Engl, B., Marci, R. (2015). Diagnostic findings in adenomyosis: a pictorial review on the major concerns. Eur Rev Med Pharmacol Sci., 19(7):1146-54.
20. Wang, J., Deng, X., Yang, Y., Yang, X., Kong, B., Chao, L. (2016). Expression of GRIM-19 in adenomyosis and its possible role in pathogenesis. Fertil Steril., 105(4):1093-101.
21. Brosens, I., Derwig, I., Brosens, J., Fusi, L., Benagiano, G., Pijnenborg, R. (2010). The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? Hum Reprod, 25: 569-574.
22. Goteri, G., Lucarini, G., Montik, N., Zizzi, A., Stramazzotti, D., Fabris, G., Tranquilli, A. L., Ciavattini, A. (2009). Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1alpha (HIF-1alpha), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis. Int J Gynecol Pathol., 28(2):157-63.
23. Han, Y., Zhou, Y., Zheng, S. (2002). Study on the expression of vascular endothelial growth factor in patients with adenomyosis of the uterus. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 37:539–541.
24. Hyder, S. M., Nawaz, Z., Chiappetta, C., Stancel, G. M. (2000). Identification of functional estrogen response elements in the gene coding for the potent angiogenic factor vascular endothelial growth factor. Cancer Res 2000; 60: 3183-3190.

25. Cullinan-Bove, K., Koos, R. D. (1993). Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in the rat uterus: rapid stimulation by estrogen correlates with estrogen- induced increases in uterine capillary permeability and growth. Endocrinology, 133: 829-837.
26. Munro, M.G. (2019). Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. Fertil Steril., 111(4):629-640.
27. Artymuk, N., Zotova, O., Gulyaeva, L. (2019). Adenomyosis: genetics of estrogen metabolism. Horm Mol Biol Clin Investig., 15;37(2).
28. Taran, F. A., Stewart, E. A., & Brucker, S. (2013). Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 73(9), 924–931.
29. Ismiil, N.D., Rasty, G., Ghorab, Z., Nofech-Mozes, S., Bernardini, M., Thomas, G., Ackerman, I., Covens, A., Khalifa, M.A. (2007). Adenomyosis is associated with myometrial invasion by FIGO 1 endometrial adenocarcinoma. Int J Gynecol Pathol, 26:278–283.
30. Lu, B., Chen, Q., Zhang, X., Cheng, L. (2016). Serous carcinoma arising from uterine adenomyosis/adenomyotic cyst of the cervical stump: a report of 3 cases. Diagnostic Pathology, 11:46
31. Kucera, E., Hejda, V., Dankovcik, R., Valha, P., Dudas, M., Feyereisl, J. (2011). Malignant changes in adenomyosis in patients with endometrioid adenocarcinoma. Eur J Gynaecol Oncol, 32: 182-184.
32. Verit, F. F., Yucel, O. (2013). Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: the risk of gynecologic malignancy. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 14(10):5589-97.
33. Hever, A., Roth, R. B., Hevezi, P. A., Lee, J., Willhite, D., White, E. C., Marin, E. M., Herrera, R., Acosta, H. M., Acosta, A. J., Zlotnik, A. (2006). Molecular characterization of human adenomyosis. Molecular Human Reproduction, 12(12):737-48.
34. Kusakabe, K. T., Abe, H., Kondo, T., Kato, K., Okada, T., Otsuki, Y. (2010). DNA microarray analysis in a mouse model for endometriosis and validation of candidate factors with human adenomyosis. J Reprod Immunol, 85: 149-160.
35. Herndon, C. N., Aghajanova, L., Balayan, S., Erikson, D., Barragan, F., Goldfien, G., Vo, K. C., Hawkins, S., Giudice, L. C. (2016). Global Transcriptome Abnormalities of the Eutopic Endometrium From Women With Adenomyosis. Reprod Sci., 23(10):1289-303.
36. Xiang, Y., Sun, Y., Yang, B., Yang, Y., Zhang, Y., Yu, T., Huang, H., Zhang, J., & Xu, H. (2019). Transcriptome sequencing of adenomyosis eutopic endometrium: A new insight into its pathophysiology. Journal of cellular and molecular medicine, 23(12), 8381–8391.
37. Inoue, S., Hirota, Y., Ueno, T. et al. (2019). Uterine adenomyosis is an

oligoclonal disorder associated with KRAS mutations. Nat Commun 10, 5785.

38. Zou, Y., Liu, F.Y., Wang, L.Q., Guo, J.B., Yang, B.C., Wan, X.D., Wang, F., He, M., Huang, O.P. (2017). Downregulation of DNA methyltransferase 3 alpha promotes cell proliferation and invasion of ectopic endometrial stromal cells in adenomyosis. Gene., 10;604:41-47.

Bölüm 10

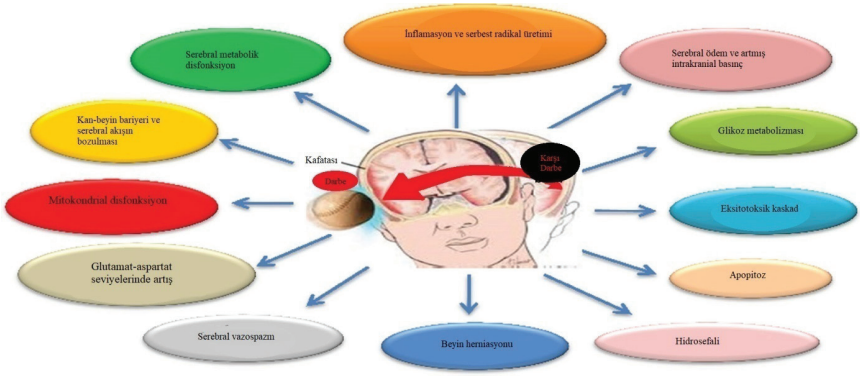
TRAVMATİK BEYİN HASARINDA TERAPÖTİK ERİTROPOİETİN TEDAVİSİ

Cemre AYDEĞER[1]

1 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, cemre.ayd@hotmail.com

Travmatik beyin hasarı (TBH), künt, penetrasyon veya hızlanma / yavaşlama kuvvetleri sonucu oluşan kraniyoserebral hasardır. Tüm dünyada bir halk sağlığı sorunu ve sosyoekonomik bir sorundur. İnsidansı ise her geçen yıl artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2020 yılında TBH önemli bir sağlık sorunu haline gelmesi ve engelliğin temel sebeplerinden biri olması beklenmektedir (Dang ve ark., 2017).

Beyin hasarlarının yaklaşık %90'ını TBH'lar oluşturmaktadır. Askeri eğitimler, trafik kazaları, spor kazaları ve ev içi yaralanmalar TBH'ın oluşun nedenleri arasında yer almaktadırlar (Krishana ve ark., 2019). TBH patofizyolojisi ise karmaşık süreçler içermektedir. Travma nedeniyle primer hasar olarak adlandırılan ilk hasar oluşur. Primer hasarın etkisiyle intrakranial kanama ve bu kanamanın yaptığı basınç artışı görülür. Oluşan basınç artışı başta nöronlar olmak üzere çevrede bulunan yapılara zarar verir. Primer hasarın ardından sekonder hasar olarak adlandırılan ikinci bir hasar bölgede gözlemlenir. Sekonder hasarın sebebi bölgeden salınan çeşitli mediatörlerdir. Salınan mediatörler sonucunda çeşitli mekanizmalarla kan-beyin bariyeri bütünlüğünün bozulması, beyin ödemi ve hücre ölümleri gerçekleşir (Robicsek ve ark., 2020). Sekonder hasar haftalar sonra açığa çıkar ve aylar, yıllara kadar uzayabilir. Tramvatik aksonal yaralanmaya benzer özellik gösterir. Nörodejenerasyonda bunun sonucunda görülür. (Slavoca ve ark., 2020).



Şekil 1. Travmatik beyin hasarı patofizyolojisi (Kaur ve Sharma, 2018).

TBH'nın patofizyolojisine daha geniş bir şekilde bakmak gerekirse primer yaralanma travma anında meydana gelir. Mekanik kuvvetten kaynaklanır. Hücrelerin bütünlüğünde bozulma oluşur. Primer yaralanmanın şiddetine bağlı olarak hasarın miktarı değişir. Hücre membranlarının hızlı gerilmesi düzenlenmemiş iyon akışlarına neden olur. Sodyum (Na^{+}), potasyum (K^{+}), kalsiyum (Ca^{+2}) gibi iyonlarda akış gerçekleşir. Ca^{+2} düzensizliği subklinik ve hafif TBH yaralanmasıyla doğrudan bağlantılıdır. Artan intraselüler Ca^{+2}, kalpaini aktive eder. Bununla birlikte N -metil- D -aspartat (NMDA) reseptörü aktivasyonuyla glutamat salımını indükler. Bu durum

da sitozolik ve mitokondrial Ca^{+2} un artışına neden olur. Artan mitokondrial Ca^{+2}, mitokondrial disfonksiyona yol açar. Mitokondrial disfonsiyon ise oksidatif fosforilasyonun bozulması, reaktif oksijen türevlerinin birikmesi, kaspazların aktivasyonu ve nöronal apoptozla sonuçlanır. Oksidatif fosforilasyonun bozulması laktik asit üretiminde artış, asidoz, selebral kan akımında artış, ödem, iskemi ve nöronal yaralanmaların artışını tetikler.

TBH'da nöronların yanı sıra dokularda bulunan diğer hücreler de zarar görür. Bölgede bulunan mikroglialar, endotel hücreleri, astrositler hasara uğrayan diğer hücrelerdir. Mikroglia hasarı sitokinlerin salınmasına ve inflamatuar kaskadların yaralanma bölgesine göçüne neden olur. Endotel hücrelerinde hasar kan–beyin bariyerinde bozulmalara sebep olur. Bu hasar sonucunda ödem, intrakranial basınç, iskemi ve hücre ölümünü arttırırken selebral akışı azaltır. Astrosit hasarı ise glutamat metabolizmasında bozulma ve eksitotoksisiteye neden olur. Bütün hücrelerde meydana gelen bu hasarlar nöroinflamasyon, glial skar formasyonu ve apoptoz ile sonuçlanır. Orta ve ağır şiddetli hasarlarda bu hasarlara kafatası kırığı, hematom, yapılarda yırtılmalar eşlik edebilir. Kan-beyin bariyerinin bozulmasından sonra tetiklenen süreçler TBH'ın sekonder yaralanmasına geçiş olarak sayılabilir (Pearn ve ark., 2017).

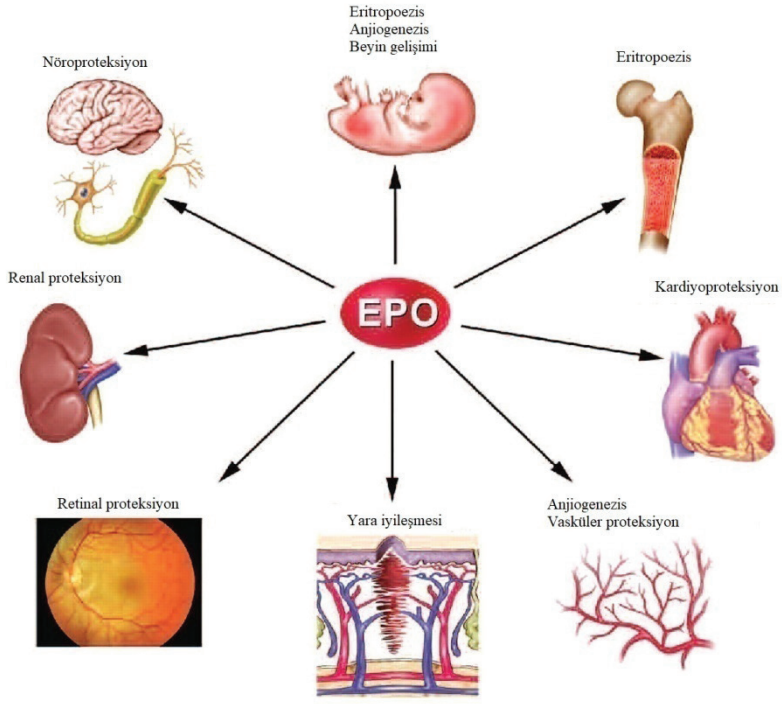
TBH tanı ve prognozun şiddeti klinik ortamlarda, Glasgow Koma Skalası (GKS) ile değerlendirilir. Skala sözel, göz ve motor cevapların değerlendirilmesiyle skorlanır. GKS skoruna göre de TBH şiddeti sınıflandırılır. GKS 13-15 arası hafif, 9-12 arası orta, 8-3 arası değerlerde ise ağır kabul TBH olarak kabul edilir. Bu sınıflandırma TBH için terapötik tedavilerin etkili bir şekilde değerlendirilmesinde kritik bir rol oynar (Ma ve ark., 2019; Pearn ve ark., 2017).

Halk sağlığındaki gelişmelere rağmen TBH'ın şu an için ilaç tedavisi yoktur. Bu olgularda temel prensip kafaiçi basıncının azaltıp beyin perfüzyon basıncını optimale getirmektir. Bunu sağlamak için de medikal ve cerrahi teknikler birlikte kullanılmaktadır. TBH için klinik denemeler devam etmektedir. Klinik denemelerde ilaçların ise elenmesinin çeşitli nedenleri mevcuttur. Yaralanmanın olduğu zaman ile müdahale zamanın farklı olması, yaralanmanın şiddetinin değişkenliği, TBH patofizyolojisinin karmaşıklığı ilaçların elenmesinin sebepleri arasındadır (Mohamadpour ve atk., 2019; Dilmen ve ark., 2015).

İlaç tedavisine ek olarak, TBH'da ozon tedavisi, melatonin uygulaması, hiperbarik oksijen tedavisi, eritropeietin gibi oksidatif stresi azaltarak nöronların korunmasına yardımcı olan tedavi seçeneklerinin de uygulanabileceği düşünülmektedir (Choi ve ark., 2015; Eroğlu 2019; Eroğlu ve ark., 2020).

Eritropoietin (EPO), 165 amino asit ve dört glikandan oluşan yakla-

şık 30 kDa ağırlığında asidik bir glikoprotein yapılı hormondur. EPO'nun temel işlevi eritopoeze etki etmektir. Bu etkiyle eritrosit kütlesini ve hemoglobin sürekliliği ile kanama sonrasında eritrosit miktarının hızlıca yerine konmasını amaçlar. EPO'nun ekspresyonu fetal hayatta hepatositler tarafından gerçekleştirilir. Doğumun ardından renal kortekste peritübüler fibroblastlar temel ekspresyon yeri haline gelir. EPO farklı organlarda da eksprese edilir. Ancak ekspresyon miktarı böbrekteki miktarıyla kıyaslanamaz (Jelkmann, 2011). EPO ekspresyonun tespit edildiği dokular dalak, akciğerler kemik iliği, beyin ve nöranal hücrelerdir. EPO, reseptörü (EPOR) aracılığıyla etki eder. EPOR yerleşimi eritroid doku ile sınırlı değildir (Suresh ve ark., 2020). Endotel hücrelerinde, santral sinir sisteminde, kalp, plesanta, adipoz doku ve deri gibi diğer organlarda EPOR ekspresyonu yapılan çalışmalar sonucunda bulunmuştur (Nekoui ve Blaise, 2017). EPO'nun da bu bölgelerde görevleri mevcuttur. Kalpte kardiyoprotektif, antiapopitotik, ve antiinflamatuar etkisi vardır. Anjiogenezisi arttırır. Pankreatik bozukluklarda, retina problemlerinde ve ses yapılarında koruyucu etkisi mevcuttur. Bunlarla birlikte kemik rekonstriksiyonunda etkilidir. Mikrovaskülarite disfonksiyonunda restoratif rol oynar (Chateauvieux ve ark., 2011).



Şekil 2. Eritropoietinin biyolojik etkilerinin şematik gösterimi (Arcasoy, 2010).

Sinir sistemi üzerinde de EPO'nun etkilerinin oldukça fazla olduğu görülmektedir. Apoptozdan koruma, enflamtuar yanıtları azaltma, kaybolan veya yaralanan hücrelerin telafisi için çoğaltma, migrasyonu ve farklılaşmayı destekleme bu etkilerdendir. Hipoksik iskemik hasar ve glutamat eksitoksisitesinden sonra nöroprotektif rol oynar ve aksonal renerasyonu destekler. Bunların yanı sıra EPO normal beyin gelişimi için de önemlidir. Embriyonik dönemde beyin gelişiminde önemlidir. EPO veya EPOR nakavt farelerde yapılan çalışmalarda deneklerin ölüm nedenlerinden biri de beyin yetmezliği olduğu belirlenmiştir. Sağlıklı insanda ise hafıza ve kognitif performans üzerine etkileri gözlenmiştir (Chateauvieux ve ark., 2011; Ostrowski ve Heinrich, 2018). Bu etkileri nedeniyle EPO'nun sinir sistemindeki rol öne çıkmıştır. Kan- beyin bariyerini geçebildiğinin bulunmasından sonra ise klinikte önemli hale gelmiştir (van der Kooij ve ark., 2008). Rekombinant insan EPO (rhEPO)'su Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylıdır ve klinik olarak anemiyi tedavi etmek için kullanılmaktadır. EPO'nun nöroprotektif etkileri göz önüne alındığında merkezi sinir sitemi hastalıkları için de teröpatik bir ajan olarak geliştirilmesi devam etmektedir (Sun ve ark, 2019).

TBH 'da EPO'nun teröpatik etkilerinden yararlanmak istenilen bir hastalıktır. Literatürde bu konudaki araştırmalar artarak devam etmektedir. Blixt ve ark (2018) yaptığı çalışmada deneysel TBH modelinde günlük EPO uygulamasının kan beyin bariyerinin hem yapısal hem de fonksiyonel özelliklerini koruduğu belirlenmiştir. EPO'nun bu işlevi beyin sitotoksik ödemini azaltarak yaptığı düşünülmektedir (Blixt ve ark., 2018). TBI modellemesi yapılan farelerde EPO'nun proinflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinleri azalttığı, kognitif fonksiyonları iyileştirdiği sonucuna varılmıştır. (Lee ve ark., 2019). Gelişmekte olan sıçanlarda yapılan bir araştırmada da EPO'nun nöroprotektif etkisi olduğu belirlenmiştir. Çalışmada beyin hasarı travmatik değil proforol kaynaklıdır ancak EPO'nun Bax, Bcl-2 ve Kaspaz-3 aktivasyonlarını azaltıp apoptozu durdurduğu açıktır (Zhang ve ark., 2020).

EPO-TBH kullanılarak yapılan faz III klinik araştırmasının orta ila şiddetli TBH grubunda glial fibriler asidik protein (GFAP) ve S100B serum profilleri değerlendirilmiştir. EPO'nun her iki biyobelirteç üretimini etkilemediğini belirlenmiştir (Hellewell ve ark., 2020). Başka bir EPO-TBH çalışmasında altı haftalık EPO'nun orta ve hafif şiddetli hastalarda cerrahi müdahale gerektirmeyen, yaygın tipte bir yaralanması olan önemli hasta alt gruplarının serebral ölümleri spesifik olarak azalttığı görülmüştür (Skrifvars ve ark., 2018). TBH'li 1041 hastayı kapsayan altı çalışmanın değerlendirildiği bir metaanaliz sonucunda EPO'nun mortaliteyi azalttığı belirlenmiştir. Bununla birlikte nörolojik etkilerinin belirlenmesi için randomize kontrollü çalışmaların gerekliliği savunulmuştur (Lee ve ark.,

2019). TBH sonrası EPO etkilerini inceleyen çift kör, randomize, klinik bir çalışmada beş doz EPO uygulamasının uzun süre sonra etkilerine bakılmıştır. Çalışma sonucunda hastaların Glaskow Sonuç Skorlarının geliştiği bulunmuştur (Li ve ark., 2016).

EPO'nun etkilerine moleküler düzeyde bakıldığında faydalı olduğu açıktır. Yapılan çalışmalarda ise farklılıklar mevcuttur. Hayvan deneylerinde etkileri daha açık görülmektedir. Klinik deneylerde ise EPO'nun etkisi belirgin değildir. Bunun birden fazla nedeni olabilir. Travmanın şiddeti, kullanılan EPO'nun dozu, kullanım süresi, başlanma zamanı olabileceği gibi türler arası farklılıklar da olabilir. Lee ve ark. (2019) bu farkı, EPO enjeksiyonlarının dozu ve zamanlaması bağlamıştır. Jantzie ve ark., (2019) başarısız olan yetişkin EPO çalışmalarında, doz rejimlerinin nörolojik iyileşme sağlamak için çok düşük veya yetersiz yoğunluğa sahip olduğunu, pediatride yüksek dozda rhEPO kullanılabileceğini savunmuşlardır. Bu sonuçlar göz önüne alındığında TBH'de EPO kullanımının daha geniş çapta araştırmalarla klinik çalışmalarda geliştirilmesinin ardından faydalı bir tedavi modalitesi olması muhtemeldir.

KAYNAKÇA

1. Arcasoy, M. O. (2010). Non-erythroid effects of erythropoietin
2. Blixt, J., Gunnarson, E., & Wanecek, M. (2018). Erythropoietin attenuates the brain edema response after experimental traumatic brain injury. Journal of neurotrauma, 35(4), 671-680.
3. Chateauvieux, S., Grigorakaki, C., Morceau, F., Dicato, M., & Diederich, M. (2011). Erythropoietin, erythropoiesis and beyond. Biochemical pharmacology, 82(10), 1291-1303.
4. Dang, B., Chen, W., He, W., & Chen, G. (2017). Rehabilitation treatment and progress of traumatic brain injury dysfunction. Neural plasticity, 2017.
5. Dilmen, Ö. K., Akçıl, E. F., & Tunalı, Y. (2015). Travmatik Beyin Hasarında Yoğun Bakım Tedavisi. Turkish Journal of Anesthesia & Reanimation, 43(1).
6. Hellewell, S. C., Conquest, A., Little, L., Vallance, S., Board, J., Bellomo, R., Cooper, D. J., Morganti-Kossmann, M. C. (2020). EPO treatment does not alter acute serum profiles of GFAP and S100B after TBI: A brief report on the Australian EPO-TBI clinical trial. Journal of Clinical Neuroscience.
7. Jantzie, L., El Demerdash, N., Newville, J. C., & Robinson, S. (2019). Time to reconsider extended erythropoietin treatment for infantile traumatic brain injury?. Experimental neurology, 318, 205-215.
8. Jelkmann, W. (2011). Regulation of erythropoietin production. The Journal of physiology, 589(6), 1251-1258.

9. Kaur, P., & Sharma, S. (2018). Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury. Current neuropharmacology, 16(8), 1224-1238.
10. Krishna, G., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2019). Blueberry Supplementation Mitigates Altered Brain Plasticity and Behavior after Traumatic Brain Injury in Rats. Molecular nutrition & food research, 63(15), 1801055.
11. Lee, J., Cho, Y., Choi, K. S., Kim, W., Jang, B. H., Shin, H., ... & Yi, H. J. (2019). Efficacy and safety of erythropoietin in patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. The American journal of emergency medicine, 37(6), 1101-1107.
12. Li, Z. M., Xiao, Y. L., Zhu, J. X., Geng, F. Y., Guo, C. J., Chong, Z. L., & Wang, L. X. (2016). Recombinant human erythropoietin improves functional recovery in patients with severe traumatic brain injury: a randomized, double blind and controlled clinical trial. Clinical neurology and neurosurgery, 150, 80-83.
13. Ma, X., Aravind, A., Pfister, B. J., Chandra, N., & Haorah, J. (2019). Animal models of traumatic brain injury and assessment of injury severity. Molecular neurobiology, 56(8), 5332-5345.
14. Mohamadpour, M., Whitney, K., & Bergold, P. J. (2019). The importance of therapeutic time window in the treatment of traumatic brain injury. Frontiers in neuroscience, 13, 7.
15. Nekoui, A., & Blaise, G. (2017). Erythropoietin and nonhematopoietic effects. The American journal of the medical sciences, 353(1), 76-81.
16. Ostrowski, D., & Heinrich, R. (2018). Alternative erythropoietin receptors in the nervous system. Journal of clinical medicine, 7(2), 24.
17. Pearn, M. L., Niesman, I. R., Egawa, J., Sawada, A., Almenar-Queralt, A., Shah, S. B., ... & Head, B. P. (2017). Pathophysiology associated with traumatic brain injury: current treatments and potential novel therapeutics. Cellular and molecular neurobiology, 37(4), 571-585.
18. Robicsek, S. A., Bhattacharya, A., Rabai, F., Shukla, K., & Doré, S. (2020). Blood-related toxicity after traumatic brain injury: potential targets for neuroprotection. Molecular neurobiology, 57(1), 159-178.
19. Skrifvars, M. B., French, C., Bailey, M., Presneill, J., Nichol, A., Little, L., Durantea, J., Huet, O., Haddad, S., McArthur, C., Cooper J., Bellomove, R. (2018). Cause and Timing of Death and Subgroup Differential Effects of Erythropoietin in the EPO-TBI Study. Journal of neurotrauma, 35(2), 333-340.
20. Slavoaca, D., Muresanu, D., Birle, C., Rosu, O. V., Chirila, I., Dobra, I., ... & Vos, P. (2020). Biomarkers in traumatic brain injury: new concepts. Neurological sciences, 1-12.
21. Sun, J., Martin, J. M., Vanderpoel, V., & Sumbria, R. K. (2019). The promises and challenges of erythropoietin for treatment of Alzheimer's

disease. Neuromolecular medicine, 21(1), 12-24.
22. Suresh, S., Rajvanshi, P. K., & Noguchi, C. T. (2020). The many facets of erythropoietin physiologic and metabolic response. Frontiers in Physiology, 10, 1534.
23. van der Kooij, M. A., Groenendaal, F., Kavelaars, A., Heijnen, C. J., & van Bel, F. (2008). Neuroprotective properties and mechanisms of erythropoietin in in vitro and in vivo experimental models for hypoxia/ischemia. Brain research reviews, 59(1), 22-33.
24. Zhang, C. Y., Du, J., Zhang, R., Jin, J., & Qiao, L. Y. (2020). Erythropoietin attenuates propofol-induced hippocampal neuronal cell injury in developing rats by inhibiting toll-like receptor 4 expression. Neuroscience letters, 716, 134647.

Bölüm 11

DİYABETİN TARİHÇESİ VE SINIFLANDIRILMASI[1]

Cihan GÜL[2]

1 Bu çalışma "DENEYSEL DİYABETİK NEFROPATİ MODELİNDE GHRELİNİN ROLÜ"isimli doktora tezinden türetilmiştir.

2 Öğretim Görevlisi Dr., Batman Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, c.gul56@gmail.com

1. Diyabetes Mellitus

1.1.Tanım

Diyabetes Mellitus (DM), pankreas bezinden salgılanan insülin hormon sekresyonunun yetersizliği ve/veya etkisinin azlığı sonucu; hiperglisemiyle karakterize olan; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik metabolik bir hastalıktır (1).

1.2. Diyabetin tarihçesi

Diyabetes (Yunanca "akıp gitmek") Mellitus (Latince "bal kadar tatlı"), ballı sıvının çok olması anlamına gelmektedir. Hallk arasında "şeker hastalığı" olarak bilinen diyabet, ilk olarak "idrara çok sık çıkmak hastalığı" olarak Milattan önce (MÖ) 1500-1550 yılları arasında Eski Mısır'da Ebers papirusunda rastlanmıştır (2).

Milattan sonra (MS) 81-138. yıllarda yaşayan Kapadokyalı Aretaios ilk defa "diyabet" kelimesi kullanılmıştır. Aretaios diyabetin belirtileri arasında dayanılmaz susuzluk ile birlikte aşırı su içmek, idrar miktarında artma, bağırsaklarda yanma ve kilo kaybı olarak belirtmiştir. Bunun dışında hastada nemli vücut ve uzuvlara sahip olma gibi bilgiler belirtmiş ve su kaybının aşırı olması böbrekleri olumsuz etkileyip yavaş yavaş ölüme götüren bir hastalık olarak tanımlamıştır. Diyabeti akut ölümcül ve kronik olarak ikiye ayırmıştır. Aretaios'a göre bu hastalığın nedenleri arasında ya akut bir hastalık ya da mesane ve böbreklerin zehirlenmesi ile mide rahatsızlığıydı. Tedavi olarak ise hafif bir diyet ve buhar banyosu yapmayı önermiştir. Fakat antikçağın diğer doktorları gibi Aretaios da idrarın tadı hakkında bir durum belirtmemiştir (2–4).

Antik çağın en büyük uzmanı olarak görülen Galen (MS 129-199) diyabetin mide değil böbreklerin bir hastalığı olduğunu düşünmüş ve ishal gibi aşırı sıvı atılımından ibaret olduğunu belirtmiştir. Galen tedaviyi ise aşırı idrarın asitliğinin üstesinden gelmek, kanın hareketini yavaşlatmak ve aşırı ısınmış böbrekleri soğutmak olarak tarif etmiştir (3).

MS 900 Yüzyıl'da Razi ve MS 1000'li yıllarda ise İbni Sina diyabetli hastaların idrarlarının tatlı olduğu ve susuzluk hissinden bahsetmiştir. İbni Sina'nın yazdığı tıbbi kitaplar 1500 yıllara kadar tıp okullarında okutulmuştur (5).

Adolf Kussmaul (1822-1902) 1874'te "diyabetiklerde karakteristik ölüm tipi" için "coma diabeticum" ifadesini kullandı. Etienne Lancereaux (1829-1910) diyabetin farklı tedavi şekilleri için diyabetin farklı formlarını ayırt etti (3).

Fransız klinisyen Bouchardat'ın öğrencisi olan Lancereaux, diyabeti "yağsız" ve "yağ" kategorisine ayırmıştı (6). Paul Langerhans, 1869'daki tezinde pankreas adacık hücrelerinin anatomisini, histolojisini ve işlevini tanımladı. "İnsülin" kelimesi tahmini pankreas hormonu olarak ilk defa 1909'da Belçikalı Jean de Meyer tarafından yazılmıştır. Köpeğin pankreasının 1889'da Oscar Minkowski ve Josef Von Mering tarafından ayrıştırılması yapay bir diyabet üretti. 1920'li yıllarda insülinin keşfi diyabet tedavisinde çığır açmıştır (3,7).

1.3. Diyabetin sınıflandırılması

Dünyada diyabetin önemli bir sağlık problemi olarak tanınması ve onaylanmasında atılan en önemli adımlardan biri, diyabet tiplerinin, özellikle de tip 1 ve 2 diyabet tiplerinin teşhisi ve sınıflandırılmanın yapılmasıydı (8–10). Geçmişte diyabeti tanımlamak, en iyi ihtimalle, bir sıralama süreci idi.

Modern tıbbın babası Sir William Osler (1849-1919), Maryland'deki Baltimore Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesinde birinci sınıf öğrencileri için 1893'te bir tıp metni oluşturdu. Diyabet'i "Anayasal Hastalıklar" başlığı altına aldı ve "aile" olduğunu ima etti (11). Osler'in ders kitabının zamanlamasına paralel olarak Minkowski ve Josef Von Mering'in pankreasın diyabet hastalığının merkezinde bulunduğunu tespit etti. Fransız klinisyen Bouchardat'ın öğrencisi olan Lancereaux diyabeti "yağsız" ve "yağ" kategorisine ayırmıştı. O zamandan beri, diyabeti sınıflandırmak ve tanımlamak için çeşitli sıfatlar kullanılmıştır(6).

1960'larda gebelik diyabeti için ayrı kriterlerin kullanılması gerektiği ortaya çıktı (12). 1970'lerin ortalarına gelindiğinde, bu tanımlar ve teşhis kriterleri işe yaramaz hale geldi (6).

1979'da NDDGC (National Diabetes Data Group Committee, Ulusal Diyabet Veri Grubu Komitesi), epidemiyologların ve uzman hekimlerin büyük bir kitlesinin bir araya gelmesiyle yeni tanımlamalar üzerinde anlaştılar. Daha sonra 1985 yılında WHO (World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü) klinik belirtiler göz önüne alınarak bir sınıflandırma yapsa da en son kabul gören sınıflandırma ADA (American Diabetes Association, Amerikan Diyabet Derneği) tarafından etyolojik sınıflandırmadır (1).

ADA'ya göre DM'nin sınıflandırılması şu şekildedir:

1. Tip 1 Diyabet (beta hücre yıkımına bağlı genellikle mutlak insülin eksikliği ile karakterize diyabet),

2. Tip 2 Diyabet (insülin direnciyle beraber beta hücrelerinin yeterince insülin salgılayamamasından kaynaklı diyabet),

3. Gestasyonel Diyabet (gebelik esnasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet) ve

4. Diğer Spesifik Tipler

diye 4 guruba ayrılmıştır(Tablo 1)(1).

Tablo 1. Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflandırması (1).

I-Tip 1 diyabet (β-hücre yıkımı, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açar)	**C-** Ekzokrin pankreas hastalıkları	**F-** Enfeksiyonlar
A- İmmunolojik (Bağışıklık aracılığıyla)	1-Pankreatit	1-Konjenital rubella
B- İdiopatik (Nedeni belli olmayan)	2-Travma/pankreatektomi	2-Sitomegalovirus
II-Tip 2 diyabet (İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu ağırlıklı olarak neden olabilir.)	3-Neoplazi	3-Diğerleri
III- Diğer spesifik tipler	4-Kistik fibrosis	**G-** İmmun Diabetin nadir formları
A- β-hücre fonksiyonunda genetik defekt	5-Hemakromatozis	1-"Stiff-man" sendromu
1-Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)	6-Fibrokalküloz pankreas pati	2-Anti-insülin reseptör antikorları
2-Kromozom 12, HNF-1α (MODY 3)	7-Diğerleri	3-Diğerleri
3-Kromozom 20,HNF-4α (MODY 1)	**D-** Endokrinopati	**H-** Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar
4-MODY'nin diğer nadir formları (örneğin, MODY 4: Kromozom 13, insülin destekçi faktörü-1; MODY 6: Kromozom 2, NeuroD1; MODY7: Kromozom 9, karboksil ester lipaz)	1-Akromegali	1-Down sendromu
	2-Cushing sendromu	2-Klinefelter sendromu
	3-Glukagonoma	3-Turner sendromu
	4-Feokromasitoma	4-Wolfram sendromu
5-Geçici yenidoğan diyabeti (en sık 6q24'te ZAC/HYAMI basma kusuru)	5-Hipertiroidizm	5-Friedreich ataksisi
6-Kalıcı yenidoğan diyabeti (en sık β-hücresi KATP kanalının Kir6.2 alt ünitesini kodlayan KCNJ11 geni)	6-Somatostatinoma	6-Huntington korea
	7-Aldesteronoma	7-Laurence-Moon-Biedl sendromu
7-Mitokondriyal DNA	8-Diğerleri	8-Miyotonik distrofi
8-Diğerleri	**E-** İlaç yada kimyasallara bağlı	9- Porfiria
B- İnsülin etkisinde genetik defekt	1-Vacor	10-Prader-Willi sendromu
1-Tip A insülin resistansı	2-Pentamidin	11-Diğerleri
2-Leprechaunizm	3-Nikotinik asit	**IV. Gestasyonel Diabetes Mellitus**
3-Rabson-Mendenhall sendromu	4-Glukokortikoidler	
4-Lipoatrophic diyabet	5-Tiroid hormonu	
5-Diğerleri	6-Diazoksit	
	7- β-Adrenerjik agonistler	
	8-Tiazidler	
	9-Dilantin	
	10- γ-interferon	
	11-Diğerleri	

Diyabetin herhangi bir formu olan hastalar, hastalıklarının bir aşamasında insülin tedavisine ihtiyaç duyabilirler. İnsülinin bu şekilde kullanılması hastayı sınıflandırmaz (1).

1.3.1. Tip 1 diyabetes mellitus

Tip 1 diyabet, diyabetli kişilerin %5-10'unu oluştur. Bu diyabet şekline insülin bağımlı diyabet ya da genç tipi diyabette denir. Tip 1 diyabeti olan bireyler normalde kendi insülin üretimlerinde bozukluk olmasından dolayı hayatlarına devam etmek için dışardan insülin enjeksiyonu yaparlar (1).

Tip 1 diyabet çocuklarda ve gençlerde (13 ve 20 yaşlarda) görüldüğünden "juvenil diyabet" olarak da adlandırılır. Genellikle sık görülen be-

lirtileri arasında poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı vardır. Kandaki artan glikoz düzeyi glomerüler de glikoz reabsorbsiyonu için yetersiz kalır ve idrarla birlikte glikoz atımı olur. Glikozun ayrıca ozmatik etkisiyle su atılımında da artış olur. Hem poliüri hem de polidipsi bu şekilde gerçekleşir. Daha az görülen belirtileri arasında bulanık görme yara iyileşmesinde gecikme, yorgunluk belirtileri gözlenir (1).

Tip 1 diyabetli bireyler, hastalık klinik olarak belirti vermeden önce metabolik olarak normaldirler. Fakat hafif açlık hiperglisemisi olan bazı tip 1 diyabetli hastalarda, enfeksiyon (viral enfeksiyonlar, toksinler vs.) veya stres varlığında tablo şiddetli hiperglisemi ve / veya ketoasidoza dönüşebilir (1).

Tip 1 diyabet öncelikle pankreastaki beta hücrelerinin hücresel olarak otoimmün yıkımı nedeniyledir. Buna sebep olan durum otoimünite cevap sonrası beta hücrelerinin yıkımına yol açan otoantikorlardır. Bu süreç anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD), anti-adacık hücresi veya anti-insülin antikorlarının varlığı ile karakterizedir. Antikorlardan birine veya daha fazlasına sahip olan kişiler tip 1 A veya immün aracılı tip 1 diyabetli olarak alt sınıfa ayrılmıştır. Tip 1 diyabetin yaklaşık %90'ı otoimmün Tip 1A diyabettir (6,13).

Tip 1 diyabetin başka bir formu ise Tip1 B ya da idiyopatik diyabet olarak sınıflandırılır. Tip 1 diyabetin yaklaşık %10'u Tip 1B diyabettir. Özellikle beyaz olmayan ırklarda, otoimmün antikorların yokluğunda veya herhangi bir otoimmün bozukluk olmaksızın görülebilir. Tip 1 diyabetin bu formu belirgin hiperglisemisi olan ilerleyici bir hastalık grubunu oluşturur. Bu hastaların bazılarında otoimmün bozukluk olmamasına rağmen kalıcı insülinopeni tablosu oluşur ve ketoasidoz eğilimlidirler. Ketozisin önlenmesi ve hayatta kalmak için dışardan insülin enjeksiyon gereksinimi vardır. Tip 1 diyabetin bu formu güçlü bir şekilde kalıtsaldır. Ayrıca HLA (human Leukocyte Antigen, insan lökosit antijeni) ile ilişkili değildir ve beta hücre otoimmünitesi için de immünolojik bir kanıt yoktur (1,14).

Tip 1 diyabetli annelerin çocuklarının %3-2'si, tip 1 diyabetli babaların çocuklarında ise %9-6 kadar tip 1 diyabet riski olduğu görülmüştür.

Tip 1 diyabet, çevresel ve genetik faktörlerin kombinasyonlarının immün sistemde görev alan T hücreleri tarafından pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerini zaman içinde yıkmasıyla başlar. 6p21 kromozomudaki HLA sınıf II özellikle de DR ve DQ'da allelleri, Tip 1 diyabet ile güçlü bir ilişki gösterir. Ek olarak 2q33 kromozomu üzerindeki CTLA-4 genindeki polimorfizmlerin tip 1 diyabet için genetik yatkınlığın oluşturduğunu göstermiştir(1,15).

Tip 1A diyabet, HLA kompleksinin DQ-A ve DQ-B kısımlarında spesifik haplotipler veya aleller ile güçlü ilişkiler gösterir (16).

Beta hücresi yıkım oranı özellikle bebeklerde ve çocuklarda hızlı gelişirken yetişkinlerde ise bu hız daha yavaştır. Bazıları hızla ağır hiperglisemi veya ketoasidoza dönüşebilen hafif açlık hiperglisemisine sahiptir. Fakat diğerleri özelliklede yetişkinlerin bir kısmı beta hücre fonksiyonlarını yıllarca koruyabilirler ve bu kişilerin diyabeti "gizli otoimmün diyabet" olarak adlandırılır. Bu tür bireyler, diyabetin saptanmasından yıllar sonra hayatlarına devam etmek için dışardan insüline ihtiyaç duyarlar (17,18).

Tip 1B veya idiyopatik diyabet, tip 1A'dakilere benzer düşük insülin ve C-peptid seviyeleri ile karakterizedir. Bu gibi hastalarda klinik olarak otoimmün antikorların belirlenmemesine rağmen, ketoasidoza yatkındırlar. Bu hastaların çoğu Afrika ve Asya kökenlidirler (6).

Tip 1 diyabeti olan hastalar düşük veya belirlenemeyen insülin ve plazma C-peptid seviyelerine sahiptir. Tip 1A diyabeti olan hastalar ayrıca Graves hastalığı Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, ve pernisiyöz anemi gibi eşlik eden diğer otoimmün bozukluklara sahip olma olasılığı daha yüksektir (6).

1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabetes mellitus, diyabetin çok yaygın bir formudur ve hastaların yaklaşık %90-95 oluşturur. Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control CDC) 2017 verilerine göre Dünya çapında tip 2 diyabet, yaklaşık 422 milyon kişiyi etkisi altına almıştır. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 30,2 milyon yetişkini etkilemiştir. Ayrıca 8,1 milyon Amerikalı da teşhis edilmemiş diyabet olduğundan şüpheleniliyor ve 86,1 milyon prediyabet (kan şekeri normal seviyesinden yüksek ve tip 2 diyabet gelişmeye yatkın) olduğu tespit edilmiştir (19).

Tip 2 diyabet insüline bağımlı olmayan diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılır. Tip 2 diyabet insülin etkisinin azlığı, sekresyonun da aksaklık ya da her ikisinin de eşlik ettiği bir bozukluktur. Genellikle Tip 2 diyabet klinik olarak oluştuğu zaman her iki özellikte görülür. Tip 2 diyabet spesifik etiyolojisi bilinmemekle birlikte, beta hücrelerinin otoimmün yıkımı meydana gelmez (6).

Hastalık en yaygın yetişkinlerde görülmekle birlikte, başlangıç yaşı Avrupa kökenli olmayan kişilerde daha erken olma eğilimindedir. Hastalık her yaşta ortaya çıkabilir ve şimdi çocuklarda ve ergenlerde de görülmektedir (20–22).

Tip 2 diyabetin belirtileri arasında aşırı açlık-susuzluk hissi, sık idrara çıkma yorgunluk, bulanık görme ve yaraların geç iyileşmesini içerir(1).

Tip 2 diyabetin şu anda bir tedavisi olmamasına rağmen, belirtileri diyet egzersiz ve sigara alışkanlıklarında yapılan değişiklikler ile yönetile-

bilir (23). Fakat birçok kişi diyabet tedavisi tavsiyelerine uymakta zorluk çekmektedir (24). Örneğin ABD'de tip 2 diyabetli yetişkinlerin yaklaşık yarısının tedavi önerilerine uymadığını rapor edilmiştir (25).

Tip 2 diyabet, genellikle uzun yıllar boyunca teşhis edilmez, çünkü hiperglisemi yavaş yavaş gelişir. Tip 2 diyabet erken evrelerde klasik diyabet semptomlarını üretebilecek kadar şiddetli değildir. Ancak hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon gelişme riski altındadırlar. Tedavi edilmeyen tip 2 diyabetli hastalarda; kalp hastalığı, inme, görme kaybı, böbrek hastalığı, diş hastalığı sinir hasarı ve mortalite gibi ciddi sağlık komplikasyonlarına yol açabilir (19,26).

Tip 2 diyabet, daha önce gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda sık görülür. Ayrıca hipertansiyon ve dislipidemi (yüksek trigliserit ve düşük miktarda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol seviyeleri; doğum sonrası hiperlipidemi) gibi insülin direnci sendromunun diğer özelliklerine sahip kişilerde sıklıkla görülür (27).

Yiyecekler tipik olarak glikoza metabolize edilir ve kan dolaşımındaki insülin hormonu yoluyla enerji kullanımı için vücuda dağıtılır. Tip 2 diyabetli hastalar genellikle mutlak insülin eksikliğinden ziyade insülin direncine sahiptir. İnsülin direncinden dolayı kan şekeri seviyesi yükselir. İnsülin direnci kilo verme veya farmakolojik tedavi ile düzelebilir ve sonuçta kan şekeri normal seviyelere dönebilir. Tip 2 diyabet tanısı almış hastaların çoğu her ne kadar glisemik kontrol için gerekli olmasına rağmen, yaşamları boyunca hayatlarını devam ettirmek için insülin tedavisine ihtiyaç duymazlar. Bu diyabet şekli uzamış diyabet süresiyle birlikte ilerleyen beta hücre yetmezliği ile ilişkilidir (28).

Tip 2 diyabetin tanısını koymak için çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) ve ADA'ya göre75 g oral glukoz tolerans testinden 2 saat sonra diyabet belirtileri ile birlikte plazma glukozu'nun 200 mg / dL'nin üstünde veya birden fazla durumda açlık plazma glukozu'nun 126 mg / dL'nin üstünde olmasıyla tanı konulabilir (13,23,29).

Hastalık Önleme ve Sağlığın Teşviki ve Geliştirilmesi Ofisi (Office of Disease Prevention and Health Promotion, ODPHP) 2016 raporunda diyabet önümüzdeki on yıl için en önemli önceliklerden biri olarak listelendi. Ayrıca tip 2 diyabetin insidansını ve ekonomik yükünü azaltmak, hastalığı olanlarda yaşam kalitesini arttırmak hedeflendi.

1.3.3. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), hamilelik esnasında veya başlangıcında hiperglisemi ile ilişkili karbonhidrat intoleransı olarak ta-

nımlanır (1,13). Amerika Birleşik Devletinde tüm gebeliklerin %4'ünde, Birleşik Krallığın ise %3-5'inde görülür (30). Doğum sonrası hastaların çoğu normal glikoz toleransına dönerler. Fakat gebelik diyabeti olan kadınların doğumdan 6 hafta sonra glikoz toleranslarını değerlendirmeleri önerilir (10). Çünkü GDM öyküsü olan kadınlar tip 2 diyabet açısından risk altındadırlar. GDM'li kadınların %50'sinde ortalama 5-10 yıl içinde tip 2 diyabet gelişmektedir (31).

Önceden diyabeti bilinen kadınlar hamilelikte GDM'leri yoktur. Hamileliğin erken döneminde açlık veya yemek sonrası glikoz konsantrasyonları normalde gebe olmayan kadınlardan daha düşüktür. Açlık veya yemek sonrası glikoz seviyelerinin yükselmesi, gebelikteki diyabetin varlığı hakkında bir fikir verir ama gebeliğin bu zamanında bir anormalliği belirlemek için özel bir kriter oluşturulmamıştır. Fakat hamileliğin erken döneminde normal glukoz seviyeleri GDM'nin daha sonra gelişmeyeceği anlamına gelmez (6).

Gestasyonel diyabetes mellitus riski yüksek olan bireyler arasında yaşlılar daha önce glikoz intoleransı öyküsü olanlar, gebelikte makrozomik çocuk geçmişi olanlar tip 2 diyabet riski yüksek olan bazı etnik gruplardan gelen kadınlar ve açlık ya da günlük kan şekeri seviyelerinde herhangi bir yükselme olan hamile kadınlar vardır.

Gestasyonel diyabetes mellitus, hem fetüs hem de anne için zararlı sonuçlar doğurabilir. Yüksek açlık glukoz konsantrasyonları ile hamilelik sırasında ya da önceden ortaya çıkmış diyabet, gebeliğin son 4 ila 8 haftasında intrauterin fetal ölüm riski dâhil olmak üzere, doğuştan anormallikler ve diğer komplikasyonlarla ilişkilidir (32). Aşırı açlık hipergliseмisi olmayan GDM, artmış perinatal mortalite ile ilişkilendirilmemiştir. Ancak GDM fetal makrozomi riskini ciddi bir şekilde arttırır (33). Yenidoğan hipoglisemisi, sarılık, polisitemi ve hipokalsemi GDM'nin diğer fetal komplikasyonlarıdır. GDM'li veya hamilelik öncesi tip 2 diyabetli kadınların yavruları, ergenlikte obezite ve diyabet riski altındadırlar (34).

1.3.4. Diyabetin Diğer Spesifik Tipleri

1.3.4.1. Beta Hücresinin Genetik Bozuklukları

Diyabetin bazı formları beta hücresinin monogenetik bozuklukları ile ilişkilidir. Diyabetin bu formlarında erken yaşlarda (genellikle 25 yaşından önce) hipergliseminin başlamasıyla karakterizedir. Gençlerin erişkinliğe başlangıcı (Maturity-Onset Diabetes of Young, MODY) diyabeti olarak adlandırılan bu diyabet formunda insülin etkisinde minimal veya hiçbir kusur yoktur (35,36). Fakat insülin sekresyonunda bozukluk söz

konusudur. İnsülin sekresyonundaki bu bozukluk otozomal dominant şekilde kalıtsaldır. Farklı kromozomlar üzerindeki altı genetik lokasyonda anormallikler tespit edilmiştir. En yaygın formu, hepatosit nükleer faktörü (HNF) -1a olarak adlandırılan bir hepatik transkripsiyon faktöründeki kromozom 12 üzerinde oluşan mutasyonlarla ilişkilidir (37). İkinci bir formu ise kromozom 7p üzerindeki glukokinaz genindeki mutasyonlarla ilişkilidir ve kusurlu bir glukokinaz molekülüyle sonuçlanır (38). Glukokinaz, glikozu glukoz-6 fosfata dönüştürür. Bunun sonucunda beta hücresi tarafından insülin salgılanması uyarılır. Böylece glukokinaz beta hücresi için "glikoz sensörü" olarak işlev görür. Glukokinaz genindeki kusurlardan dolayı normal insülin sekresyon seviyesini ortaya çıkarmak için artmış plazma glikoz seviyesine ihtiyaç vardır. Daha az yaygın formları ise HNF-4a, HNF-1b, insülin destekleyici faktör (IPF) -1 ve NeuroD1 dâhil olmak üzere diğer transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır (1).

1.3.4.2. İnsülin Etkisinde Genetik Bozukluklar

Genetik olarak belirlenmiş insülin etki anormalliklerinden kaynaklanan olağandışı diyabet nedenleri vardır. İnsülin reseptör mutasyonları ile ilişkili metabolik anormallikler, hiperinsülinemi ve hafif hiperglisemiden şiddetli diyabete kadar değişiklik gösterebilir. Bu mutasyonlara sahip olan bazı kişiler de akantozis nigrikans hastalığı vardır. Kadınlar virilize olabilir ve büyümüş kistik yumurtalıklara sahip olabilirler. Geçmişte, bu sendrom A tipi insülin direnci olarak adlandırılıyordu (39). Leprikonizm ve Rabson-Mendenhall sendromu, insülin reseptör fonksiyonunda ve aşırı insülin direncinde sonraki değişiklikler ile insülin reseptör geninde mutasyonlara sahip iki pediatrik sendromdur. Leprikonizm sendromu karakteristik yüz özelliklerine sahiptir ve genellikle bebeklik döneminde ölümcüldür. Rabson-Mendenhall sendromu ise diş ve tırnak anormallikleri ve pineal bez hiperplazisi ile ilişkilidir (40).

İnsülin reseptör yapısındaki ve işlevindeki değişiklikler, insüline dirençli lipoatrofik diyabeti olan hastalarda olmaz. Bu nedenle, lezyon ve/veya lezyonlar reseptör sonrası sinyal iletim yollarında bulunması gerektiği varsayılmaktadır.

1.3.4.3. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

Pankreasın yaygın şekilde zedelenmesine neden olan herhangi bir durum diyabete neden olabilir (41). Buna neden olan durumlar arasında pankreatit travma enfeksiyon, pankreatektomi ve pankreas karsinomu

olabilir (42). Kanserin neden olduğu durumlar dışında, pankreasın zarar görmesi diyabetin meydana gelmesi için yeterlidir. Pankreasın sadece küçük bir kısmını içeren adenokarsinomlar diyabet ile ilişkilendirilmiştir. Bu, beta hücre kütlesinde basit bir azalma dışında bir mekanizma anlamına gelir. Eğer yeterince yaygınsa, kistik fibroz ve hemokromatoz da beta hücrelerine zarar verir ve insülin sekresyonunu bozabilir. Fibrokalküloz pankreatopati sırttan yayılan karın ağrısı ve X-ışını muayenesinde tespit edilen pankreas kalsifikasyonları eşlik edebilir (43). Otopside pankreas fibrozisi ve ekzokrin kanallarındaki kalsiyum taşları bulunmuştur.

1.3.4.4. Endokrinopatiler

Birkaç hormon (örneğin; büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin v.s) insülin etkisini antagonize eder. Bu hormonların fazlası (sırasıyla akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma) diyabete neden olabilir (44,45). Bu genellikle insülin sekresyonunda önceden mevcut kusurları olan bireylerde görülür ve hiperglisemi, hormon aşımı düzeldiğinde genellikle düzelir. Somatostatinomlar ve aldosteronoma bağlı hipokalemi, en azından kısmen insülin sekresyonunu inhibe ederek diyabete neden olabilir. Hiperglisemi genellikle tümörün başarılı şekilde alınmasından sonra düzelir.

1.3.4.5. İlaç veya Kimyasal Kaynaklı Diyabet

Çoğu ilaçlar insülin sekresyonunu bozabilir. Bu ilaçlar diyabete kendi başlarına neden olmayabilirler ancak insülin direncine sahip kişilerde diyabeti hızlandırabilirler (46–48). Bu gibi durumlarda, sınıflandırma belirsizdir, çünkü; beta hücresi disfonksiyonunun ve insülin direncinin sırası veya bağlantılı önemi bilinmemektedir. Vacor (sıçan zehiri) ve intravenöz pentamidin gibi bazı toksinler pankreas beta hücrelerini kalıcı olarak tahrip edebilir (49). Bu tür ilaç reaksiyonları neyse ki nadirdir. Ayrıca insülin etkisini bozabilecek birçok ilaç ve hormon vardır. Bunlara örnek olarak nikotinik asit ve glukokortikoidler verilebilir (46,47). Bir interferon alan hastalarda adacık hücresi antikorları gibi bazı durumlarda ciddi insülin eksikliği ile ilişkili diyabet geliştirdikleri bildirilmiştir (10).

1.3.4.6. Enfeksiyonlar

Bazı virüsler, beta hücre yıkımıyla ilişkilendirilmiştir. Konjenital kızamıkçık hastalarında diyabet görülebilir. Ancak bu hastaların çoğunda HLA ve tip 1 diyabetik immün belirteçleri vardır. Ayrıca bunlara ek olarak, coxsackievirus B sitomegalovirüs, adenovirüs

ve kabakulak gibi hastalıklarda rol oynamaktadır (50,51).

1.3.4.7. İmmün-aracılı Diyabetin Yaygın Olmayan Formları

Daha önce insüline bağımlı diyabet, tip 1 diyabet veya genç başlangıçlı diyabet terimlerini içeren bu diyabet şekli, pankreasın beta hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün yıkımından kaynaklanmaktadır. İmha oranı oldukça değişkendir. Çocuklarda hızlı olabilir, ancak yetişkinlerde gizli otoimmün diyabet (Latent Autoimmune Diabetes İn Adults, LADA) olarak bilinen yavaş ilerleyen bir formu iyi tanımlanmıştır. Bu kategoride, bilinen iki koşul vardır ve diğerlerinin ortaya çıkması muhtemeldir. Sert-erkek sendromu, aksiyel kasların ağrılı spazmları ve sertliği ile karakterize, merkezi sinir sisteminin otoimmün bir hastalığıdır (52). Hastalar genellikle GAD otoantikorlarının yüksek titrelerine sahiptirler ve yaklaşık üçte birinde diyabet gelişir (1,53,54).

1.3.4.8. Diyabet ile İlişkili Diğer Genetik Sendromlar

Birçok genetik sendrom, diyabet insidansının artmasına eşlik eder. Bunlar Turner sendromu, Klinefelter sendromu ve Down sendromunun kromozomal anormalliklerini içerir. Wolfram sendromu, insülin eksikliği olan diyabet ve otopside beta hücrelerinin olmaması ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır (55). Diğer sendromlar Tablo 1'de listelenmiştir.

1.4. Diyabetes Mellitus'un Mikrovasküler Ve Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabet, patolojik özelliğinden dolayı hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır (56). Hipergliseminin kronikliği uzun dönemde başlıca gözleri, sinirleri, böbrekleri ve kalbi etkileyen çeşitli organ ve sistemlerin zarar görmesine neden olur (57).

1.4.1. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabetin morbidite ve mortalite risklerinin yüksek olduğu makrovasküler komplikasyonları arasında kardiyovasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı (KAH) dislipidemi, periferik arter hastalığı (PAH) ve serebrovasküler hastalıklar yer almaktadır.

1.4.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Tip 2 Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar için büyük bir risk faktörüdür (58). Hem kardiyovasküler hastalıklar hem de diyabet ölüm riskini artırır. Uzun bir süre glikoz seviyesini düşük seviyede tutulması kardiyovasküler faydaların görülmesine sebep olsa bile sonuçta kardiyovasküler olayları azalttığı ve ölüm riskini ortadan kaldırdığı ile ilgili bir delil yoktur (59,60).

Kardiyovasküler hastalık riski, diyabetli insanlarda diyabeti olmayan insanlara göre 2 ila 4 kat daha fazladır (61,62).

Yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetlilerin %75'inin koroner arter hastalıkları da dâhil kardiyovasküler hastalıkların bir sonucu olarak öldüğü bildirilmiştir (63).

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabete özgü mikrovasküler hastalıklardan 2 kat daha fazla görülür. Ayrıca ölümcül kardiyovasküler hastalıklar, ölümcül mikrovasküler olaylara göre 70 kat daha ölümcül olabildiği bildirilmiştir (62,64).

1.4.1.2. Koroner Arter Hastalığı

Tip 2 diyabetli olan hastaların tip 2 diyabet olmayanlara göre KAH gelişmesi çok yüksek bir risk gösterir. Tip 2 diyabetli olan hastalarda görülen KAH'ın komplikasyonlarını ve anjina pektorisi engellemek için optimal tıbbi terapiye ihtiyaç duyulmaktadır (65). Tip 2 diyabetlilerde görülen KAH, perkütan koroner girişimler veya koroner arter baypas grefti ameliyatı ile yapılan koroner revaskülarizasyon sonucu, anjinayı, miyokard infarktüsü ve mortaliteyi azaltır (66,67). Diyabet, ayrıca hem koroner hem de periferik damarları da etkileyerek arteroskleroz riskini önemli derecede arttırır(68).

1.4.1.3. Dislipidemi

Dislipidemi; kandaki lipit seviyelerinin çok yüksek veya düşük olması anlamına gelir. Dislipidemi diyabette çok yaygın olarak görülür (69). Tip 2 diyabette dislipidemi, dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olan koroner kalp hastalığı (KKH) için önemli ve yaygın bir risk faktörüdür (70).

Diyabetik dislipideminin patogenezi kesin olmamakla birlikte, insülin direncinin bu durumun gelişmesinde ciddi rol oynadığını kanıtlayan birçok çalışma bulunmaktadır (71,72). Diyabetik dislipideminin diğer bir nedeni, insüline dirençli yağ hücrelerinden serbest yağ asidi salınımının artmasıdır (73). Hem tip 1 diyabette hem de tip 2 diyabette ki yüksek serum kolesterol ve trigliserit seviyeleri arteriyosklerotik kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı bilinmektedir. Diyabetli hastalarda serum kolesterol ya da trigliserit düzeyinin herhangi birinin yüksek olması nedeniyle KKH riski, genel popülasyona göre daha fazladır (74).

1.4.1.4. Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH), sistemik ateroskleroz ile oluşur ve alt ekstremitelerde arteryel kan dolaşımını bozar. PAH'da en sık görülen

semptomlar özellikle egzersizle görülen baldırlarda kramp, ağrı ve gerginliktir. Genelde egzersiz sonrası istirahat ile rahatlama görülmektedir (75,76).

2003 yılındaki Amerikan diyabet derneği raporlarına göre PAH, ABD'de yaklaşık 12 milyon insanda görülmektedir. Fakat bunların kaçı diyabetli olduğu ile ilgili bilgi bulunmamaktadır (75).

Periferik arter hastalığı için en güçlü risk faktörleri 2.72 ile diyabet ve 1.88 sigara içmektir. Batı ülkelerinde sigara içme oranlarının azalmasıyla birlikte diyabetin PAH'ın gelişimine ve ilerlemesine giderek daha önemli bir noktada bulunacağı öngörülmektedir. Ayrıca, PAH'lı hastaların % 20 - 30'unda DM vardır (77). Ancak bu muhtemelen PAH'ın asemptomatik doğası ve periferik nöropatiye bağlı diyabetik hastalarda değişen ağrı algısı ile hastalık önemsenmemektedir.

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda glikolize olmuş hemoglobin miktarındaki %1'lik artış, PAH'nın insidansında %28'lik bir artışın görülmesine neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca mikrovasküler komplikasyonlar, majör ampütasyonlar ve ölüm oranlarını daha fazla arttırmaktadır (78,79).

1.4.1.5. Serebrovasküler Hastalık

Seberrovasküler hastalıklarda sakat bırakmaya ve/veya ölüme en çok yol açan durumların başında inme hastalığı gelir. Diyabet, inme için büyük bir risk faktörüdür. Diyabetli hastalarda serebral damar tıkanıklığı çok yüksek bir orana sahiptir. Fakat hemorajik inmeler ve geçici iskemik atakların oranı diyabetli ve diyabetsiz hastalarda farklı değildir (80).

Epidemiyolojik araştırmalar diyabetli hastalarda inme oranının 2 ila 3 kat arttığını göstermiştir. Bir çalışmada 12 yıllık takip sürecinde inme oranı diyabetli hastalarda %6.23, diyabetsiz insanlarda ise %3.27 olarak bulunmuştur (81).

Genel olarak, koroner arter ve serebrovasküler hastalıklar diyabetli kişiler arasında tüm ölümlerin %65'ini oluşturur. Bu verilerin çoğu, tip 2 diyabet hastalarındaki bulgulara dayanmasına rağmen, tip 1 diyabet hastalarının KAH ve böbrek yetmezliği dâhil olmak üzere benzer ölüm nedenleri vardır (82,83). Ayrıca diyabet, arteriyel hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak inme riskini arttırır (84).

1.4.2. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları; nöropati, retinopati ve nefropati olarak üçe ayrılır.

1.4.2.1. Nöropati

Amerikan Diyabet Derneği tarafından diyabetli insanlarda diyabetin diğer sebepleri hariç tutulduktan sonra "diyabetik nöropati, priferik sinir bozukluğu ve/veya belirtilerin varlığı" olarak tanımlanmıştır (85). Birden fazla periferik duyum testindeki anormallikler, nöropati varlığını tespit etmede %87 ve üstü bir başarıya sahiptir.

Diyabetik periferik nöropatinin değerlendirilmesi sürecinde kronik enflamatuar polinöropati, B_{12} vitamini eksikliği, hipotiroidi ve üremi göz ardı edilmelidir (86).

Diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi, diyabetik nöropati geliştirme riski, hipergliseminin hem yüksekliği hem de süresi ile orantılıdır. Ayrıca bazı kişiler bu tür komplikasyonları geliştirme eğilimlerini etkileyen genetik özelliklere sahip olabilir. Tipik olarak, hastalar yanma, karıncalanma ve "elektrik" ağrısı yaşarlar, ancak bazen basit uyuşukluk yaşayabilirler. Basit uyuşukluğu olan hastalar ağrısız ayak ülseri ile ortaya çıkabilir. Bu nedenle semptom eksikliğinin nöropatide olabileceğini bilmek önemlidir (87). Amputasyonların % 80'inden fazlası diyabetik nöropatiden kaynaklanabilen ayak ülseri veya yaralanmadan sonra ortaya çıkar (86).

Nöronları besleyen damarların hasarına bağlı olarak motor, duyusal veya otonom sinir liflerinde işlev kaybı gelişmektedir. Buna bağlı olarak bazıları çok yaygın bazıları ise çok nadir olan diyabetik nöropati çeşitleri vardır.

1.4.2.2. Retinopati

Diyabetik retinopati (DRP), hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin oldukça spesifik bir nörovasküler komplikasyonudur. Prevalansı hem diyabet süresi hem de glisemik kontrol seviyesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar. DRP, gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arası erişkinlerde yeni körlük vakalarının en sık nedenidir. Glokom, katarakt ve diğer göz bozuklukları diyabetli insanlarda daha erken ve daha sık görülür (88).

Diyabet süresine ek olarak retinopati riskini artıran veya ilişkili faktörler arasında kronik hiperglisemi, nefropati, hipertansiyon ve dislipidemi bulunur (89–91). Kan basıncını düşürmenin, tip 2 diyabetli kişilerde retinopatinin ilerlemesini azalttığı görülmüştür (88).

Diyabetik retinopatiye bağlı görme kaybı birkaç mekanizmayla oluşabilir. İlk olarak, merkezi görme, artan vasküler geçirgenlik ve / veya kılcal non- infüzyonun bir sonucu olarak maküler ödem nedeniyle bozulmuş olabilir. İkinci olarak, proliferatif diyabetik retinopatinin (PDR) yeni kan

damarları ve beraberindeki fibröz dokunun kasılması, retinayı bozabilir. Bu durum traksiyonel retina dekolmanına yol açarak ciddi ve genellikle geri dönüşü olmayan görme kaybı oluşturabilir. Üçüncüsü, yeni kan damarları, preretinal veya vitreöz kanamanların olmasıdır. Bu klinik olarak belirgin vasküler değişikliklere, görme kaybı için son ortak yol olan retinal nöronların hasarı eşlik eder(92).

Tip 1 diyabetli hastalarda gebeliğin, özellikle gebe kaldığındaki glisemik kontrolün zayıf olduğu durumlarda, retinopatiyi ağırlaştırabileceğini ve görmeyi tehdit edebileceğini göstermektedir (93).

1.4.2.3. Nefropati

Diyabetik nefropati, kronik böbrek hastalığının önde gelen nedenidir. Ayrıca DNp artmış kardiyovasküler mortaliteylede yakın ilişkilidir (94). Tip 2 diyabetli bireylerin büyük bir kısmı diyabet tanısı konduktan kısa bir süre sonra mikroalbuminüri ve açık nefropatiye sahip olduğu görülmüştür. Çünkü diyabet tanı konmadan önce yıllarca mevcuttur. Tip 2 diyabetli hastaların %7'sinde diyabet tanısı konduğunda hali hazırda mikroalbuminüriye sahiptirler (95). Ayrıca albüminüri varlığı, biyopsi çalışmaları ile gösterildiği gibi DNp'nin varlığı için daha az spesifiktir (96).

Müdahale olmadan, mikroalbuminürili diyabetik hastalarda tipik olarak proteinüri ve açık DNp gelişir. Bu süreç hem tip 1 hem de tip 2 diyabet için geçerlidir (95). Mikroalbuminüriye sahip tip 2 diyabetli hastaların %20 –40'ında açık nefropati gelişir. Fakat açık nefropatinin başlamasından 20 yıl sonra sadece %20'sine son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ilerleyecektir. Tip 2 diyabetli yaşlı popülasyonda ilişkili koroner arter hastalığından ölme riskinden dolayı nefropatinin daha erken evrelerinde SDBY'ye ilerlemesini engellemektedir. Koroner arter hastalığına yönelik tedaviler ve müdahaleler iyileşmeye devam etmesi, tip 2 diyabetli hastaların daha fazla böbrek yetmezliği geliştirecek kadar uzun süre hayatta kalmasına olanak sağlar (96).

Böbrekteki patolojik değişiklikler arasında, artmış glomerüler bazal membran (GBM) kalınlığı, mikroanevrizma oluşumu, mesanjial nodül oluşumu (Kimmelsteil-Wilson cisimleri) ve diğer değişiklikleri içerir. Ayrıca altta yatan yaralanma mekanizmaları DRP ile aynı mekanizmaların bir kısmını veya tamamını içerebilir (87).

Diyabetik nefropati veya mikroalbüminüri taraması, 24 saatlik idrar toplama veya mikroalbüminin spot idrar ölçümü ile yapılabilir. Mikroalbüminin kreatinin oranının ölçülmesi idrarın konsantrasyonunu veya seyreltmesini açıklamaya yardımcı olabilir. Hastalar için spot ölçümler 24 saatlik idrar toplamalarından daha uygundur. Yanlış yüksek idrar protein seviyelerinin idrar yolu enfeksiyonları, egzersiz ve hematüri gibi durumlar

tarafından oluşabileceği unutulmamalıdır (87).

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da diyabet, özellikle tip 2'nin prevelansının artmış olması ve diyabet hastalarının artık daha uzun yaşıyor olmasından dolayı SDBY'nin en yaygın görülme nedeni haline gelmiştir. DNp ABD'de böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenidir. DNp, ABD'de yeni SDBY vakalarının yaklaşık %40'ını oluşturuyor. SDBY'li diyabetik hastaların tedavisinin maliyeti, 1997 yılında 15.6 milyar doların üzerindeydi (96).

Tip 1 veya tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %20 ila 30'unda nefropati geliştiğinin kanıtı vardır. Ancak tip 2 diyabette, bu ilerlemelerin SDBY'ye oranla önemli ölçüde daha küçük bir kısmı görülür. Tip 2 diyabet prevalansının daha fazla olması nedeniyle, bu hastalar diyalize girmeye başlayan diyabetik hastaların yarısından fazlasını oluşturur. Yerli Amerikalılar, Hispanikler (özellikle Meksikalı-Amerikalılar) ve Afrika kökenli Amerikalılar, SDBY geliştirme türünde Hispanik olmayan beyazlara göre çok daha yüksek risk altındadırlar (96).

KAYNAKLAR

1. Of D, Mellitus D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014;37(SUPPL.1):81–90.
2. Barnett D, Krall L. Diabetin tarihçesi. İstanbul Med Yayıncılık. 2008;14.Baskı:2–16.
3. Engelhardt V, Dietrich E. Diabetes Its Medical and Cultural History; Outlines, Texts, Bibliography; Springer. 1989. 491.
4. Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus: Tanımı Tarihçesi Sınıflaması Ve Sıklığı. Diabetes Mellit Sempoyumu. 2010;9–18.
5. Dempsey JC, Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Miller RS, Dashow EE, خآو. Prospective Study of Gestational Diabetes Mellitus Risk in Relation to Maternal Recreational Physical Activity before and during Pregnancy. Am J Epidemiol. 2004;159(7):663–70.
6. Krall DMB and LP. Joslin's Diabetes Mellitus. Fourteenth Edition. 2011. S4; 1–1209 .
7. Jörgens V. Oskar Minkowski (1858-1931). An outstanding master of diabetes research. Hormones (Athens). 2006;5(4):310–1.
8. Group NDD. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. 28, Diabetes. 1979. 1039–1057
9. Fajans S, Cloutier M, Crowther R. Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. 1978. 1112–1125
10. Care D. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2002.
11. Osler W. The principles and practice of medicine. Diabetes mellitus. 1893. 295–230.
12. O'Sullivan J, Mahan C. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy: Diabetes. 1694. 278.
13. Alberti K, George MM, Paul Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Diabetic medicine. 1998. 539-553.
14. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa JI, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. N Engl J Med. 2000;342(5):301–7.
15. Wafai, R. J. E., Chmaisse, H. N., Makki R. Association of HLA class II alleles and CTLA-4 polymorphism with type 1 diabetes. Saudi J Kidney Dis Transplant 2. 2011;22:273.
16. Greenbaum CJ, Schatz DA, Cuthbertson D, Zeidler A, Eisenbarth GS, Krischer JP. Islet cell antibody-positive relatives with human leukocyte antigen DQA1*0102, DQB1*0602: Identification by the diabetes prevention trial-type 1. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(3):1255–

60.
17. Parveen S, Khan M, Odigwe CC, Qureshi F, Iroegbu N. Latent Autoimmune Diabetes of Adult Masquerading as Type 2 Diabetes Mellitus. J Med Cases. 2015;6(7):327–9.
18. Zimmet P, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, خآو. Latent Autoimmune Diabetes Mellitus in Adults (LADA): the Role of Antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase in Diagnosis and Prediction of Insulin Dependency. Diabet Med. 1994;11(3):299–303.
19. Peterman A, Gil-rivas V, Cornelius J, Dulin M. Development of a brıef ınterventıon for anxıety and type 2 diabetes Mellitus in a Primary Care Setting. 2018;s 1.
20. Fagot-Campagna, A., Pettitt, D. J., Engelgau, M. M., Burrows, N. R., Geiss, L. S., Valdez, R., Narayan KV. Type 2 diabetes among North adolescents: An epidemiologic health perspective. The Journal of pediatrics. 2000;136(5):664-672.
21. Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children. Diabetologia. 1998;41(8):904–10.
22. Kaufman, Ratner F. Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15.Supplem:737-744.
23. Gholap NN, Davies MJ, Mostafa SA, Khunti K. Diagnosing type 2 diabetes and identifying high-risk individuals using the new glycated haemoglobin (HbA1c) criteria. Br J Gen Pract. 2013;63(607):165–7.
24. Casagrande SS, Burrows NR, Geiss LS, Bainbridge KE, Fradkin JE, Cowie CC. Diabetes knowledge and its relationship with achieving treatment recommendations in a national sample of people with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012;35(7):1556–65.
25. DiMatteo MR. Social Support and Patient Adherence to Medical Treatment: A Meta-Analysis. Heal Psychol. 2004;23(2):207–18.
26. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, خآو. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care. 1998;21(4):518–24.
27. Baynest HW. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. J Diabetes Metab. 2015;6(05):2–9.
28. Turner, R. C., Cull, C. A., Frighi, V., Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). Prospect Diabetes Study Group. 1999;281(21):2005–12.
29. Mayfield J. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: New criteria. Am Fam Physician. 1998;58(6):1355–62.

30. Bentley-Lewis R. Gestational diabetes mellitus: an opportunity of a lifetime. Lancet [تنرتنا]. 2009;373(9677):1738–40. يف دوجوم: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60958-2
31. Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. Am Fam Physician. 2015;91(7):460–7.
32. Comess LJ, Bennett PH, Burch TA, Miller M. Congenital anomalies and diabetes in the Prima Indians of Arizona. Diabetes. 1969;18(7):471–7.
33. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational diabetes: Infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. Diabetes Care. 1980;3(3):458–64.
34. Pettitt D. J., Baird H. R., Aleck K. A., Bennett P. H., Knowler, W. C. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. New England Journal of Medicine,1983; 308(5), 242-245.
35. Byrne MM, Sturis J, Menzel S, Yamagata K, Fajans SS, Dronsfield MJ, خآو. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome 12. Diabetes. 1996;45(11):1503–10.
36. Clément K, Pueyo ME, Vaxillaire M, Rakotoambinina B, Thuillier F, Passa P, خآو. Assessment of insulin sensitivity in glucokinase-deficient subjects. Diabetologia. 1996;39(1):82–90.
37. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, خآو. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). Nature. 1996;384(6608):455–8.
38. Froguel, P. H., Vaxillaire, M., Sun, F., Velho, G., Zouali, H., Butel, M. O. Tanizawa, Y. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. Nature, 1992; 356(6365), 162.
39. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM,. The Syndromes of Insulin Resistance and Acanthosis Nigricans: Insulin-Receptor Disorders in Man. N Engl J Med. 1976;294(14):739–45.
40. Taylor SI. Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. Diabetes. 1992;41(11):1473–90.
41. Gullo L. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Ann Oncol. 1999;10(SUPPL. 4):79–81.
42. Larsen S, Hilsted J, Tronier B, Worning H. Metabolic control and B cell function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. Metabolism, 1987; 36(10), 964-967.
43. Yajnik CS, Shelgikar KM, Naik SS, Kanitkar S V., Orskov H,

Alberti KGMM, خآو. The ketosis-resistance in fibro-calculous-pancreatic-diabetes. 1. Clinical observations and endocrine-metabolic measurements during oral glucose tolerance test. Diabetes Res Clin Pract. 1992;15(2):149–56.
44. Stenström G, ERNEST I, TISELL L. E. Long-term results in 64 patients operated upon for pheochromocytoma. Acta Medica Scandinavica, 1988; 223(4), 345-352.
45. Soffer LJ, Iannaccone A, Gabrilove JL. Cushing's syndrome. A study of fifty patients. Am J Med. 1961;30(1):129–46.
46. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN. Drug-induced disorders of glucose tolerance. Ann Intern Med. 1993;118(7):529–39.
47. O'Byrne S, Feely J. Effects of Drugs on Glucose Tolerance in Non-Insulin-Dependent Diabetics (Part I). Drugs. 1990;40(1):6–18.
48. O'Byrne S, Feely J. Effects of Drugs on Glucose Tolerance in Non-Insulin-Dependent Diabetics (Part II). Drugs. 1990;40(2):203–19.
49. Bouchard P, Sai P, Reach G, Caubarrère I, Ganeval D, Assan R. Diabetes mellitus following pentamidine-induced hypoglycemia in humans. Diabetes. 1982;31(1):40–5.
50. King ML, Bidwell D, Shaikh A, Voller A, Banatvala JE. Coxsackıe-B-Vırus-Specıfıc Igm Responses In Chıldren Wıth Insulın-Dependent (Juvenıle-Onset; Type I) Dıabetes Mellıtus. Lancet. 1983;321(8339):1397–9.
51. Pak CY, Mcarthur RG, Eun HM, Yoon JW. Association of Cytomegalovirus Infection With Autoimmune Type 1 Diabetes. Lancet. 1988;332(8601):1–4.
52. Solimena M, Folli F, Aparisi R, Pozza G, De Camilli P. Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. New England Journal of Medicine, 1990; 322(22), 1555-1560.
53. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RDG. Latent autoimmune diabetes of the adult: Current knowledge and uncertainty. Diabet Med. 2015;32(7):843–52.
54. Humphrey ARG, McCarty DJ, Mackay IR, Rowley MJ, Dwyer T, Zimmet P. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and phenotypic features associated with early insulin treatment in individuals with adult-onset diabetes mellitus. Diabet Med. 1998;15(2):113–9.
55. Barrett T., Bundey S. E. MAF. (DIDMOAD) syndrome UK nationwide study of Wolfram. Lancet. 1995;346:1458–63.
56. Orasanu G, Plutzky J. The Pathologic Continuum of Diabetic Vascular Disease. J Am Coll Cardiol. 2009;53(5 SUPPL.).
57. Volume DC. Standards of Medical Care in Diabetes—2016 : Summary

of Revisions. Diabetes Care. 2016;39(Supplement 1):S4–5.
58. Zinman B, Wanner C, Lachin J. M, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Broedl U. C, Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, 2015; 373(22), 2117-2128.
59. Holman R. R, Paul S. K, Bethel M. A, Matthews D. R, Neil H. A. W. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, 2008; 359(15), 1577-1589.
60. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, خآو. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232–42.
61. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, خآو. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(14):1327–35.
62. Meigs JB. Epidemiology of cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol. 2003;40(SUPPL. 2):358–61.
63. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: Therapeutic options in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol. 2000;36(2):355–65.
64. Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom prospective diabetes study 17: A 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med. 1996;124(1 II):136–45.
65. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, Kent K, Lago RM, Lezama C, خآو. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. Circulation. 2011;123(14):1492–500.
66. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, خآو. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med. 2012;367(25):2375–84.
67. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, خآو. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet. 2013;381(9867):629–38.
68. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, خآو. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. Diabetologia. 2003;46(6):760–5.
69. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, خآو. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. Eur Heart J.

2011;32(11):1345–61.
70. Isomaa B, Almgren P, Tuom T. Cardiovascular Morbidity and Mortality. Diabetes Care. 2001;24(4):683–9.
71. Mooradian A. D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology,2009; 5(3), 150.
72. Chahil TJ, Ginsberg HN. Diabetic Dyslipidemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006;35(3):491–510.
73. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: From basic research to clinical practice. Diabetologia. 2003;46(6):733–49.
74. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care. 1993;16(2):434–44.
75. Mañas LR, Bouzon CA, Rodríguez MC. Peripheral Arterial Disease in Old People with Diabetes. Diabetes Old Age Third Ed. 2009;26(12):39–49.
76. Schainfeld RM. Management of peripheral arterial disease and intermittent claudication. J Am Board Fam Pract. 2001;14(6):443–50.
77. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, خآو. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. Lancet. 2013;382(9901):1329–40.
78. Meta-analysis glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus.pdf.
79. Jude E, Oyibo S, Chalmers N, Boulton A. Peripheral Arterial Disease in Diabetic and Nondiabetic Patients. Diabetes Care. 2001;24(8):1433–7.
80. Takeda N, Shikata C, Sekikawa T, Kimura N, Nishiyama A. Cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus. Exp Clin Cardiol. 2006;11(3):237–8.
81. Abbott RD. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. JAMA J Am Med Assoc. 1987;257(7):949–52.
82. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Stevens Leland O, Busick EJ, Cader Asmal A, خآو. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Cardiol. 1987;59(8):750–5.
83. Flier JS, Underhill LH, Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic Approach to the Etiology of Type I Diabetes Mellitus and Its Complications. N Engl J Med. 1987;317(22):1390–8.
84. Barrett-connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? Am J Epidemiol. 1988;128(1):116–23.
85. Care D, Suppl SS. 5. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetesd2019. Diabetes Care. 2019;42(January):S46–60.

86. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(4):956–62.
87. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. 2008;26(2):77–82.
88. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, خآو. Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017;40(3):412–8.
89. Nwanyanwu KH, Talwar N, Gardner TW, Wrobel JS, Herman WH, Stein JD. Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2013;36(6):1562–8.
90. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BEK. The 25-Year Incidence of Visual Impairment in Type 1 Diabetes Mellitus. Ophthalmology. 2010;117(1):63–70.
91. Anger WH. Blood Pressure Control for Diabetic Retinopathy. Am J Nurs. 2016;116(1):56.
92. Sun JK, Radwan SH, Soliman AZ, Lammer J, Lin MM, Prager SG, خآو. Neural retinal disorganization as a robust marker of visual acuity in current and resolved diabetic macular edema. Diabetes. 2015;64(7):2560–70.
93. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 2000;23(8):1084-1091 8p.
94. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BEK. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2000;160(8):1093–100.
95. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care. 2005;28(1):164–76.
96. Association AD. Nephropathy in Diabetes. Diabetes Care. 2004;27(1):S79–82.

Bölüm 12

DİYABETİK NEFROPATİNİN EVRELENDİRİLMESİ[1]

Cihan GÜL[2]

1 Bu çalışma "DENEYSEL DİYABETİK NEFROPATİ MODELİNDE GHRELİNİN ROLÜ"i-simli doktora tezinden türetilmiştir.

2 Öğretim Görevlisi Dr., Batman Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, c.gul56@gmail.com

Yakın zamana kadar Diyabetik nefropati (DNp) kanıtı olarak, diyabetik bir hastada proteinüri ≥ 300 mg / gün ile tanımlandı (1). Üriner albümin DNp'nin erken bir belirteci olarak tanınmasına rağmen, idrarda albümin göründüğünde önemli glomerüler hasar meydana gelmiştir. Bu nedenle, böbrek hasarı geliştirme riski olan hastaları tanımlamak için yeni üriner biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Toplu olarak albümin dışı proteinüri (NAP) olarak adlandırılan bir çalışmada, α-1 mikroglobulin, β-1 mikroglobulin, nefrin, sistatin C, vb. gibi birkaç varsayılan erken biyobelirteç belirlendi. Bu belirteçler tübül hasarının duyarlı erken göstergeleri olarak hizmet etseler de, şu anda ne kalibre edilmiş ne de evrensel olarak kullanılabilirler (2). Ayrıca, sabah idrar proteinlerinin çökmesi ve daha sonra 2D elektroforez ile çözülmesi, başka bir varsayılan idrar biyobelirteci kininojen-1'i de tanımladı. Kallikrein-kinin sistemine dâhil olan bu protein ayrıca daha büyük komitelerde onay beklemektedir (3).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar DNp'nin daha güçlü ve kapsamlı olmasını sağlamıştır. 2010 yılında Tervaert ve arkadaşları tablo 1'de gösterildiği gibi tübül interstisyum ve / veya damarları içeren böbrek lezyonlarının yeni bir patolojik sınıflandırmasını bildirmişlerdir (4). Diyabetli ve böbrek filtrasyonu bozuk hastaların önemli bir yüzdesinde yüksek protein atılımı sergilemediğinden böyle bir sınıflandırma gerekliydi. Ayrıca Tip 1 diyabetli birçok hasta, eşzamanlı GFR değişiklikleri olmadan proteinüri gösterir. Diyabetes mellitus (DM) çalışmaları genellikle gözlemsel olduğundan ve lezyonların tutulumunu kanıtlamak için biyopsi verilerinden yoksun olduğundan, diyabetik nefropati artık diyabetik böbrek hastalığı olarak sınıflandırılmaktadır. İlginç bir şekilde, tip 1 diyabetin klasik evreleri tip 2 diyabetli hastalarında ortaya çıkmayabilir, çünkü ikincisi sıklıkla hipertansiyon, proteinüri ve böbrek yetmezliği gibi eşzamanlı bozukluklarla teşhis edilir (4,5).

Bu nedenle böbrek hasarının derecesini açıklamak için diyabetik nefropatinin yerine yeni bir terim diyabetik kronik böbrek hastalığı (DKBH) önerilmiştir. Ek olarak, tip 2 DM olan bu hastalarda, taramanın tanı sırasında ve daha sonra yılda bir yapılması önerilmektedir. Daha yakın zamanda, Gheith ve arkadaşları Tablo 1'de özetlendiği gibi literatürün kapsamlı bir incelemesinden sonra diyabetik nefropatinin beş aşamasını önermişlerdir (6)(Tablo 1).

Tablo 1. Diyabetik Nefropatinin Evreleri

DNp'nin Sınıflandırması Tervaert ve ark.(4)	DNp'nin Sınıflandırması Gheith ve ark.(6)
Evre 1: Glomerüler bazal membran kalınlaşması	Başlangıçtan 5 yıla kadar. Sınırboyu GFR de albüminüri ve hipertansiyon yok. Ancak böbrek plazma akışındaki artış ile böbrek boyutu %20 artmış
Evre 2: Hafif veya şiddetli mesanjiyal genişleme	Başlangıçtan 2 yıl sonra bazal membran kalınlaşması ve mesanjiyal proliferasyon, normal GFR ve klinik semptomlar yok
Evre 3: Nodüler skleroz	Hipertansiyon ile veya hipertansiyon olmadan başladıktan 5-10 yıl sonra, glomerüler hasar ve mikroalbüminüri ile (30-300 mg / gün)
Evre 4: Tübülointerstisyel ve vasküler lezyonları içeren ileri diyabetik glomerülooskleroz	Geri dönüşümsüz proteinüri, sürekli hipertansiyon ve 60 ml / dak / 1.73 m^2'nin altında GFR
Evre 5: ----------	GFR <15 ml / dak / 1.73 m^2 altında olan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)

1. Diyabetik Nefropati Patogenezi

Diyabetik nefropatinin patogenez mekanizması multifaktöriyeldir. Hiperglisemi; glomerüler hiperfiltrasyon, tübüler epitelyal hipertrofi ve mikroalbüminüri gibi hem yapısal hemde fonksiyonel değişikliklerin gelişmesini başlatır. Ardından glomerüler bazal membran (GBM) zarı kalınlaşır. Daha sonra mesanjiyal matriks proteinüri glomerülooskleroz ve en sonunda Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) gelişmesine neden olur (7).

1.1. Hemodinamik yollar

Diyabetik nefropatinin erken dönemlerinde hiperperfüzyon ve hiperfiltrasyon yaralanmalarını içeren glomerüler hemodinamik değişiklikler oluşur (8). Afferent tarafında daha fazla olmak üzere hem afferent hem de efferent arterioler direncinde bir azalma vardır. Bu da trans-kapiller hidrolik basınç gradyanını artıran glomerüler kapiller basıncın artmasına ve glomerüler plazma akışındaki bir artmaya neden olur (8). Glomerülooskleroza yol açan değişiklikler, yüksek intraglomerüler basınç mesanjiyal hücre matriks üretiminde artış ve glomerüler bazal membranın kalınlaşmasıdır (9,10).

Hiperglisemi, böbrek hücreleri üzerinde hemodinamik, trofik, inflamatuar ve profibrinojenik etkiler sergileyen anjiyotensin II sentezini uyarır (9–11). Hiperfiltrasyon hasarına aracılık eden faktörler arasında vasküler endotelyal büyüme faktörleri (VEGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü-be-

ta (TGF-β) gibi sitokinler de bulunur (9). Diyabetik vasküler düzensizlikteki anahtar rol TGF-β mekanizmasına bağlanabilir (12,13).

Stresi kesmek ve mekanik zorlanmadan dolayı glomerüler hemodinamiğin değiştirilmesi, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin otokrin ve / veya parakrin salınımını indükler (10). Hemodinamik stres, sitokinlerin lokal aktivasyonu ve büyüme faktörleri ile DNp'nin yapısal değişikliklerine oluşmasına neden olur. Proksimal tübüllerde veya henle kulpunda sodyum klorürün yeniden emilimindeki artış, makula-densa mekanizması aracılığıyla glomerüler filtrasyon hızında bir artışa neden olur. Uyarılmış sodyum klorür geri emilimine aracılık eden tübüllerin hipertrofisi, DNp'de hemodinamik adaptasyon ile yapısal değişiklikler tekrar ilişkilendirilebilir (14).

1.2. Patolojik değişiklikler

Diyabetik nefropatinin ayırt edici özelliği, Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanmış olan nodüler glomerülosklerozdur. Diyabetes mellitus; glomerüloskleroz vasküler hastalıklar, tubulointerstitium tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis gibi tüm böbrek bölümlerinin yaralanmasına neden olur (15–18).

Hücre dışı matris ve mesanjiyal hücre hipertrofisindeki artış, DNp'nin en erken morfolojik değişimi olan mesanjiyal bölgenin genişlemesine neden olur (17). Mesanjiyal hücre proliferasyonu bize hiperglisemin etkisi nedeniyle P 27Kip1 tarafından hücre döngüsünün G1-fazında durma noktasına getirir. Anjiyotensin II ayrıca G1-fazı durdurmanın aracısı olan P 27Kip1'i de etkisinide arttırır. Anjiyotensin II 'nin blokajı, glukoz aracılı mesanjiyal hasarı artırır (19,20).

Glomerüler bazal membran kalınlaşması, yıl boyunca ilerleyen tip 1 diyabetin başlamasından 1 yıl kadar kısa bir sürede başlar. DNp'de GBM'de birkaç biyokimyasal değişiklik meydana gelir (21). Kollajen tip IV birikiminde bir artış olurken, heparin sülfatın ekspresyonu ve sülfatlama derecesi azalır. Tip IV kollajenin α1 ve α2'sinin esas olarak eksprese edildiği mesanjiyal matrisin aksine GBM, α3, α4 ve α5 zincirlerini içerir (22,23). DNp'de mesanjiyal hücrelerde α1 (IV) ve α2 (IV) zincirlerinin yukarı regülasyonu bulunurken GBM'de α3 (IV) ve α4 (IV) ekspresyonu artar (23). Mezangiyal bölgede kollajen tip I ve III birikimi glomerüloskleroz da geç ortaya çıkar ve erken bir olay değildir (22).

Glomerüler epitel hücreleri (podositler) doğrudan GBM'yi kapsar ve podositlerin yapısında ve işlevindeki değişikliklerin DNp'nin başlarında meydana geldiğine dair son kanıtlar vardır (24–26). Hiperglisemi, podositleri ve GBM bağlantı sürecini etkileyen integrin ekspresyonunda değişikliklere neden olur (22). İnsanlarda yapılan çalışmalar, podosit sayısında bir azalmayı takiben proteinüri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (24). Her

yaştan diyabetik hastalarda podosit sayısında bir azalma vardır ve kısa diyabet döneminde bile glomerulus başına podosit sayısı azalır (27). Podosit hasarı, glomerüloskleroz ve tubulointerstisyel hasarın gelişmesinden önce ortaya çıkar (28).

1.3. Metabolik yollar

Glikoz taşıma aktivitesi, mesanjiyal hücrelerin hücre dışı oluşumunun önemli bir düzenleyicisidir. Glikoz taşıyıcı-1 (GLUT-1), böbrek hücrelerine glikoz girişinin önemli bir düzenleyicisidir. Glikoz, mesanjiyal genişleme, mesanjiyal hücre matriks üretimi, mesanjiyal hücre apoptozu ve yapısal değişikliklere yol açan çeşitli metabolik yolları aktive eder (29). GLUT-1'in aşırı ekspresyonu varsa, glikoz seviyeleri normal olsa bile bir böbrek hücresinde benzer değişiklikler indüklenir (30). Mezangiyal hücreler, aşırı glikozun insülinden bağımsız bir şekilde hücreye kolayca girebildiği insüline duyarlı hücre dışı glikoz taşıyıcılarını (GLUT-4) ve ayrıca beyin tipi glikoz taşıyıcılarını (GLUT-1) ifade eder (31,32). Öncü glikosilasyon son ürünleri (AGE) üreten enzimatik olmayan glikosilasyon, protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonu ve poliol yolunun hemodinamik değişikliklerle hızlandırılması VEGF, TGF-β, interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve IL-18 ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) aktivasyonu ile sonuçlanır. Tüm bu yollar birlikte hareket eder ve GBM'de artmış albümin geçirgenliğine ve hücre dışı matris birikimine yol açar. Artan proteinüri glomerüloskleroz ve son olarak tubulointerstisyel fibroz ile sonuçlanır (7).

1.4. Oksidatif stres

Oksidatif stresin artması ve diyabette reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, hiperglisemiye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu ROS, hücre zarı lipidlerinin peroksidasyonunu, proteinlerin oksidasyonunu, böbrek vazokonstriksiyonunu ve DNA hasarını indükler. Başta PKC yolakları, öncü glikasyon son ürünleri (AGE) oluşumu, TGF- β ve anjiyotensin II olmak üzere artan ROS üretimi yoluyla çeşitli biyokimyasal yolaklar da uyarılır (7).

Diyabetik böbrek örneğinin histopatolojisi, genişlemiş mesanjiyal matris ve nodüler lezyonda birikmiş gliko-oksidasyon ve lipo-oksidasyon ürünlerini gösterir. Hiperglisemi, mitokondriyal ROS oluşumunda artışa neden olur. Glikoz alımındaki bir artış uyarılmış glikolizden ve trikarboksilik asit döngüsünden elektron donörlerinin (nikotinamid adenin dinükleotit=NADH ve Flavin Adenin Dinükleotit=FADH 2) aşırı üretimine yol açar (33). Elektron taşıma zincirinin lokalize olduğu mitokondriyal iç zarda, elektron donörlerindeki (NADH, FADH 2) artış, iç zar boyunca protonları pompalayarak yüksek bir membran potansiyeli üretir. Sonuç olarak, elektron taşınması kompleks III'te engellenir. Koenzim Q'nun serbest radikal aramaddelerinin yarı ömrü uzatılır ve bu da O_2'yi süperoksite indirir (7).

1.5. Poliol yolları

Glikozun aldoz redüktaz ile sorbitole ve daha sonra poliol yolunda sorbitol dehidrojenaz ile fruktoza dönüşümü gerçekleşmektedir. Hücrede artan glikoz alımı poliol yola daha fazla glikoz girmesine neden olur. Glikozun sorbitole indirgenmesi hücre içi oksidatif stresi şiddetlendiren glutatyonun rejenerasyonu için önemli bir substrat [nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH)] tüketen hücreler gerekir (30–32,34,35).

1.6. Protein kinaz C yollakları

Heksosamin yolu boyunca artan glikoz akışı da DNp mekanizmalarına özellikle de TGF- β 'de bir artışa bağlanmıştır (36). Glikolizden elde edilen fruktoz-6-fosfat, bu yoldaki glukozamin-6-fosfata dönüştürülür. Transkripsiyon faktörünün N-asetilglukosamin ile glikosilasyonu, TGF-β transkripsiyonunu uyarır. Ek olarak heksozamin yolu boyunca akışdaki bir artış, TGF- β1 promotörünü aktive eden yukarı akış uyarıcı faktörlerin (USFs) ekspresyonunu yukarı doğru düzenler (37). Hücre içi glikoz birikimi, dihidroksiaseton fosfat gibi glikolitik ara bileşiklerden de diaçilgliserol (DAG) novo oluşumunu arttırır (31). DAG'daki bir artış, PKC'nin birkaç izoformunu aktive eder. Hiperglisemi tarafından böbrekte indüklenen majör izoform PKC- β 'nın inhibisyonu DNp'yi iyileştirir. Bazı DNp değişikliklerinin geliştirilmesinde PKC'nin önemi, diyabetik PKC-α bloklu farelerde albüminüri olmadığını gösteren son çalışmalarla vurgulanmaktadır. Bununla birlikte, glomerüler hipertrofi veya TGF- β 'nın yukarı regülasyonu PKC-α eksikliğinden etkilenmemiştir (38).

1.7. Gelişmiş glikasyon son ürünleri

Uzun süre devam eden hiperglisemide, fazla glikoz ya serbest amino asitlerle ya da doku proteinleri ile birleşir. Bu glikosilasyon DNp'nin gelişmesine yol açar. Bu işlem başlangıçta geri dönüşümlü erken glikosilasyon ürünleri ve daha sonra geri dönüşümsüz AGE oluşturur. AGE'lerin artmasından dolayı glomerüler epitel hücrelerindeki matris proteinleri, kolajenaz aktivitesindeki azalma ve glomerüler epitelyal hücre sıkı birleşim noktasında defekt sonrası birikir (39).

1.8. Sitokinler ve büyüme faktörleri

Çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ve vazoaktif ajanlar DNp'nin yapısal değişikliklerine dâhil edilmiştir (40,41). İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler) DNp'de en yaygın ve en erken çalışılan büyüme faktörleri arasındadır. Ancak kesin rolü belirsizdir. Çeşitli hayvan modellerinde diyabetin başlamasından sonra böbrek IGF-I proteininde erken ve geçici bir artış bulunur ve bu artış hiperglisemiden kaynaklanır (41). IGF-I ekseni ile girişim, bazı modellerde DNp'yi kısmen hafifletir (40).

1.9. Dönüştürücü büyüme faktörü-beta referans değişiklikleri

Dönüştürücü büyüme faktörü-β DNp'de mesanjiyal matris ve renal hipertrofinin genişlemesine neden olan profibrotik bir büyüme faktörüdür. Strptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanların glomerüllerinde yüksek TGF- β seviyeleri ölçülmüştür (42). TGF- β tarafından kodlanan bağ dokusu büyüme faktörü ve ısı şoku proteinlerinin diyabetli hastaların böbrekleri üzerinde fibrojenik etkileri vardır. TGF- β hücresel hipertrofiye ve DNp›ye yol açan kollajen sentezinin artmasına katkıda bulunur (43,44). Trombosit türevi büyüme faktörü-beta (PDGF- β) glomerülusta histolojik değişikliklere neden olur. Hiperglisemi, PGGF- β büyüme faktörünü ve bunun mesanjiyal hücrelerdeki reseptörünü yukarı doğru düzenleyerek TGF- β ekspresyonunun artmasına neden olur (45).

1.10. Vasküler endotelyal büyüme faktörü

Vasküler endotelyal büyüme föktörünün aşırı ekspresyonu, vasküler endotelyumun geçirgenliğini, endotel hücre çoğalmasını ve migrasyonunu artırır. Ayrıca VEGF'nin aşırı ekspresyonu transendotelyal elektrik direncini azaltır ve matris yıkıcı proteazın aktivasyonunu artırarak diyabetik böbrek hastalığını indükler (44,46,47). Vazodilatasyon ve hiperfiltrasyona neden olan endotelyal nitrik oksit sentezi; hiperglisemi, TGF- β, anjiyotensin II ve VEGF aşırı ekspresyonu ile uyarılır. VEGF aşırı ekspresyonu, DNp'de GBM'nin kalınlaşmasının artmasına katkıda bulunan kollajen zinciri üretiminin artışına neden olur. Bunun aksine, sonuçlar düşük seviyelerin zararlı olduğunu göstermektedir. Baelde ve arkadaşları, DNp'li hastaların glomerüllerinde VEGF haberci ribonükleik asit (RNA) konsantrasyonlarının azaldığını ve podosit sayısında azalma ve böbrek hastalığının ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (48).

1.11. Hücre içi sinyal yolları

1.11.1. Nükleer faktör-kappa B

Nükleer faktör-kappa B (NF-κB) hücre hayatta kalmasında önemli bir rol oynar ve onun inhibisyonu apopitoza yol açar. Nefropatili diyabet hastalarının nefropatisiz diyabet hastalarına oranla daha fazla monosit NF-κB aktivitesi görülür (49). In vitro çalışmalar, yüksek glikoz, AGE'ler, AGN II ve gerilmenin, esas olarak ROS oluşumu ve diyabetik böbrekte NF-κB aktivasyonunun potansiyel hücresel mekanizmalarını sağlayan PKC aktivasyonu yoluyla NF-κB aktivasyonunu güçlü bir şekilde indüklediğini göstermiştir (50–52). Son çalışmalar, NF-κB'nin, glomerüler epitelyal hücre apoptozunda rol oynadığı ve TGF-β1 hücre içi sinyal yolunu modüle ettiği mezangiyal hücrelerde hem gerilmeye hem de yüksek glukoz kaynaklı monosit hemoatraktan protein (MCP) üretimine aracılık ettiğini göstermiştir (53). Bu nedenle diyabette hem glomerüler hem de tübüler ha-

sarın patogenezinde NF-κB'nin rolü için ön kanıt vardır. Hem anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)-inhibitörü hem de statinler güçlü NF-κB inhibitörleridir ve renoprotektif etkileri, en azından kısmen NF-κB aktivitesinin baskılanmasıyla ilişkili olabilir.

1.11.1. Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör-gama

Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör-γ (PPAR-γ) nükleer bir transkripsiyon faktörü ve tiyazolidindionlar (TZDs) olarak bilinen insülin duyarlılaştırıcılar için farmakolojik hedeftir. İlk çalışmalar, TZDs mikroalbüminüri olan tip 2 diyabetik hastalarda üriner albümin atılımını iyileştirebileceğini düşündürmektedir (54). Ayrıca, TZDs streptozotosin kaynaklı diyabetli sıçanlarda insülin duyarlılaştırıcı etkilerinden bağımsız antiproteinürik etkileri vardır (55,56). Bu koruyucu eylemin altında yatan mekanizma hala belirsizdir. Yüksek glikoza maruz kalan diyabetik glomerüller ve mesanjiyal hücrelerde, PPAR-γ ve PPAR-γ ligandlarının güçlü bir aşağı regülasyonu vardır ve diyabetteki PPAR-γ nispi açığı dengeleyebilir. Ayrıca, son zamanlarda yapılan in vitro çalışmalar, PPAR-γ ligandlarının, hem TGF- β1 ile indüklenen kollajen tip 1 hem de streç ile indüklenen MCP-1'in üretimini önlediğini ve PPAR-p eksikliği ile glomerüloskleroz arasında potansiyel bir bağlantı sağladığını göstermiştir (57).

1.12. Hipoksi ve diyabetik nefropati

Diyabet nefropatisi olan hastalarda anemi, patofizyolojinin ilerlemesini hızlandırır (58). Eritropoietin ile erken tedavi böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatır (59,60). Anemiden kaynaklanan böbrek hipoksisi, TGF-β ve VEGF gibi faktörlerin uyarılmasıyla interstisyel fibrozisi şiddetlendirir (61). Hipoksiye neden olan faktör-1 (HIF-1) ve anjiyotensin II de bu konuda önemli bir rol oynamaktadır (20).

1.13. İnflamasyon ve diyabetik nefropati

Mononükleer hücre infiltratı gibi enflamatuar hücreler genellikle biyopsi yapılan glomerüler ve tübüler bölmelerde bulunur (62,63). Hiperglisemi mezangiyal hücrelerde MCP-1 ekspresyonunu ve tübülde MCP-1 ekspresyonunu arttırır (63–67).

Yüksek glikoz ROS oluşumuna yol açar ve AGE sentezini arttırır. Reaktif oksijen türleri, proteinüriyi artıran lokal anjiyotensin II jenerasyonunu uyarır, fakat proteinüri tübüler anjiyotensin II sentezini de arttırır. Anjiyotensin-II ayrıca AGE oluşumunu arttırır ve çeşitli sitokinler ile büyüme faktörlerinin uyarılmasında çok önemlidir. Bu sitokinlerin bazıları doğrudan hücre dışı matriks sentezini (örneğin TGF-β) uyarırken, diğerleri inflamasyona aracılık eder (MCP-1). Bu süreçlerin bir sonucu olarak, doku yıkımı ve fibrozis ortaya çıkar (68,69).

Hiperglisemi ve AGE'lerle kombinasyon halinde proteinüri, podositlerde ve tübüler hücrelerde kemokinlerin ekspresyonunu arttırır. Proinflamatuar transkripsiyon faktörü NF-κB, tip 2 diyabetli ve açık nefropatili 11 hastadan alınan biyopsi örnekleri tübüler hücrelerde esas olarak proteinürinin bu aktivasyona katkıda bulunmuş olabileceğini gösterdi (70). Mononükleer hücreler ve TGF- β gibi sitokin tarafından salınan proteazlar, DNp'de nefronda kalıcı hasara yol açarlar. Anjiyotensin II ayrıca proenflamatuar sitokinlerin üretimini de tetikler (64).

1.14. Hiperglisemi ve diyabetik nefropati

Hiperglisemi, diyabetik nefropatinin gelişimi için bir ön koşuldur. Hipergliseminin böbrek üzerindeki etkileri iyi tanımlanmıştır ve glikozun proteinlerle enzimatik olmayan reaksiyonunu içeren, AGE, protein kinaz C'nin aktivasyonu ve poliol yolunun uyarılması ile sonuçlanan bir dizi yoldan geçmektedir (71–73).

1.15. Diyabetik nefropatide renin-anjiyotensin – aldosteron sisteminin rolü

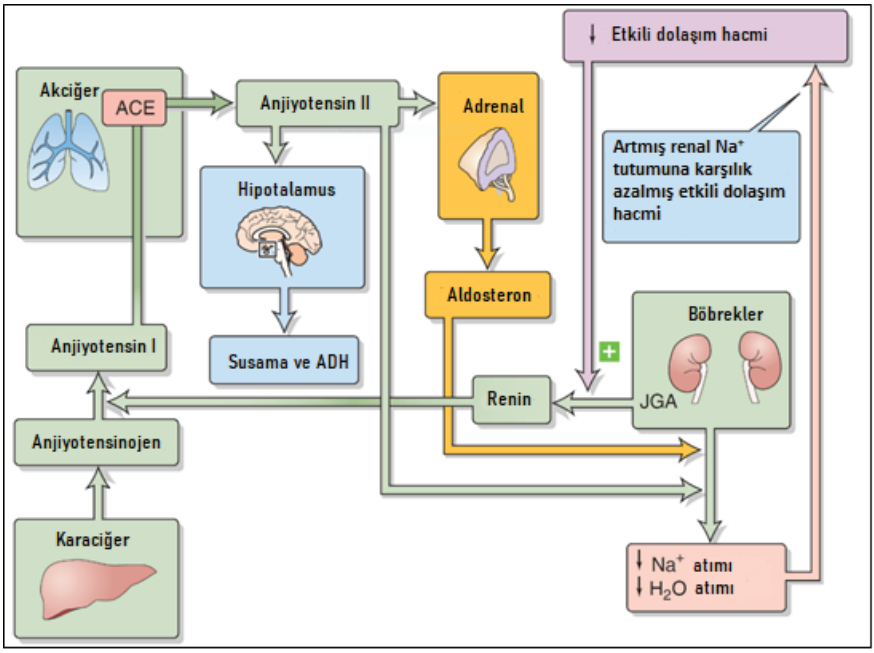
Zatz ve arkadaşları, ACE inhibitörünün deneysel olarak indüklenen diyabette nefropati gelişimini önlediğini göstermiştir (68). Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) inhibisyonu, sistemik ve glomerüler hipertansiyonun normalleşmesine ve ayrıca anti-fibrotik ve antienflamatuar etkilere neden olur (69). Mesangial ve tübüler hücrelerde hipergliseminin neden olduğu aşırı rennin ve anjiyotensinojenin aşırı ekspresyonunun aracılık ettiği lokal anjiyotensin II konsantrasyonundaki artış, çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretimini indükleyebilir (69,70,74). RAAS'ın inhibisyonu DNp'deki proteinüriyi azaltır. Nefrin ekspresyonunun baskılanması ve sonuçta ortaya çıkan proteinlerin ultrafiltrasyonu podositlerdeki anjiyotensin II konsantrasyonundaki lokal artışa bağlanabilir.

Anjiyotensin II'nin, tübüler inflamasyon ve fibrozise yol açan proteinlerin tübüler reabsorpsiyonunu arttırdığı görülmektedir. Aldosteron ayrıca DNp'nin gelişiminde de rol oynar. Aldosteron antagonisti spironolakton, streptozotosin uygulamasından 3 hafta sonra sıçanlarda artan kollajen birikmesine neden oldu. Bu modelde TGF- β ekspresyonu da spiranolakton tarafından bastırıldı (69,70,74). Diğer taraftan, spironolakton tip 1 ve tip 2 diyabetli ve erken nefropatili hastalarda proteinüriyi azalttı. (75). Aldosteron eplerenonun yeni antagonisti diyabette mikroalbüminüriyi azaltır (76). RAAS'a müdahale eden ilaçlarla zamanında tedavi ile DNp'nin ilerlemesi önlenebilir.

1.16. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, kan basıncının, sodyum seviyesini ve ekstraselüler sıvı homeostazının kontrolünden sorumlu olan

önemli bir endokrin sistemdir. Kan basıncı düştüğü zaman böbreklerdeki jukstaglomerüler hücreler kanda hâlihazırda mevcut olan prorenini renine dönüştürüp doğrudan dolaşıma salgılarlar. Tiegerstedt ve Bergman tarafından 1898'de renin keşfinden bu yana, RAAS ve bu sistemin patofizyolojiye katılımını anlamak için birçok çalışma yayınlanmıştır (77). Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi hem anjiyotensin II hemde aldosteron etkileriyle sodyum tutulmasını sağlar(Şekil 1) (78).



Şekil 1. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (78)

1.16.1. Renin

Renin, Tiegerstedt ve Bergman tarafından ölçülen ilk bileşendir. Tavşanların böbrek özlerine renin enjekte ettiklerinde bunun hipertansiyonu tetiklediklerini fark ettiler (79). Bu zamandan beri, renin (40 kilo dalton (kDa)) saflaştırılması ve farklı hayvan modellerinin plazmasındaki renin aktivitesinin rolünün anlaşılması, RAAS'ın genel aktivasyonunun ayırt edilmesine yardımcı olmuştur.

Renin inaktif formu olan pronenin şeklinde böbreklerin jukstaglomerüler hücrelerinde üretilir ve saklanır. Dolaşım hacmindeki ciddi bir azalma veya kan basıncı düştüğünde jukstaglomerüler hücrelerden prorenin parçalanması ve dolaşıma renin salınımı gerçekleşir. Renin büyük bir kısmı böbrek dolaşımından sistemik dolaşıma geçer. Az miktarda ise böbrek sıvılarında kalarak böbrek işlevler yapar. Renin, anjiyotensinojenin C terminaline yakın bir peptid bağını bölen ve böylece dekapeptid anji-

yotensin I salgılayan bir proteazdır (78,80). Renin 30 ila 60 dakika arası dolaşımda kalarak anjiyotensin I oluşturmaya devam eder (81).

Düşük tuz veya bir anjiyotensin 1 reseptörü (AT1R) bloke edici/ Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi) kullanımının renin salınımını artırabileceği gösterilmiştir (82). Renin salınımı, pentobarbital gibi anestezikler tarafından da başlatılabilir. Bu nedenle deneysel modeller için ötenazi olarak kullanılan spesifik ilaçların farkında olmak önemlidir. Ayrıca eksojen anjiyotensin II vermenin negatif geri besleme mekanizmasıyla renin salınımını engelleyebileceği de gösterilmiştir (83). Bazı renin ölçümleri, sırasıyla Real-Time PCR veya immünoblotlama yoluyla mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ve proteini içerebilirken, en iyi renin ölçümü renin aktivitesidir. Tipik olarak, etilen diaminotetrasetik asit (EDTA) ve diğer RAAS bileşenlerinin inhibitörleri olan aminopeptidazlar, endopeptidazlar ve serin/sistein proteazlar içeren bir inhibitör kokteyli ile hayvandan kan alınır. Daha sonra kan santrifüj edilir ve plazma renin aktivitesi için ölçülür. Bir süre sonra reaksiyon kaynama sıcaklığında inkübe edilerek sonlandırılır ve daha sonra numuneler Anjiyotensin için bir radioimmunoassay'den (RIA) alınır (77).

Siklik adenozin monofosfat (cAMP), renin salımı için ikinci bir haberci olarak görünmektedir. Adenilil siklazı aktive eden ajanlar, muhtemelen protein kinaz A yoluyla renin salgılanmasını arttırır. Ek faktörler ayrıca renin salımını modüle eder. Prostaglandinler E_2 ve I_2 ve endotelinlerin tümü renin salınımını aktive eder. Renin salınımını engelleyen ajanlar arasında anjiyotensin II (kısa bir geri besleme döngüsünü temsil eder), Arginin Vasopressin (AVP), tromboksan A_2 yüksek potasyum ($K^{+)}$ plazma seviyeleri ve nitrik oksittir (NO) (78).

1.16.2. Anjiyotensinojen – anjiyotensin I-II

Anjiyotensinojen kabaca 450 aminoasitten oluşmuş proteindir (55-60 kDa) ve renin tarafından parçalandığında dekapeptid olan anjiyotensin I'i oluşturur. Anjiyotensinojen türe özgü renin gerektiren bir glikoproteindir. Çünkü fare renin insan anjiyotensinojeni parçalayamaz. Anjiyotensinojen başta karaciğer olmak üzere böbrek, adipoz ve diğer dokularda bulunur (84,85).

Anjiyotensinojen salınımı, akut enflamatuar yanıt, insülin, östrojen glukokortikoidler ve tiroid hormonu ile uyarılabilir (86). Preeklampsi kadınlarda anjiyotensinojen de artabilir. Okside olmuş anjiyotensinojen formunun indirgenmiş form ile karşılaştırıldığında renin tarafından kolayca ayrılabileceği öne sürülmüştür (87). Anjiyotensinojen, bir proteindir ve bir enzim olmadığı için Western blot veya enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) tercih edilen yöntemlerdir(77).

Anjiyotensinojenin ilk parçalandığında anjiyotensin I'i oluşturur. Anjiyotensin I, işlevsel olarak çok aktif bir durum sergilemez. Dolaşımda bir değişiklik yapamayacak hafif bir vazokontriktör olarak bilinir ve dolaşımda birkaç saniye ile en fazla 2 dakika arasında kalır ve sonra iki amino asidini kaybederek Anjiyotensin II'ye dönüşür (81).

Anjiyotensin II, 1940'taki ilk keşfinden beri RAAS'ın merkezi peptidi olarak kabul edilir (88). Şimdi ise birçok başka peptidin bu sistemin bir parçası olması ile karakterize edilmiştir.

Aynı zamanda renin substratı olarak da bilinen anjiyotensinojen, karaciğer tarafından sentezlenen ve sistemik dolaşımda salınan bir α_2-globulindir (78). ACE iki C terminali amino asidini fizyolojik olarak aktif olmayan anjiyotensin I'den hızla uzaklaştırarak, fizyolojik olarak aktif olan oktapeptit anjiyotensin II'ye dönüştürür. ACE vücuttaki vasküler endotelinin lümen yüzeyinde bulunur ve endotel açısından zengin akciğerlerde bol miktarda bulunur. Anjiyotensin I en çok akciğer kapillerinden geçtiği sırada, endotelde bulunan ACE adındaki bir enzim ile katalize edilir(81). Böbrekteki ACE (özellikle afferent ve efferent arteriyollerin endotelyal hücrelerinden sentezlenen) lokal vasküler etkileri gösterecek kadar anjiyotensin II üretebilir. Böylece, böbrek anjiyotensin II'yi iki kaynaktan alır: (1) sistemik anjiyotensin II, genel dolaşımdan gelir ve büyük ölçüde akciğer bölgesinden kaynaklanır ve (2) yerel anjiyotensin II formu, sistemik anjiyotensin I'in böbrek dönüşümünden oluşur. Ayrıca proksimal tübül anjiyotensin II'yi lümen içine salgılar ve böylece genel dolaşımdaki konsantrasyonun üzerinde bir intralüminal konsantrasyon elde edilir. Dolaşımdaki anjiyotensin II kısa bir yarı ömre (~ 2 dakika) sahiptir. Çünkü aminopeptidazlar anjiyotensin II'yi yine biyolojik olarak aktif olan heptapeptid anjiyotensin III'e daha fazla parçalar ve Anjiyotensin II'yi etkisiz hale getirir (78).

Anjiyotensin II, aldosteron salınımını uyararak böbrekler üzerinde dolaylı bir etki yaparak uzun süreli arter basıncını düzenler. Anjiyotensinin II'nin böbrekler üzerindeki direk etkisi, dolaylı etkisinden üçkat veya daha fazla oranda fazladır. Fakat aldosteron üzerinden dolaylı etkisi daha çok bilinmektedir (78).

Plazma anjiyotensin II seviyelerini kontrol eden temel faktör jukstaglomerüler bölümün granüler hücrelerinden renin salınımıdır. Renin salınımını uyaran etkili dolaşım hacmindeki bir düşüş kendisini jukstaglomerülere üç şekilde gösterir.

1. Azalan sistemik kan basıncı (jukstaglomerülere sempatik etki): Santral arter sirkülasyonunda bulunan baroreseptörler tarafından algılanan düşük etkili sirkülasyon hacmi, jukstaglomerüler üzerinde sempatik çıkış akışını arttırdığı için medüller kontrol merkezlere sinyal göndererek renin salımını arttırır. Renal denervasyon veya β-adrenerjik bloke

edici ilaçlar (örneğin; propranolol) renin salımını inhibe eder (78).

2. Makula densada azalmış sodyum klorür konsantrasyonu (NaCl sensörü): Renal sinir aktivitesinden veya renal perfüzyon basıncından bağımsız olarak azalmış ciddi dolaşım hacmi GFR'yi azaltır. Sonuçta makula densa'da NaCl azalması, jukstaglomerüler bölümden renin salınımını arttırır (78).

3. Azalan renal perfüzyon basıncı (renal baroreseptör): Afferent arterlerin granüler hücrelerindeki baroreseptörleri, düşük etkili dolaşım hacmiyle ilişkili azalmış gerilmeyi algılar. Bu azalmış gerilme Kalsiyum'u (Ca^{2+}) azaltır böylece renin salınımını arttırır ve kan basıncını artırma eğiliminde olan bir işlemi başlatır. Tersine, artmış distansiyon (yüksek hücre dışı hacim) renin salınımını inhibe eder (78).

Anjiyotensin II'nin aşağıdaki gibi birkaç önemli eylemi vardır:

1. Adrenal korteks içindeki glomerulosa hücrelerinden aldosteron salınmasının uyarılması. Aldosteron, toplayıcı tübül ve kanallarda Na^+ emilimini arttırır. Buna bağlı su emilimide artırarak kan basıncını yükseltir.

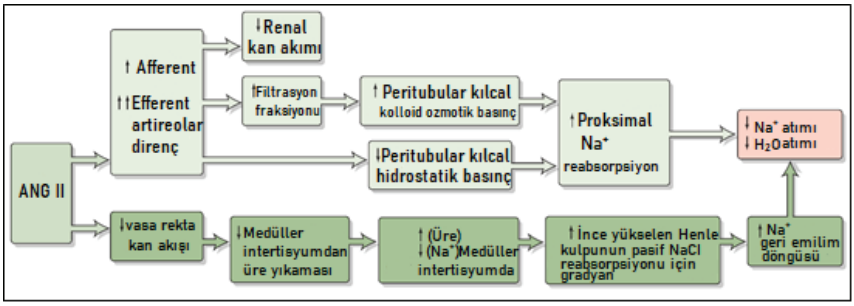
2. Böbrek ve diğer sistemik damarlarda vazokonstriksiyon. Anjiyotensin II muhtemelen iki şekilde renal hemodinamiği değiştirerek Na^+ emilimini arttırır. İlk olarak, yüksek konsantrasyonlarda anjiyotensin II, afferent arterlerden daha fazla efferent arterlerde konstrüksiyon yapar. Böylece filtrasyon fraksiyonunu arttırır ve akış aşağı (downstream) peritubüler kılcal damarlardaki hidrostatik basıncı azaltır. Artan filtrasyon fraksiyonu ayrıca akış aşağı kandaki protein konsantrasyonunu arttırır ve dolayısıyla peritubüler kılcal damarların kolloid ozmotik basıncını yükseltir. Bu iki Starling kuvvetinin her birindeki değişiklikler, peritubüler interstitiumdan peritubüler kılcal damarlara yeniden emilimin alınmasını desteklemektedir. Böylece Na^+ ve sıvının proksimal tübül tarafından yeniden emilimini arttırır. İkincisi, anjiyotensin II, vasa rekta boyunca medüller kan akışını azaltır. Düşük kan akımı, medüller interstisyumda üre artışına ve Henle kulpunun ince yükselen boyu boyunca Na^+ emiliminine neden olur. Sonuç olarak NaCl ve ürenin atımını azaltır (78).

3. Gelişmiş tubuloglomerular feedback. Anjiyotensin II hassasiyeti arttırır ve tubuloglomerular feedback mekanizmasının ayar noktasını düşürür. Böylece Na^+'daki bir artış ve makula densaya sıvı iletimi, glomerüler filtrasyon hızında daha belirgin bir düşüşe neden olur.

4. Gelişmiş sodyum-hidrojen (Na-H) değişimi. Anjiyotensin II, proksimal tübüldeki Na^+ emilimini, kalın yükselen kolda ve ilk toplama tübülünde destekler (Şekil 2).

5. Renal hipertrofi. Anjiyotensin II renal tübül hücrelerinin hipertrofisini indükler.

6. Uyarılmış susuzluk ve AVP salınımı. Anjiyotensin II, susuzluk hissini arttırdığı ve arka hipofizden AVP salgılanmasını uyardığı hipotalamusa etki eder. Bu anjiyotensin II etkisi, etkili dolaşım hacmini ve osmolaliteyi düzenlemek için sistemler arasındaki kesişimi temsil eder.



Şekil 2. Anjiyotensin II'nin Na^+ Emiliminde Hemodinamik Etkileri (78)

1.16.3. Aldosteron

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve hücre dışı potasyum iyonlarındaki artışlar, aldosteron salgısını artırabilir. Adrenalden salgılanan aldosteron daha sonra sodyum ve salgı potasyumunu korunması için böbrekler üzerinde etkili olur. Aynı zamanda su tutulmasında artışlara neden olur ve böylece kan basıncını artırabilir. Kan basıncındaki bu artış, başlangıçta anjiyotensin II'nin etkisinden ve kan damarları üzerindeki vazokonstriksiyon etkisi daha yavaştır. Eğer aldosteron salgısı primer aldosteronizmde olduğu gibi yüksekse, renin böbreklerde baskılanabilir. Bu etki RAAS'a bağlı olmasa da, hipertansif hastalar tipik olarak aşırı aktif RAAS sergilerler (77).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes Position Statement. Diabetes Care. 2004;27(Suppl. 1):S79–83.
2. Kim SS, Song SH, Kim IJ, Jeon YK, Kim BH. Nonalbuminuric proteinuria as a biomarker for tubular damage in early development of nephropathy with type 2 diabetic patients. Diabetes Metab Res Rev. 2014;30:736–41.
3. Vitova L, Tuma Z, Moravec J, Kvapil M, Matejovic M, Mares J. Early urinary biomarkers of diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus show involvement of kallikrein-kinin system. BMC Nephrol. 2017;18(1):112.
4. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB. Pathologic classification of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2014;21(4):556–63.
5. Mogensen CE. The natural history of type 2 diabetic nephropathy. Am J Kidney Dis. 2001;37:S2–6.
6. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. J Nephropharmacol. 2016;5(1):49–56.
7. Vinod, P. B. Pathophysiology of diabetic nephropathy. Clinical Queries: Nephrology,(2012). 1(2), 121-126.
8. Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. Semin Nephrol 2003;23: 194–9.
9. Wolf G, Butzmann U, Wenzel UO. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. Nephron Physiol 2003;93: P3–13.
10. Anderson S, Rennke HG, Brenner BW. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. J Clin Invest 1986;77:1993–2000.
11. Chen S, Wolf G, Ziyadeh FN. The renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. Contrib Nephrol 2001;135:212–21.
12. Tsuchida K, Cronin B, Sharma K. Novel aspects of transforming growth factorbeta in diabetic kidney disease. Nephron 2002;92:7–21.
13. Sharma K, Deelman L, Madesh M, et al. Involvement of transforming growth factorbeta in regulation of calcium transients in diabetic vascular smooth muscle cells. Am J Physiol Renal Physiol 2003;285:F1258–70.
14. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. Am J Physiol Renal Physiol 2004;286:F8–15.

15. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. Am J Pathol 1936;12:83–98.
16. Adler S. Structure-function relationships associated with extracellular matrix alterations in diabetic glomerulopathy. J Am Soc Nephrol 1994;5:1165–72.
17. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DER, Brown DM, Goetz FC. Structuralfunctional relationships in diabetic nephropathy. J Clin Invest 1984;74:1143–55.
18. DeFronzo RA. Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. Diab Rev 1995;3:510–64.
19. Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic hypertrophy. Kidney Int 1999;56:393–405.
20. Wolf G, Schroeder R, Stahl RA. Angiotensin II induces hypoxia-inducible factor-1 alpha in PC 12 cells through a posttranscriptional mechanism: role of AT2 receptors. Am J Nephrol 2004;24:415–21 [Epub 2004 Aug 11].
21. Mason RM, Wahab NA. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2003;14:1358–73.
22. Tsilibary EC. Microvascular basement membranes in diabetes mellitus. J Pathol 2003;200:537–46.
23. Zeisberg M, Ericksen MB, Hamano Y, Neilson EG, Ziyadeh F, Kalluri R. Differential expression of type IV collagen isoforms in rat glomerular endothelial and mesangial cells. Biochem Biophys Res Commun 2002;295:401–7.
24. White KE, Bilous RW, Marshall SM. Podocyte number in normotensive type 1 diabetic patients with albuminuria. Diabetes 2002;51:3083–9.
25. Steffes MW, Schmidt D, McCrery R. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. Kidney Int 2001;59:2104–13.
26. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. J Clin Invest 1997;99:342–8.
27. Gassler N, Elger M, Kränzlin B. Podocyte injury underlies the progression of focal segmental glomerulosclerosis in the fa/fa Zucker rat. Kidney Int 2001;60: 106–16.
28. Coimbra TM, Janssen U, Gröne HJ. Early events leading to renal injury in obese Zucker (fatty) rats with type II diabetes. Kidney Int 2000;57:167–82.
29. Mishra R, Emancipator SN, Kern T, Simonson MS. High glucose evokes an intrinsic proapoptotic signaling pathway in mesangial cells. Kidney Int 2005;67:82–93.
30. Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL, Freytag SO, Zhu M, Cortes P. Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured

in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. J Clin Invest 1995;96:1802–14.
31. Haneda M, Koya D, Isono M, Kikkawa R. Overview of glucose signaling in mesangial cells in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2003;14:1374–82.
32. Heilig CW, Kreisberg JI, Freytag S. Antisense GLUT-1 protects mesangial cells from glucose induction of GLUT-1 and fibronectin expression. Am J Physiol 2001;280:F657–66.
33. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001;414:813–20.
34. Morrison J, Knoll K, Hessner MJ, Liang M. Effect of high glucose on gene expression in mesangial cells: upregulation of the thiol pathway is an adaptational response. Physiol Genomics 2004;17:271–82.
35. Bernobich E, Cosenzi A, Campa C. Antihypertensive treatment and renal damage: amlodipine exerts protective effect through the polyol pathway. J Cardiovasc Pharmacol 2004;44:401–6.
36. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. J Clin Invest 1998;101:160–9.
37. Weigert C, Brodbeck K, Sawadogo M, Häring HU, Schleicher ED. Upstream stimulatory factor (USF) proteins induce human TGF-beta 1 gene activation via the glucose-response element-1013/-1002 in mesangial cells: up-regulation of USF activity by the hexosamine.
38. Menne J, Park JK, Boehne M, et al. Diminished loss of proteoglycans and lack of albuminuria in protein kinase C-α-deficient diabetic mice. Diabetes 2004;53: 2101–9.
39. Singh AK, Mo W, Dunea G, Arruda JA. Effect of glycated proteins on the matrix of glomerular epithelial cells. J Am Soc Nephrol 1998;9:802–10.
40. Flyvbjerg A. Putative pathophysiological role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease. Diabetologia 2000;43:1205–23.
41. Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Ota K, Ota Z. Increased gene expression of insulin-like growth factor-I receptor in experimental diabetic rat glomeruli. Nephron 1996;72:648–53.
42. Wang SN, LaPage J, Hirschberg R. Role of glomerular ultrafiltration of growth factors in progressive interstitial fibrosis in diabetic nephropathy. Kidney Int 2000;57:1002–14.
43. Janssen B, Hohenadel D, Brinkkoetter P, et al. Carnosine as a protective factor in diabetic nephropathy: association with a leucine repeat of the carnosinase gene CNDP1. Diabetes 2005;54:2320–27.
44. Isaka Y, Akagi Y, Ando Y, Imai E. Application of gene therapy to

diabetic nephropathy. Kidney Int Suppl 1997;60:S100–3.
45. Di Paolo S, Gesualdo L, Ranieri E, Grandaliano G, Schena FP. High glucose concentration induces the overexpression of transforming growth factor-beta through the activation of a platelet-derived growth factor loop in human mesangial cells. Am J Pathol 199.
46. Satchell SC, Anderson KL, Mathieson PW. Angiopoietin 1 and vascular endothelial growth factor modulate human glomerular endothelial cell barrier properties. J Am Soc Nephrol 2004;15:566–74.
47. Kanesaki Y, Suzuki D, Uehara G, et al. Vascular endothelial growth factor gene expression is correlated with glomerular neovascularization in human diabetic nephropathy. Am J Kidney Dis 2005;45:288–94.
48. Baelde HJ, Eikmans M, Lappin DW, et al. Reduction of VEGF-A and CTGF expression in diabetic nephropathy is associated with podocyte loss. Kidney Int 2007; 71:637–45.
49. Hofmann MA, Schiekofer S, Isermann B, et al. Peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with diabetic nephropathy show increased activation of the oxidative-stress sensitive transcription factor NF-κB. Diabetologia 1999;42:222–32.
50. Pieper GM, Riaz-ul-Haq. Activation of NFκB in cultured endothelial cells by increased glucose concentration: prevention by calphostin C. J Cardiovasc Pharmacol 1997;30:528–32.
51. Lal MA, Brismar H, Eklöf AC, Aperia A. Role of oxidative stress in advanced glycation end product-induced mesangial cell activation. Kidney Int 2002;61:2006–14.
52. Ha H, Yu MR, Choi YJ, Kitamura M, Lee HB. Role of high glucose-induced nuclear factor-kappaB activation in monocyte chemoattractant protein-1 expression by mesangial cells. J Am Soc Nephrol 2002;13:894–902.
53. Nagarajan RP, Chen F, Li W. Repression of TGF-β1-mediated transcription by nuclear factor κB. Biochem J 2000;348:591–6.
54. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, et al. Effect of troglitazone on urinary albumin excretion and serum type IV collagen concentrations in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or macroalbuminuria. Diabet Med 2001;18:308–13.
55. Yamashita H, Nagai Y, Takamura T, Nohara E, Kobayashi K. Thiazolidinedione derivatives ameliorate albuminuria in streptozotocin-induced diabetic spontaneous hypertensive rat. Metabolism 2002;51:403–8.
56. Isshiki K, Haneda M, Koya D, Maeda S, Sugimoto T, Kikkawa R. Thiazolidinedione compounds ameliorate glomerular dysfunction independent of their insulinsensitizing action in diabetic rats. Diabetes 2000;49:1022–32.
57. Zheng F, Fornoni A, Elliot SJ, et al. Upregulation of type I collagen

by TGF-β in mesangial cells is blocked by PPARγ activation. Am J Physiol 2002;282:F639–48.
58. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. Kidney Int 2004;66:1131–8.
59. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. Kidney Int 2004;66:753–60.
60. Bahlmann FH, Song R, Boehm SM. Low-dose therapy with the long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alpha persistently activates endothelial Akt and attenuates progressive organ failure. Circulation 2004;110:1006–12.
61. Fine LG, Bandyopadhay D, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. Kidney Int 2000;75:S22–6.
62. Noronha IL, Fujihara CK, Zatz R. The inflammatory component in progressive renal disease-are interventions possible? Nephrol Dial Transplant 2002;17:363–8.
63. Mezzano S, Aros C, Droguett A. NF-kappaB activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2505–12.
64. Mezzano S, Droguett A, Burgos ME, et al. Renin-angiotensin system activation and interstitial inflammation in human diabetic nephropathy. Kidney Int Suppl 2003;86(Suppl):S64–70.
65. Lee FT, Cao Z, Long DM, et al. Interactions between angiotensin II and NF-κBdependent pathways in modulating macrophage infiltration in experimental diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2004;15:2139–51.
66. Kikuchi Y, Ikee R, Hemmi N. Fractalkine and its receptor, CX3CR1, upregulation in streptozotocin-induced diabetic kidneys. Nephron Exp Nephrol 2004;97: e17–25.
67. Utimura R, Fujihara CK, Mattar AL, Malheiros DM, Noronha IL, Zatz R. Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes. Kidney Int 2003;63:209–16.
68. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. J Clin Invest 1986;77:1925–30.
69. Wolf G, Ziyadeh FN. The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: emphasis on nonhemodynamic mechanisms. Am J Kidney Dis 1997;29:153–63.
70. Vidotti DB, Casarini DE, Cristovam PC, Leite CA, Schor N, Boim

MA. High glucose concentration stimulates intracellular renin activity and angiotensin II generation in rat mesangial cells. Am J Physiol Renal Physiol 2004;286:F1039–45.

71. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. N Engl J Med 1991; 325: 836–842.
72. Derubertis FR, Craven PA. Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes: mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. Diabetes Care 1994; 43: 1–8.
73. Dunlop M. Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy. Kidney Int 2000; 58(S77): S3–S12.
74. Zhang SL, To C, Chen X. Essential roles (s) of the intrarenal renin-angiotensin system in transforming growth factor-β1 gene expression and induction of hypertrophy of rat kidney proximal tubular cells in high glucose. J Am Soc Nephrol 2002;13:302–12.
75. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. Hypertension 2003;41:64–8.
76. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. Kidney Int 2004;66:1–9.
77. Olkowicz M, Chlopicki S, Smolenski RT. A Primer to Angiotensin Peptide Isolation, Stability, and Analysis by Nano-Liquid Chromatography with Mass Detection.1614, Methods in Molecular Biology. 2017. 175–187
78. Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology: A Cellular and Mollecular Approach. Elsevier. 2017. 871–872
79. Tigerstedt R, Bergman PQ. Niere und Kreislauf1. Skand Arch Physiol 1898; 8(1):223–271.
80. MICHAEL J. PEACH. Renin-Angiotensin System: Biochemistry and Mechanisms of Action. Physiol Rev. 1977;57(2).
81. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji Guyton & Hall 12.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. 220–1088.
82. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirotsou M, Coffman TM. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. Compr Physiol. 2014;4(3):1201–28.
83. Chappell MC. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: The good, bad, and absolute? Am J Physiol - Hear Circ Physiol. 2016;310(2):137–52.
84. Frederique Y, Yu W, Shoemaker R, Larian N. Deficiency of Angiotensinogen in Hepatocytes Markedly Decreases Blood Pressure in Lean and Obese Male Mice Frederique. Physiol Behav. 2017;176(5):139–48.

85. Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Thatcher S, Charnigo R. Adipocyte Deficiency of Angiotensinogen Prevents Obesity Induced Hypertension in Male Mice. 2012;23(1):1–7.

86. Itoh N, Matsuda T, Ohtani R, Okamoto H. Angiotensinogen production by rat hepatoma cells is stimulated by B cell stimulatory factor 2/ interleukin-6. FEBS Lett. 1989;244(1):6–10.
87. Zhou A, Carrell R. W, Murphy M. P, Wei Z, Yan Y, Stanley P. L, Read, R. J. A Redox Switch In Angiotensinogen Modulates Angiotensin release. Nature,2010; 468(7320), 108.
88. Irvine H, Page ve Olaf H. A Crystallıne Pressor Substance (Angıotonın) Resultıng From The Reactıon Between Renın And Renın-Actıvator. The Journal of Experimental Medicine.1940;(71).29-42.

Bölüm 13

SAĞLIK HİZMETLERİNİN ETKİNLİĞİNİN ARTTIRILMASINDA ÖNEMLİ BİR BELİRLEYİCİ: SAĞLIK OKURYAZARLIĞI

Didem SARIMEHMET[1] , Nurhan GÜMRÜKÇÜOĞLU[2]

1 Öğr. Gör. , Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İlk ve Acil Yardım Programı, didemsarimehmet@ktu.edu.tr
2 Prof. Dr. , Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Görüntüleme Teknikleri, ngumrukcuoglu@ktu.edu.tr

1. Giriş

Günümüzde gelişen teknoloji ile birlikte birçok hastalığın tedavisi bulunmuş ya da ilerleyişi yavaşlatılmıştır. Bireylerin, sağlıklı bir hayat sürdürebilmelerinde sağlık bilgisine erişmeleri, bilgiyi okumaları ve bu bilgiyi doğru kullanabilmeleri gereklidir. Bu gereksinim sağlık okuryazarlığı kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur (1).

Sağlık okuryazarlığı 1974'lü yıllarda ortaya çıkmış fakat yeterince etkin şekilde kullanılmamıştır. Çünkü sağlık okuryazarlığı yalnızca "sağlık bilgilerine ulaşma, tanıma, ve tıbbı talimatlara uyum gösterebilme becerisi" şeklinde algılanmıştır. 1990'lı yıllardan sonra sağlık okuryazarlığı kavramı yenilenerek daha kapsamlı şekilde tanımlarda bulunulmuştur (2). Dünya Sağlık Örgütü, sağlık okuryazarlığını "bireylerin sağlığını korumak ve geliştirmek için sağlık bilgisine erişme, bilgiyi tanıma, bu bilgiyi kullanmada bilişsel-sosyal becerileri ve motivasyon düzeyleri" olarak tanımlamıştır (3). Sağlıklı İnsan (2010) sağlık okuryazarlığını; "bireylerin doğru sağlık kararları verebilmesi için temel sağlık bilgilerine ulaşma, algılama ve uygun sağlık hizmet sunucularından yararlanma kapasitesi" şeklinde tanımlamıştır (4). Amerikan Tıp Birliği (AMA) sağlık okuryazarlığını; "sağlık ortamındaki işleyiş için gerekli olan temel okuma ve sayısal görevleri yerine getirme yeteneğini içine alan becerilerin uyumlu birlikteliği" olarak tanımlamaktadır (5). Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı sağlık okuryazarlığını; "bireylerin kendi sağlığı ve toplum sağlığını iyileştirmek amacıyla, yaşam tarzı ve koşullarını değiştirmede gerekli bilgi, beceri ve kendine güven düzeyine ulaşması" olarak tanımlamıştır (6). Görüldüğü üzere sağlık okuryazarlığı sağlık bilgilerini okuma, algılama ve talimatlara uymaktan çok daha geniş bir anlam ifade etmektedir. Bireylerin sağlık okuryazarı olması, kişisel sağlık durumu ile ilgili sağlık hizmet sunucularını bilmesi, yardıma gereksinim duyduğunda kime ve nereye başvuracağını bilmesi tedavi planını algılaması ve uygun tedaviye karar verebilmesi anlamına gelmektedir. Ayrıca sağlık okuryazarlığı doğru ilaç kullanımını, gerektiğinde basit tıbbi cihazları doğru kullanabilmeyi ve sağlık profesyonellerinin uyarılarına tam anlamıyla uyabilmeyi de kapsamaktadır (1,7,8). Sağlık okuryazarlığı bireyi ve toplumu kapsar. Çünkü sağlık okuryazarlığı bireylerin eğitim durumundan, sağlık bilgilerinden, toplumlar arası etkileşimlerden, sosyal-kültürel özelliklerden etkilenmektedir(9).

Literatüre bakıldığında dünyada sağlık okuryazarlığı düzeyi oldukça düşüktür. UNESCO 2009 raporunda; tüm dünyada 776 milyon bireyin yetersiz düzeyde sağlık okuryazarı olduğunu belirtmiştir. Amerika'da bireylerin % 50' si temel düzeyde sağlık okuryazarı değildir. (2). Kanada'da bireylerin %60'ı sağlık bilgilerine erişme, sağlık bilgilerini anlama ve planlama yapma konusunda yetersiz olduğu saptanmıştır (10). Türkiye'

de ise Sağlık Bakanlığı 2016 raporuna göre yetişkinlerin %52,7'si yetersiz düzeyde sağlık okuryazarıdır (11).

Yetersiz sağlık okuryazarlığı birçok olumsuz duruma neden olmaktadır. Bunlar; sağlık bilgilerini algılamada güçlük, prosedürleri uygulamada zayıflık, sağlık hizmetlerine erişimde problem, tedaviye uyumda zorluklar ve hastaneye yatma oranında artıştır. Sağlık okuryazarlığı düzeyi düşük olan düşük bireyler; bir ilaç kutusunun üzerinde yazanları okuma, ilaç kullanım prosedürlerine uyma hatta hastaneden randevu alma gibi basit konularda bile zorluk çekerler (12,13). Ayrıca yetersiz sağlık okuryazarlığı, sağlık hizmetlerini gereksiz ve verimsiz bir şekilde kullanmaya neden olarak sağlık ekonomisinde de ekstra bozulmalara neden olmaktadır. ABD ve İsviçre'de sağlık harcamalarının %3-5'ine yetersiz sağlık okuryazarlığı neden olmaktadır (14). Yapılan başka bir çalışmada astımlı çocuğu olan yetersiz sağlık okuryazarı ailelerin hastaneye başvurularının ve yatışlarının daha sık olduğu saptanmıştır (15). Tüm bu sonuçlara baktığımızda sağlık okuryazarlığının yetersiz olması hem bireye hem de ülkelere ciddi sorunlar getirmektedir (2). Görüldüğü üzere sağlık okuryazarlığı; sağlığın korunmasında, sağlık hizmetlerinin ve ekonominin iyileştirilmesinde önemli bir belirleyicidir. Ancak literatüre bakıldığında sağlık okuryazarlığı ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu bağlamda bölümde sağlık hizmetlerinin etkinliğinin arttırılmasında önemli bir belirleyici olan sağlık okuryazarlığı değerlendirilecektir.

2. Sağlık Okuryazarlığı Düzeyleri

Nutbeam sağlık okuryazarlığını 3 düzeyde açıklamıştır (Şekil 1 (2)).

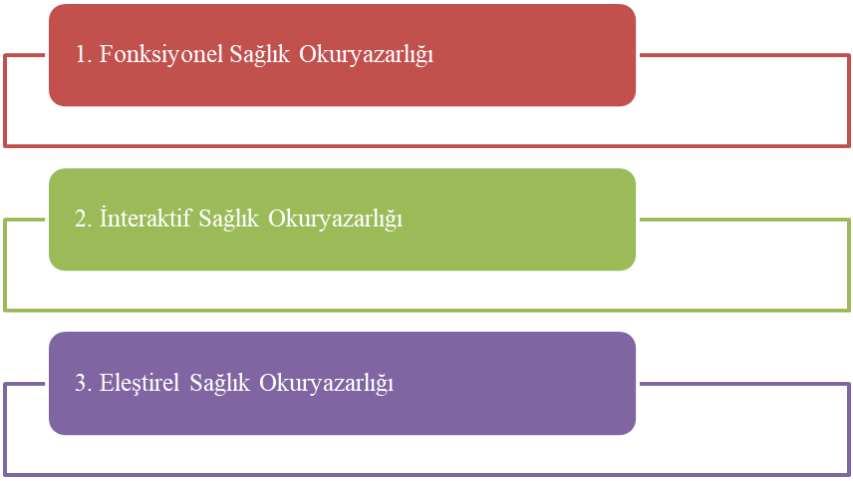
1.Fonksiyonel Sağlık Okuryazarlığı: Temel sağlık bilgilerini içeren bu düzey kişinin yeterli ve dengeli beslenme, fiziksel aktivite yapma, ilkyardım gibi sağlıkla ilgili temel konularda bilgi sahibi olmasını kapsar. Birey bu düzeyde sağlık hizmet sunucularını nasıl kullanacağını bilir, yazılı ve sözlü sağlık mesajlarını algılayabilir, olası sağlık risklerini değerlendirebilir. Ayrıca kişi bu düzeyde pasiftir (7).

2. İnteraktif Sağlık Okuryazarlığı: Birey fonksiyonel sağlık okuryazarlığı düzeyinde bildiklerini uygulamaya koyarak pasif durumundan aktif duruma geçer. Örneğin fiziksel aktivitelerin nasıl yapılacağını bilir ve teorik bilgilerini pratiğe dökerek fiziksel aktivitelere başlar. Bu düzeyde bireyler sağlığı geliştirici aktivitelere katılarak sosyal çevreyle etkileşime geçer (7)

3. Eleştirel Sağlık Okuryazarlığı: Bu düzeyde birey hem kendi hem de toplum sağlığı için var olan sağlık risklerini tanıma, değerlendirme, planlama sürecinin farkındalığına erişir. Çünkü bu düzeyde birey hem kendi hem de çevresinin sağlığı üzerinde söz sahibidir. Birey burada pro-aktif

yaklaşım sergiler. Temiz gıda ve su sağlanması, çocuklar için uygun oyun alanları gibi taleplerle toplum sağlığını olumlu olarak etkilemeyi amaçlamaktadır (7,16).

Şekil 1. Sağlık okuryazarlığı düzeyleri (2)



3. Sağlık Okuryazarlığı Ölçüm Yöntemleri

Literatürde sağlık okuryazarlığı düzeyini belirlemek amacıyla pek çok ölçek geliştirilmiştir. En sık kullanılan ölçeklerde; "Yetişkinlerde İşlevsel Sağlık Okuryazarlığı Testi (Test of Functional Health Literacy in Adults-TOFHLA), En Yeni Yaşamsal Bulgu Testi (Newest Wital Sign-NWS), Yetişkinlerde Okuryazarlığının Hızlı Tahmini (Rapid Estimate of Adult Literacy in Medicine-REALM)" yer almaktadır (17).

Yetişkinlerde İşlevsel Sağlık Okuryazarlığı Testi (TOFHLA)**:** TOFHLA 67 maddeden oluşmaktadır (50 madde okuma, 17 madde sayısal hesap). Birinci bölümde katılımcılara verilen bilgilere yönelik sorular yer alırken, ikinci bölümde sağlık bilgileri içeren paragraflara doğru kelimelerin yerleştirilmesi beklenmektedir. Bu testin güçlü tarafı bireylerin sağlık bilgilerini, metinleri ve bazı sayısal bulguları tanıyarak algılamasının ölçülmesidir. Fakat testin okuma-yazma becerisine bağlı olması ve uygulanma süresinin uzun olması bu testin kısıtlılığıdır (17,18).

En Yeni Yaşamsal Bulgu Testi (NWS): Katılımcılara bir gıda etiketi verilerek etiketteki bilgileri okumayı ve algılamayı ölçen bir testtir. Katılımcılara etiketteki bilgilere yönelik 6 soru sorulur. Test verilen doğru cevabın puanlandırılması yoluyla değerlendirilir. Testteki doğru cevaplara göre minumum sıfır maximum altı puan verilir. 0-1 puan yetersiz sağlık okuryazarlığı, 2-3 puan sınırlı sağlık okuryazarlığı, 4-6 puan yeterli sağlık okuryazarlık düzeyini belirtmektedir. Bu testin en büyük avantajı 3 dakika-

da uygulanabilen hızlı bir test olmasıdır. Ayrıca katılımcıların hem okuma hem anlama hem de sayısal işlem yapabilme becerisini ölçtüğü için sadece okuma yeteneğini ölçen testlere göre daha kapsamlıdır (17).

Yetişkinlerde Okuryazarlığının Hızlı Tahmini (REALM): Tıbbi terimleri tanıma ve söyleme yeteneğini ölçen bir telaffuz testidir. Bu testte sağlıkla ilgili zorluğu giderek artan 66 kelime yer almaktadır. Katılımcılardan verilen bu kelimeleri sesli bir şekilde okumaları talep edilir. Doğru söylenebilen kelime sayısına göre puanlama yapılır. 0-44 puan yetersiz sağlık okuryazarlığını, 45-60 puan sınırlı sağlık okuryazarlığını, 45-60 puan yeteli sağlık okuryazarlığını ifade etmektedir. Bu test ortalama 2-3 dakika sürmektedir. Yalnızca tıbbı kelimelerin doğru telaffuz edilmesine yoğunlaşan REALM bireylerin anlama ve sayısal yeteneğini ölçemez (18).

4. Sağlık Okuryazarlığı Bilincinin Geliştirilmesi

Sağlıklı toplum ve sürdürülebilir sağlık sistemi için sağlık okuryazarlığı bilincinin geliştirilmesi çok önemlidir. Sağlık okuryazarlığı bilincini geliştirecek en önemli alanlardan biri de kaliteli sağlık sisteminin sağlanmasıdır. Çünkü sağlık sistemi sağlık okuryazarlığı ile çok yönlü etkileşim halindedir. Kaliteli sağlık sistemi içinde hastaların sağlık okuryazarlık düzeyini artırabilmek için özellikle sağlık profesyonellerinin önemli görevleri vardır. Sağlık profesyonelleri hastalarla iletişim kurarken sade ve anlaşılır bir dil kullanmalıdır. Hastaların en iyi şekilde kavrayacakları yazılı-görsel eğitim materyalini kullanmalıdırlar. Hastaların eğitim sürecine aktif olarak katılımı sağlanmalı, geri bildirimler sağlanarak hastaların verilen bilgiyi algılayıp algılamadığı değerlendirilmelidir. Ayrıca hastaların yaşam tarzlarında düzenlemeler yapmaları, tedavi seçeneklerine ve sürecine katılımı sağlanmalı, sağlık profesyonelleri tarafından verilen bilgi ve kendilerine düşen sorumlulukları öğrenmeleri sağlanmalıdır. (8).

Sağlık bilgilerinin doğru olarak kullanılması ve bu bilgilere ulaşımın arttırılması sağlık okuryazarlığı düzeyini arttırmada önemlidir. Sağlık bilgilerine ulaşımda sağlık profesyonelleri dışında çeşitli kaynaklar kullanılmaktadır. Bunlar; tıp literatürü, sağlık kitapları, dergiler, internet, televizyon ve diğer kitle iletişim araçlarıdır. Sağlık alanında yazılan kitaplar sağlık bilgisine ulaşmada en güvenli yol olarak belirtilmektedir. Ancak herkesin bu kitaplara erişmesi, algılayıp değerlendirmesi, satın alma gücüne sahip olması zordur. Bu bağlamda Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan kitaplar tercih edilmelidir (19).

Sağlık bilgilerine ulaşımın sağlanmasında bir diğer ve en hızlı yol ise internettir. Günümüzde birçok hastanenin internet sitesi bulunmaktadır, bu sitelerde hastane, doktorlar, hastalıklar ve tedavi seçenekleri ile ilgili bilgilendirmeler yapılabilmektedir. Ayrıca sağlık bilgileri içeren birçok site vardır. Fakat bu siteler her zaman güvenilir olmayabilir. Bu nedenle doğru

ve güvenilir sitelerden bilgilenme sağlanmalıdır (20).

Sağlık okuryazarlığı bilincinin geliştirilmesinde toplum sağlığının korunması da önemlidir. Bireyler bulunduğu toplumun sağlık alışkanlıklarından etkilenerek sigara, alkol içmek, zararlı gıdalar tüketmek gibi olumsuz alışkanlıklar kazanmaktadır. Bu durum hem bireyi hem de toplumun sağlık düzeyini etkilemektedir. Sağlıklı birey, sağlıklı toplum, sağlıklı dünya demektir. Bu nedenle sağlık okuryazarlığı yüksek olan bireylerin arttırılması önce toplumsal düzeyde gelişmeye sonra ulusal ve uluslararası düzeyde çok daha iyi sağlık çıktıları kazanılmasını sağlar (21).

5. Sonuç

Günümüzde sağlığın geliştirilmesi ve sürdürülmesi için sağlık okuryazarlığı kavramı önemli hale gelmiştir. Sağlık okuryazarlığı bireylerin sağlık bilgi seviyesini ölçme, algılama, analiz etme becerisidir.

Sağlık okuryazarlığı; temel, interaktif ve kritik sağlık okuryazarlığı olarak üç düzeyde incelenmektedir. Sağlık okuryazarlığı düzeyinin düşük olması hem bireyi hem de sağlık sistemini olumsuz etkiler. Bu olumsuz etkiler; sağlık hizmeti sunumunda eşitsizlikler, sağlık bakım harcamalarında artma, mortalite oranlarında yükselme, kronik hastalıkların yönetiminde zorluklar, tedavi sürecinde bozulmalar, yaşam kalitesinde azalmalardır. Toplumun sağlığının geliştirilmesinde önemli bir araç olan sağlık okuryazarlığı bilincinin geliştirilmesinde, sağlık sisteminin ve çalışanlarının etkisi önemlidir. Daha sağlıklı bir dünya ancak yeterli sağlık okuryazarlığının olması ile sağlanır.

6. Referanslar

1. Peerson A, Saunders M. Health literacy revisited: What do we mean and why does ıt matter? Health Promotion International. 2009; 24(3):285-296.
2. Nielsen-Bohlman L, Panzer MA, Kindig DA. Health literacy: A prescription to end confusion. ınstitute of medicine, The National Academies Press. Washington, 2004: 20-65.
3. https://www.who.int/features/qa/health-promotion/en/ Updated: 2016 August; Cited: 2019 October 3].
4. Avaible from: http://www.healthypeople. gov.tr, Updated: 2016 August; Cited: 2019 October 3].
5. American Medical Association. Health literacy: Report of the council on scientific affairs. ad hoc committee on health literacy for the council on scientific affairs. Journal of the American Medical Association, 1999; 281(6): 552-557.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü,

Sağlığın Teşviki ve Geliştirilmesi Sözlüğü (2011). Anıl Matbaacılık 1. Baskı, Ankara
7. Nutbeam D. Health literacy as a public health goal: A challenge for contemporary health education and communication strategies in to the 21st Century. Health Promotion International. 2000; 15 (3): 259-267.
8. Özdemir H, Alper Z, Uncu Y, Bilgel N. Health literacy among adults: A study from Turkey, Health Educatıon Research. 2010; 25(3): 464–477
9. Parker R, Kindig, D. Beyond The Institute of Medicine health literacy report: Are the recommendations being taken seriously? J Gen Intern Med. 2006; 21(8): 891–892.
10. Canadian Public Health Association. A vision for a health literate Canada: Report of the expert panel on health literacy. 2008.
11. https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane Updated: 2016 August; Cited: 2019 October 3].
12. Howard DH, Gazmararian J, Parker RM. The impact of low health literacy on the medical costs of Medicare managed care enrollees. Am J Med. 2005; 118: 371–377.
13. Entwistle V, Williams B. Health literacy: The need to consider images as well as words. Health Expectations. 2008; 11(2): 99–101.
14. Eichler K, Wieser S, Brugger U. The costs of limited health literacy: A systematic review. Int J Public Health. 2009; 54(5): 313–324.
15. De Walt DA, Dilling MH, Rosenthal MS, Pignone MP. Low parental literacy is associated with worse asthma care measures in children. Ambul Pediatrics. 2007; 7(1):25–31.
16. Yine HS, Dreyer BP, Foltin G, van Schaick L,Mendelsohn AL. Association of low caregiver health literacy with reported use of nonstandardized dosing instruments and lack of knowledge of weight-based dosing. Ambul Pediatr. 2007; 7(4): 292–298.
17. Weiss BD, Mays MZ, Martz W, Castro KM, De Walt DA, Pignone MP, Mockbee J, Hale FA. Quick assessment of literacy in primary care: The newest vital sign. Ann Fam Med. 2005; 3(6): 514–522.
18. Davis TC, Long SW, Jackson RH, Mayeaux EJ, George RB, Murphy PW, Crouch MA. Rapid estimate of adult literacy in medicine: A shortened screening instrument. Fam Med. 1993; 25(6): 391–395.
19. Tözün, M., & Sözmen, M. K. Halk Sağlığı Bakışı ile Sağlık Okuryazarlığı. Smyrna Tıp Dergisi. 2014;15 (2), 48-54.
20. Hülür, AB. Sağlık İletişimi, Medya ve Etik: Bir Sağlık Haberinin Analizi. Celal Bayar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2016; 14(1), 155-178.
21. Sarıyar S, Kılıç HF. Sağlık Okuryazarlığının Değerlendirilmesinde Kullanılan Araçlar. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi.2019; 6(2), 126-131.

Bölüm 14

ENDOMETRİAL KANSER GELİŞİMİNE SREBP-1 VE LİPOGENEZ İLİŞKİSİNİN ETKİLERİ

Ş. Efsun ANTMEN[1], Cem YALAZA[2]

1 Öğr. Gör. Dr., Mersin Üniversitesi, eantmen@gmail.com
2 Öğr. Gör. Dr., Toros Üniversitesi, cemyalaza@gmail.com

1. Endometrial Kanser

Endometrial kanser yaygınlığı giderek artan ve gelişmiş ülkelerde sıklığı dördüncü sırada olan jinekolojik kanserdir (1). Avrupa ve Kuzey Amerika kadınlarının her yıl yaklaşık %6'sı endometrial kanser tanısı almakta ve yaklaşık %3'ü endometrial kanserden ölmektedir (2).

En yaygın semptomu anormal uterin kanama olan endometrial kanserin over kanserlerine benzer ileri evre semptomları abdominal veya pelvik ağrı, abdominal şişkinlik, bağırsak veya idrar kesesi fonksiyonlarında değişikliktir (3).

Hastalık 40 yaş altında oldukça az gözlenir (4). Endometrial kanser tanı oranı 50 yaş öncesinde %15, 40 yaş öncesinde ise sadece %5'tir ve çoğu kadın endometrial kanser tanısını menopoz sonrası alır (5). Hastaların %70-80' inde hastalık erken evrede tespit edilebilmektedir. Grade 1-2 endometrioid histoloji varlığında erken evrelerde %70-90 beş yıllık sağ kalım oranları vardır (6).

1.1. Endometrial Kanserin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Endometrial kanserin etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte kanser gelişimi ile ilişkili en yaygın risk faktörleri uzun süreli dengelenmemiş östrojen maruziyeti, obezite, diyabet, erken menarj, nulliparite, geç başlangıçlı menapoz, ileri yaş ve tamoksifen kullanımıdır (7).

Risk faktörlerinin etkisi özellikle obezite, nulliparite ve polikistik over sendromu (PKOS) hikayesi başta olmak üzere 40 yaş ve altı genç kadınlarda daha belirgindir (8).

Uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti Tip 1 endometrial kanser ile ilişkilidir. Menopozal semptomların kontrolü için uygulanılan östrojen replasman tedavisinin endometrial kanser gelişim riskini 2 ila 20 kat arttırdığı saptanmıştır (5). Progestinlerin sürekli olarak veya aralıklı olarak (10 ila 15 gün / ay) uygulanması artan kanser riskini önemli ölçüde azaltır (9). Karşılanamayan endojen östrojen ise periferik yağ dokusunda östrojene dönüşen androjenlere bağlı olarak obez kadınlarda veya östrojen salgılayan over tümörlerinde gözlenir. PKOS tanılı kadınlarda da endometrial karsinom riskinin 5 kat arttığı bildirilmektedir (7).

Endometrial kanser gelişimi için yaş ayrıca bir risk faktörüdür. Obez ve nulliparite olan genç kadınlar, endometrioid histolojisi iyi diferansiye ve ileri yaşlara göre erken evre endometrial kanser tanısı alırlar (8).

Tamoksifen östrojen reseptör düzenleyicisi olarak meme dokusunda östrojen antogonisti, kemik ve endometrial dokuda ise östrojen agonisti olarak davranır. Tamoksifen kullanımında ortaya çıkan östrojen dengesizliği endometrial kanser riskini 6 ila 8 kat arttırmaktadır (10).

Literatürde belirtilen yüksek endometrial kanser riski taşıyan gruplar için önerilen tarama testleri endometrial biyopsi ve ultasonografi genel taramasıdır (11).

1.2. Endometrial Kanserin Sınıflandırması ve Derecelendirmesi

1983 yılında Bokhman, tümörün histopatolojisine göre endometrial kanseri Tip 1 ve Tip 2 olarak iki sınıfa ayırmıştır (12). Olumlu sonuçlarla tedavi edilen Tip 1 tümörler östrojen seviyesi, obezite, hormon-reseptör pozitifliği ve endometrial hiperplazi ile ilişkilidir. Tip 1 tümörler orta veya çok yüksek seviyede farklılaşmıştır. Tip 2 tümörlerin ise tedavide olumlu sonuçları daha azdır. Tip 2 obez olmayan kadınlarda daha yaygındır, endokrin eksikliği ve metabolik bozukluklarda ortaya çıkar, atrofik endometrium ile ilişkilidir, az farklılaşmıştır (13).

Endometrial kanserlerin yaklaşık %80-90 gibi büyük bir kısmını Tip 1 tümörler oluşturur. Tipik olarak normal büyüklükte ya da miyohiperplastik uterus içerisinde ve düzensiz proliferatif ya da hiperplastik endometrium ile ilişkilidir. Tip 1 karsinomalı hastaların tipik yaşı perimenopozal ve postmenopozal periyottadır. Hastaların serum serbest östrojen seviyesi yüksektir (14).

Tip 2 tümörler çoğunlukla ileri seviyede tanı konulan tiplerdir. Tümörler az diferansiyedir, östrojenik uyarımla ilişkili değildir, genellikle atrofik uterusta oluşur ve atrofik veya inaktif endometriyumla ilişkilidir. Bu hastalarda serum östrojen seviyesi düşüktür (12; 13; 14). Tip 2 tümörler atrofik endometrial durumda ortaya çıkar, derin miyometrial penetrasyonu ve lenf nodu yayılımı göstermektedir (15).

Endometrioid karsinomlarda histopatolojik derecelendirme, tümörde görülen solid alanların oranına ve nükleer atipiye göre yapılır. Solid alanlar; %5 ve altında ise Grade 1; %6-50 arasında ise Grade 2; %50'nin üzerinde ise Grade 3 olarak derecelendirilir. Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında; belirgin nükleer pleomorfizm, kaba kromatin, nükleol belirginliği var ise derece bir basamak yükseltilir (16).

Tümörün histolojik diferansiyasyonunun değerlendirmesi; lezyonlar önemli ölçüde farklılaşmış ise iyi diferansiye tümör ise Grade 1, lezyonlar kısmen solid alanlı ise kısmen ya da orta derece diferansiye tümör ise Grade 2, lezyonlar, solid ya da tamamen farklılaşmamış ise indiferansiye Grade 3 tümör olarak tanımlanırlar (17).

Endometrial kanserler için cerrahi evreleme 1988 yılında önerilmiş, daha sonra evreleme sistemi 2009 yılında güncellenerek evre I tümörleri alt gruplara ayrılmıştır (18). Evre I genel olarak, lezyonların orijin organıyla sınırlı göründüğü erken evre hastalığı olarak adlandırılmıştır. Evre

II, bitişik organları veya yapıları içermek üzere orijin alanının dışına lokal olarak yayılan hastalığın genel bir tanımıdır. Evre III daha geniş tutulumu temsil eder ve evre IV ise metastatik hastalığı temsil eder. Temel aşamalar daha sonra genellikle belirli bir aşamadaki spesifik prognostik faktörlerin bir yansıması olan, alt gruplara sınıflandırılır (19).

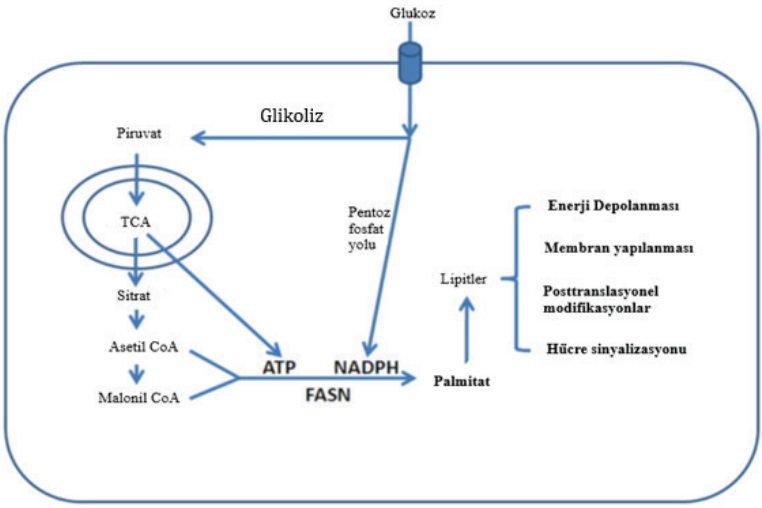
Hızlı tümör hücresi çoğalması için bol miktarda lipit kaynağı gereklidir. Fosfolipidler ve kolesterol, hücre zarlarının ana yapısını oluşturur. Yağ asitleri ve trigliseritler bol enerji sağlarlar ve lipitler, sinyal iletim yollarına aracılık eden bazı hormonları ve ikinci habercileri sentezlemek için öncü olarak da kullanılır (20).

2. Lipogenez

Lipitler yapıtaşları yağ asitleri olan hidrokarbon yapısında makro molekül sınıflarından birisidir. En önemli ortak özellikleri suda çok az ya da hiç çözünmemeleridir. Lipitler organizma için enerji sağlarlar. Diğer bir önemli özellikleri ise fosfolipit yapılarının hücre zarını oluşturmasıdır (21).

Lipogenez karaciğer, beyin, akciğer, meme dokusu ve adipoz doku dahil birçok dokuda gerçekleşmektedir. Biyosentez için gerekli kofaktörler nikotinamid adenin dinükleotit (NADPH), adenozin trifosfat (ATP), Mn^{2+}, biyotin ve CO_2 kaynağı olarak bikarbonat (HCO^-_3), substrat asetil-KoA' dır ve son ürün serbest palmitattır (22). Yağ asiti sentez yolağının; fazla enerji alımında depolama yapmak, lipitten fakir diyette karbonhidrat veya proteinden lipit sentezlemek ve laktasyon için lipit sentezlemek olmak üzere üç ana fonksiyonu vardır (23).

Glikoz glikoliz yoluyla piruvata dönüşür. Piruvattan oluşan Asetil-KoA' lar ise trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne girer. Glikozdan yağ asitine dönüşüm metabolizması yaklaşık 25 enzim içermesine rağmen ana yolak asetil-coA karboksilaz (ACC), sitrat liyaz, malik enzim ve FASN enzimleri ile yürütülür (23). ACC, asetil-KoA'yı malonil-KoA'ya dönüştürür, daha sonra yedi ayrı enzimatik aktiviteye sahip bir multienzim sistemi olan FASN, bir asetil-KoA ve yedi malonil-KoA molekülünden palmitat oluşumunu katalize eder (22). Palmitattan zincir uzama ve çift bağ eklenme reaksiyonları ile memeli hücrelerinde farklı zincir uzunluğunda doymuş ve doymamış yağ asitlerinin oluşumu sağlanır (Şekil 1) (24).



Şekil 1. *Lipit biyosentezi (De nova sentez) (25)*

Asetil KoA karboksilaz tarafından katalizlenen tepkime lipogenezde hız sınırlayıcı basamaktır ve enzim önemli düzenleme bölgesidir. Lipogenezin başlıca ürünü olan palmitoil-KoA enzimin geri beslemeli inhibitörü olarak davranır ve sitrat hızı arttıran allosterik bir aktivatördür. Sitrat ATP ve asetil KoA derişimi yükseldiği zaman sitrat mitokondri dışına taşınarak hem sitozol asetil KoA'nın öncülü olur hem de ACC' nin aktifleşmesi için allosterik sinyal oluşturur. ACC kovalent modifikasyonla da düzenlenir. Glukagon ve epinefrin hormonları tarafından tetiklenen fosforillenme enzimi inaktifleştirerek yağ asiti sentezinin yavaşlamasına neden olur (26). Uzun zincirli yağ asiti sentezi kısa vadede enzimlerin allosterik ve kovalent modifikasyonu ile uzun vadede enzimlerin sentez hızını yöneten genlerin ekspresyonu ile düzenlenir (22).

3. Sterol Bağlayıcı Protein (SREBP)

Yağ asitlerinin membran yapısı oluşturma, ikincil mesajcı ve hormon olarak görev yapabilme, enerji depolama ve lipit tabakası oluşturma gibi pek çok hücresel süreçte rol alması; lipit metabolizmasındaki değişikliklerin proliferasyonu, motiliteyi, anjiyogenezi, oksidatif stres direncini, hücre büyümesini, farklılaşmasını ve hayatta kalabilmeyi etkilemesi kanser tedavisinde lipogenezin hedef alınabileceğini ortaya koymuştur (27). Birçok kanser hücresi yüksek oranda *de novo* lipit sentezi yapar. Hücre zarlarını oluşturmak için kolesterol ile birlikte kullanılabilecek fosfolipitlerin üretimi için yağ asitleri gerekir. Yağ asiti ve kolesterol biyosentezi yolaklarındaki birçok enzim SREBP' ler tarafından düzenlenir (6). Yolağa dahil çoğu enzimi kodlayan genler ve kolesterol biyosentezi, hücresel lipit homeostazisi için kritik rolü olan transkripsiyon faktörü ailesi, SREBP'in hedefidir (Tablo 1) (28).

Tablo 1. *SREBP'in aktive ettiği genler (29)*

Kolesterol metabolizması	Yağ asiti metabolizması	Plazma lipoprotein metabolizması
LDL reseptörü HMG-Co A sentaz HMG-Co A redüktaz Farnesildifosfat sentaz Skualen sentaz Lanosterol14α-demetilaz	Asetil coA karboksilaz Yağ asit sentaz Steaoril CoA desatüraz 1,2 AsilCoA bağlayıcı protein ATP sitrat liyaz Malik enzim PPAR gama AsetilCoA sentaz Gliseril-3-fosfat asiltransferaz	Lipoprotein lipaz HDL reseptör

Sterol bağlayıcı proteinler transkripsiyon faktörlerinin temel sarmal-heliks-sarmal lösin fermuar (basic-helix-loop-helix leucine zipper) sınıfına aittirler. Endoplazmik retikulumun membranına SREBP klivaj aktive edici protein (SCAP) aracılığı ile bağlanır, 125 kDa öncüller olarak okunurlar. SREBP'in memelilerde belirlenmiş üç izoformu vardır, SREBP1a, SREBP1c ve SREBP2 (30). SREBP1a ve SREBP1c farklı eklemelerle oluşturulur ve dokularda ekspresyon düzeyleri farklılık göstermektedir (31). SREBP1a ve SREBP1c SREBF1 geni tarafından kodlanırken SREBP2 ise SREBF2 geni tarafından kodlanır (32). Hedef genlerinin çakışmasına rağmen SREBP1 asıl olarak yağ asiti, fosfolipit ve triasilgliserol sentezini regüle ederken, SREBP2 kolesterol sentez genlerini ekspresyonunu kontrol altında tutar (33). Bunlara ek olarak hücre siklusunun ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde de rol alır (34; 35). İntrasellüler sterol konsantrasyonu SREBP aktivitesini negatif feedback etkisiyle sıkıca kontrol eder (20).

Yağ asiti sentezinde yer alan genlerin transkripsiyonu SREBP-1 transkripsiyon faktörü tarafından düzenlenir. SREBP-1, yalnızca asetil-CoA' yı yağ asitlerine dönüştürmek için gereken enzimleri değil, aynı zamanda asetat ve glutamini asetil-CoA' ya dönüştürmek için gereken yolları ve pentoz fosfat yolu enzimlerini de düzenler. Bu nedenle bu transkripsiyon faktörü, yağ asidi sentezini katalize eden veya kolaylaştıran proteinleri kodlayan genleri düzenler (36).

Kanser gelişiminde büyük önem taşıyan memeli rapamisin hedef kompleksi (mTORC1), insülin tarafından aktive edilir ve transkripsi-

yon faktörü SREBP-1' i aktive ederek *de novo* lipogenezini teşvik eder. mTORC1, SREBP-1 ekspresyonunu, işlenmesini ve nükleer birikimini indükleyerek SREBP-1 aktivitesini arttırır (37).

Proliferatif fazda artmış SREBF1 ekspresyonu ve aktivasyonunun gözlemlenmesi, endometriyumdaki proliferatif hücrelerin *de novo* lipogenez ihtiyaç duyduğu görüşü ile tutarlıdır. Ayrıca SREBF1 proteini, menopoz sonrası endometriyumun çoğunda ve endometrial fazlardan bağımsız olarak stromal hücrelerde tespit edilememiştir(38).

Metabolik yeniden programlama, kanserin ayırt edici özelliğidir. Onkojenik büyüme sinyali, hızla çoğalan tümör hücrelerinin biyoenerjetik ve biyosentetik taleplerini karşılamak için glikoz, glutamin ve lipit metabolizmasını düzenler. Ortaya çıkan kanıtlar, lipit metabolizmasını kontrol eden SREBP-1'in onkojenik sinyal ve tümör metabolizması arasında kritik bir bağlantı olduğunu göstermektedir (39).

Endometrial kanserlerin tümör oluşumu için SREBP1 gereklidir. Endometrial kanser dokusuna benzer şekilde atipik hiperplastik dokularda yüksek bir SREBP1 ekspresyonu görülür. Proliferatif, hiperplastik ve kanserli dokularda yüksek SREBP1 ekspresyonunun gözlemlenmesi, kanserlerde de novo lipit sentezinin arttığını düşündürür (40).

SREBP-1 sterollerle kontrol edilir bunun yanı sıra kanserde PI3K/Akt onkogenik sinyal yolağı tarafından da stabilize ve aktive edildiği gösterilmiştir (20; 41). Bu regülasyon iki yol ile açıklanabilir. Birinci yol, aktive olan Akt SREBP-1 nükleer formunu stabilize edebilir ve hedef gen ekspresyonunun yükselmesini sağlar. Diğer yol ise Lipin 1'i düzenleyen mTORC1 ile SREBP-1'in nükleer lokalizasyonunu ve transkripsiyonel aktivitesini kontrol altında tutmak için PI3K/Akt sinyalizasyonudur (20).

SREBF1 ve SREBF2 ekspresyonunun inhibe edilmesi, endoplazmik retikulum stresi, reaktif oksijen türlerinin birikimini ve apoptozu indükler. SREBF1 ekspresyonunun azalması, hücre büyümesini, migrasyon ve invazyonunu inhibe eder (42).

Epidemiyolojik çalışmalar, menopoz durumundan bağımsız olarak, obez kadınların normal kilolu kadınlarla karşılaştırıldığında endometrial kanser gelişme riskinin 2-4 kat daha fazla olduğunu göstermektedir. (43; 44). Endometrial kanser için obezitenin ana risk faktörlerinden biri olarak tanımladığını belirtmek önemlidir. Obezitenin özellikle gelişen ülkelerde hızla artması bununla birlikte endometrial kanserin de ciddi bir sağlık sorunu olacağı beklenmektedir. Ayrıca kanser hücrelerindeki yüksek enerji talebini karşılamak için lipogenez ve lipoliz süreçlerinin birbirleriyle dinamik olarak etkileşim içerisinde olması gerekmektedir. Regülasyonu sağlayan SREBP1 ekspresyonu endometrial kanserde önemli ölçüde artar,

fonksiyonel olarak aktive edilir ve SREBP1 endometrial kanser ilerlemesinde önemli rol oynar. Bu nedenle endometrial kanser araştırma stratejilerinde SREBP-1'in hedef alınması ilerleyen dönemlerde geliştirilecek tedavi yöntemleri için önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Morice, P., Leary, A., Creutzberg, C., Abu-Rustum, N., & Darai, E. (2016). Endometrial cancer. *The Lancet, 387*(10023), 1094-1108.
2. Hüsing, A., Dossus, L., Ferrari, P., Tjønneland, A., Hansen, L., Fagherazzi, G., . . . Boeing, H. (2016). An epidemiological model for prediction of endometrial cancer risk in Europe. *European journal of epidemiology, 31*(1), 51-60.
3. Burke, W. M., Orr, J., Leitao, M., Salom, E., Gehrig, P., Olawaiye, A. B., Shahin, F. A. (2014). Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecologic oncology, 134*(2), 393-402.
4. Engelsen, I. B., Akslen, L. A., & Salvesen, H. B. (2009). Biologic markers in endometrial cancer treatment. *Apmis, 117*(10), 693-707.
5. Burke M. W. , O. J., Leitao M.,, & Salom E. (2014). Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecologic oncology, 134* (2014), 385–392.
6. Kaban A, T. S. (2016). Survival Results Of Patients With High-Grade And Advanced-Stage Endometrial Cancer. *TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ, 4*, 139-144.
7. Kaaks, R., Lukanova, A., & Kurzer, M. S. (2002). Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 11*(12), 1531-1543.
8. Soliman, P. T., Oh, J. C., Schmeler, K. M., Sun, C. C., Slomovitz, B. M., Gershenson, D. M., Lu, K. H. (2005). Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstetrics & Gynecology, 105*(3), 575-580.
9. Pike, M. C., Peters, R. K., Cozen, W., Probst-Hensch, N. M., Wan, P. C., Mack, T. M., & Felix, J. C. (1997). Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *Journal of the National Cancer Institute, 89*(15), 1110-1116.
10. Fisher, B., Costantino, J. P., Redmond, C. K., Fisher, E. R., Wickerham, D. L., Cronin, W. M., & contributors, N. (1994). Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 86*(7), 527-537.
11. Şık, B. A., Yarşılıkal, F., Kumbasar, S., Erdem, B., Çopur, H., & Aba,

Y. A. (2016). Retrospective analysis of cases with Endometrial Cancer. *Journal of Human Sciences, 13*(3), 5492-5499.
12. Bokhman, J. V. (1983). Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology, 15*(1), 10-17.
13. Murali, R., Soslow, R. A., & Weigelt, B. (2014). Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet Oncology, 15*(7), e268-e278.
14. T. Deavers, M., & M. Coffey, D. (2017). Classification of Endometrial Carcinoma. In D. M. Deavers M. T., C. (Ed.), *Precision Molecular Pathology of Uterine Cancer*: Springer International Publishing.
15. Lobo, F. D., & Thomas, E. (2016). Type II endometrial cancers: A case series. *J Midlife Health, 7*(2), 69-72. doi:10.4103/0976-7800.185335
16. ÖZAKINCI, H. (2015). *Endometriyal Karsinogenezde Östrojen Reseptör Alt Tiplerinin (Alfa, Beta, Gpr30) Araştırılması.* (Tıpta Uzmanlık Tezi), Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
17. Ayhan, S. (2009). *Endometium kanserli hastalarda operasyon öncesi değerlendirmede PET-BT nin yeri.* (Uzmanlık Tezi), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir.
18. Beddy, P., O'Neill, A. C., Yamamoto, A. K., Addley, H. C., Reinhold, C., & Sala, E. J. R. (2011). FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. *Radiographics, 32*(1), 241-254.
19. Benedet, J., Bender, H., Jones III, H., Ngan, H., & Pecorelli, S. J. I. J. G. O. (2000). FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *International Journal of Gynecology & Obstetrics, 70*(2), 209-262.
20. Guo, D., Hlavin Bell, E., Mischel, P., & Chakravarti, A. (2014). Targeting SREBP-1-driven lipid metabolism to treat cancer. *Current pharmaceutical design, 20*(15), 2619-2626.
21. Reece, C. (2008). *Biyoloji* (6th Edition ed.). ANKARA: Palme Yayıncılık.
22. R, M. (2015). *Harper'ın Biyokimyası* (29th ed. ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
23. Kuhajda, F. P. (2000). Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology. *Nutrition, 16*(3), 202-208.
24. Baenke, F., Peck, B., Miess, H., & Schulze, A. (2013). Hooked on fat: the role of lipid synthesis in cancer metabolism and tumour development. *Dis Model Mech, 6*(6), 1353-1363. doi:10.1242/dmm.011338
25. Liu, H., Liu, J.-Y., Wu, X., & Zhang, J.-T. (2010). Biochemistry, molecular biology, and pharmacology of fatty acid synthase, an emerging therapeutic target and diagnosis/prognosis marker. *International journal of biochemistry and molecular biology, 1*(1), 69.

26. Nelson D, C. M. M. (2005). *Lehninger Biyokimyanın İlkeleri* (K. N. Ed. 3rd ed.). Ankara: Palme Yayıncılık.
27. Braig, S. (2018). Chemical genetics in tumor lipogenesis. *Biotechnology advances*.
28. Bengoechea-Alonso, M. T., & Ericsson, J. (2007). SREBP in signal transduction: cholesterol metabolism and beyond. *Current opinion in cell biology, 19*(2), 215-222.
29. Bengoechea-Alonso, M. T., & Ericsson, J. (2007). SREBP in signal transduction: cholesterol metabolism and beyond. *Curr Opin Cell Biol, 19*(2), 215-222. doi:10.1016/j.ceb.2007.02.004
30. Brown, M. S., & Goldstein, J. L. (1997). The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *cell, 89*(3), 331-340.
31. Shimomura, I., Shimano, H., Horton, J. D., Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (1997). Differential expression of exons 1a and 1c in mRNAs for sterol regulatory element binding protein-1 in human and mouse organs and cultured cells. *The Journal of clinical investigation, 99*(5), 838-845.
32. Li, W., Tai, Y., Zhou, J., Gu, W., Bai, Z., Zhou, T., . . . Ji, J.-Y. (2012). Repression of endometrial tumor growth by targeting SREBP1 and lipogenesis. *Cell cycle, 11*(12), 2348-2358.
33. Horton, J. (2002). Sterol regulatory element-binding proteins: transcriptional activators of lipid synthesis. *Biochemical Society Transactions, 30 (6)* 1091-1095.
34. Nakakuki, M., Shimano, H., Inoue, N., Tamura, M., Matsuzaka, T., Nakagawa, Y., . . . Yamada, N. (2007). A transcription factor of lipid synthesis, sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1a causes G1 cell-cycle arrest after accumulation of cyclin-dependent kinase (cdk) inhibitors. *The FEBS journal, 274*(17), 4440-4452.
35. Motallebipour, M., Enroth, S., Punga, T., Ameur, A., Koch, C., Dunham, I., . . . Wadelius, C. (2009). Novel genes in cell cycle control and lipid metabolism with dynamically regulated binding sites for sterol regulatory element-binding protein 1 and RNA polymerase II in HepG2 cells detected by chromatin immunoprecipitation with microarray detection. *The FEBS journal, 276*(7), 1878-1890.
36. DeBerardinis, R. J., & Chandel, N. S. J. S. a. (2016). Fundamentals of cancer metabolism. *Sci. Adv., 2*(5), 2-18.
37. Bakan, I., & Laplante, M. J. C. o. i. l. (2012). Connecting mTORC1 signaling to SREBP-1 activation. *23*(3), 226-234.
38. Li, W., Tai, Y., Zhou, J., Gu, W., Bai, Z., Zhou, T., . . . Wang, C. (2012). Repression of endometrial tumor growth by targeting SREBP1 and lipogenesis. *Cell cycle, 11*(12), 2348-2358. doi:10.4161/cc.20811
39. Eberlé, D., Hegarty, B., Bossard, P., Ferré, P., & Foufelle, F. J. B.

(2004). SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie, 86*(11), 839-848.

40. Li, W., Tai, Y., Zhou, J., Gu, W., Bai, Z., Zhou, T., . . . Ji, J.-Y. J. C. c. (2012). Repression of endometrial tumor growth by targeting SREBP1 and lipogenesis. *11*(12), 2348-2358.
41. Porstmann, T., Griffiths, B., Chung, Y.-L., Delpuech, O., Griffiths, J. R., Downward, J., & Schulze, A. (2005). PKB/Akt induces transcription of enzymes involved in cholesterol and fatty acid biosynthesis via activation of SREBP. *Oncogene, 24*(43), 6465.
42. Nie, L.-Y., Lu, Q.-T., Li, W.-H., Yang, N., Dongol, S., Zhang, X., & Jiang, J. J. O. r. (2013). Sterol regulatory element-binding protein 1 is required for ovarian tumor growth. *30*(3), 1346-1354.
43. Bratos, K., Roszak, A., Cikowska-Woźniak, E., & Niecewicz, P. J. G. p. (2002). Analysis of epidemiologic risk factors for endometrial cancer. *Europe PMC, 73*(11), 945-950.
44. Goodman, M. T., Hankin, J. H., Wilkens, L. R., Lyu, L.-C., McDuffie, K., Liu, L. Q., & Kolonel, L. N. J. C. r. (1997). Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer research, 57*(22), 5077-5085.

Bölüm 15

FLAVONOİDLER VE DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANIM ALANLARI

Esra KIZILCI[1], Eda Nur KARAÇOR[2]

1 Dr. Öğretim Üyesi, Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, esra_ayhan85@hotmail.com
2 Araştırma Görevlisi, Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

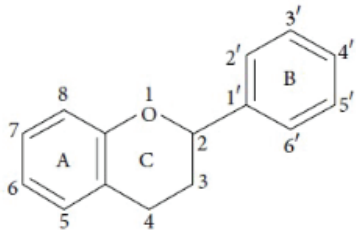
GİRİŞ

Yiyeceklerin hazırlanması ve tüketimi esnasında ortaya çıkan major değişikliklerden birisi oksidasyondur. Antioksidanlar, lipidlerin oksidatif bozulmasını önleyerek gıdaların kalitesini korurlar. Reaktif oksijen türleri ve antioksidan savunma sistemlerinin dengesizliği, biyolojik olarak ilgili makromoleküllerde kimyasal değişikliklere sebep olabilir. Bu dengesizlik, pek çok hastalığın başlangıç ve gelişimi için uygun patobiyokimyasal mekanizmayı sağlar. Fenolik bileşikler ve onların bazı türleri otooksidasyonun önlenmesinde çok etkilidirler. Bazı bitki fenolikleri son zamanlarda antioksidan olarak kabul edilmekte ve ticari olarak üretilmektedir. Flavonoidler bu antiosidanlar arasında önemli bir yere sahiptir (1). "Flavonoid" terimi ilk olarak 1952' de Geismann ve Hinreiner tarafından yapısı 2-fenilkroman heterosiklik sistemle (flavan) ilişkili olan bileşiklerin sınıflandırılmasında kullanılmıştır (2).

Flavonoidler, insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan ve bitkilerde bulunan düşük molekül ağırlıklı doğal bileşiklerdir (3, 4). Flavanoidlerle ilgili ilk çalışmalar, 1936' da Szent-Georgye ve ark. tarafından yapılmıştır. İskorbüt hastası kobayları biber ve turunçgil kabuklarından elde ettikleri preparatlarla tedavi etmiş ve iyileştiklerini tespit etmişlerdir (5).

Flavanoidler ilk önce vitamin P olarak adlandırılmıştır. Vitamin olarak adlandırılmalarının sebebi kılcal damarlarda geçirgenliği artırmalarıdır (6). Flavonoidler vitaminlere birçok açıdan benzemektedir. Flavonoidler de vitaminler gibi besleyici bir özelliği bulunmayan bileşiklerdir (7). Fakat günümüzde flavonoidlerin vitaminlere benzese de aynı yapıda olmadığı bilinmektedir. Amerikan Biyokimya Birliği ve Amerikan Beslenme Enstitüsü 1950 yılında bu bileşikler için kullanılan vitamin P terimini vitamin aktivitesi sergilemediğinden dolayı kaldırmıştır. Günümüzde flavonoidler olarak bilinmekle birlikte, doğal biyolojik aktivite sergilediğinden bioflavanoidler olarak da adlandırılırlar (8).

Turunçgillerden izole edilen flavanoidler, fenolik yapılarıyla doğal bileşenler içeren bir gruptur. Flavonoid iskeleti heterosiklik (C) halka ile bir zincirle bağlanmış iki fenolik halka içeren 15 karbon iskeletine bağlıdır (Şekil 1). Flavonoidlerin karakteristik özelliklerini bu heterosiklik halka belirler (9).



Şekil 1: Flavonoid iskeleti

Flavonoidler, bitkilerde sekonder metabolit olarak bitki yaşamıyla ilgili birçok işlevden sorumludur. İnsan diyetinde şu ana kadar 5000'den fazla flavonoid tanımlanmıştır (10). Flavonoidler çeşitli sınıflandırmaları olmasına rağmen genel olarak 6 temel sınıfta incelenirler. Bunlar;

1. Flavonlar (apigenin),

2. Flavononlar (eriodictyol, hespeterin and narengenin),

3. Flavonoller (quercetin, kaempferol, myricetin ve isohamnetin),

4. İsoflavonoidler (genistein daidzein),

5. Antosiyaninler (cynanidin, delphinidin, malvidin, pelargonidin, petunidin, peonidin)

6. Flavanoller (epikateşin, proantosiyanidin)'dir (11).

Flavonoidler, biyolojik etkilerini belirlemede önemli olan bazı ortak yapısal özellikleri ve fizikokimyasal özellikleri paylaşırlar. Örneğin, bitkilerdeki antosiyaninler, pigment olarak renk verirler ve hayvanlar tarafından tozlanma, gübreleme ve tohum dağılımı sağlarlar (12).

FLAVONOİDLERİN GIDALARDA VARLIĞI

Pek çok gıda kaynağı flavonoid içermektedir. Temel kaynakları, meyveler (narenciye meyveleri, kuşburnu, kayısı, vişne, üzümler, elma, kuşüzümü, yaban mersini), sebzeler (soğan, yeşil biber, brokoli, domates, ıspanak), içecekler (kırmızı şarap, kahve, çay), kahve çekirdeği, soya ürünleri ve baharatlardır (13).

Bu kaynaklar flavanoidlerin alt sınıflarıyla birlikte Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Flavonoidlerin sınıflandırılması, çeşidi ve gıda kaynağı (14, 25)

SINIF	**FLAVONOİD**	**GIDA KAYNAĞI**
Flavanol	Kateşin,Epikateşin, Epigallokateşin	Meyve çeşitleri, Çay, Çikolata
Flavon	Chrysin, Apigenin, Rutin, Luteolin, Luteolin Glükozit	Meyve çeşitleri, Kırmızı şarap, Karabuğday, Domates, Kırmızı biber
Flavonol	Kaempferol, Quercetin, Myricetin, Tamarixetin	Soğan, Kırmızı şarap, Zeytinyağı, Dutsu meyveler, Greyfurt
Flavonon	Naringin, Narinegenin, Taxifolin, Heseridin	Turunçgiller, Limon

Isoflavon	Genistin, Daidzin	Soya Fasülyesi
Antosiyanidin	Apigenidin, Cyanidin	Kiraz, Çilek, Dutsu meyveler

Flavanoidler; gıdalarda genellikle renk, tat, yağ oksidasyonunun engellenmesi, vitamin ve enzimlerin korunmasından sorumludur (15).

Gıdalardaki flavanoid miktarı, gıdanın işleme şekline göre farklılık göstermektedir. İşlenmiş meyve ve sebze öncelikle kabuk, sap, çekirdek gibi kısımlarından ayrılmaktadır. Ancak özellikle çekirdek ve kabuk kısmının uzaklaştırılması ile meyve sebzelerdeki antioksidan kaynaklarında önemli kayıplar meydana gelmektedir (16). Skrede ve ark. (2000) 'nın yaptığı çalışmada yaban mersinindeki antosiyaninlerin yaklaşık olarak %20' sinin meyve suyu hazırlama işleminden sonra presden çıkan posada bulunduğu görülmüştür. Dolayısıyla gıdanın üretim aşamalarında son üründe besin kayıplarını azaltmak için işleme özelliklerine dikkat edilmelidir (17).

FLAVANOİDLERİN GÜNLÜK DİYETLERDE ALIMI

Sampson ve ark. 2000 yılında yaptıkları çalışmalarında ABD' deki günlük flavonol ve flavon alım miktarını, kadınlar ve erkekler için sırasıyla 20 ve 22 mg/gün olarak belirlemişlerdir (18). Hertog ve ark. (1993) tarafından yapılan çalışmada Hollanda' daki flavonol ve flavon alımının 23 mg/gün olduğu belirtilmiştir (19). Bir diğer çalışmada, Finlandiya için belirlenen flavanon alım miktarının 36,6 mg/gün (28,3 mg/gün hesperetin ve 8,3 mg/gün naringenin) olduğu belirtilmiştir (20).

Flavanoidlerin alım miktarının kişisel beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak önemli derecede farklılık gösterebileceği vurgulanmıştır (20). Örneğin, bir porsiyon elmada toplam fenolik madde miktarı 400 mg armut ve üzümde 300 mg'dır. Yaban mersini ve kirazda 200- 400 mg; siyah çay, kahve, kırmızı şarap, beyaz şarap ve biranın 200 ml'sinde polifenol içeriği ise, sırasıyla 150-250 mg, 150-180 mg, 200-500 mg, 40-60 mg ve 50- 100 mg olarak tahmin edilmektedir. Bitter çikolatanın 40 g porsiyonundaki toplam fenol içeriği ise 340 mg olarak belirlenmiştir. Bu gıdaların bir porsiyonu için belirlenen toplam fenolik madde içeriği dikkate alındığında, meyve ve sebzelerden, dengeli bir diyet için tavsiye edilen şekilde günlük 9 porsiyon tüketilmesi beklenmektedir. Bunun yanında normal miktarlarda çay, kahve, şarap, bira veya çikolata tüketimi ile fenolik maddelerin günlük alım miktarının 1000 mg ve üzerinde olması öngörülmektedir (21).

FLAVANOİDLERİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Flavonoidler; antioksidan, antimutajenik, antiproliferatif, antitümör, antiviral ve antienflamatuar gibi özellikleriyle dikkat çekmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser riskini

düşürmesi yönüyle flavonoid bileşiklerinin önemini göstermiştir (22 ,23).

Flavonoidler serbest radikallerle reaksiyona girerek onları etkisiz hale getirirler. Flavonoidlerin bakır iyonlarıyla kompleks oluşturma kabiliyeti sayesinde de antioksidan etkisi vardır. Metal iyon şelasyonu katalitik olarak inaktivasyon sağlar (24).

Flavonoidler lipofilik antioksidanlardır fakat yine lipofilik bir antioksidan olan alfa-tokoferole (Vitamin E) göre daha hidrofiliktirler. Flavonoidler sulu peroksil radikallerini kolayca yakalayarak lipit peroksil radikallerine α-tokoferolden daha hızlı şekilde etki etmektedir. Flavonoid alımı bu şekilde α-tokoferol tüketimini engellemektedir. Özetle membran içindeki serbest radikaller bu antioksidanlar tarafından temizlenmektedir. Flavonoidlerin ve E vitamininin serbest radikaller üzerindeki etkilerinin sinerjik olduğu bildirilmiştir (25).

Craig (1999) tarafından yapılan bir çalışmada çayda bulunan flavonollerin C vitamininden 20 kez daha fazla antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir (26).

Flavanoidlerin antitümör (22), vazodilatasyon (27), antiallerjik (5) etki mekanizmaları olduğu ve hücresel immünitenin sitümülasyonunu sağladığı (5) bilinmektedir. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar flavanoidlerin tüm bu özelliklerinin yanında antidiyabetik ve obeziteye karşı etkilerini de ortaya koymaktadır (28,29).

Flavonoidlerin eksikliğinde, kanser, yaşlanma, ateroskleroz, iskemik yaralanma, inflamasyon ve nörodejenaratif hastalıklar (Parkinson, Alzheimer) ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (5).

ANTOSİYANİNLER

Flavonoid bileşikler arasında yer alan antosiyaninler meyve sebzelerin yanı sıra çiçeklerde de bulunur ve suda çözünen doğal pigmentler arasında en önemli grup olarak kategorize edilirler. Bunlar meyve sebzelere mavi, kırmızı, mor rengi veren pigmentlerdir. Bu doğal pigmentlere antioksidan, antikanser, antidiabetik ve iltihap önleyici gibi sağlığa yararlı özellikleri ve aynı zamanda çekici renkleri nedeniyle gıda sanayinde ve alternatif tıpta büyük ilgi gösterilmektedir (30-35). Antosiyanin çeşitlerinde, siyanidin türevleri en dominant bileşendir. Siyanidinin ardından delphinidin, peonidin, pelargonidin, petunidin ve malvidin türevleri onu izlemektedir (36). Meyve, sebze ve çiçeklerdeki mor renkten siyanidin, mavi ve kırmızı renklerden delphinidin ve pelargonidin sorumludurlar (37,38). Antosiyaninler, düşük yoğunluktaki lipoprotein (LDL) konsantrasyonunu önler (39). Ayrıca kemoprotektif, antiiNflamatuar ve üriner enfeksiyonları önleyici etkilerinin de olabileceği bildirilmektedir (40).

PROANTOSİYANİDİNLER

Proantosiyanidinler doğal yollarla meydana gelen bitki metabolitidir. Meyveler, sebzeler, fındık, tohum, çiçek ve ağaç kabuğunda sıkça görülürler. Proantosiyanidinler, antioksidan aktivitelerinden dolayı beslenme ve sağlık bakımından önemli rol oynar. Proantosiyanidinler iltihap oluşumunu, astım hipertansiyon ve kanseri önleme, antimikrobiyal, antialerjik olma ayrıca kalbi koruyucu etki gösterme gibi bir dizi biyolojik faaliyet ile ilişkilidir. İnsan sağlığı üzerindeki proantosiyanidinin yararlı etkileri güçlü serbest radikal temizleyicisi olmalarından ve antioksidan aktivitelerinden kaynaklanmaktadır (41-45).

Proantosiyanidinler (PA), çürük lezyonları kontrol etmeyi veya tedavi etmeyi amaçlayan son çalışmaların hedefi olan maddelerdir.

DİŞ HEKİMLİĞİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Diş çürüğü, birçok faktörün etkili olduğu, oldukça yaygın bir hastalıktır (46) ve oral ortamdaki demineralizasyon ve remineralizasyon dinamiğinin bozulması sonucu oluşan mineral kaybından kaynaklanır (47).

Diş dokusunun demineralizasyonu özellikle karbonhidratların bakteriler tarafından fermente edilmesi ile üretilen laktik asitten kaynaklanır. Genellikle sakkaroz içerikli besinler çürükte etken olarak görülmektedir. Asit maruziyeti kısa süreli ise, tükürük doğal olarak pH' ı arttırır, böylece mineral kaybı remineralizasyon ile onarılabilir. Bununla birlikte, asitlere sürekli maruz kalmak demineralizasyonu onarmak için remineralizasyon oranının yetersiz kalmasına ve çürük gelişimine neden olur (48). Bu nedenle diş yüzeyine koruma amaçlı uygulanacak ajanların demineralizasyon ve remineralizasyon dinamik dengesinin korunmasında önemli bir etkisi vardır (49).

Yeni koruyucu önlemlerin ortaya çıkmasına rağmen, florür hala en belirgin koruyucu ajanlardan kabul edilmektedir. Çünkü hem kimyasal nitelikleri hem de fizyolojik özellikleri sayesinde diş hekimliği için büyük önemi vardır. Avantajlarına rağmen fazla florür akut veya kronik toksisiteye sebep olabilir. Kronik toksisite mineralize dokuları (kemikler ve diş minesini) etkileyerek diş florozuna neden olabilir (50).

Flor uygulamalarında toksisite görülme riski nedeniyle, son yıllarda, gıda bileşenlerinin tanımlanması ile ilgili araştırma ve eğitime büyük önem verilmiştir. Doğal olarak meyvelerde, sebzelerde, kuruyemişlerde, tohumlarda, çiçeklerde ve kabuklarda yaygın olarak bulunan antimikrobiyal bileşiklerin, diş plağı ve diş hastalıklarını kontrol etmek için yaygın olarak kullanılan kimyasal türlere alternatif olarak hizmet edebileceği düşünülmektedir (51). Klinik ve diyet takviyeleri gibi çeşitli uygulamalar-

da kullanımı onaylanan bu gıda bileşenleri, doğal antioksidan ve serbest radikal temizleyicileri olarak kullanılmaktadırlar (52).

Bazı meyvelerde bulunan proantosiyanodinler, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasarı önlemekte, glikosiltransferazları ve Streptococcus mutans' ların (S. mutans) olası asit üretimini azaltmaktadır (53).

Flavonoidler ve Dental Biofilm ile İlgili Çalışmalar

Diş yüzeyindeki biyofilm oluşumu bir proantisyanodin olan üzüm çekirdeği ekstresinin (GSE) bakteri çoğalması için gerekli karbonhidrat substratlarına bağlanmasıyla durdurulabilir (54).

Tomiyama ve ark. (2016) yaptıkları çalışmada, Japonya' da içeceklerin içerdiği yoğunlaştırılmış taninin (PS-M) polimikrobiyal biyofilmlere karşı antibakteriyel etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Bu çalışma doğal bir madde olan tanninin antibakteriyel etkilerinin klorheksidininkilerle karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. PS-M' nin, ağız boşluğunu temiz tutabileceğini ve diş çürüklerini ve diş plağı ile ilgili periodontal hastalıkları önleyebileceğini söylemişlerdir (55).

Martins ve ark. (2018) yaptıkları bir çalışmada %3 konsantrasyonda hazırladıkları kırmızı propolis çözeltisinin S. mutans kolonizasyonunu, ekstrasellüler polisakaritlerin konsantrasyonunu ve demineralizasyonunu azalttığını gözlemlemişlerdir (56).

Yue ve ark. (2018) 100 ve 200 µg/ml naringenin çözeltilerinin S. mutans' ın adezyonunu ve biofilm formasyonunu durduğunu gözlemlemişlerdir (57).

Philip ve ark. (2019) kızılcık ekstratlarının erken çocukluk çağı çürüklerinin patogenezinde yer alan S. mutans ve Candida albicans' ın kariyojenik virulansını inhibe ettiğini bulmuşlardır. (58).

Asgharpour ve ark. (2019) bir propolis ekstratı olan olan quersetinin sinerjik etkisinin; karyojenik bakterilerin ve oral biyofilm oluşumunun ve kanser hücresi proliferasyonun inhibisyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Tamamlayıcı tıpta umut verici bir rol oynayabileceğini söylemişlerdir ve gıda katkı maddesi olarak kullanılmasını önermektedirler (59).

Fiallos ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada % 6,5 GSE' nin Enterococcus Feacalis biofilmi üzerine etkisini klorheksidin, NaOCl ve serum fizyolojik ile karşılaştırarak lazer tarama mikroskobu ile incelemişler ve GSE' nin klorheksidin ve serum ile karşılaştırıldığında inhibisyon etkisinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Fakat en yüksek inhibisyonu NaOCl göstermiştir (60).

Flavonoidler ve Demineralizasyon-Remineralizasyon ile İlgili Çalışmalar

Üzüm çekirdeği ekstresinin proteinlere bağlanma eğilimi, iki yöntemle dental remineralizasyonu destekleyebilir:

1) GSE, demineralizasyondan sonra dentin yüzeyinin bozulmasından sorumlu olan kollajenazlara ve diğer enzimlere bağlanabilir (61).

2) GSE, kollajen bakımından zengin dentin yüzeylerinin çapraz bağlanmasını destekleyerek remineralizasyonu destekleyebilir (62).

Islam ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada, bir narenciye flavonoidi olan hesperidinin dentin demineralizasyonu ve kollajen korunması üzerindeki etkilerini araştırmak ve klorheksidin ve üzüm çekirdeği ekstresi ile karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Hesperidin ve GSEgruplarında kolajen matrisi korunmuş ve demineralizasyon azalmıştır. Hesperidin grubu lezyon derinliği ve mineral kaybında en düşük değeri göstermiştir. Bu da hesperidinin florür içermeyen koşullar altında bile demineralizasyonu inhibe ettiğini ve muhtemelen remineralizasyonu arttırdığını göstermiştir (63).

Tang ve ark. (2013) proantosiyanidin bakımından zengin GSE kullanarak demineralize dentin biyomodifikasyonunun remineralizasyon potansiyelini araştırmışlardır %15' lik bir konsantrasyonda GSE' nin demineralize dentin yüzeyindeki remineralizasyonu destekleğini ve bu etkisinin yüksek polifenolik içeriğinden dolayı gözlendiğini bildirmişlerdir (64).

Zhao ve ark. (2014) doza bağlı GSE' nin, S. mutans' ın büyümesini baskılama yeteneği ve biyofilm oluşumundan dolayı in vitro mine çürüğü oluşumunu inhibe ettiğini bulmuşlardır. Üzüm çekirdeği ekstresinin, çürüklerin önlenmesi için yeni bir virülans hedefli doğal antimikrobiyal ajan olabiliceğini öne sürmüşlerdir (65).

Cardoso ve ark. (2016) yaptıkları çalışmada, bir propolis etanolik ekstraktının (EEP) S. mutans dental biyofilmine karşı anti-demineralizasyon ve antibakteriyel etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre EEP, S. mutans biyofilmine karşı güçlü bir antibakteriyel olsa da demineralizasyon üzerinde herhangi bir inhibitör etki göstermemiştir (66).

Nandakumar ve Nasim'ın (2018) demineralizasyona karşı mine yüzeyinin korunmasında kalay florüre göre GSE ve kızılcık ekstresi (CE)'nin koruyucu etkisi daha düşük bulmuşlardır. CE'ye kıyasla GSE daha iyi remineralize edici etki gösterse de iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (67).

Epasinghe ve ark. (2016) %6,5 naringin, %6,5 quercetin ve 1000 ppm florün yapay kök çürükleri üzerindeki remineralizasyon etkisini incelemişlerdir. Florür ve flavonoidlerle tedavi edilen yapay çürük lezyonları,

kontrol grubu deiyonize suya göre anlamlı olarak daha fazla sertlik göstermiştir. Flavonoid ile tedavi edilen grupların hem lezyon derinlikleri hem de mineral kaybı kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü, ancak florürle tedavi edilen gruptan anlamlı derecede yüksekti. Flavonoidler arasında lezyon derinliği ve mineral kaybı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (68).

Flavonoidler ve Dentine Bağlanma ile İlgili Çalışmalar

Doğal bir fitokimyasal biyoaktif madde olan proantosiyanidinler, aynı anda dentin proteazlarının aktivitesini inhibe edip kollajen matrisini çapraz bağlayabilir. Bu fenomenlerin her ikisi de adeziv diş hekimliği için gerekli olan kompozit-dentin ara yüzünün biyo-stabilitesinin temelleri için umut vericidir (69).

Autieri ve ark. (2018) Proantosiyanidin tedavisinin, dentin-bonding ara yüzünün bağlanma kuvvetini arttırdığını bildirmişlerdir (70).

Flavonoidler ve Pulpa ile İlgili Çalışmalar

Proantosiyanidinler, hücre dışı matris (ECM) bileşenleri ile yüksek etkileşime sahip olan bitki türevli, çok fonksiyonlu bileşiklerdir. PAC' lerin tip I kollajen için belgelenmiş afinitesi, yapısal özellikleri ve polimerizasyon derecesi ile doğrudan ilişkilidir (71).

Kulakowski ve ark. (2017) proantisiyanodinlerin, dentininin tedavisi sırasında ekspoz olan pulpa hücrelerini uyararak, ekstrasellüler matriks birikimi ve biyomineralizasyon için gerekli olan gen ekspresyonu ve proliferasyonunu artırdığını bildirmişlerdir (72).

Dos Santos ve ark. 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada GSE' nin doğrudan ve transdentinal olarak insan pulpa hücrelerinin üzerindeki potansiyel biyostimülatör etkilerini değerlendirmiş GSE ile tedavinin en yüksek konsantrasyonda ve en uzun sürede bile insan pulpa hücreleri üzerinde doğrudan veya transdentinal sitotoksik etkilere neden olmadığını bildirmişlerdir. GSE bileşenlerinin, doğrudan temasta olduğunda biyostimülatör bir rol oynayabileceğini ve dental pulpa hücrelerini koruyabileceğini söylemişlerdir (73).

Flavonoidler ve Periodontal Hastalıklar ile İlgili Çalışmalar

Polifenoller periodontal hastalığın tedavisinde ve önlenmesinde antimikrobiyal ve immünomodülatör maddeler olarak büyük potansiyele sahiptir (74).

Çalışmalar, flavonoidlerin, patojen ilişkili moleküler proteinlerin proenflamatuar etkilere karşı koyabileceğini göstermiştir. Epitelyal dişeti hücreleri, dişeti fibroblastları ve periodontal ligament fibroblastları dahil

olmak üzere çeşitli periodonsiyum hücreleri ve ayrıca alveolar kemiği koruyan osteoblastlar için flavonoidlerin faydalı etkileri bildirilmiştir. Bulgular flavonoidlerin periodontitisin önlenmesi ve azaltılması için son derece ümit verici klinik ajanlar olduğunu ve bunların ağız gargarası, diş macunu ve gıda ürünleri yoluyla hastalara kolayca verilebileceğini göstermektedir (75).

Yeşil çay (76,77), yaban mersini (78) ve kızılcık özleri (79) ve nar suyu (80) gibi yiyecek ve içeceklerden elde edilen yaygın olarak tüketilen diyet polifenollerinin bakteriyel biyofilmlerin ve inflamasyonun büyümesini inhibe ettiği ve periodontitin klinik sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu polifenoller ayrıca periodontitisin başlamasını ve ilerlemesini azaltmak için çeşitli biyolojik mekanizmaları etkileme potansiyeline sahip anti-enflamatuar ve antioksidan etkiler de gösterir (81).

Tsai ve ark. (2016) dental uygulamalar için narenciye polifenolünü (CP) değerlendirmişler ve oral yara iyileşmesi için CP' li bir ortam geliştirmişlerdir. periodontal hastalıklar için ağız gargarasında ek bir bileşik olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (82).

Aslani ve ark. (2016) periodontitisin tedavisi için konsantre propolis özü içeren mukoadhesif bir jelin formülasyonunu bulmayı amaçlamışlardır. İlacın periodontal cebe kontrollü bir şekilde salınması etkili tedavi ve iyileşmeye, daha yüksek kalıcılığa yardımcı olmuş ve ilaç kullanım sıklığını azaltmıştır. Periodontit tedavisinde propolisin etkili bir işlevi olduğundan klinik değerlendirme için önerilmektedir (83).

Kariu ve ark. (2017) periodontal hastalığa karşı yeni bir terapötik ajan geliştirmek için tıbbi bitkilerden elde edilen doğal ürünleri iş flavonoidlerin Porphyromonas gingivalis' e karşı önleyici bir etkisinin olduğunu göstermiş ve gingipainleri, Porphyromonas gingivalis büyümesini ve biyofilm oluşumunu baskıladıkları için periodontitis tedavisinin gelecekteki gelişimi için yararlı olduğunu bildirmişlerdir (84).

Li ve ark. (2017) proantosiyanidinlerin ve seknidazolün sistemik antibiyotik tedavisinin periodontitis üzerindeki klinik ve mikrobiyolojik etkisini inceledikleri çalışmada periodontitisli erişkinlerde proantosiyanidinlerin diş taşı temizliği ve kök yüzey düzleştirmeyle kombine kullanımının patojenik floranın azaltılmasında etkili olacağını ve belirli bir dereceye kadar önemli ölçüde daha iyi klinik sonuçlar elde edilebileceğini bildirmişlerdir (85).

Wu ve ark. (2018) siyah çaydaki ana polifenol olan Theaflavinlerin (TF' ler), iltihabı ve kemik rezorpsiyonunu azaltma yeteneğine sahip olduğunu belirtmişlerdir. TF' lerin topikal uygulanmasının deneysel periodontitte inflamasyonu ve kemik rezorpsiyonunu azaltabileceğini ve bu ned-

enle, TF' lerin periodontal hastalığın tedavisinde terapötik potansiyelinin olduğunu bildirmişlerdir (86).

Sánchez ve ark. 2019 yılında yaptıkları çalışmada, polifenol bakımından zengin kırmızı şarap ve oenolojik ekstraktların periodontal patojenlerin antimikrobiyal aktivitesini değerlendirmişlerdir. Toplam bakteri sayımlarında ve Agregobacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis ve Fusobacterium nucleatum'un sayımlarında gözlenen antimikrobiyal etki orta düzeyde olmasına rağmen, bu doğal ürünlerin periodontal hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde potansiyel kullanımı hakkında daha fazla araştırmaya gerek olduğunu belirtmişlerdir (87).

Flavonoidler ve Halitozis ile İlgili Çalışmalar

Solobacterium moorei, ağız kokusu ile ilişkili olan gram-pozitif anaerobik bakteriyi üreten uçucu bir sülfit bileşiğidir (88).

Morinve ark. 2015 yılında yeşil çay ekstresinin 500 µg/ml MIC değerleri ile Solobacterium moorei (S. Moorei) ' nin büyümesini inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca yeşil çay ekstresinin S. Moorei' nin oral epitel hücrelerine yapışmasını azalttığı bulunmuştur. Bu çalışmanın yeşil çay polifenollerinin S. Moorei ile ilişkili ağız kokusunun azaltılmasına katkıda bulunabilecek bir dizi özelliğe sahip olduğunu destekleyen kanıtlar getirmiştir (89).

Fransız çam kabuğu özü, Pycnogenol (PYC), çok çeşitli bakteri türlerine karşı antibakteriyel aktivite göstermektedir. Watanabeve ark. 2018 yılında yaptıkları çalışmada PYC sakızının, dil kaplaması birikimini ve tükürükteki hidrojen sülfür üreten bakteri sayısını azaltarak halitozisi azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (90).

Flavonoidler ve İmplantlar ile İlgili Çalışmalar

Birçok diş implantı, zayıf iyileşme ve yumuşak doku entegrasyonu ile birlikte enfeksiyon ve iltihaplanma nedeniyle başarısız olmaktadır. Gomez-Florit ve ark. (2016) yaptıkları çalışmada titanyum yüzeyleri, yumuşak doku entegrasyonunu iyileştirmek ve dental implantların başarısını artırmak amacıyla doğal bir flavonoid olan quercitrin ile implantları kaplamışlar ve S. mutans bağlanması ve biyofilm oluşumunu analiz etmişlerdir. Yapılan çalışmanın sonuçlarına göre quercitrin kaplı yüzeylerin yumuşak doku entegrasyonunu artırabileceği ve dental implantların başarısını artırabileceği düşünülmektedir (69).

SONUÇ

Günümüzde, çeşitli hastalıkların tedavisi için doğal maddeleri kullanma eğilimi vardır. Alternatif tıp, modern tıp pratiğine çok fazla etki ve katkı sağlamıştır.

Flavonoidler tıbbın doğal kaynaklardandıry. Antibakteriyel, antienflamatuar, antioksidan özellikleri olduğu ve bağışıklık sistemini uyardığı bilinmektedir. Diş hekimliği uygulamalarında kolay ulaşılabilen doğal bileşikler olmaları ve toksisite göstermemeleri nedeniyle son yıllarda araştırmalara konu olmuşlardır. Remineralizasyon etkileri, biyofilm oluşumunu engelleyebilmeleri, periodontal hastalıkların oluşumunu önleyip tedavi edebilmeleri sayesinde diş hekimliğinde umut verici bulunmuşlardır. Bu konuda daha fazla çalışma yapılarak rutin kullanma geçirilmesi için çalışılmasının önemli olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKÇA

1. Feredioon S, Janitha PK, Wanasundara PD. Phenolic Antioxidants. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 1992; 32(1):67-103.
2. Esmeelian, B.; Kamrani, Y.Y.; Amoozegar, M.A.; Rahamani, S.; Rahimi, M.; Amanlou, M. Anticariogenic propreties of malvidin-3,5-diglucoside isolated from Alcea longipedicellata against oral bacteria. Int. J. Pharmacol. 2007, 3, 468-474.
3. Felicia, V., Guthrie, N., Chambers, A.F., Carrollb, K.K. (1997). Inhibition of proliferation of estrogen receptorpositive MCF-7 human breast cancer cells by flavonoids in the presence and absence of excess estrogen. Cancer Letters,112:127-133.
4. Sghaiera, M.B., Skandrani, I., Nasra, N., Francac, M.G.D., Chekir-Ghediraa, L., Ghediraa, K. (2011) Flavonoids and sesquiterpenes from Tecurium ramosissimum promote antiproliferation of human cancer cells and enhance antioxidant activity: A structure– activity relationship study. Environmental Toxicology and Pharmacology, AAPS, 32: 336–348.
5. Atınç M, Kalkan I. Flavonoidler ve Sağlık Üzerine Etkileri, Aydın Gastronomy, 2 (1):31-38, 2018.
6. Mobh, Shiro (1938).”ResearchforVitaminP”.The Journal of Biochemistry.
7. Buhler, Miranda (2000) Antioxidant Activities of Flavonoids, Department of Environmenta land Molecular Toxicology Oregon State University.
8. Chichester, C.O., Mrak, E.M., Stewart, G.F. (1981). Advances in Food Research. Volume 27 pp:174-176.
9. Kocabaş N. (2008). Homosisteinin indüklediği oksidatif stres üzerinde quercetinin koruyucu etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya A.B.D. Afyonkarahisar.
10. Bronze, M., Figueira, M., Mecha, E. (2012). Flavonoids and its Contribution to a Healthier Life. Handbook on Flavonoids: Dietary

Sources, Properties and Health Benefits, Nova Biomedical pp. 197-247.
11. Peterson, J., Dwyer, J. (1998). Flavonoids, dietary occurence and biochemical activity. Nutrition Research, 18(12): 1995-2018.
12. Harborne, J.B. (1988). The Flavonoids: Advances in Research since 1980. London: Chapman and Hall.
13. Viskupicova, J., Ondrejovic, M., Sturdik, E. (2008). Bioavailability and metabolism of flavonoids. J. Food Nutr. Res., 47(4): 151– 162.
14. Arts, I.C., Hollman, P.C., Kromhout, D. (1999). Chocolate as a source of tea flavonoids. The Lancet, 354 (9177): 488.
15. Yao, L.H., Jiang, Y.M., Shi J., Tomas- Barberan, F.A., Datta, N., Singanusong R., Chen, S.S. (2004). Flavonoids in food and their health benefits. Plant Foods for Human Nutrition 59: 113–122.
16. Peschel, W., Sanchez-Rabaneda, F., Diekmann, W., Plescher, A., Gartzia, I., Jimenez, D., LamuelaRavento, R., Buxaderas, S., Codina, C., (2006). An industrial approach in the search of natural antioxidants from vegetable and fruit wastes. Food Chemistry, 97: 137-150.
17. Skrede, G., Wrolstad, R.E., Durst, R.W. (2000). Changes in anthocyanins and polyphenolics during juice processing of highbush blueberries (Vaccinium corymbosum L.). Journal of Food Science, 65:357– 364.
18. Sampson, L., Rimm, E., Hollman, P.C., De Vries J.H., Katan, M.B. (2002). Flavonol and flavone intakes in US health professionals. J. Am. Dietetic Ass., 102: 1414-1420.
19. Hertog, M.G.L., Hollman, P.C.H., Katan, M.B., Kromhout, D. (1993). Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in the Netherlands. Nutr Cancer, 20: 21–29.
20. De Pascual-Teresa, S., Sanchez-Moreno, C., Granado, F., Olmedilla, B., De Ancos, B., Cano, M.P. (2007). Short and Mid-term Bioavailability of Flavanones From Oranges in Humans. Curr. Top. Nutraceut. R., 5 (2/3): 129-134.
21. Lotito, S.B., Frei, B. (2006). Consumption of flavonoidrich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: Cause, consequence, or epiphenomenon? Free Radical Biol. Med., 41: 1727-1746.
22. Garcia-Lafuente, A., Guillamon, E., Villares, A., Rostagno, M.A., Martinez J.A. (2009). Flavonoids as antiinflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. Inflamm. Res., 58: 537–552.
23. Wang, L., Lee, I.M., Zhang, S.M., Blumberg, J.B., Buring, J.E., Sesso, H.D. (2009). Dietary intake of selected flavonols, flavones, and flavonoid-rich foods and risk of cancer in middle-aged and older women. Am. J. Clin. Nutr., 89(3): 905–912.
24. (Kahraman , Serteser, Koken, FLAVONOIDS The Medical Journal of

Kocatepe (2002), 3, 01-08.
25. Feredioon, S., Janitha, P.K., Wanasundara, P.D. (1992). Phenolic Antioxidants. Critical Reviews in Food Science and Nutrition; 32(1):67-103.
26. Craig, W.J. (1999). Health-promoting properties of common herbs. Am. J. Clin. Nutr., 70(3 Suppl):491-499.
27. Yang, Y.C., Lu, F.H., Wu, J.S., Wu, C.H., Chang, C.J. (2004). The protective effect of habitual tea consumption on hypertension. Arch. Intern. Med., 164(14):1534-1540.
28. Wu, C.H., Lu, F.H., Chang, C.S., Chang, T.C., Wang, R.H. (2003). Relationship among habitual tea consumption, percent body fat, and body fat distribution. Obes. Res., 11:1088–1095.
29. Jennings, A., MacGregor, A., Spector, T., Cassidy, A. (2017). Higher dietary flavonoid intakes are associated with lower objectively measured body composition in women: evidence from discordant monozygotic twins. Am. J. Clin. Nutr., 105:626–634. Printed in USA.
30. Clifford MN. 2000. Anthocyanins nature, occurrence and dietary burden. Journal of the Science of Food and Agriculture, 80: 1063–1072.
31. Copper-Driver GA. 2001. Contributions of Jeffrey Harborne and co-workers to the study of anthocyanins. Phytochemistry, 56: 229–236.
32. Castañeda-Ovando A, Pacheco-Hernández ML, Páez-Hernández ME, Rodríguez JA, Galán-Vidal CA. 2009. Chemical studies of anthocyanins: A review. Food Chemistry, 113:859–871.
33. Wang H, Cao G, Prior RL. 1997. The oxygen radical absorbing capacity of anthocyanins. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 45: 304–309.
34. Garzón GA, Wrolstad RE. 2009. Major anthocyanins and antioxidant activity of Nasturtium flowers (Tropaeolum majus). Food Chemistry, 114: 44–49.
35. Prior RL, Wu X. 2006. Anthocyanins: Structural characteristics that result in unique metabolic patterns and biological activities. Free Radical Research, 40: 1014–1028.Oomah BD, Mazza G. 1999. Health benefits of phytochemicals from selected Canadian crops. Trends in Food Science and Technology, 10: 193–198.
36. Oomah BD, Mazza G. 1999. Health benefits of phytochemicals from selected Canadian crops. Trends in Food Science and Technology, 10: 193–198.
37. Lee J, Durst RW, Wrolstad RE. 2005. Determination of total monomeric anthocyanin pigment content of fruit juices, beverages, natural colorants, and wines by the pH differential method: Collaborative study. Journal Association of Official Analytical Chemists International,88: 1269–1278.

38. Mazza G, Cacace JE, Kay CD. 2004. Methods of analysis for anthocyanins in plants and biological fluids. Journal Association of Official Analytical Chemists International,87: 129–145.
39. Anonymous 2012b. Antioxidants. http://tuberose.com/Antioxidants.html (Erişim: 10.07.2012)
40. Yılmaz İ. 2010. Antioksidan İçeren Bazı Gıdalar ve Oksidatif Stres. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 17: 143-153.
41. Torras MAC, Faura CA, Schonlau F, Rohdewald P. 2005. Antimicrobial activity of Pycnogenol. Phytotherapy Research, 19: 647–648. 29- Xie Q, Bedran-Russo AK, Wu CD. In vitro remineralization effects of grape seed extract on artificial root caries. J Dent. 2008;36:900-6.
42. Lau BHS, Riesen SK, Truong KP, Lau EW, Rohdewald P, Barreta RA. 2004. Pycnogenol as an adjunct in the management of childhood asthma. Journal of Asthma, 41:825–832.
43. Ray SD, Parikh H, Bagchi D. 2005. Proanthocyanidin exposure to B6C3F1 mice significantly attenuates dimethylnitrosamine-induced liver tumor induction and mortality by differentially modulating programmed and unprogrammed cell deaths. Mutation Research – Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 579: 81–106.
44. Kohama T, Suzuki N, Ohno S, Inoue M. 2004. Analgesic efficacy of French maritime pine bark extract in dysmenorrhea – An open clinical trial. Journal of Reproductive Medicine, 49: 828–832.
45. Cimino F, Sulfaro V, Trombetta D, Saija A, Tomaino A. 2007. Radicalscavenging capacity of several Italian red wines. Food Chemistry, 103: 75–81.
46. Cochrane NJ, Cai F, Huq NL, Burrow MF, Reynolds EC. New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. J Dent Res. 2010;89:1187-97.
47. Delbem AC, Bergamaschi M, Sassaki KT, Cunha RF. Effect offluoridated varnish and silver diamine fluoride solution on enamel demineralization: pH-cycling study. J Appl Oral Sci. 2006;14:88-92.
48. Aspiras M, Stoodley P, Nistico L, Longwell M, de Jager M.Clinical implications of power toothbrushing on fluoride delivery:effects on biofilm plaque metabolism and physiology. Int J Dent.2010;2010:651869.
49. Featherstone JD. Caries prevention and reversal based on the caries balance. Pediatr Dent. 2006;28:128-32.
50. Cardoso CA, Lacerda B, Mangueira DF, Charone S, Olympio KP, Magalhães AC, et al. Mechanisms of action of fluoridated acidic liquid dentifrices against dental caries. Arch Oral Biol. 2014;60:23-8.
51. Wu CD. Grape products and oral health. J Nutr. 2009;139:1818S-23S.
52. Fujii H, Sun B, Nishioka H, Hirose A, Aruoma OI. Evaluation of the

safety and toxicity of the oligomerized polyphenol oligonol. Food Chem Toxicol. 2007;45:378-87.
53. Aldini G, Carini M, Piccoli A, Rossoni G, Facino RM. Procyanidins from grape seeds protect endothelial cells from peroxynitrite damage and enhance endothelium-dependent relaxation in human artery: new evidences for cardio-protection. Life Sci. 2003;73:2883-98.
54. Hiraishi N, Sono R, Sofiqul I,Yiu C, Nakamura H, Otsuki M,Takatsuka T, Tagami J. In vitro evaluation of plant-derived agents to preserve dentin collagen. In vitro evaluation of plant-derived agents to preserve dentin collagen.
55. Tomiyama K, Mukai Y, Saito M, Watanabe K, Kumada H, Nihei T, Hamada N, Teranaka T. Antibacterial Action of a Condensed Tannin Extracted from Astringent Persimmon as a Component of Food Addictive Pancil PS-M on Oral Polymicrobial Biofilms. Biomed Res Int. 2016.
56. Martins ML, Leite KLF, Pacheco-Filho EF, Pereira AFM, Romanos MTV, Maia LC, Fonseca-Gonçalves A, Padilha WWN, Cavalcanti YW. Efficacy of red propolis hydro-alcoholic extract in controlling Streptococcus mutans biofilm build-up and dental enamel demineralization. Arch Oral Biol. 2018.
57. Yue J, Yang H, Liu S, Song F, Guo J, Huang C. Influence of naringenin on the biofilm formation of Streptococcus mutans. J Dent. 2018 Sep;76:24-31.
58. Philip N, Leishman SJ, Bandara H, Walsh LJ. Polyphenol-Rich Cranberry Extracts Modulate Virulence of Streptococcus mutans-Candida albicans Biofilms Implicated in the Pathogenesis of Early Childhood Caries. Pediatr Dent. 2019.15;41(1):56-62.
59. Asgharpour F, Moghadamnia AA, Zabihi E, Kazemi S, Ebrahimzadeh Namvar A, Gholinia H, Motallebnejad M, Nouri HR. Iranian propolis efficiently inhibits growth of oral streptococci and cancer cell lines. BMC Complement Altern Med. 2019 Oct 11;19(1):266.
60. Fiallos NM, Cecchin D, de Lima CO, Hirata R Jr, Silva EJNL, Sassone LM. Antimicrobial effectiveness of grape seed extract against Enterococcus faecalis biofilm: A Confocal Laser Scanning Microscopy analysis. Aust Endod J. 2019.
61. Bedran-Russo et al., 2013; Ky et ve ark., 2016; Nakamura ve ark., 2003; Santos-buelga ve Scalbert, 2000.
62. Asgharpour F, Moghadamnia AA, Zabihi E, Kazemi S, Ebrahimzadeh Namvar A, Gholinia H, Motallebnejad M, Nouri HR. Iranian propolis efficiently inhibits growth of oral streptococci and cancer cell lines. BMC Complement Altern Med. 2019 Oct 11;19(1):266.
63. Islam SM, Hiraishi N, Nassar M, Sono R, Otsuki M, Takatsura T, Yiu C, Tagami J. In vitro effect of hesperidin on root dentin collagen and

de/re-mineralization. Dent Mater J. 2012;31(3):362-7.
64. Tang CF, Fang M, Liu RR, Dou Q, Chai ZG, Xiao YH, Chen JH. The role of grape seed extract in the remineralization of demineralized dentine: micromorphological and physical analyses. Arch Oral Biol. 2013 Dec;58(12):1769-76.
65. Zhao W, Xie Q, Bedran-Russo AK, Pan S, Ling J, Wu CD. The preventive effect of grape seed extract on artificial enamel caries progression in a microbial biofilm-induced caries model. J Dent. 2014 Aug;42(8):1010-8.
66. Cardoso JG, Iorio NL, Rodrigues LF, Couri ML, Farah A, Maia LC, Antonio AG. Influence of a Brazilian wild green propolis on the enamel mineral loss and Streptococcus mutans' count in dental biofilm. Arch Oral Biol. 2016 May;65:77-81.
67. Nandakumar M, Nasim I. Comparative evaluation of grape seed and cranberry extracts in preventing enamel erosion: An optical emission spectrometric analysis. J Conserv Dent. 2018 Sep-Oct;21(5):516-520.
68. Epasinghe DJ, Yiu C, Burrow MF. Effect of flavonoids on remineralization of artificial root caries. Aust Dent J. 2016 Jun;61(2):196-202.
69. van Strijp AJ, Takatsuka T, Sono R, Iijima Y. Inhibition of dentine collagen degradation by hesperidin: an in situ study. Eur J Oral Sci. 2015 Dec;123(6):447-52.
70. Bedran-Russo AK, Pashley DH, Agee K, Drummond JL, Miescke KJ. Changes in stiffness of demineralized dentin following application of collagen crosslinkers. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2008;86:330-4. 8- Castellan CS, Pereira PN, Grande RH, Bedran-Russo AK. Mechanical characterization of proanthocyanidin-dentin matrix interaction. Dent Mater. 2010;26:968-73.
71. Kulakowski D, Leme-Kraus AA, Nam JW, McAlpine J, Chen SN, Pauli GF, Ravindran S, Bedran-Russo AK. Oligomeric proanthocyanidins released from dentin induce regenerative dental pulp cell response. Acta Biomater. 2017 Jun;55:262-270.
72. Dos Santos AF, Pacheco JM, Silva PAO, Bedran-Russo AK, Rezende TMB, Pereira PNR, Ribeiro APD. Direct and transdentinal biostimulatory effects of grape seed extract rich in proanthocyanidin on pulp cells. Int Endod J. 2019 Apr;52(4):424-438.
73. Bunte K, Hensel A, Beikler T. Polyphenols in the prevention and treatment of periodontal disease: A systematic review of in vivo, ex vivo and in vitro studies. Fitoterapia. 2019 Jan;132:30-39.
74. Fernández-Rojas B, Gutiérrez-Venegas G. Flavonoids exert multiple periodontic benefits including anti-inflammatory, periodontal ligament-supporting, and alveolar bone-preserving effects. Life Sci. 2018 Sep 15;209:435-454.

75. Basu A, Masek E, Ebersole JL. Dietary Polyphenols and Periodontitis-A Mini-Review of Literature. Molecules. 2018 Jul 20;23.
76. Schmuch, J.; Beckert, S.; Brandt, S.; Lohr, G.; Hermann, F.; Schmidt, T.J.; Beikler, T.; Hensel, A. Extract from rumex acetosa l. For prophylaxis of periodontitis: Inhibition of bacterial in vitro adhesion and of gingipains of porphyromonas gingivalis by epicatechin-3-O-(4beta–>8)-epicatechin-3-O-gallate (procyanidin-B2-Di-gallate). PLoS ONE 2015, 10, e0120130.
77. Roodgaryan, R.; Jenabian, N.; Moghadamnia, A.A.; Pouramir, M.; Khadir, F. Clinical and biochemical effects of dark chocolate in moderate chronic periodontitis. Casp. J. Dent. Res. 2015, 4, 43–49.
78. Ben Lagha, A.; Haas, B.; Grenier, D. Tea polyphenols inhibit the growth and virulence properties of fusobacterium nucleatum. Sci. Rep. 2017, 7, 44815.
79. Basu, A.; Lucas, E.A. Mechanisms and effects of green tea on cardiovascular health. Nutr. Rev. 2007, 65, 361–375.
80. Bhatia, M.; Urolagin, S.S.; Pentyala, K.B.; Urolagin, S.B.; K, B.M.; Bhoi, S. Novel therapeutic approach for the treatment of periodontitis by curcumin. J. Clin. Diagn. Res. 2014, 8, ZC65–ZC69.
81. Basu A, Masek E, Ebersole JL. Dietary Polyphenols and Periodontitis-A Mini-Review of Literature. Molecules. 2018 Jul 20;23.
82. Tsai HC, Li YC, Young TH, Chen MH. Citrus polyphenol for oral wound healing in oral ulcers and periodontal diseases. J Formos Med Assoc. 2016 Feb;115(2):100-7.
83. Aslani A, Malekpour N. Design, formulation, and physicochemical evaluation of periodontal propolis mucoadhesive gel. Dent Res J (Isfahan). 2016 Nov-Dec;13(6):484-493.
84. Kariu T, Nakao R, Ikeda T, Nakashima K, Potempa J, Imamura T. Inhibition of gingipains and Porphyromonas gingivalis growth and biofilm formation by prenyl flavonoids. J Periodontal Res. 2017 Feb;52(1):89-96.
85. Li M, Li R, Jin Q, Pang J, Xu Z. The efficacy of proanthocyanidins and secnidazole in the treatment of chronic periodontitis after scaling and root planing therapy. J Biol Regul Homeost Agents. 2017 Jan-Mar;31(1):93-97.
86. Wu YH, Kuraji R, Taya Y, Ito H, Numabe Y. Effects of theaflavins on tissue inflammation and bone resorption on experimental periodontitis in rats. J Periodontal Res. 2018 Dec;53(6):1009-1019.
87. Sánchez MC, Ribeiro-Vidal H, Esteban-Fernández A, Bartolomé B, Figuero E, Moreno-Arribas MV, Sanz M, Herrera D. Antimicrobial activity of red wine and oenological extracts against periodontal pathogens in a validated oral biofilm model. BMC Complement Altern Med. 2019 Jun 21;19(1):145.

88. Morin MP, Bedran TB, Fournier-Larente J, Haas B, Azelmat J, Grenier D. Green tea extract and its major constituent epigallocatechin-3-gallate inhibit growth and halitosis-related properties of Solobacterium moorei. BMC Complement Altern Med. 2015 Mar 10;15:48.
89. Watanabe K, Hiramine H, Toyama T, Hamada N. Effects of French Pine Bark Extract Chewing Gum on Oral Malodor and Salivary Bacteria. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2018;64(3):185-191.
90. Gomez-Florit M, Pacha-Olivenza MA, Fernández-Calderón MC, Córdoba A, González-Martín ML, Monjo M, Ramis JM. Quercitrin-nanocoated titanium surfaces favour gingival cells against oral bacteria. Sci Rep. 2016 Mar 1;6:2244.

Bölüm 16

REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİDE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA

Ezgi EROĞLU ÇAKMAKOĞLU[1], Sema ÇELENK[2]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Bingöl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, dterogluezgi@.gmail.com
2 Prof. Dr. Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, semacelenk@gmail.com

Apeksi kapanmamış genç daimi dişlerde, travma, çürük ve bazı dental anomaliler (dens evaginatus,dens invaginatus gibi) nedeniyle pulpal nekroz gelişme riski her zaman mevcuttur (1,2). Kök gelişiminin tamamlanması, dişin ağız boşluğunda görülmesinden yaklaşık 3 yıl sonra gerçekleşir (3) ve bu dönemde herhangi bir nedenle pulpa canlılığını kaybeder ise kök gelişimi devam edemez. Kök gelişim sürecini tamamlamamış bu dişler, geniş kök uçlarına ve apikal açıklığa sahip olmalarından dolayı endodontik tedavide sorun teşkil etmektedirler. Bu dişlerin tedavisinde apikal gelişimi sağlamak amacı ile Frank tarafından geliştirilen ve kalsiyum hidroksitin uzun dönem kullanımı olarak bilinen "Frank Metodu" yaygın olarak kullanılmıştır (4). Ancak elde edilen başarılı sonuçlara rağmen tedavi sürecinin uzunluğu ve buna bağlı dişin yeniden enfekte olabilme ihtimali, alınan radyografi ve randevu sayısının çokluğu, uzun süre kalsiyum hidroksit kullanımına bağlı kök fraktürü gelişme riskinin artması gibi pek çok dezavantajı vardır (5). Bu dezavantajlar farklı materyal ve yöntem arayışlarını gündeme getirmiştir. Alternatif bir apeksifikasyon materyali olan mineral trioksit agregat (MTA) ile tıkaç oluşturma yine başarılı bir yöntem olmasına rağmen uzun vadede, diş dokusunun canlılığını koruyamadığı için, travmalara karşı daha hassas olmasına sebep olmaktadır (5,6,7). Her ne kadar bu tedaviler, hastalık semptomlarının düzelmesine yardımcı olsa da normal pulpa savunması, nosisepsitif duyu ve daha da önemlisi kök gelişimini düzeltmede çok az fayda sağlar veya hiç fayda sağlamazlar (5,8,9). Ayrıca apesifikasyon sonrası ince ve kırılgan kalan dentin tabakası genç daimi dişlerin ağızda kalma sürelerinin kısalmasına, travmalara karşı daha kırılgan hale gelmelerine sebep olmaktadır (10,11).

İskeletsel gelişimi halen devam eden hastalarda diş kaybının, maksiller ve mandibular kemik gelişimi üzerinde yıkıcı sonuçları vardır. Dişler ayrıca beslenme, konuşma, nefes alma ve çiğneme ile de ilişkilidirler ve özellikle genç yaşta hastalarda diş kaybının psikososyal etkisi de yüksek olmaktadır (12,13). İmplantlar ise bu yaşlarda kraniyofasiyal gelişimin devam ediyor olması nedeniyle kontrendikedir.

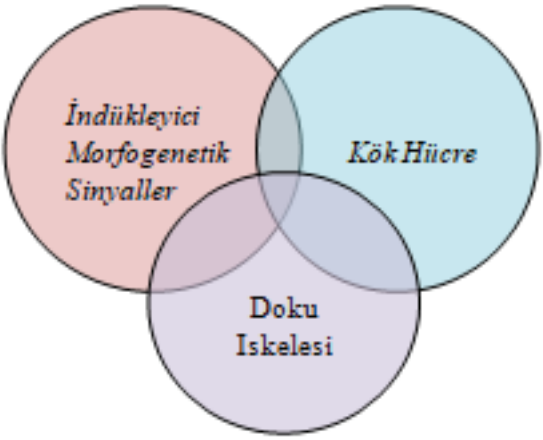
Doku mühendisliğinin artan gelişimi tıbbın bütün dallarında olduğu gibi diş hekimliğinde de rejeneratif tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir. Rejeneratif endodontik tedavi önceden umutsuz bakılan durumlardaki dişlerin işlevini korumayı amaçlamaktadır (1).

Rejeneratif endodontik tedavi, dentin ve kök yapıları dâhil olmak üzere hasarlı yapıların yanı sıra pulpa-dentin kompleksinin hücrelerini değiştirmek için tasarlanmış biyolojik bazlı bir tedavi prosedürüdür (14). Kök gelişimini tamamlamamış nekrotik pulpalı genç daimi dişlerde en ideal tedavi şekli rejeneratif endodontik tedavi olacaktır. Bu sayede kök gelişiminin devamlılığı sağlanarak hem dentin duvarlarının kalınlaşması,

hem kök uzunluğunun artması, hem de dişin vitalitesini geri kazandırmak mümkün olabilecektir (15).

Rejeneratij Endodondik Tedavi Triadı

Rejeneratif endodontik tedavinin ana prensibi doku mühendisliği uygulamalarıdır. Doku mühendisliğinin triadını; indükleyici morfogenetik sinyaller, kök hücreler ve doku iskelesi oluşturmaktadır (13) (Şekil 1).



Şekil 1. Doku Mühendisliği Triadı

1.İndükleyici Morfogenetik Sinyaller

İndükleyici morfogenetik sinyallerin diş gelişiminin hemen her safhasında rol alan kemik morfogenetik proteindir (BMP). BMP'ler embriyonik diş gelişimi, morfogenezi, hücre diferansiyasyonu ve matris sekresyonu boyunca art arda ve tekrar tekrar kullanılır (16). Diğer indükleyici morfogenetik sinyaller dönüştürücü büyüme faktörü (TGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), tümör nekrotizan faktör (TNF) gibidir (13). Gerekli durumlarda farklılaşmamış kök hücreleri uyarır ve farklılaşmayı sağlarlar.

2.Kök Hücre

Çoğu doku genellikle kendi kendini çoğaltma yoluyla bir kök hücre havuzunu muhafaza etme yeteneğine sahip küçük bir hücre alt popülâsyonu (yetişkin kök hücreleri) içerir. Kök hücreler nispeten hareketsizdir, ancak doku hasarına çarpıcı bir şekilde tepki verirler. Örneğin; dental pulpa dokusu yaralandığında hasarlı odontoblastlar dejenere olur ve yerine, pulpa dokusunun daha derin bölgelerinden yaralanan bölgeye göç eden farklılaşmamış mezenkimal hücreler gelir (13). Apikal papilla ve buradan

kaynaklı kök hücreler ise ilk kez 2006 yılında tanımlanmıştır (17). Apikal papilla, yüksek proliferasyon yeteneği ve odontojenik diferensiyasyon kapasitesi olan diferansiye olmamış mezenkimal kök hücrelerden zengindir (8,18). Apikal papilla kök hücreleri (SCAP) hertwig epitel kök kını hücreleri (HERS) tarafından düzenlenir. Herwig epitel kını, kök gelişiminin ve şeklinin oluşturulmasında rol alır (8,19). Kök kanalının apeksinde bulunan apikal papilla, rejeneratif endodontik tedaviler için kullanılabilir olan kök hücreler açısından bir rezervuar görevi görmektedir. 2011 yılında yapılan bir çalışmada, rejeneratif prosedürün bir basamağı olan apikal bölgenin stimüle edilip kanama elde edilmesiyle bu bölgede mezenkimal kök hücrelerin varlığı değerlendirilmiştir (20). Apikal periodontitis ve apikal apse varlığında dahi, kök kanalı içerisine önemli konsantrasyonda mezenkimal kök hücrelerin ilerlediği bildirilmiştir. Bu durumda önemli olan noktanın bu hücrelerin sağ kalma potansiyelleri olduğu vurgulanmıştır (14).

3.Doku İskelesi

Doku mühendisliğinde kök hücrelerin tutunması, büyümesi ve farlılaşması için uygun bir iskele gereklidir (13,21). Dentin hücre dışı matrisi odontoblastların tutunması, çoğalması ve farklılaşması için bir iskele görevi görür (21).

Doku iskelesinin besinlerin, oksijenin ve metabolik atıkların etkili bir şekilde taşınmasına izin vermesi gerekmektedir. Ayrıca doku iskelesi, morfogenetik aktiviteleri desteklemek için BMP'ler gibi büyüme/farklılaşma faktörlerini taşıyıcı görevi görecektir. Bu yüzden biyolojik olarak uyumlu olmalı, toksik olmamalı, optimal fiziksel ve mekanik özelliklere sahip olmalıdır. Rejenere doku matrisi, nihai doku mimarisi ve organizasyonunun morfolojik özelliğini korurken, iskelenin yerini alacaktır (13).

Onarıcı ve rejeneratif dentin oluşumu için uygun prefabrik iskeleler de kullanılabilmektedir. İskele, doğal veya sentetik polimerlerden yapılabilir. Kollajen, kitosan ve fibronektin gibi doğal polimerler iyi hücre uyumluluğu ve biyoaktivite avantajlarına sahiptir (22,23). Sentetik polimerler ise bozunma hızı, gözeneklilik, mikroyapı ve mekanik özellikler gibi fizikokimyasal özellikleri kontrol edebilme imkânı verir (22). Aljinat hidrojel, allendronat sodyum gibi sentetik polimerler kullanılabilinmektedir.

Dentin rejenerasyonunu kolaylaştıracak tasarımda yeni iskeleler geliştirilmelidir.

Rejeneratif Endodontik Tedavi Uygulama Prosedürü

Rejeneratif endodontik tedavi uygulamalarında en önemli adım dişin nekrotik pulpa artıkları ve mikroorganizmalardan arındırılmasıdır. Sodyum hipoklorit (NaOCl) ve klorheksidin (CHX) dezenfeksiyonu sonrası

kanal içi antibiyotik patları ile mikroorganizmalardan arındırılmış bir pulpa kanalı elde edilir. Epinefrinsiz lokal anestezik uygulanan son seansta EDTA kullanımı ile smear tabakada uzaklaştırıldıktan sonra steril bir kanal aleti ile apekste kanama oluşturulur. Rejeneratif endodontik tedavide steril bir kanal aleti ile oluşturulan bu kanamanın mine sement sınırının 3 mm altına kadar ulaşması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca 15 dakikalık bir bekleme süresi ile pıhtı formasyonunun oluşabilmesinin desteklenmesi gerekmektedir (1,8,9,14). Kanamanın kanal içerisine doğru ilerlemesiyle kök hücreleri, dentin formasyonunu indükleyebilecektir (20). Pıhtı oluşumu, hem iskele görevi görmesi hem de büyüme ve diferansiyasyon faktörleri içermesi sebebiyle boş pulpa kanalında başarılı bir revaskülarizasyon gerçekleşebilmesi için büyük önem taşımaktadır (8).

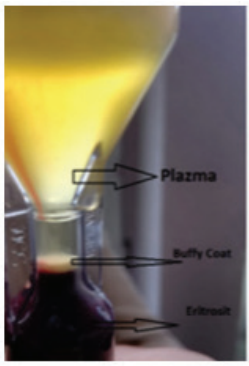
Ding ve ark. başarılı olamamış rejeneratif endodontik tedavilerin sebeplerinden biri olarak pulpa kanalı içerisinde yetersiz kanamaya bağlı pıhtı oluşmamasını bildirmişlerdir ve PRP kullanımını ileri sürmüşlerdir (24). Sonraki yıllarda Torabinejad ve Turman nekrotik pulpalı açık apeksli dişlerde PRP'yi iskele olarak kullanmışlardır. Büyüme faktörlerinin konsantrasyonunu arttırdığını ve buna bağlı olarak periapikal lezyon olsa bile mevcut periapikal dokulardaki kök hücrelerini aktive ettiğini bildirmişlerdir (25).

Trombositten Zengin Plazma (PRP) Nedir?

PRP normal plazmadan daha fazla trombosit içeren bir kan ürünüdür (26,27). İkinci kuşak trombosit konsantresidir (28). Trombosit sayısı PRP'de sıradan plazmadan yaklaşık 3-5 kat daha yüksektir. Trombositlerin yüksek konsantrasyonu nedeniyle, PRP hiper-fizyolojik miktarda büyüme faktörü içerir (26,27). PRP tedavisinin amacı, trombositlerin içerdiği alfa ve dens granüllerinin zengin içeriklerini gerekli olduğu bölgede kullanabilmektir (29).

Trombositten Zengin Plazma (PRP) Nasıl Elde Edilir?

Kan antikoagülansız test tüplerine alınır ve bir masa üstü santrifüj cihazı ile santrifüj edilir (29). Santrifüj işlemi sonrası kan 3 tabakaya ayrılmış olur (28,29) [Resim1 (29)].



Resim 1: Santrifüj Sonrası Kan Tabakaları

- Üst tabaka saman renkli trombositten fakir plazma (PPP),
- Orta tabaka "buffy coat" olarak bilinen trombositler ve lökositler içerir, trombositten zengin (PRP)
- Alt tabaka eritrositler içerir ve kırmızı bordo renklidir.

Buffy coat ve plazma tabakalarının ilk işlemi takiben santrifüjlenebileceği, PRP ve trombosit zayıf plazmasının daha da ayrıştırılabileceği bildirilmektedir. Sonuç olarak PRP, saf trombosit açısından zengin plazma (P-PRP), lökosit ve trombosit açısından zengin plazma, (L-PRP), saf trombosit açısından zengin fibrin (P-PRF), lökosit ve trombosit açısından zengin fibrin (L-PRF) olarak sınıflandırılabilir. P-PRP, lökositlerden plazmaferez gibi yöntemlerle ayrılır. P-PRP elde etmek diğer ürünlerden daha zor, daha uzun ve daha pahalıdır. İçerisinde hemen hemen hiç lökosit yoktur. L-PRP elde etmek için ise standart santrifüj yöntemleri gerçekleştirilir. Elde edilen plazma trombositler ve lökositler içerir. P-PRP gibi sıvı veya aktive edilmiş jel formunda kullanılabilir. En çok bilinen ve en çok üretilen PRP türü L-PRP'dir (29). Rejeneratif endodontik tedavide kullanılan tipi de hemen her zaman L-PRP'dir.

Trombositten Zengin Plazma (PRP)'nın Özellikleri

PRP trombosit türevi büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü β1 (TGF 1), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi çok sayıda büyüme faktörü içerir. Hücre göçü, farklılaşması, bağlanması ve proliferasyonu gibi çeşitli konularda görevleri vardır (28,29). Büyüme faktörleri yara iyileşmesinde rol oynar ve doku rejenerasyonunu hızlandıran faktörler olarak kabul edilir. Bu özelliklerine dayanılarak pulpa-dentin kompleks rejenerasyonu için ideal bir biyomateryal olarak gösterilmiştir (29).

Fibrin ağı ve büyüme faktörü salınımı nedeniyle yara iyileşmesini ve mukozal iyileşmeyi hızlandırır. Ayrıca, istenmeyen hücrelerin erken invajinasyonunu önler ve böylece istenen ve istenmeyen hücreler arasında

uygun bir bariyer görevi görür (29,30,31). PRF, bir fibrin ağı içinde sitokinlerin, glikan zincirlerinin, yapısal glikoproteinlerin bir birleşiminden oluşur. Bu biyokimyasal bileşenler, iyileşme süreçleri üzerinde iyi bilinen sinerjistik etkilere sahiptir. Fibrin, anjiyogenezin doğal rehberidir, ayrıca bağışıklığa doğal bir destek oluşturur (28).

Rejeneratif Endodontik Tedavide Doku İskelesi Olarak Trombositten Zengin Büyüme Faktörü (PRP)

Doku mühendisliğinde, hücre büyümesi ve farklılaşması için uygun bir iskele şarttır (13,21,28). Ayrıca, kök hücrelerin farklılaşması hücre dışı matris molekülleri tarafından kontrol edilir (32). Büyüme faktörleri içeren uygun bir iskelenin, hücreleri seçici bir şekilde bağlayıp lokalize edeceği ve zamanla biyobozunmaya uğrayarak doku farklılaşma oranını zenginleştireceği için, umut verici bir araç olabileceği tahmin edilmektedir (28). PRP, içerdiği büyüme faktörleri sayesinde rejeneratif endodontik tedaviyi indükyeci etki gösterebilecek olmasının yanı sıra hücre bağlayıcılığı, farklılaşması ve büyümesi için uygun bir yapı olarak görülmektedir. Ayrıca PRP'nin içinde bulunduğu fibrin (fibrin ağı) anjiyogenezin doğal rehberidir (28). Rejeneratif endodontik tedavi için potansiyel bir iskele olarak PRP için daha fazla prospektif araştırma yapılması gerekmektedir.

Trombositten Zengin Plazma (PRP)'nın Kontrendikasyonları

PRP otolog bir doku grefti olduğu için alerjik reaksiyon ve bulaşıcı hastalık riski olmamasına rağmen hazırlanması sırasında trombini aktive etmek için sığır trombini kullanıldığında ciddi alerjik reaksiyonlarla karşılaşılabilir (29).

PRP tedavisinden sonra lokal inflamasyon, ağrı ve ödem oluşabilir. PRP'nin büyüme faktörlerini uyardığı iddia edilmesine rağmen, teorik olarak, bu durum gelişim neoplazmalarını provoke edebilir; fakat bu hipotezi destekleyecek sağlam bir kanıt yoktur (29).

PRP malignite, metastaz, aktif enfeksiyon, trombositopeni, anemi, gebelik, emzirme ve sığır trombinine alerji durumlarında tercih edilmemelidir (29).

Sonuç

PRP, rejeneratif endodontik tedavide doku iskelesi olarak pulpa kanalı içinde pıhtı oluşturma yöntemine bir alternatif olabilmektedir. Özellikle doku iskelesi olarak pek çok avantajı mevcuttur. Bununla birlikte, PRP'nin belirgin rejeneratif yararlarına rağmen, klinik uygulamaları hala sınırlı sayıdadır. PRPP ile ilişkili uzun vadeli faydaları ve nihai sonuçları test

etmek için ek randomize, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Diogenes A, Ruparel NB, Shiloah Y, Hargreaves KM. (2016). Regenerative endodontics: a way forward. The Journal of the American Dental Association, 147(5), 372-380.
2. Levitan ME, Himel VT. (2006). Dens evaginatus: literature review, pathophysiology, and comprehensive treatment regimen. Journal of Endodontics, 32(1), 1-9.
3. Moorrees CF, Fanning EA, Hunt Jr EE. (1963). Age variation of formation stages for ten permanent teeth. Journal of Dental Research, 42(6), 1490-1502.
4. Frank AL. (1966). Therapy for the divergent pulpless tooth by continued apical formation. The Journal of the American Dental Association, 72(1), 87-93.
5. Akyıldız BM, Sönmez I. (2016). Rejeneratif endodontik tedavi: bir literatür derlemesi. Turkiye Klinikleri Pediatric Dentistry-Special Topics, 2(1), 1-12.
6. Bender IB, Seltzer S, Soltanoff W. (1966). Endodontic success—A reappraisal of criteria: Part II. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 22(6), 790-802.
7. Jain P, Rita C, Agarwal RS. (2014). singlevisit apexification technique for ınducing root-end barrier formation in apical closures: report of two cases. People's Journal of Scientific Research, Bhanpur, 7(1), 40-46.
8. Nosrat A, Seifi A, Asgary S. (2011). Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial. Journal of Endodontics, 37(4), 562-567.
9. Bose R, Nummikoski P, Hargreaves K. (2009). A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. Journal of Endodontics, 35(10), 1343-1349.
10. Jeeruphan T, Jantarat J, Yanpiset K, Suwannapan L, Khewsawai P, Hargreaves KM. (2012). Mahidol study 1: comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: a retrospective study. Journal of Endodontics, 38(10), 1330-1336.
11. Cvek M. (1992). Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. Dental Traumatology, 8(2), 45-55.
12. Thelen DS, Trovik TA, Bårdsen A. (2011). Impact of traumatic dental

injuries with unmet treatment need on daily life among Albanian adolescents: a case–control study. Dental Traumatology, 27(2), 88-94.
13. Nakashima M. (2005). Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. Cytokine & Growth Factor Reviews, 16(3), 369-376.
14. Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB, Hargreaves KM. (2013). An update on clinical regenerative endodontics. Endodontic Topics, 28(1), 2-23.
15. Chueh LH, Huang GTJ. (2006). Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. Journal of endodontics, 32(12), 1205-1213.
16. Özbek E, Gedikli S, Demirci U. (2012). Dişin embriyolojik gelişimini düzenleyen sinyal molekülleri. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2012(2), 217-223.
17. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, Wang S. (2006). Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. PloS one, 1(1).
18. Huang GTJ, Sonoyama W, Liu Y, Liu H, Wang S, Shi S. (2008). The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. Journal of Endodontics, 34(6), 645-651.
19. Xu L, Tang L, Jin F, Liu XH, Yu JH, Wu JJ, Jin Y. (2009). The apical region of developing tooth root constitutes a complex and maintains the ability to generate root and periodontium-like tissues. Journal of Periodontal Research, 44(2), 275-282.
20. Lovelace TW, Henry MA, Hargreaves KM, Diogenes A. (2011). Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. Journal of Endodontics, 37(2), 133-138.
21. Forghani M, Parisay I, Maghsoudlou A. (2013). Apexogenesis and revascularization treatment procedures for two traumatized immature permanent maxillary incisors: a case report. Restorative Dentistry & Endodontics, 38(3), 178-181.
22. Sharma B, Elisseeff JH. (2004). Engineering structurally organized cartilage and bone tissues. Annals of Biomedical Engineering, 32(1), 148-159.
23. Rodríguez-Vázquez M, Vega-Ruiz B, Ramos-Zúñiga R, Saldaña-Koppel DA, Quiñones-Olvera LF. (2015). Chitosan and its potential use as a scaffold for tissue engineering in regenerative medicine. BioMed Research International, Volume 2015, Article ID:821279, 15 pages.
24. Ding R Y, Cheung GSP, Chen J, Yin XZ, Wang QQ, Zhang CF. (2009). Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study. Journal of Endodontics, 35(5), 745-749.

25. Torabinejad M, Turman M. (2011). Revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex by using platelet-rich plasma: a case report. Journal of Endodontics, 37(2), 265-268.
26. Nguyen RT, Borg-Stein J, McInnis K. (2011). Applications of platelet-rich plasma in musculoskeletal and sports medicine: an evidence-based approach. Physical Medicine and Rehabilitation, 3(3), 226-250.
27. Paoloni J, De Vos RJ, Hamilton B, Murrell GA, Orchard J. (2011). Platelet-rich plasma treatment for ligament and tendon injuries. Clinical Journal of Sport Medicine, 21(1), 37-45.
28. Hotwani K, Sharma K. (2014). Platelet rich fibrin-a novel acumen into regenerative endodontic therapy. Restorative Dentistry & Endodontics, 39(1), 1-6.
29. Turgut MC, Aksoy Gur S, Erbay M. Platelet Rich Plasma. Eurasian Journal of Toxicology, 2(1), 7-10.
30. Shivashankar VY, Johns DA, Vidyanath S, Kumar M. R. (2012). Platelet rich fibrin in the revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex. Journal of Conservative Dentistry, 15(4), 395-398.
31. Shivashankar VY, Johns DA, Vidyanath S, Sam G. (2013). Combination of platelet rich fibrin, hydroxyapatite and PRF membrane in the management of large inflammatory periapical lesion. Journal of Conservative Dentistry, 16(3), 261-264.
32. Chan BP, Leong KW. (2008). Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations. European Spine Journal, 17(4), 467-479.

Bölüm 17

ÇOCUKLARDA BRUKSİZM VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Ezgi MERİÇ [1]

1 Çocuk Dişhekimi Uzmanı-Uzman Diş Tabibi, Yüreğir Karşıyaka Ağız Ve Diş Sağlığı Hastanesi , ezgimeric@hotmail.com

GİRİŞ

Bruksizm, diş gıcırdatma veya diş sıkma ile kendini gösteren güçlü çene hareketlerinin sebep olduğu anormal bir aktivite olarak tanımlanan ve toplumda oldukça fazla görülen bir bozukluktur.[1,2] Bruksizm; Amerikan Uyku Bozuklukları Birliği (American Sleep Disorders Association) tarafından, diş sıkma ve diş gıcırdatmanın görüldüğü, çiğneme sisteminin periodik, kalıplaşmış hareket bozukluğu olarak tanımlamaktadır.[3,4]

Bruksizm, meydana geldiği zaman, etiyoloji ve motor aktivite tipi gibi farklı kriterlere göre kategorize edilebilir. En çok kullanılan sınıflamanın ise, meydana geldiği zamana göre, gündüz gerçekleşen diurnal ve gece gerçekleşen nokturnal bruksizm olarak ikiye ayrıldığı bildirilmiştir.[5,6,7] Diurnal bruksizm (Awake bruxism (AB)); gün boyu görülebilen yarı istekli diş sıkma aktivitesi olarak tanımlanmaktadır ve strese bağlı olarak gelişmektedir.[8,9] Uyku bruksizmi (sleep bruxism-SB), dişhekimliğinde, nadir görülen orofasiyal hareket olarak; uyku tıbbında ise parasomnia olarak tanımlanmaktadır ve primer olarak uykunun hızlı göz hareketi fazında (REM- rapid eye movement) saptanmaktadır.[9] SB, ilk süt dişi sürdükten bir yıl sonra ortaya çıkabilmektedir ve genç populasyonda daha sık görülmektedir.[10]

Bruksizm için prevalans ölçümleri bruksizmin nasıl açıklandığına ve değerlendirildiğine göre değişmektedir.[11] Uyanık bruksizminin uyku bruksizmine göre daha yüksek oranda (%22.1-%31) olduğu bulunmuştur.[12] Daha önce yapılan çalışmalarda bu prevalansın çocuklarda %14-20 ve daha çok uyku bruksizmi şeklinde gerçekleştiği bildirilmiştir.[13,14]

BRUKSİZMİN ETİYOLOJİSİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Her ne kadar etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da bruksizmin oluşumunun ve patogenezinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Araştırmacılar bruksizmin etiyolojisinde sistemik, psikolojik stres ve dental faktörlerin rol oynadığını belirlemişlerdir; ancak bu etmenlerin hangisinin baskın olduğu halen tartışma konusudur.[5] Bunlar dışında bruksizm etyolojisinde uyku bozuklukları, travma, sistemik hastalıklar, sigara ve alkol kullanımı, gastroözefagial reflü ve bazı ilaçlar yer almaktadır.[15]

Bruksizmin, merkezi sinir sistemi tarafından düzenlendiği ancak periferal sinir sisteminin de bruksizm üzerinde etkisi olduğu bildirilmektedir.[16] Bu durum, ağız alışkanlıklarının, temporomandibuler hastalıkların (TMD), maloklüzyonların, hipopnenin, yüksek endişe seviyelerinin, kişiliğin ve bunların yanında stresin periferal olarak bruksizmin oluşmasında etkili olabileceğini göstermektedir. Santral sinir sistemine giden motor uyarıya yanıt olarak dopamin nörotransmisyonunda farklılık meydana gelmesi ile dişler sıkılmakta veya gıcırdatılmaktadır.[8,16,17,21-23] Bruksizmin temelinde yer alan faktörler 3 başlık altında incelenmektedir:

1. Psikososyal faktörler:

Stres ve kişilik özelliklerinin bruksizmin etiyolojisinde direkt olarak yer aldığı birçok çalışmada gösterilmiştir.[24,25,26] Çocukların hayatlarında meydana gelen büyük değişiklikler (yeni kardeşin olması, taşınma, okul değişikliği, anne-babanın boşanması, bir yakınının ölümü) ile bunların dışında kalan, çocukta stres ve korku yaratacak tüm faktörler bruksizme yol açabilir.[27] Ayrıca Vanderas ve ark. bu bulgulara ek olarak bruksist bireylerde emosyonel strese bağlı olarak yüksek katekolamin derecesi saptandığını da bildirmişlerdir.[28]

2. Santral/patofizyolojik faktörler:

Küçük çocuklarda bruksizmin mastikatör nöromuskuler sistemin gelişmesini tamamlaması sonucu oluştuğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Beyin kimyasındaki değişikliklerin bruksizmin etyolojisinde yer aldığı da bildirilmektedir.[29] Yetişkinlerde ve adolesanlarda bruksizm ile ilişkili olan diğer patofizyolojik faktörler arasında sigara, alkol ve kanunsuz ilaç kullanımı, travma, hastalık ya da tıbbi müdahalenin yer aldığı da vurgulanmaktadır.[9,17]

3. Morfolojik faktörler:

Dental oklüzyon (yüksek yapılmış dolgular, interkuspal pozisyondaki kayma) ve orofasiyal iskelet anatomisi bu grupta yer alan faktörlerdendir. Oklüzal değişikliklerin bruksizmin en sık görülen sebebi olduğu geçmişte bildirilmiş olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda oklüzal temasların bruksizme sebep olmadığı vurgulanmıştır.[17] Yaşları 3-6 arasında değişen çocuklar ile yapılmış bir başka çalışmada ise bruksizmin solunum problemleri, diş çürükleri ve maloklüzyon ile ilişkili olduğu ancak yaşam kalitesi üzerine önemli etkileri olmadığı belirtilmiştir.[30]

Bruksizmle ilgili merak edilen bir konu da bruksizmin herhangi bir parazit nedeni ile oluşup oluşmadığıdır. Diaz-Serrano ve ark, çalışmalarında bruksizm ve intestinal parazit infeksiyonu arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir.[8] Bruksizm genetik faktörlere bağlı olabileceği gibi, ailesel öğrenilmiş bir alışkanlık da olarak da ortaya çıkabilmektedir. Finlandiya'da yapılmış olan bir ikiz çalışmasında, çocukluktaki uyku bruksizminin çoğunlukla yetişkinlikte devam ettiği görülmüştür.[11] Bruksizm görülen hastaların %20-%50'sinin, aile fertlerinden birinde çocukluğunda diş gıcırdatma hikayesi tespit edilmiştir.[7,31]

BRUKSİZMİN TEŞHİSİ VE TEDAVİSİ

Çocuklarda bruksizmin tanısında kullanılabilecek yöntemler arasında diş gıcırdatma sesini hastanın ebeveyninin veya bakıcısının bildirmesi, dil

ve dudakta diş izleri, çiğneme kası hipertrofisi, diş dokularında aşınma ve yanak mukozasında linea alba varlığı gibi klinik bulgular bulunmaktadır.[32] Ayrıca sabah çene ağrısı, temporal baş ağrısı, uyanırken çenede kilitlenme ve ağrı gibi klinik şikayetlerin varlığı gerekmektedir.[33]

Ses video kayıtları olan Polisomnografi (PSG), uyku bruksizm teşhisi için altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak yüksek maliyet, sadece bruksizmin aktif döneminde etkili olması**,** hastanın birkaç gece hastanede yatma gerekliliği, ses video kayıtları için laboratuar ayarı, bu konuda deneyimli uzman hekim gerekliliği ve hasta uyumu gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu sebeple bu yöntem uyku bruksizmi teşhisinde rutin olarak kulanılamamaktadır. Uyku bruksizminin tanısı için anketler, klinik değerlendirme, elektromiyografi (EMG) gibi çiğneme kası aktivitelerini ölçen yöntemler de alternatif seçenekler olarak kullanılmıştır.[32,34]

Bruksizm tedavisinde kullanılan yöntemlerin başında stres yönetimi gelmektedir.[35] Bruksizme yol açan sorunun tespit edilerek gerekirse bir pedogogtan destek alınması semptomların azalmasında önemli fayda sağlayabilmektedir.[36] Yüzeyinde aşınma saptanan dişlerde restorasyon materyali olarak direkt hibrit kompozit materyallerin uygulanması önerilmektedir.[35,37]

Dişhekimliğinde bruksizm tedavisinde en sık kullanılan metod sert oklüzal splint uygulamasıdır.[38] Çocuklarda oklüzal splint kullanımının maksiller kemik gelişimini sınırlandırmadığı ancak bruksizm semptomlarının azalmasına da etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.[39] Yumuşak, sert, mandibular veya maksiller splintler arasındaki sonuç açısından önemli farklılıklar olup olmadığına dair herhangi bir görüş birliğine varılamamıştır. Ancak bazı klinisyenler yumuşak splintlerin bazı hastalarda sıkma davranışını artırabileceğini düşünmektedir.[40] Araştırmacılar bruksist çocuklarda rijit oklüzal splint kullanımının bruksizm belirtilerinin eliminasyonunda yeterli olmadığını, buna karşın dişleri aşınmalara karşı koruduğunu ve ağız açma sırasında oluşan deviasyonu ise azalttığını belirtmişlerdir.[38]

Benzodiazepinler ve miyorelaksan benzeri ilaçlar hastanın ağrı duyduğu zamanlarda etkili olabilmektedir. Akut klonazepam tedavisi bruksizm şiddetini azaltmakla beraber ayrıca uyku kalitesini de arttırabilmektedir.[37] Gece ve gündüz bruksizmini tedavi etmeye yönelik en son savunulan farmakolojik yaklaşım, çiğneme kaslarına botulinum toksin-A enjekte edilmesidir. Günümüzde yetişkin hastalarda kullanılmaya başlanan bu yöntemin çocuklarda da kullanılabileceğini gösteren herhangi bir çalışma henüz bulunmamaktadır.[40]

Bazı lokal uygulamaların da bruksizm tedavisinde kullanılabileceği bildirilmektedir. Sakız çiğnemekten kaçınmak, yastıksız uyumak, uyku

öncesinde sıcak ve ıslak kompres uygulamasının kasların gevşemesini sağlayabileceği bildirilmektedir.[41,8] Uyurken televizyon seyreden ve müzik dinleyen çocukların bruksizme daha yatkın oldukları ve daha fazla baş ağrısı yaşadıkları bildirilmektedir. Bu sebeple, çocukların günde en az bir kez kısa bir süre uyumaları gerektiği vurgulanmaktadır. Araştırıcılar, çocukların uykuya geçerken televizyon izlemek yerine ebeveynlerinin onlara yüksek sesle kitap okumalarının daha faydalı olacağını ve çocukların yalnız uyumalarının önemli olduğunu vurgulamaktadır.[42,43]

SONUÇ

Bruksizm, hemen her yaşta ortaya çıkabilmektedir ve bruksizm şikayeti ile başvuran çocuk hasta sayısı her geçen gün artmaktadır. Bu sebeple, bruksizmin etiyolojisini, risk faktörlerini ve klinik özelliklerini ayrıntılı olarak ele alan daha çok sayıda epidemiyolojik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Ayrıca bu parafonksiyonel alışkanlığın tedavisinde diş hekimleri ve özellikle pedodontistler ağız içi bulgulara bağlı olarak tanı koyan ilk kişiler olmaktadır. Ebeveynin bu konuda pedodontist ile işbirliği yapması bruksizmin seyri açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Clark GT, Ram S. Four oral motor disorders: bruxism, dystonia, dyskinesia and drug-induced dystonic extrapyramidal reactions. *Dent Clin North Am* 2007;51:225-243.
2. Çebi AT. Ağız ve diş sağlığı öğrencilerinde bruksizm varlığının, farkındalığının ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2018, 11.3: 250-257.
3. Lopez-Perez R, Lopez-Morales P, Borges-Yanez SA, Maupome G, Pares-Vidrio G. Prevalence of bruxism among Mexican children with Down syndrome. Down Syndrome Research and Practice 2007;12:45-9.
4. Junqueira TH, Nahás-Scocate AC, Valle-Corotti KM, Conti AC, Trevisan S. Association of infantile bruxism and the terminal relationships of the primary second molars. Braz Oral Res 2013;27:42-7.
5. Şener S, Karabekiroğlu S, Ünlü N. Genç yetişkin bireylerde bruksizm farkındalığı ve ilişkili değişik faktörlerin değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Dent J* 2014;17(4):361-371.
6. Winocur E, Gavish A, Voikovitch M, Emodi-Perlman A, Eli I. Drugs and bruxism: a critical review. *J Orofac Pain* 2003;17:99-111.
7. Lavigne GJ, Khoury S, Abe S, Yamaguchi T, Raphael K. Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. *J Oral Rehabil* 2008;35:476-494.

8. Paesani DA. Bruxism: Theory and Practice. Quintessence Publishing. 2 ed. London:2011 p. 111-8.
9. Velez AL, Restrepo CC, Pelaez-Vargas A, Gallego GJ, Alvarez E,et al. Head posture and dental wear evaluation of bruxist children with primary teeth. J Oral Rehabil 2007;34:663-70.
10. Herrera M, Valencia I, Grant M, Metroka D, Chialastri A, et al. Bruxism in children: Effect on sleep architecture and daytime cognitive performance and behaviour. Sleep 2006;29:1143-8.
11. Carlsson GE, Egermark I, Magnusson T. Predictors of bruxism, other oral parafunctions, and tooth wear over a 20-year follow-up period. *J Orofac Pain* 2003; 17(1): 50-7.
12. Manfredini D, Winocur E, Guarda-Nardini L, Paesani D, Lobbezoo F. Epidemiology of bruxism in adults: a systematic review of the literature. *J Orofac Pain* 2013; 27(2): 99-110.
13. Jonathan DC, John JK, Darius AL. Sleep bruxism. *Medmerits* 2011;1:15-7.
14. Beddis H, Pemberton M, Davies S. Sleep bruxism: an overview for clinicians. *Br Dent J* 2018; 225(6): 497-501.
15. Özdemir Karataş M, Nekora Azak A, Evlioğlu G, Keskin H. The Relationship Between ToothWear and Bruxism in Patients with Temporomandibular Disorders: Review. *Turkiye Klinikleri J Dental Sci.* 2010;16(3): 242-8.
16. Lobbezoo F, Naeije M. Bruxism is mainly regulated centrally, not peripherally. J Oral Rehabil 2001 Dec;28:1085-91.
17. Quintero Y, Restrepo CC, Tamayo V, Tamayo M, Velez AL,et al. Effect of awareness through movement on the head posture of bruxist cildren. J Oral Rehabil 2009;36:18-25.
18. Restrepo CC, Pelaez A, Alvarez E, Paucar C, Abad P. Digital imaging of patterns of dental wear to diagnose bruxism in children. Int J Paediatr Dent 2006;16:278-85.
19. Ferini FRD, Marba STM, Gaviao MBD. Oral conditions in very low and extremely low birth weight children. J Dent Child 2008;75:235-42.
20. Muthu MS, Prathibha KM. Management of a child with autism and severe bruxism: A case report. J Indian Soc Pedod Prevent Dent 2008;82-4.
21. Bedi S, Sharma A. Management of temporomandibular disorder associated with bruxism. J Indian Soc Pedod Prevent Dent 2009;27;4:253-5
22. Restrepo CC, Sforza C, Colombo A, Pelaez-Vargas A, Ferrario VF. Palate morphology of bruxist children with mixed dentition. A pilot study. J Oral Rehabil 2008;35:353-60.
23. Barbosa Tde S, Miyakoda LS, Pocztaruk Rde L, Rocha CP, Gavião

MB. Temporomandibular disorders and bruxism in childhood and adolescence: review of the literature. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72:299-314.
24. Sampaio NM, Oliveira MC, Andrade AC, Santos LB, Sampaio M, et al. Relationship between stress and sleep bruxism in children and their mothers: A case control study. *Sleep Science*, 2018, 11.4: 239.
25. Drumond CL, Paiva SM, Vieira-Andrade RG, Ramos-Jorge J, Ramos-Jorge ML, et al. Do family functioning and mothers' and children's stress increase the odds of probable sleep bruxism among schoolchildren? A case control study. *Clinical Oral Investigations*, 2020, 24.2: 1025-1033.
26. Lobbezoo F, Ahlberg J, Glaros AG, Kato T, Koyano K,et al. Bruxism defined and graded: An international consensus. J. Oral Rehabil. 2013, 40, 2–4.
27. Seraj B, Shahrabi M, Ghadimi S, Ahmadi R, Nikfarjam J, et al. The prevalence of bruxism and correlated factors in children referred to dental schools of Tehran, based on parents' report. Iran J Pediatr. 2010 Jun;20(2):174-80.
28. Vanderas AP, Papagiannoulis L. Multifactorial analysis of the aetiology of craniomandibular dysfunction in children. Int J Paediatr Dent 2002;12:336-46.
29. Lobbezoo F, Van Der Zaag J, Naeije M. Bruxism; its multiple causes and its effects on dental implants-an updated review. J Oral Rehabil 2006;33:293-300.
30. Antunes LA, Castilho T, Marinho M, Fraga RS, Antunes LS. Childhood bruxism: Related factors and impact on oral health-related quality of life. Spec Care Dentist 2016;36:7-12.
31. Patıroğlu AM, Didinen S, Erol T. Çocuklarda tüm yönleriyle bruksizm. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2016; 6: 114-119.
32. Lobbezoo F, Ahlberg J, Raphael KG, Wetselaar P, Glaros AG,et al. International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *J Oral Rehabil* 2018; 45(11): 837-844.
33. Şenel GB, Dede HÖ, Karadeniz D. Uykuda DiĢ Gıcırdatma Tedaviye Dirençli ise. J Turk Sleep Med 2015; 2: 42-3.
34. Trindade Mde O, Rodriguez AG. Polysomnographic analysis of bruxism. Gen Dent. 2014;62:56-60.
35. Andréa G, Viviane S, Lucianne, Bruxism in children: A warning sign for psychological problems: J Can Dent Assoc 2006; 72: 155–60.
36. Restrepo CC, Alvarez E, Jaramillo C, Vélez C, Valencia I. Effects of psychological techniques on bruxism in children with primary teeth. *Journal of Oral rehabilitation*, 2001, 28.4: 354-360.
37. Gupta B, Marya CM, Anegundi R. Childhood bruxism: a clinical

review and case report. West Indian Med J 2010;59:92-5.
38. Restrepo CC, Medina I, Patiño I. Effect of occlusal splints on the temporomandibular disorders, dental wear and anxiety of bruxist children. Eur J Dent 2011;5:441-50.
39. Hachmann A, Martins EA, Araujo FB, Nunes R. Efficacy of the nocturnal bite plate in the control of bruxism for 3 to 5 year old children. J Clin Pediatr Dent 1999;24:9-15.
40. Kakti A. Bruxism and Children - A Review. Int J Prev Clin Dent Res 2018;5(2):S58-62.
41. Shetty S, Pitti V, Satish Babu CL, Surendra Kumar GP, Deepthi BC. Bruxism: a literature review. J Indian Prosthodont Soc 2010;10:141-8.
42. Zarowski M, Młodzikowska-Albrecht J, Steinborn B. The sleep habits and sleep disorders in children with headache. Adv Med Sci 2007;52:194-6.
43. Simões-Zenari M, Bitar ML. Factors associated to bruxism in children from 4-6 years. Pro Fono 2010; 22:465-72.

Bölüm 18

İNÜLİNİN ÖZELLİKLERİ VE GIDALARDA KULLANIMI

Fadime ŞAHİN [1], Halil YALÇIN [2]

1 Diyetisyen, T.C. Sağlık Bakanlığı Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi , fdmshn0802@gmail.com
2 Dr. Öğr. Üyesi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, halilyalcin@yahoo.com

GİRİŞ

İnülin, çeşitli bitkilerde depo karbonhidrat olarak bulunan fruktan zincirlerinin heterojen karışımı olan polidispers bir karbonhidrat maddesidir. Soğanda %1-5 oranında, sarımsakta %4-12 oranında ve hindiba köklerinde ise %15-20 oranında inülin bulunmaktadır (Roberfroid, 2000). Yıldız çiçeği ve Kudüs enginarı da ılıman alanlarda endüstriyel üretim için iyi bir kaynak olarak kabul edilmektedir (Flamm vd., 2001). Buna karşın inülinin endüstriyel olarak üretimi genellikle Asteraceae familyasına ait hindiba bitkisinin kökleri kullanılarak yapılmaktadır (Flamm vd., 2001; Kelly, 2008).

İnülin yıllardır günlük besin alımımızın bir parçası olmakla birlikte sağlık üzerine sağladığı yararlar sebebiyle fonksiyonel gıda maddesi olarak birçok alanda kullanılmaktadır (Giarnetti vd., 2015). Gıda endüstrisinde sıkça kullanılmasında inülinin diyet lifi işlevi, prebiyotik ve bifidojenik etkisi, mineral emilimini artırması gibi daha birçok sağlığı iyileştirici özelliklerinin bulunması etkili olmaktadır. Günümüzde artan obezite oranı ve daha sağlıklı beslenme isteği bireyleri daha düşük kalorili, yağı ve şekeri azaltılmış besinlere yöneltmiştir. İnülin gıdalarda yağ ve şeker ikame maddesi olarak kullanılabildiğinden ve düşük kalori içeriğine (1,5 kcal/g veya 6,3 kJ/g) sahip olmasından dolayı enerji değeri azaltılmış besinler üretmek için de tercih edilmektedir (Krystyjan vd., 2015; Nyman, 2002; Shoaib vd., 2016).

İnülinin ince bağırsak tarafından emilmediği, ancak kolon bakterileri tarafından büyük ölçüde fermente edildiği bilinmektedir. İnülin, yüksek bir diyet lifi içeriğine ve prebiyotik özelliklere sahip olduğundan, fonksiyonel bir gıda maddesi olarak kabul edilmektedir (Arihara, 2006). Bir diyete inülin gibi sindirilemeyen bir karbonhidratın eklenmesi, yüksek triasilgliserol konsantrasyonları riskini azaltabilmektedir. Letexier vd. (2003), yaptıkları bir çalışmada karbonhidrat bakımından zengin yüksek performanslı inülinin yağı azaltılmış bir gıdaya 10 g/gün dâhil edilmesinin, kan lipogenezini ve plazma triasilgliserol konsantrasyonlarını azaltarak insanın plazma lipitleri üzerinde pozitif etki sağladığını ve böylece ateroskleroz riskini düşürdüklerini vurgulamışlardır (Letexier vd., 2003).

İnülin bağırsak üzerinde pektin ve guar zamkı gibi diğer çözünür liflere benzer bir etkiye neden olmaktadır. Böylece bağırsağın pH'ını düşürerek konstipasyonu rahatlatmaya ve dışkı yükünü veya hacmini artırmaya yardımcı olmaktadır (Anderson vd., 2009). Her 1,5-2 g inülin tüketiminde sulu dışkı ağırlığında artış olmaktadır. Bu aynı zamanda dışkının kuru ağırlığının da arttığı anlamına gelmektedir. İnülin ve oligofruktoz, dışkı sıklığının ve kıvamının artmasına neden olmaktadır (Den Hond vd., 2000). İnülinin prebiyotik etkisi nedeniyle probiyotikler için bir substrat görevi görmektedir. Hindiba inülininin (20-40 g/gün) konstipasyonun giderilme-

sinde etkili bir sonuç verdiği bildirilmiştir (Kolida ve Gibson, 2007).

Hayvanlar (genellikle sıçanlar) üzerinde yapılan araştırmalar, inülin tipi fruktanların mineral emilimini, özellikle de kalsiyum ve magnezyumu belirgin şekilde arttırdığını göstermiştir (Weaver, 2005). Çeşitli araştırma denemeleri inülinin bağışıklık düzenleyici etkilerinin de olduğunu göstermişir (Schley ve Field, 2002). Bu çalışmalar, inülinin dolaylı olarak T hücresi fonksiyonlarını uyardığını, NK hücrelerini ve fagositik aktiviteleri sayesinde gastrointestinal sistemdeki laktik asit bakterilerinin konsantrasyonunda değişiklik olduğunu fareleri sadece patojenlerden değil aynı zamanda tümörden de koruduğunu göstermiştir (Kelly-Quagliana vd., 2003). Çeşitli besin takviyelerinin, immün sistemi uyararak aşı verimliliğini arttırdığı belirtilmektedir (de Vrese vd., 2005).

GIDALARDA KULLANIMI

İnülin tipi fruktanlar, şeker ve yağ ikame maddeleri olarak jöleler, çikolatalar ve dondurmalar gibi tatlılar; kurabiye, ekmek ve hamur işleri gibi unlu mamuller; bebek mamaları, fermente süt ürünleri vb. çeşitli ürünlerde doku sağlamak, köpüğü dengelemek veya ağız hissini iyileştirmek için bir araç olarak kullanılmaktadır (Hoebregs, 1997). Yeni fonksiyonel ürünler, çoğunlukla; geleneksel gıda formüllerini değiştirerek, belirli bileşenleri (yağ, şeker) ortadan kaldırarak, azaltarak veya sağlık için faydalı bazı bileşikler (çözünür lif, n-3 yağ asitleri, vitaminler, fitosteroller) ekleyerek geliştirilmektedir (Fogliano ve Vitaglione, 2005).

Gıda sektöründe inülinin yaygın kullanımı, tekno-fonksiyonel özelliklerine dayanmaktadır. İnülinin gıdalarda kullanımı Tablo 1'de görülmektedir İnülin sağlıklı ürünler geliştirmek için büyük ilgi görmektedir çünkü çeşitli tüketici gereksinimlerine eş zamanlı olarak cevap vermektedir (Franck, 2002). Diyet lifi olarak, inülin gastrointestinal sistemden büyük ölçüde sindirilmemiş olarak geçer. Kolonda yararlı mikroflora tarafından seçici olarak fermente edildiği için prebiyotik olarak işlev görür, büyümelerini arttırır (Van Loo, 2004). İnülinin teknik ve diyetsel faydaları, diyette temel bir bileşen olarak kullanılmasını iyi bir seçim haline getirir ve çoğunlukla daha iyi bir organoleptik karakter ve güvenilir bir besinsel düzenleme sunmak için kullanılmaktadır (Roberfroid, 2007). Bir lif bileşeni olarak, inülin çoğunlukla tat ve dokuyu arttırmaktadır. Kahvaltılık tahıllarda ve unlu mamullerde, inülinin diğer liflere kıyasla duyusal özelliklerde önemli bir gelişme sağladığı ifade edilmiştir (Franck, 2002).

Tablo 1. *İnülinin gıdalarda kullanımı*

Uygulamalar	**Fonksiyon**	**Konsantrasyon (%w/w)**	**Referans**
Unlu mamüller (ekmek, kek)	Prebiyotik ve lif Nemin korunması Şeker ikamesi	2-15	(Nieto-Nieto vd., 2015; Rodriguez Furlan vd., 2014)
Kahvaltılık tahıllar	Lif ve prebiyotik Gevreklik ve hacim artışı	2-25	(Foschia vd., 2013)
Süt Ürünleri	Yağ ve Şeker Değişimi Tatlılıkla sinerji Doku ve ağız hissi Köpük stabilizasyonu Lif ve prebiyotik	2-10	(Meyer vd., 2011)
Et ürünleri	Yağ ikame maddesi Tektür ve stabilite	2-10	(Keenan vd., 2014; Rodriguez-Garcia vd., 2014)
Dondurulmuş tatlılar	Yağ ve şeker ikamesi Tekstür geliştirme Erime Lif ve prebiyotik Düşük enerji	2-10	(Krasaekoopt ve Watcharapoka, 2014)
Çikolata	Şeker ve yağ ikamesi Lif Isı dayanıklılığı	5-30	(Aidoo vd., 2014)
Diyetik ürünler ve yemek yerine kullanılan maddeler	Şeker ve yağ ikame maddesi Tatlandırıcılar ile kombinasyon Düşük kalori değeri Ağız hissi Lif ve prebiyotik	2-15	(Brambillasca vd., 2015; Tiengtam vd., 2015)

İnülinin pişmiş ürünlere ilave edilmesi, onları uzun süre nemli ve taze tutmakla kalmaz, aynı zamanda gevrekliklerini de geliştirir. Pirinç ununa %20 inülin eklenerek glutensiz keklerin hazırlandığı bir çalışmada, diyet lifi içeriğinin artırılması ve yağ içeriğinin azaltılması sağlanmıştır (Gulati, 2012).

İnülinin çözünürlüğü, süt ürünleri ve koyulaştırılmış içecekler gibi sulu gıdalara lif eklenmesine izin vermektedir. Koyulaştırılmış içeceklere inülin takviyesi ile yetişkinlerde yapılan kurumsal bir çalışmada, lif

içeriğindeki artışın, bağırsak hareketlerini hızlandırdığı ve dışkı sıklığını %13 oranında artırdığı ortaya konulmuştur (Dahl vd., 2005). Etkili bir prebiyotik için, molekülün bazı nitelikleri olmalıdır. Gastrointestinal sistemin üst kısmında hidrolize edilmemeli veya emilmemelidir; bağırsak mikroflorası tarafından fermente edilmeli ve kolondaki faydalı bakteriler tarafından uyarılmalıdır (Van Loo, 2004). Daha önce yapılan çalışmalarda inülinin, en önemli prebiyotik etkinliğe sahip ve en yaygın incelenen prebiyotik bileşiklerden biri olduğu kanıtlanmıştır (Gibson vd., 2004). Günümüzde, inülin yavaş yavaş fonksiyonel gıdalarda, özellikle de yararlı bağırsak bakterilerinin yoğunlaşmasını arttırmak için süt ürünlerinde kullanılmaktadır (Oliveira vd., 2011).

Yağ İkamesi Olarak İnülin

Yağ ikame edici maddeler; gıdanın kalori değerinin azalmasını sağlayan, doğal yağ yerine kullanılan katkı maddeleridir (Öztürk vd., 2000). Bu maddeler, ürünlerde düşük yağ oranlarından kaynaklanan duyusal ve fiziksel problemlerin önüne geçerek, ürünün yağlı ürün gibi özellik göstermesi için kullanılmaktadır (Drake vd., 1996). Esas olarak uzun zincirli moleküllerden oluşan inülin ürünleri yağ değişimi için uygulanmaktadır, çünkü suyun varlığında partikül bir jel geliştirebilir böylece ürün dokusunu değiştirerek yağ benzeri bir ağız hissi sağlayabilmektedirler (Karimi vd., 2015; Tungland ve Meyer, 2002). Yağsız fonksiyonel süt ürünlerinde inülin, yağ ikame maddesi olarak kullanılabilmektedir ve onlara tam yağlı ürünlerle neredeyse aynı duyusal karakterleri sağlamaktadır (Cruz vd., 2010; Solowiej vd., 2015).

Bazı bilim insanları, uzun zincirli inülin ilavesinin, yoğurt veya muhallebi gibi sütlü yiyeceklerin fiziksel ve duyusal özellikleri üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Uzun zincirli inülin, az yağlı yoğurtlarda, krema, ağız hissi ve pürüzsüzlüğü önemli ölçüde iyileştirmek için yağ yerine kullanılmıştır (Kip vd., 2006; Modzelewska-KapituŁA ve KŁĘBukowska, 2009). Düşük yağlı kremalara uzun zincirli inülin ilavesi, kremsiliği ve kıvamı arttırmıştır, aynı zamanda tam yağlı kremalara eklenmesiyle aynı sonuçlar elde edilmiştir (Lobato vd., 2009; Tarrega ve Costell, 2006). Caprine ırkı keçi sütlerinden elde edilen peynire inülin ilavesi (%2-7) yağ ikamesi olarak kullanılabilmektedir, daha yumuşak bir ağız hissi ve yumuşatıcı etkisi ile makul bir lezzet sağlamaktadır. Bununla birlikte, ilave edilen inülin miktarı, peynirin yapısında etkili olarak yumuşak bir yapı kazanmasını sağlamaktadır (Salvatore vd., 2014).

İnülin yağ ikamesi olarak ayrıca, et ürünlerinde, soslarda ve çorbalarda kullanılabilir, bu nedenle sulu ve kremsi bir ağız hissine ve su kontrolü nedeniyle uygun bir sertliğe sahip daha az yağlı et ürünleri elde edilebilmektedir (Cho, 2009). Sosis gibi yağ içeren et ürünlerine inülin

eklenmesi, sağlık bilincine sahip tüketiciler için bir tercih nedeni olabilmektedir (Selgas vd., 2005). Yapılan bir çalışmada, sosislere inülin eklenmesinin yağ içeriğinin azalmasına neden olduğunu böylece doku ve duyusal değerlendirmeyi geliştirebildiği bildirilmiştir. Uygulanan fruktan analizi, inülinin işleme ve ardışık ısıl işlem sırasında sabit kaldığını göstermiştir (Keenan vd., 2014). Daha ileri çalışmalar, kısmi bir yağ değişimi olarak inülin ile yapılan fermente edilmiş tavuk sosislerinin, 45 gün boyunca 4°C'de depolama sırasında önemli bir fizikokimyasal, mikrobiyolojik ve duyusal özellik kaybı olmadan stabil kaldığını göstermiştir (Menegas vd., 2013). Bisküvilerde %15 seviyesine kadar inülin ilavesi, yağ replasmanı ve iyi duyusal özelliklere ulaşmak için kullanılabilmektedir (Laguna vd., 2014).

Yapılan çalışmalarda İnulin, kısmi bir yağ ikame maddesi olarak Mozzarella peynirine (Pagliarini ve Beatrice, 1994), fermente sosislere (Mendoza vd., 2001) ve 10 g/100g (w/w) seviyelerine kadar yağ ikamesi olarak peynire dahil edildiğinde ürünlerin aromasını etkilemediği gösterilmiştir (Gijs vd., 2000).

Şeker İkamesi Olarak İnülin

İnülin ürünleri, esas olarak sakkarozun tatlılığını %35'e kadar arttıran kısa zincirli moleküller içermektedir, bu nedenle sakkaroz molekülünün lezzetini kısmen değiştirmek yararlıdır (Villegas vd., 2010). Bununla birlikte, polimerazsyon derecesi yüksek formu nispeten daha az tatlıdır. İnülin, çikolatadaki bir poliol ile birlikte çoğunlukla şeker içeriğini yağ içeriği üzerinde herhangi bir etkisi olmadan değiştiren düşük kalorili bir hacim arttırıcı madde olarak ilgi çekmektedir. Şekersiz çikolatalar, (Palazzo vd., 2011; Shah vd., 2010), sükrozun farklı derecelerde inülin ile değiştirilmesiyle üretilmiştir ve inülin, sükroz içermeyen çikolata preparatları için uygun bileşen olarak yüksek derecede polimerizasyon ile önerilmiştir. İnülin, tabletlerde şekerin değiştirilmesi için de kullanılmaktadır. Kremalarda, kısa zincirli inülin takviyesi, dokuyu önemli ölçüde değiştirmese de lezzeti ve tatlılığı geliştirmiştir (Gonzalez-Tomas vd., 2009). Böylece, inülin daha iyi duyusal ve nutrasötik özelliklere sahip gıdaların geliştirilmesinde gıda üretimi için yeni yollar sağlayan önemli bir bileşen haline gelmiştir (Shoaib vd., 2016).

İnülinin Süt Ürünlerinde Kullanılması

Dünya genelinde, çoğunlukla inek sütü olmak üzere farklı türde geleneksel ve endüstriyel fermente süt ürünleri üretilmektedir. Prebiyotikler ve probiyotiklerle zenginleştirilmiş süt ürünlerinin popülaritesini, tüketicilerin hem sağlıklı hem de lezzetli yiyecekler ve içeceklere ilgisi arttırmıştır (Senaka Ranadheera vd., 2012). Bu nedenle, besleyici özelliklerinin yanı

sıra, bu ürünlerin duyusal özelliklerini de değerlendirmek önemlidir. Oliveira vd. (2011) az yağlı sütte düşük konsantrasyonda inülin ilavesinin *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus ve Bifidobacterium lactis*'in büyümesini ve sürdürülebilirliğini önemli ölçüde arttırdığını belirlemiştir. Dolayısıyla inülin, yağsız fonksiyonel süt ürünlerinde yağ ikame maddesi olarak kullanılabilmekte ve yaklaşık olarak aynı duyusal özellikleri sağlamaktadır (Cruz vd., 2010).

İnülin ayrıca düşük kalorili tatlandırıcı, yağ ikamesi veya doku değiştirme kapasitesi gibi teknolojik özelliklere sahiptir (Tungland ve Meyer, 2002). Bu özellikler ayrıca zincirlerinin polimerizasyon derecesine de bağlıdır. Bazı araştırmacılar, yoğurt (Kip vd., 2006) veya sütlü tatlılar (Cardarelli vd., 2008; Tarrega ve Costell, 2006) gibi çeşitli süt ürünlerinin reolojik ve duyusal özellikleri üzerindeki farklı inülin konsantrasyonlarının etkisini analiz etmişlerdir. Bu çalışmaların çoğunda sadece bir inülin tipi, genellikle uzun zincirli tip kullanılmıştır. Farklı polimerizasyon derecelerine sahip inülinin süt ürünlerinin reolojik ve duyusal özellikleri üzerindeki etkisi hakkında daha az bilgi bulunmaktadır (Villegas ve Costell, 2007). Villegas vd. (2007)'nin yaptıkları bir çalışmada inülinin ortalama zincir uzunluğu ve inülin konsantrasyonunun sütlü içeceklerde akış üzerindeki etkisinin, süt türüne (yağsız veya tam yağlı) bağlı olduğu gözlenmiştir. Yağsız sütün %4-10 kısa zincirli inülin, %6-8 doğal inülin veya %4-6 uzun zincirli inülin ile viskozitesinin tam süt içeceklerininkine yakın olabileceğini göstermişlerdir. Ayrıca, tam yağlı süt içeceklerinde algılananlara benzer yoğunlukta ve kremsilikte, azaltılmış yağ içeriğine sahip süt içecekleri elde etmek için, >% 8 konsantrasyonlarda uzun zincirli inülin ilave edilmesi gerektiği bildirilmiştir (Villegas vd., 2007). Elde edilen bilgiler, genel olarak, sıvı ve yarı katı süt ürünlerine %5'ten daha düşük konsantrasyonlarda inülin eklenmesinin özelliklerini değiştirmediğini ve bu tür ürünlerde yağ ikamesi olarak kullanılan uzun zincirli inülinin %7'nin üzerinde bir konsantrasyonda eklenmesini gerektirdiğini göstermiştir. Yapılan bir çalışmada (Gonzalez-Tomás, 2009), farklı zincir uzunluğundaki inülinin %7,5 oranında eklenmesinin etkisinin, farklı reolojik davranışlara ve farklı duyusal özelliklere sahip ürünlere yol açabileceğini gösterilmiştir. Uzun zincirli inülin içeren yağsız süt örneği ve inülin içermeyen tam yağlı süt örneği benzer akış davranışı göstermiştir. Her iki numunenin de aynı kremsilik ve kıvam yoğunluğuna sahip olduğu düşünülmüştür, ancak uzun zincirli inülin ilavesi pürüzlülük şiddetini arttırmıştır ve sonuç olarak duyusal kalitesi olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (Gonzalez-Tomás, 2009).

Az yağlı sinbiyotik yoğurtlar üzerine yapılan bir çalışmada sütün içine inülin ilavesinin, sinbiyotik yoğurtun depolanması sırasında *L. acidophilus, B. bifidum, S. thermophilus* ve *L. bulgaricus*'un canlılığını arttırdığı bulunmuştur. %1 inülin ile güçlendirilen örneğin en yüksek duyusal skor-

lara sahip olduğu görülmüştür. Ortaya çıkan sinbiyotik yoğurtun probiyotik bakterileri üzerindeki prebiyotik etkiler nedeniyle, inülinin sinbiyotik yoğurt üretiminde kullanılmasının önerilebileceği bildirilmiştir (El-Kholy vd., 2020).

Günümüzde yoğurtlar ve sütlü tatlılar gibi geleneksel yarı katı süt ürünlerinin kolay yenilebilir ve lezzetli olması tüketiciler tarafından iyi bir duyusal kalite olarak kabul edilmektedir (Hoebregs H, 1997). Bazı araştırmacılar, inülin ilavesinin, yoğurt veya muhallebi gibi yarı katı süt ürünlerinin fiziksel ve duyusal özellikleri üzerindeki etkisini analiz etmişlerdir. Uzun zincirli inülin, az yağlı yoğurtlarda, krema, ağız hissi ve pürüzsüzlüğü önemli ölçüde iyileştiren bir yağ ikame maddesi olarak kullanılmıştır (Kip vd., 2006; Modzelewska-Kapituła ve KŁĘBukowska, 2009). Muhallebilere, kısa zincirli inülin eklenmesi, dokuyu önemli ölçüde değiştirmese de lezzet ve tatlılığı arttırmıştır (Gonzalez-Tomás vd., 2009). Aynı zamanda, uzun zincirli inülin ilavesi, az yağlı muhallebilerin krema ve kıvamını geliştirerek (Lobato vd., 2009) tam yağlı muhallebininkine benzetmiştir (Tarrega ve Costell, 2006). Böylece, inülin karışımlarının, 2 inülin tipinin karma etkileri ile yansıtılan duyusal özellikleri, özellikle tatlılık, lezzet ve dokuyu değiştirmesi beklenmektedir. Bununla birlikte, bu duyusal değişikliklerin önceden bilinmesi, belirli bir ürün formülasyonunun kabul edilmesi için yeterli değildir, çünkü bu duyusal özelliklerin varyasyonunun tüketici tepkisini ne ölçüde etkilediğine ve ayrıca formülasyondaki diğer bileşenlerden etkilenip etkilenmediğine bağlı olacağı ifade edilmektedir. Tepki yüzeyi metodolojisi (RSM) gıdaların duyusal kalitesini optimize etmek için yararlı bir araç olarak değerlendirilmektedir. Uygun istatistiksel tasarımları takiben, deneysel veriler, tüketicinin daha önce seçilen faktörlerdeki varyasyonlara cevabındaki değişimle ilişkilendirilmektedir (Gacula, 1993).

Optimal bir formülasyon, değişmez sabit malzemeler verildiğinde mümkün olan en iyi formülasyon olması nedeniyle tüketici kabulünü maksimuma çıkarmaktadır (Acosta vd., 2008). RSM, soya bazlı tatlılar (Granato vd., 2010a, 2010b), inülin ilaveli prebiyotik içecekler (Villegas vd., 2010) ve soya bazlı içecekler gibi sağlığı iyilşetiren karakteristik özelliklere sahip yeni geliştirilen ürünlerdeki bileşenlerin en iyi kombinasyonunu tanımlamak için başarıyla kullanılmıştır (Deshpande vd., 2008).

Az yağlı sütlü tatlılara, bir inülin karışımı (kısa ve uzun zincir) eklenmesi kabul edilebilirliği etkilemektedir. Etki sadece konsantrasyona bağlı değildir. Az yağlı süt tatlılarının kabul edilebilirliği ile kompozisyon arasındaki ilişki kurulmuştur. Elde edilen model, sakkaroz, inülin ve limon aroması konsantrasyonu koşullarında kabul edilebilirliği öngörmektedir. Optimizasyon çalışmasında seçilen prebiyotik az yağlı sütlü tatlı, yağ miktarındaki azalmanın yanı sıra, kabul edilebilirlik derecesi etkilenmeden

referans üründen (normal yağ içeriği) daha az şeker (%12 azalma) ve daha az limon aroması (%60 azalma) içermektedir (Arcia vd.,2011).

Düşük yağ içeriğine sahip çeşitli prebiyotik sütlü tatlılar, inülin takviyesini prebiyotik olarak kullanarak hazırlanmıştır; inülin takviyesi, sadece prebiyotik etki vermekle kalmamış, aynı zamanda tüketicilerin kabul edilebilirliğini etkilemeden yağ ve şeker içeriğini (%12 azalma) azaltmıştır (Arcia vd., 2011).

İnülinin Et Ürünlerinde Kullanılması

Et; protein ve yağda çözünen vitamin ve minerallere katkıda bulunduğu için sağlıklı bir diyetin önemli bir bileşeni olmakla birlikte (McAfee vd., 2010), etin yüksek tüketimi kardiyovasküler rahatızlıklar gibi birçok kronik hastalıklığa sebep olduğu için et ürünlerinden yağ ve tuzun azaltılması veya uzaklaştırılması, sağlık açısından istenen bir durumdur (Kaliora ve Dedoussi, 2007). Bununla birlikte, yağ insan beslenmesinin önemli bir bileşenidir ve et ürünlerinin lezzetine, yumuşaklığına, su düzeyine, görünümüne, dokusuna ve raf ömrüne katkıda bulunur. Bu nedenle, et endüstrisi için amaç, duyusal ve doku özelliklerinden ödün vermeden az yağlı et ürünleri geliştirmektir (Mun vd., 2009; Zhang vd., 2010).

Polisakkarit yapısı ile ilgili olarak, inülin sucuk, sosis, salam ve jambon gibi et formülasyonlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Çözünür diyet lifi ilavesiyle yağ oranı azaltılmış sucukların kalori değerlerinin %30 oranında düştüğü ifade edilmektedir. İnülin ilave edilen ürünlerde tekstür yumuşaklığı, esnekliği ve yapışkanlığının geleneksel ürünlere benzediği ve besin değerlerinin arttığı belirtilmektedir **(**Jimenez-Colmenero vd., 2001). Yapılan bir çalışmada %8 ve %23 yağ içeren fermente domuz sosislerine %3 oranında inülin, yulaf lifi ve bezelye lifi eklenmiş, inülinin her iki yağ oranında da yumuşaklığı aynı kalırken, diğer liflerin sucuğu sertleştirdiği gözlemlenmiştir (Desmond ve Troy, 2002). Cardoso vd. (2008), yaptıkları çalışmada hindiba kökünden elde edilen diyet lifi ilavesinin, yağ ve enerji alımını azaltarak, az yağlı balık sosislerinin sertliğini geliştirdiğini bildirmiştir. Álvarez ve Barbut (2013), inülinin pişmiş et hamurlarının emülsiyon stabilitesi, renk ve dokusal parametreleri üzerindeki etkisini incelemiş ve inülin ilavesinin kremsi ve daha yumuşak bir ürünle sonuçlandığını bildirmiştir. Beriain vd. (2011), az yağlı sosislere (geleneksel sosislerden %20 daha az yağ) inülin eklenmesinin geleneksel sosislerinkine benzer duyusal özellikleri koruduğunu ve iyi bir kabul edilebilirlik derecesi elde ettiğini vurgulamıştır.

Sosis hamuru, protein-su çözeltisi (sürekli faz) içindeki yağ globülleri (dağılmış faz) süspansiyonundan oluşan emülsiyon benzeri bir sistemdir (Morin vd., 2004). Yağ, sosislerdeki temel kalite özelliklerine (örn. doku,

lezzet, görünüm) katkıda bulunmakta ve ayrıca protein moleküllerinin bağlanma özelliklerini yönetmede önemli bir rol oynamaktadır. Sosis hamurlarının yapısal bütünlüğü, protein ağı içindeki etkileşen kuvvetlerin gücü ve bu ağ içindeki serbest suyun karıştırma ve daha sonra ısıtma üzerine bağlanması ile sağlanmaktadır. Bu nedenle, yağ ikamesi teknik olarak zor olmaktadır (Morin vd., 2004).

İncelenen çalışmaların genel yaklaşımı, et ürünlerine inülin veya frukto-oligosakkarit (FOS) eklenmesi ve az yağlı ürünlerin teknolojik ve kalite parametrelerini araştırmak olmuştur (Hayes vd., 2011; Selgas vd., 2005).

SONUÇ

Günümüzde bireylerin genellikle daha sağlıklı beslenme istekleri ve bu sebeple kalorisi azaltılmış besinlere yönelme eğilimleri artmaktadır. Bu gelişmeye paralel olarak gıda endüstrisinde geleneksel ürünlerin formüllerinin değiştirilerek yağ ve şeker miktarının azaltılması veya ortadan kaldırılması aynı zamanda sağlık için faydalı bazı bileşiklerin eklenmesiyle yeni fonksiyonel gıda üretme çalışmaları hız kazanmıştır. İnülin diyet lifi içeriğine sahip olması, prebiyotik özellik göstermesi ve sağlığa yararlı etkilerinin olması sebebiyle gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

İnülin tipi fruktanlar şeker ve yağ ikame maddesi olarak çeşitli ürünlerde doku sağlamak, köpüğü dengelemek ve ağız hissini iyileştirmek için besinlere ilave edilmektedir. Bu özellikleri sebebiyle inülin süt ve yoğurt, kefir, dondurma, peynir, krema, sütlü tatlılar, muhallebiler gibi süt ürünlerinde ve salam, sucuk, sosis, jambon, köfte vb. et ürünlerinde sıkça kullanılmaktadır. Ayrıca tavuk yumurtasında inülin kullanımının raf ömrünü artırıcı etkisi vardır.

İnülin ince bağırsakta sindirilemediği için kalori değeri açısından diğer sindirilebilir karbonhidratlardan daha az enerji içerir. Bu sebeple inülin toplam yağ miktarını azaltmaya yönelik diyetler ve diyabet hastalarının kan şekeri seviyelerini yönetmek için düşük kalorili hayvansal gıdalar hazırlamada uygun bir bileşen olacağı düşünülmektedir.

Diyete inülin ilave edilmesinin, lipit metabolizması üzerinde yüksek triasil konsantrasyonları riskini azaltma ve LDL kolestrolü düşürme gibi etkileri bulunmaktadır. Bunun yanında, triasilgliserolün karaciğerde birikmesine engel olabilmekte ve hepatik steatoz üzerinde olumlu etkileri görülmektedir. İnülinin prebiyotik olarak işlev görmesi bifidobakteriyel büyümenin artmasında ve bağırsak mikroflorasının düzenlenmesinde etkili görülmektedir. İnülinin irritable bağırsak hastalığı ve kolon kanseri riskini azaltmada olumlu etkileri mevcuttur. Aynı zamanda crohn ve ülseratif kolit gibi enflamatuar bağırsak hastalıkları üzerinde tedavi edici özelliği bulun-

maktadır. Uygun formülasyonlarla et ve süt ürünlerine inülin ilavesi ile bu faydalar elde edilebilir.

İnülin tipi fruktanlar mineral emilimini (özellikle kalsiyum, magnezyum ve demir) belirgin şekilde artırır ve kolonun içindeki suyu çekerek fermente edilebilir karbonhidrat gruplarının sindirimini kolaylaştırır. Bu özelliği sebebiyle inülin konstipasyon ve ilgili rahatsızlıkların iyileşmesine yardımcı olur. İnülinin T hücresi fonksiyonlarını ve NK hücrelerini uyarma ayrıca fagositik aktiviteleri sayesinde bağışıklık sistemini güçlendirerek aşı verimliliğini arttırma özelliği mevcuttur.

Hem sağlık üzerine etkinliği hem de doğada yaygın olarak bulunmasından dolayı fonksiyonel süt ve et ürünleri üretiminde inülinin kullanım olanaklarının araştırılmasının önemli sonuçlarının olacağı değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

Acosta O, Víquez F, Cubero E (2008). Optimisation of low calorie mixed fruit jelly by response surface methodology. Food Qual. Prefer., 19, 79-85.

Aidoo RP, Afoakwa EO, Dewettinck K (2014). Optimization of inulin and polydextrose mixtures as sucrose replacers during sugar-free chocolate manufacture–rheological, microstructure and physical quality characteristics. J. Food Eng., 126(1), 35-42.

Álvarez D, Barbut S (2013). Effect of inulin, β-glucan and their mixtures on emulsion stability, color and textural parameters of cooked meat batters. Meat Sci., 94, 320-327.

Anderson JW, Baird P, Davis Jr RH, Ferreri S, Knudtson M, Koraym A, Waters V, Williams CL (2009). Health benefits of dietary fiber. Nutr. Rev., 67(4), 188-205.

Arcia PL, Costell E, Tárrega A (2011). Inulin blend as prebiotic and fat replacer in dairy desserts: Optimization by response surface methodology. J. Dairy Sci., 94(5), 2192-2200.

Arihara K (2006). Strategies for designing structural meat products. Meat Sci., 74(1), 219-229.

Beriain MJ, Gómez I, Petri E, Insausti K, Sarriés MV (2011). The effects of olive oil emulsified alginate on the physico-chemical, sensory, microbial, and fatty acid profiles of low-salt, inulin-enriched sausages. Meat Sci., 88, 189-197.

Brambillasca S, Zunino P, Cajarville C (2015). Addition of inulin, alfalfa and citrus pulp in diets for piglets: Influence on nutritional and faecal parameters, intestinal organs, and colonic fermentation and bacterial populations. Livest. Sci., 178, 243-250.

Cardarelli HR, Buriti FCA, Castro IA, Saad SMI (2008). Inulin and

oligofructose improve sensory quality and increase the probiotic viable count in potentially symbiotic Petit-Suisse cheese. Lebensm. Wiss. Technol., 41, 1037-1046.

Cardoso C, Mendes R, Nunes ML (2008). Development of healthy low-fat fish sausage containing dietary fibre. Int. J. Food Sci., 43, 276-283.

Cho SSAPS (2009). Fiber Ingredients: Food Applications and Health Benefits. FL, USA: Boca Raton, CRC Press, p: 41-55.

Cruz AG, Cadena RS, Walter EHM, Mortazavian AM, Granato D, Faria JAF, Bolini HMA (2010). Sensory Analysis: Relevance for Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Product Development. Compr. Rev. Food Sci., 9(4), 358-373.

Dahl WJ, Whiting SJ, Isaac TM, Weeks SJ, Arnold CJ (2005). Effects of thickened beverages fortified with inulin on beverage acceptance, gastrointestinal function, and bone resorption in institutionalized adults. Nutrition, 21(3), 308-311.

Den Hond E, Geypens B, Ghoos Y (2000). Effect of high performance chicory inulin on constipation. Nutr. Res. Rev., 20(5), 731-736.

Desmond EM, Troy DJ (2002). The Effects of Dietary Fibres on the Properties of Pork Sausages. 48th ICoMST-Rome, 25-30 August 2002. Vol.2, 840-841.

Deshpande RP, Chinnan MS, McWatters KH (2008). Optimization of a chocolate-flavored, peanut-soy beverage using response surface methodology (RSM) as applied to consumer acceptability data. Lebenson. Wiss. Technol., 41, 1485-1492.

de Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J (2005). Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. Eur. J. Nutr., 44(7), 406-413.

Drake MA, Boylston TD, Swanson BG (1996). Fat Mimetics in Low-Fat Cheddar Cheese. J.Food Sci., 61, 1267-1270.

El-Kholy WM, Aamer RA, Ali ANA (2020). Utilization of inulin extracted from chicory (*Cichorium intybus* L.) roots to improve the properties of low-fat synbiotic yoghurt. Annals of Agricultural Sciences,

Flamm G, Glinsmann W, Kritchevsky D, Prosky L, Roberfroid M (2001). Inulin and oligofructose as dietary fiber: a review of the evidence. Crit. Rev. Food. Sci. Nutr., 41(5), 353-362.

Fogliano V, Vitaglione P (2005). Functional foods: Planning and development. Mol. Nutr. Food Res., 49, 256-262.

Foschia M, Peressini D, Sensidoni A, Brennan CS (2013). The effects of dietary fibre addition on the quality of common cereal products. J. Cereal Sci., 58(2), 216-227.

Franck A (2002). Technological functionality of inulin and oligofructose. Br. J. Nutr., 87, 287-291.

Gacula M. (1993). Design and Analysis of Sensory Optimization. Food and Nutrition Press, Trumbull, CT.

Giarnetti M, Paradiso V M, Caponio F, Summo C, Pasqualone A (2015). Fat replacement in shortbread cookies using an emulsion filled gel based on inulin and extra virgin olive oil. Lwt-food. Sci Technol., 63(1), 339-345.

Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB (2004). Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. Nutr. Res. Rev., 17(2), 259-275.

Gijs L, Piraprez G, Perete P, Spinnler S, Collin S (2000). Retention of sulphur flavours by food matrix and determination of sensorial data dependant of the medium composition. Food Chem., 69, 319-330.

Gonzalez-Tomás L (2009). Inulin-enriched dairy desserts: Physicochemical and sensory aspects. J. Dairy Sci., 4198-4199.

Granato D, Castro IA, Ellendersen LSN, Masson ML (2010a). Physical stability assessment and sensory optimization of a dairy-free emulsion using response surface methodology. J. Food Sci., 75, 149-155.

Granato D, Castro IA, Ellendersen LSN, Masson ML (2010b). Sensory evaluation and physicochemical optimisation of soybased desserts using response surface methodology. Food Chem., 121, 899-906.

Gulati N (2012). Ectopic Thymoma- Presenting as a Large Pleural Mass. Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine, 2(6), 1-4.

Hayes JE, Stepanyan V, Allen P, O'Grady MN, Kerry JP (2011b). Evaluation of the effects of selected plant-derived nutraceuticals on the quality and shelf-life stability of raw and cooked pork sausages. Lwt-Food sci, Technol., 44, 164-172.

Hoebregs H (1997). Fructans in foods and food products, ion-exchange chromatographic method: collaborative study. J. Assoc. Off Anal. Chem. Int., 80, 1029-1037.

Kaliora AC, Dedoussi GVZ (2007). Natural antioxidant compounds in risk factors for CVD. Pharmacol. Res. Commun., 56, 99-109.

Karimi R, Azizi MH, Ghasemlou M, Vaziri M (2015). Application of inulin in cheese as prebiotic, fat replacer and texturizer: A review. Carbohydr. Polym., 119, 85-100.

Kelly G (2008). Inulin-Type Prebiotics - A Review: Part 1. Altern. Med. Rev., 13(4), 315-329.

Kelly-Quagliana KA, Nelson PD, Buddington RK (2003). Dietary oligofructose and inulin modulate immune functions in mice. Nutr. Res. Rev., 23(2), 257-267.

Keenan DF, Resconi VC, Kerry JP, Hamill RM (2014). Modelling the influence of inulin as a fat substitute in comminuted meat products on their physico-chemical characteristics and eating quality using a mixture design approach. Meat Sci., 96(3), 1384-1394.

Kip P, Meyer D, Jellema RH (2006). Inulins improve sensoric and textural properties of low-fat yoghurts. Int. Dairy J., 16, 1098-1103.

Kolida S, Gibson GR (2007). Prebiotic Capacity of Inulin-Type Fructans. J. Nutr., 137(11), 2503-2506.

Krasaekoopt W, Watcharapoka S (2014). Effect of addition of inulin and galactooligosaccharide on the survival of microencapsulated probiotics in alginate beads coated with chitosan in simulated digestive system, yogurt and fruit juice. Lwt-Food Sci. Technol., 57(2), 761-766.

Krystyjan M, Gumul D, Zıabro R, Sıkora M (2015). The effect of inulin as a fat replacement on dough and biscuit properties. J. Food Qual., 38, 305-315.

Laguna L, Primo-Martín C, Varela P, Salvador A, Sanz T (2014). HPMC and inulin as fat replacers in biscuits: Sensory and instrumental evaluation. Lwt-Food Sci. Technol., 56(2), 494-501.

Letexier D, Diraison F, Beylot M (2003). Addition of inulin to a moderately highcarbohydrate diet reduces hepatic lipogenesis and plasma triacylglycerol concentrations in humans. Am. J. Clin. Nutr., 77(3), 559-564.

Lobato LP, Grossmann MVE, Benassi MT (2009). Inulin Addition in Starchbased Dairy Desserts: Instrumental Texture and Sensory Aspects. Food Sci. Technol. Int., 15(4), 317-323.

Jimenez-Colmenero F, Carballo J, Cofrades S (2001). Healtier Meat and Meat Products: Their Role as Functional Foods. Meat Sci., 59, 5-13.

McAfee AJ, McSorley EM, Cuskelly GJ, Moss BW, Wallace JMW, Bonham MP, Fearon AM (2010). Red meat consumption: An overview on the risks and benefits. Meat Sci., 84, 1-13.

Mendoza E, Garcia ML, Casas C, Selgas MD (2001). Inulin as a fat substitute in low fat, dry fermented sausages. Meat Sci., 57, 387-393

Menegas LZ, Pimentel TC, Garcia S, Prudencio SH (2013). Dry-fermented chicken sausage produced with inulin and corn oil: Physicochemical, microbiological, and textural characteristics and acceptability during storage. Meat Sci., 93(3), 501-506.

Meyer D, Bayarri S, Tarrega A, Costell E. (2011). Inulin as texture modifier in dairy products. Food Hydrocoll., 25(8), 1881-1890.

Modzelewska-Kapituła M, KłĊbukowska L (2009). Investigation of the potential for using inulin HPX as a fat replacer in yoghurt production. Int. J. Dairy Technol. 62, 209-214.

Morin LA, Temelli F, McMullen L (2004). Interactions between meat proteins and barley (Hordeum spp.) β-glucan within a reduced-fat breakfast sausage system. Meat Sci., 68, 419-430.

Mun S, Kim YL, Kang CG (2009). Development of reduced fat mayonnaise using 4αGTase-modified rice starch and xanthan gum. Int. J. Biol. Macromol., 44, 400-407.

Nieto-Nieto TV, Wang YX, Ozimek L, Chen L (2015). Inulin at low concentrations significantly improves the gelling properties of oat protein-A molecular mechanism study. Food Hydrocoll., 50, 116-127.

Nyman M (2002). Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. Br. J. Nutr., 87, 163-168.

Oliveira RPdS, Perego P, Oliveira MNd, Converti A (2011). Effect of inulin as prebiotic and synbiotic interactions between probiotics to improve fermented milk firmness. J. Food Eng., 107(1), 36-40.

Öztürk, GF, Metin M, Koca N, Balkır P (2000). Protein Kaynaklı Bazı Yağ İkame Maddelerin Set Tip Yağsız Yoğurt Üretiminde Kullanımı. Süt Mikrobiyolojisi ve Katkı Maddeleri. VI. Süt ve Süt Ürünleri Sempozyumu Tebliğler Kitabı (Ed: M. Demirci), Tekirdağ.

Pagliarini E, Beatrice N (1994). Sensory and rheological prop-erties of low-fat ‘‘pasta filata’’ cheese. J. Dairy Res., 61, 299-304.

Palazzo AB, Carvalho MAR, Efraim P, Bolini HMA (2011). The determination of isosweetness concentrations of sucralose, rebaudioside and neotame as sucrose substitutes in new diet chocolate formulations using the time-intensity analysis. J. Sens. Stud., 26(4), 291-297.

Roberfroid MB (2000). Prebiotics and probiotics: are they functional foods? Am. J. Clin. Nutr., 71(6), 1682-1687.

Roberfroid MB (2007). Inulin-Type Fructans: Functional Food Ingredients. J. Nutr., 137(11), 2493-2502.

Rodriguez Furlan LT, Perez Padilla A, Campderros ME (2014). Development of reduced fat minced meats using inulin and bovine plasma proteins as fat replacers. Meat Sci., 96(2), 762-768.

Rodriguez-Garcia J, Sahi SS, Hernando I (2014). Functionality of lipase and emulsifiers in low-fat cakes with inulin. Lwt-Food Sci. Technol., 58(1), 173-182.

Salvatore E, Pes M, Mazzarello V, Pirisi A (2014). Replacement of fat with longchain inulin in a fresh cheese made from caprine milk. Int. Dairy J., 34(1), 1-5.

Schley PD, Field CJ (2002). The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics. Br. J Nutr., 87, 221-230.

Selgas MD, Caceres E, Garcia ML(2005). Long-chain soluble dietary fibre as functional ingredient in cooked meat sausages. Food Sci. Technol. Int., 11(1), 41-47.

Senaka Ranadheera C, Evans CA, Adams MC, Baines SK (2012). Probiotic viability and physico-chemical and sensory properties of plain and stirred fruit yogurts made from goat’s milk. *Food Chem.,* 135(3), 1411-1418.

Shah AB, Jones GP, Vasiljevic T (2010). Sucrose-free chocolate sweetened with Stevia rebaudiana extract and containing different bulking agents - effects on physicochemical and sensory properties. Int. J. Food Sci., 45(7), 1426-1435.

Shoaib M, Shehzad A, Omar M, Rakha A, Raza H, Sharif HR (2016). Inulin: Properties, health benefits and food applications. Carbohydr. Polym., 444-454.

Solowiej B, Glibowski P, Muszynski S, Wydrych J, Gawron A, Jelinski T (2015).

The effect of fat replacement by inulin on the physicochemical properties and microstructure of acid casein processed cheese analogues with added whey protein polymers. Food Hydrocoll., 44, 1-11.

Tarrega A, Costell E (2006). Effect of inulin addition on rheological and sensory properties of fat-free starch-based dairy desserts. Int. Dairy J., 16(9), 1104-1112.

Tiengtam N, Khempaka S, Paengkoum P, Boonanuntanasarn S (2015). Effects of inulin and Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus*) as prebiotic ingredients in the diet of juvenile Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). Animal Feed Science and Technology, 207, 120-129. and on the composition of the intestinal microflora in HLA-B27 transgenic rats. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 11(3), 581-587.

Tungland BC, Meyer D (2002). Non-digestible oligosaccharides (dietary fibre): Their physiology and role in human health and food. Compr. Rev. Food Sci. Food Saf., 3, 73-92.

Van Loo JA (2004). Prebiotics promote good health: the basis, the potential, and the emerging evidence. J. Clin. Gastroenterol., 38, 70-75.

Villegas B, Costell E (2007). Flow behaviour of inulin-milk beverages. Influence of inulin average chain length and of milk fat content. Int. Dairy J., 17, 776-781.

Villegas B, Carbonell I, Costell E (2007). Inulin milk beverages: Sensory differences in thickness and creaminess using r-index analysis of the ranking data. J. Sens. Stud., 22, 377-393.

Villegas B, Tárrega A, Carbonell I, Costell E (2010). Optimising acceptability of new prebiotic low-fat milk beverages. Food Qual. Prefer., 21, 234-242.

Weaver CM (2005). Inulin, oligofructose and bone health: experimental approaches and mechanisms. Br. J. Nutr., 93, 99-103.

Zhang W, Xiao S, Samaraweera H, Lee EJ, Ahn DU (2010). Improving functional value of meat products. Meat Sci., 86, 15-31

Bölüm 19

OBEZİTE VE MİKROBİOTA İLİŞKİSİ

Gülin ÖZTÜRK ÖZKAN [1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü., glnzturk@gmail.com

Obezite ve obezitenin oluşturduğu sağlık problemleri, temel toplumsal bir sağlık sorundur (1–3). 1980-2013 yılları arasında tüm dünyadaki obez ve kilolu birey sayısı 857 milyondan 2,1 milyara çıkmıştır (1). Dünya Sağlık Örgütü 2016 verilerine göre dünyadaki yetişkinlerin % 13›ü obez, % 39›u fazla kilolu sınıfında dahildir (4). Biyolojik, davranışsal ve çevresel etkenler nedeniyle oluşan pozitif enerji dengesi, obezite oluşumuna yol açmaktadır (1). Dislipidemi, hipertansiyon, tip 2 diyabet gibi çeşitli hastalıkların ilerlemesinde obezite merkezi bir rol oynamaktadır. Obezite ve metabolik hastalıkların patofizyolojisi komplekstir (5).

Her birey, gastrointestinal sisteminde yaklaşık 1000 türden fazla mikroorganizma bulundurmaktadır (6). Bağırsak mikrobiotası, insan bağırsağındaki 10^{14}'den fazla bakteriyi ifade etmektedir. Bu sayı, insan hücresi sayısının yaklaşık 10 katıdır (1). Yetişkin bağırsağında bulunan bakteriyel türlerin yaklaşık % 90'ı, bakteriodet ve firmikut türüne mensuptur. Bağırsak mikrobiotası, kişisel farklılıklar, hijyen, sağlık durumu, yaşam tarzı, diyet ve genetik farklılıklara göre değişebilmektedir (7).

Çeşitli etkenler ile bağırsaklarda meydana gelen mikrobiota disbiosisi, obezite ve metabolik hastalıklarda önemli rol oynamaktadır (5,8–10). Disbiosis, mikrobiota kompozisyonu ve bakteriyel aktivitedeki değişim ile ilişkili olmaktadır (10). Bağırsak mikrobiotasının değişmesi, fermentasyon yoluyla diyetten enerji elde edilmesini artırmakta ve hepatik lipogenesisi destekleyen diyet polisakkaritlerinin emilimini artırmaktadır. Bağırsak mikrobiotası, intestinal geçirgenliği regüle etmektedir. Lipopolisakkarit içeren bağırsak mikrobiotasının translokasyonu, inflamatuar durumda artışa yol açmaktadır. Bu durum metabolik endotoksemi olarak adlandırılmaktadır. Metabolik endotoksemiye insülin direnci ve ağırlık kazanımı eşlik etmektedir (5).

Mikrobiotanın Obezite Üzerine Etkisi

Obezite, önemli sağlık problemlerinden bir tanesidir (2,3). Obezite ve obezitenin oluşturuduğu komplikasyonlar tüm dünyada artmaktadır (11). Karaciğer yağlanması, tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığı, insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezite gibi metabolik düzensizlikler obezite ile bağlantılıdır. İntestinal mikrobiota, obezite ve metabolik sendromların gelişimine yardımcı olabilmektedir (2).

İntestinal mikrobiota kompozisyonu, obezite ile ilişkilidir (12–15). İntestinal disbiosis, obezitenin patofizyolojisinin anlaşılması için çok önemlidir (10,16). Mikrobiota kompozisyonu obez ve zayıf bireylerde farklılık göstermektedir. Obezite durumunda, firmikutların bakteriositlere oranı (F/B) artmaktadır (17,18). Bu oranının artması, karbonhidratların kısa zincirli yağ asitlerine yıkım kapasitesi azaltmaktadır (16,17).

Bağırsak mikrobiotası, çeşitli metabolik bileşenlerin bozulması ve metabolizmada anahtar bir rol oynar gibi görünmektedir. Dolaşımdaki metabolitlerin yaklaşık % 10'u insan metabolizmasından ve bakterilerden gelmektedir. Proteinler ve karbonhidratlar, bağırsakta mikrobial fermentasyon için temel yakıtı oluşturmaktadır. Proksimal kolonda karbonhidrat fermentasyonu, kısa zincirli yağ asit üretimine yol açmaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri, obezite ve obezite le ilişkili metabolik düzensizliklerin önlenmesi ve tedavisinde yararlı etkiye sahiptir (1).

Bağırsak mikrobiotası ve insan metabolizması arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmektedir (2,8).

1- Kısa zincirli yağ asitleri üretiminden dolayı, fermente edilebilir substratlardan enerji üretiminin artması.

2- Diyetteki yağ ve sükroz gibi besin öğelerinin duyusal algısının değişimi

3- Diyetle yüksek miktarda yağ tüketimi, bakteriyel lipopolisakkarit üretiminin artmasına öncülük etmektedir. Böylece dolaşımdaki lipopolisakkarit konsantrasyonunun artması, insülin direnci, endotoksemi ve kronik düşük düzeyde inflamasyona öncülük edebilmektedir.

Kısa zincirli yağ asitleri, 2-6 karbon atomlu organik yağ asitleridir. Bu yağ asitleri, posa, glikoproteinler, sindirilmeyen diyet proteinlerinin fermentasyonunu takiben bağırsak mikrobiotası tarafından kolon ve çekumda sentezlenmektedir. En çok çalışılan metabolitler bütirat, asetat ve propionattır (1). Bağırsak bakterileri, enerji elde etmek için fermentasyonu kullanmaktadır. Şekeri fermente edilerek kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürülmektedir. Kısa zincirli yağ asitleri, bağırsak motilitesinin artırmasına ve bağırsak pH'sının azalmasına yardımcı olmaktadır (19). Kolonik fonksiyon, geçirgenlik ve motilitenin değişimindeki rollerinin yanında, mikrobial kısa zincirli yağ asitleri kas, adipoz doku, karaciğer ve beyin dokuları gibi çeşiti organların metabolizmasını etkileyebilmektedir. Zayıf insanlar ile karşılaştırıldığında, obez ve insülin direnci olan bireylerde kısa zincirli yağ asidi üretiminde farklılık görülmektedir. Kısa zincirli yağ asidi ürünleri, yağ birikimini önleyerek ağırlık kazanımını azaltabilmektedir. Kolonik fermentasyondaki farktan dolayı, kısa zincirli yağ asidi ürünleri miktarı obez bireylerde daha fazladır. Kısa zincirli yağ asit ürünleri, tokluk artıran pekçok mekanizma oluşturmaktadır. Bütirat, glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) üretimini artırarak intestinal hücreler üzerine etki etmekte ve propionat intestinal glukoneogenezi etkilemektedir. Her iki yol da glukoz homeostazının düzenlenmesi ve tokluğun artışına yol açmaktadır (1). Kısa zincirli yağ asitleri, GPR41(G protein-coupled receptor 41) ve GPR43 (G protein-coupled receptor 41) isimli reseptörler ile ilişkilidir. Bu reseptörler, bağırsak immün hücrelerinde ve bağırsak epitel hücrelerinde

bulunmaktadır (20). Kısa zincirli yağ asitleri, anoreksijenik peptid YY (PYY) ve adipoz doku tokluk hormonu leptin salınımını uyarabilmektedir (1). Bu yağ asitleri GPR41 ve GPR43 reseptörlerini aktive ederek PYY salınımını artırmaktadır (20). Kısa zincirli yağ asitleri, kilolu bireylerde serum PYY seviyesini arıtırabilmektedir. Bu yağ asitleri, insülin duyarlılığını iyileştirebilmekte, özellikle bütirat, mitokondiral fonksiyonu ve termogenesisi artırarak enerji harcamasını artırabilmekte ve kahverengi adipoz dokuyu aktive ederek yağ oksidasyonunu artırabilmektedir (1).

Yağ depolanmasının regülasyonu ve obezite ile ilişkili hastalıkların meydana gelişi arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmalardan bir tanesi metabolik endotoksemidir (10). Vücutta lipopolisakkarit seviyesinin artması, metabolik endotoksemi olarak adlandırılmaktadır (21). Endocannabinoid sistem ve intestinal mikrobiota, obezite ile ilişkilidir. İntestinal mikrobiota, adipoz doku ve intestinal dokuda, endocannabinoid sistemi regüle edebilmektedir. Endocannobinoid sistem ve lipopolisakkarit arasında da korelasyon bulunmaktadır. Lipopolisakkaritler, makrofajlarda endocannabinoid sistemi ve adipoz dokuda makrofajların infiltrasyonunu regüle etmektedir (2). Sağlıklı bireylerde, lipopolisakkkarit translokasyonu kısıtlanmaktadır. Lipopolisakkaritler, intestinal bariyer bütünlüğünde bozulma oluşturmaktadır. Bariyer disfonksiyonu, mikroroganizmalar için açık kapı oluşturmakta, bağırsak permeabilitesini artırmakta ve lipopolisakkarit endotoksinlerinin sistemik dolaşıma girmesine neden olmaktadır. Bağırsak permeabilitesinin artması, iki tight junction proteininin sentezi ve dağılımının değişimi ile ilişkilidir (18).

Obez hastalarda, genellikle kronik adipoz doku inflamasyonu gelişmektedir. Obez hastaların intestinal mikrobiotaları, proinflamatuar sitokin seviyesinin artması ile ilişkilidir (22). Anormal bağırsak mikrobiotası, düşük düzeyde kronik inflamasyon durumunu tetiklemektedir (10). Metabolik endotoksemi, bağırsak mikrobiotası, intestinal permeabilite ve obezite ile ilişkili düşük düzeyli inflamatuar durum arasındaki en önemli bağlantılardan bir tanesi olarak görünmektedir (18). Mikrobiotadaki değişimlerin düzenlenmesi, firmikut sayısı, lipopolisakkarit üreten probiyotik bakteri sayısı, beta hücreleri, makrofaj ve sitokinlerin sayısında azalmaya ve bunun sonucunda sistemik inflamasyonda iyileşmeye neden olabilmektedir. Ek olarak metabolik disfonksiyonda da iyileşme göze çarpmaktadır (10). Yapılan bir çalışmada, probiotik takviyesinin tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) ve interlökin-1beta (IL-1β) seviyesinde azalma oluşturduğu saptanmıştır (23). Probiyotik bakteriler antiinflamatuar sitokin (IL-10) üretimini azalmasına, proinflamatuar sitokin (TNF-α, IL-6,IL-12, interferon-γ (INF-γ)) üretimini ayarlanmasına ve T yardımcı hücrelerinin dengelenmesine yardımcı olabilmektedir (24).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), probiyotikleri, yeterli miktarda alındık-

larında, insanların sağlığını iyileştiren canlı mikroorganizmalar olarak tanımlamaktadır (25). Probiyotikler, obezite prevelansının önemli düzeyde azalmasına yol açabilmektedir (26). Probiyotikler ve sinbiyotikler, beden kütle indeksi ve yağ kütlesini etkileyerek obez bireylerde olumlu etkiler oluşturmaktadır. Bazı probiyotikler, hücre adhezyon molekül 1 seviyesini azaltan insülin reseptör substratı (IRS) üzerine yararlı etkilere sahiptir. Sinbiyotikler insülin direnci ve plazma lipid seviyesinde alma oluşturabilmektedir. Ek olarak, antioksidan durumu, insülin duyarlılığı, açlık kan glukozu ve karbonhidrat metabolizmasını iyileştirebilmektedir (3).

Sonuç olarak, bağırsak mikrobiotası, obezite ile yakından ilişkili gibi görünmektedir. Mikrobiota, obezitedeki metabolik düzensizlikler üzerinde etkili olabilmektedir. Disbiosisin düzeltilmesi, obezitenin olumsuz sonuçlarını azaltabilmektedir. Probiyotik takviyesi yapılması, obezite tedavisine olumlu katkı sağlayabilecektir.

Kaynaklar

1. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: Current Evidence and Perspectives. Curr Obes Rep. 2019;8(3):317–332.
2. Gholizadeh P, Mahallei M, Pormohammad A, Varshochi M, Ganbarov K, Zeinalzadeh E, et al. Microbial balance in the intestinal microbiota and its association with diabetes, obesity and allergic disease. Microb Pathog. 2019;127(October 2018):48–55.
3. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A review of human clinical trials. Int J Mol Sci. 2016;17(6):1–15.
4. Ritchie H, Roser M. Obesity. Our World Data [Internet]. 2020; Available from: https://ourworldindata.org/obesity
5. Lau E, Neves JS, Ferreira-Magalhães M, Carvalho D, Freitas P. Probiotic ingestion, obesity, and metabolic-related disorders: Results from NHANES, 1999–2014. Nutrients. 2019;11(7):1–12.
6. George Kerry R, Patra JK, Gouda S, Park Y, Shin HS, Das G. Benefaction of probiotics for human health: A review. J Food Drug Anal [Internet]. 2018;26(3):927–939. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.01.002
7. Salgaço MK, Oliveira LGS, Costa GN, Bianchi F, Sivieri K. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. Appl Microbiol Biotechnol. 2019;103(23–24):9229–9238.
8. Healey GR, Murphy R, Brough L, Butts CA, Coad J. Interindividual

variability in gut microbiota and host response to dietary interventions. Nutr Rev. 2017;75(12):1059–1080.
9. Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, Wegener G, Lund S. The microbial metabolite indole-3-propionic acid improves glucose metabolism in rats, but does not affect behaviour. Arch Physiol Biochem. 2018;124(4):306–312.
10. Blandino G, Inturri R, Lazzara F, Di Rosa M, Malaguarnera L. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. Diabetes Metab [Internet]. 2016;42(5):303–315. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.004
11. Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, Mobarhan MG, Ferns GA. Gut microbiome and metabolic syndrome. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2016;10(2):S150–157. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2016.01.024
12. Han JL, Lin HL. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: From mechanism insights to therapeutic perspective. World J Gastroenterol. 2014;20(47):17737–17745.
13. He C, Shan Y, Song W. Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes. Nutr Res [Internet]. 2015;35(5):361–367. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2015.03.002
14. Yang Q, Lin SL, Kwok MK, Leung GM, Schooling CM. The roles of 27 genera of human gut microbiota in ischemic heart disease, type 2 diabetes mellitus, and their risk factors: A mendelian randomization study. Am J Epidemiol. 2018;187(9):1916–1922.
15. Lee E, Jung SR, Lee SY, Lee NK, Paik HD, Lim S Il. Lactobacillus plantarum strain ln4 attenuates diet-induced obesity, insulin resistance, and changes in hepatic mRNA levels associated with glucose and lipid metabolism. Nutrients. 2018;10(5).
16. Yan Q, Li X, Feng B. The efficacy and safety of probiotics intervention in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes: Study protocol for a randomized, double-blinded, placebo controlled trial of the Probiotics Prevention Diabetes Programme (PPDP). BMC Endocr Disord. 2015;15(1):1–6.
17. Santos-Marcos JA, Perez-Jimenez F, Camargo A. The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome. J Nutr Biochem [Internet]. 2019;70:1–27. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.03.017
18. Patterson EE, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Paul Ross R, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. Postgrad Med J. 2016;92(1087):286–300.
19. Hajela N, Ramakrishna BS, Nair GB, Abraham P, Gopalan S, Ganguly NK. Gut microbiome, gut function, and probiotics: Implications for health. Indian J Gastroenterol. 2015;34(2):93–107.

20. Harsch I, Konturek P. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into “Old” Diseases. Med Sci. 2018;6(2):32.
21. Nguyen TTB, Jin YY, Chung HJ, Hong ST. Pharmabiotics as an emerging medication for metabolic syndrome and its related diseases. Molecules. 2017;22(10):1–18.
22. Miele L, Giorgio V, Alberelli MA, De Candia E, Gasbarrini A, Grieco A. Impact of Gut Microbiota on Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease Risk. Curr Cardiol Rep. 2015;17(12).
23. Kobyliak N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, Kyriienko D, Komissarenko I. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2018;12(5):617–624. Available from: https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.015
24. Tonucci LB, Olbrich dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Nutr [Internet]. 2017;36(1):85–92. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.011
25. Braga VL, Rocha LP dos S, Bernardo DD, Cruz C de O, Riera R. What do cochrane systematic reviews say about probiotics as preventive interventions? Sao Paulo Med J. 2017;135(6):578–586.
26. Kobyliak N, Falalyeyeva T, Boyko N, Tsyryuk O, Beregova T, Ostapchenko L. Probiotics and nutraceuticals as a new frontier in obesity prevention and management. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2018;141:190–199. Available from: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.005

Bölüm 20

NEFROTOKSİSİTE İLİŞKİLİ BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Harun ÜN [1]

1 Dr. Öğretim Üyesi , Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD, bio.harun25@gmail.com

GİRİŞ

Hastalıkların tedavisinde kullanılan ve yan etki olarak böbrek hasarı oluşturan ilaçların fazlalığı ve yeni aday ilaçların bu yan etkiye sahip olup olmadıklarının araştırılması, nefrotoksisite çalışmalarının sayısını son yıllarda hızla artırmaktadır. Böbrek toksisitesine neden olan ilaçlar; antibiyotikler, immünsüpresif ilaçlar, kemoterapötikler, kontrast ajanlar ve diğer ksenobiyotikler olarak sınıflandırılabilir. Bu bağlamda klinikte kullanılan birçok ilacın yan etkisi olarak nefrotoksisite karşımıza çıkmaktadır. İlaca bağlı gelişen nefrotoksisite ekonomik ve tıbbi sonuçlarla ilgili güncel bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu hasar tüm böbrek segmentlerini etkiler. Böbrek fonksiyonunun iyileşmesi, başta risk faktörlerinin tanımlanması olmak üzere, böbrek hastalığının erken teşhisine, neden olan ajanın mümkünse kesilmesine ve bazı durumlarda yardımcı tedaviye dayanır.

Nefrotoksisite belirteçlerinin tanımlanması, risk faktörlerinin düzeltilmesi ve diğer nefrotoksik faktörlerin tespiti ve uzak durulmasına hasarın önlenmesi açısından önemlidir. Yakın zamanda, böbrek hastalığının fenotipinin ve diğer yandan, erken tanıya ve dolayısıyla nefrotoksisitenin daha iyi yönetilmesine izin veren yeni böbrek toksisitesi belirteçlerinin standartlaştırılması önerilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Nefrotoksisite Hasar Mekanizmaları

Nefrotoksisite anatomik olarak ve klinik belirtilerin başlangıç zamanına göre alt ünitelere ayrılır(1). Daha sık kullanılan sınıflandırma anatomik lokasyona göre yapılır. Nefrotoksisiteye bağlı akut böbrek hasarı anatomik olarak, vasküler, tübüler ve interstisyel olarak alt gruplara ayrılır. Her kategori birbirinden farklı hasar paternine ve klinik seyre sahiptir(2). Akut interstisyel hasar, güçlü bir inflamatuar yanıt ortaya çıkaran alerjik bir yanıttır. Buna karşın, tübüler hasarda enflamasyonun görülmediği ve sıklıkla epitel tübüllerine doğrudan toksik etkilerin oluştuğu görülmektedir(3).

Nefrotoksisite, böbreklerde klinik olarak azalmış böbrek fonksiyonu olarak belirgin hale gelen zararlı etkilere yol açar. Böbrek fonksiyon değerlendirmesi için mevcut teknikler genellikle klinik öncesi değerlendirmeler hassas ve özgün olmadığından bütün hastalara uygulanamaz. Örneğin radyoizotopik tarama tüm hastalar için uygulanamaz (4). Dolayısıyla nefrotoksisite teşhis ve ileri gelen tedavi yöntemlerinin keşfi için, daha yaygın kullanım seyri olan ve genel olarak, toksisiteyi ve tam etki yerini tahmin etme yeteneği olan parametrelerin belirlenmesi çok önemlidir. Bu bağlamda, renal biyokimyanın değerlendirmesi önemli bir uygulama alanını temsil etmekte ve yapılan çalışmalar son derece dikkat çekici sonuçlar ortaya koymaktadır. Biyokimyasal doku analizi ve toksisiteye veya pato

fizyolojik bozukluklara bağlı gelişen değişiklikler kalp ve beyinde spesifik doku hasarının tespitini kolaylaştırmıştır (5, 6). Kanda ve idrarda test edilebilen biyokimyasal parametrelerin nefrotoksisitenin erken teşhisi için oldukça önemlidir (7).

Biyokimyasal Parametreler

Böbrek anatomisinde yukarıda belirtilen yaygın bölgesel farklılıklara dayanarak, spesifik olarak etkilenen bölgelerin biyokimyasal aktiviteleri, böbrek hasarının biyokimyasal mekanizmasını araştırmak için eşsiz bir fırsat verir. Bu kısmen mevcut histokimyasal teknikler nedeniyle mümkündür. Böbreğin anatomik kısımlarına spesifik enzimlerin aktivitesinin ve dağılımı Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. *Böbrekte bireysel enzim dağılımları*

Enzim	**Bölge**
Alanin Aminotransferaz	Proksimal Tübül
Aldoz Redüktaz	Henle Kulpu
Alkalin Fosfataz	Proksimal Tübül
cAMP Fosfodiesteraz	Distal Tübül, Proksimal Tübül
Aspartat Aminotransferaz	Henle Kulpu, Distal Tübül
CYP enzimleri	Proksimal Tübül
Hekzokinaz	Henle Kulpu, Distal Tübül
Fruktokinaz	Proksimal Tübül
Isı Şok Protein-70 (HSP-70)	Henle Kulpu, Toplayıcı Sistem
Laktat Dehidrogenaz	Henle Kulpu, Distal Tübül
Na/K ATPaz	Henle Kulpu, Distal Tübül
Fosfofruktokinaz	Henle Kulpu, Toplayıcı Sistem
Pirüvat Kinaz	Henle Kulpu, Distal Tübül
Süperoksit Dismutaz	Proksimal Tübül
Ksantin Oksidaz	Proksimal Tübül
Glutatyon S Transferaz	Proksimal Tübül

Nefrotoksisite ilişkili enzimler ve lokasyonları **(4, 8-10).**

Böbrek toksisitesi, üç anatomik bölgenin herhangi birine zarar vererek böbrek fonksiyonlarını azaltsa da, klinik tanı genel boşaltım fonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Bu tanı, idrar hacmi, ozmolarite ve pH'daki değişikliklerin yanı sıra idrar glikozu, aminoasitler ve proteinlerdeki artışları içerir(4). Kanda, serum üre azotu (BUN) ve kreatinin seviyeleri böbrek hasarının önemli birer belirteci olarak kabul edilmektedir (3, 7).

Bozulmuş böbrek homeostazını kesin olarak karakterize etmek için birkaç ana metabolik basamak izlenir. Bu basamaklar; endojen metabolitlerin anormal atılımı, böbrek ozmolaritesi ve ozmolit homeostazındaki bo-

zukluklar, bozulmuş enerji durumu ve ardından glikoz, yağ asidi ve keton cisimleri metabolizmasının düzensizliği ve böbrek dokularında oksidatif stresin artmasıdır (4). Bu metabolik yollardan birinin düzensizliğinin diğerlerinde ikincil değişikliklere yol açacağı muhtemeldir. Örneğin, nefrotoksisite için genel paradigma aşağıdaki gibi olduğu düşünülmektedir.

1) TCA döngüsünün inhibisyonuna bağlı olarak mitokondriyal solunumda azalma (azalmış ATP, artan dolaşımdaki glikoz ve yağ asitleri, artan glikoliz);

2) Oksidatif stres (nitrik oksit (NO) ve glutatyonda (GSH) azalma ve süperoksit yükselmesi);

3) Azalmış medüller kan, Na^+ atılımı (hipertansiyon) ve ozmotik stres (medüller osmolitlerin salınımı);

4) Böbrek atılımının azalması (idrar aminoasitlerinde azalma).

Serum ve idrarda nefrotoksisite boyunca meydana gelen değişimler Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2. *Toksik ajanların serum ve idrarda gösterdikleri metabolik değişiklikler*

Renal Patofizyoloji	**Metabolik Değişim**	**Kaynak**	
Ağır Metal Toksisitesi	Böbrek: Glukoz↑, NAD^+↓, Oksidatif Fosforilasyon↓ İdrar: Glukoz↑, Aminoasit↑, Kreatinin↓	(11-13)	
Cisplatin Toksisitesi	Böbrek: MDA↑, TBARS↑, GSH↓, NADPH↓ Kan: Kreatinin↑, BUN↑	(14-16)	
Antibiyotik Toksisitesi	Böbrek: TBARS↑, GSH↓, Vitamin↓ İdrar: Glukoz↑	(17, 18)	
Siklosporin Toksisitesi	Böbrek: MDA↑, TBARS↑, Laktat↑, GSH↓, ATP↓ Kan: Kreatinin↑, Glukoz↑, Lipid↑, GSH↓ İdrar: Dimetilamin↑, Sitrat↓, Kreatinin↓	(19-21)	

Sonuç olarak bazı biyokimyasal değişiklikler nefrotoksisite mekanizmaları ve bölgeleri için spesifiktir ve nefrotoksisitenin başlangıcını daha hızlı saptamada önemli bir faktördür. Bu derleme çalışmasında literatürde bugüne kadar yapılmış klinik ve pre-klinik çalışmaların kısa bir değerlendirmesi yapılarak, biyokimyasal mekanizmaların nefrotoksisite patolojisindeki yeri ve önemi belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında gelecekte farklı böbrek segmentlerine spesifik deneysel modellemeler veya nefron hücre

çeşitleri üzerinde ayrı ayrı biyokimyasal analizler yapılarak daha detaylı çalışmalar yapılabilir ve listeye güncel parametreler eklenebilir.

KAYNAKLAR

1.Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Diagnostic Approaches and Controversies. Clin Biochem Rev 2016; 37:153-175.
2.Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. Curr Opin Crit Care 2006; 12:531-537.
3.Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. Nat Clin Pract Nephrol 2006; 2:80-91.
4.Niemann CU, Serkova NJ. Biochemical mechanisms of nephrotoxicity: application for metabolomics. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2007; 3:527-544.
5.Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. N Engl J Med 2007; 356:1140-1151.
6.Serkova NJ, Christians U, Benet LZ. Biochemical mechanisms of cyclosporine neurotoxicity. Mol Interv 2004; 4:97-107.
7.Wu H, Huang J. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. Curr Drug Metab 2018; 19:559-567.
8.Gregg NJ, Courtauld EA, Bach PH. Enzyme histochemical changes in an acutely induced renal papillary necrosis. Toxicol Pathol 1990; 18:39-46.
9.Yoshida I, Takeda S, Homma S, Kusano E, Asano Y. Localization of low-KM cAMP phosphodiesterase in rat nephron segments. Kidney Blood Press Res 1997; 20:307-311.
10.Burger-Kentischer A, Muller E, Neuhofer W, Marz J, Thurau K, Beck F. Expression of aldose reductase, sorbitol dehydrogenase and Na+/myo-inositol and Na+/Cl-/betaine transporter mRNAs in individual cells of the kidney during changes in the diuretic state. Pflugers Arch 1999; 437:248-254.
11.Garcon G, Leleu B, Zerimech F, Marez T, Haguenoer JM, Furon D*, et al.* Biologic markers of oxidative stress and nephrotoxicity as studied in biomonitoring of adverse effects of occupational exposure to lead and cadmium. J Occup Environ Med 2004; 46:1180-1186.
12.Bundy JG, Spurgeon DJ, Svendsen C, Hankard PK, Weeks JM, Osborn D*, et al.* Environmental metabonomics: applying combination biomarker analysis in earthworms at a metal contaminated site. Ecotoxicology 2004; 13:797-806.
13.Lenz EM, Bright J, Knight R, Wilson ID, Major H. A metabonomic investigation of the biochemical effects of mercuric chloride in the rat

using 1H NMR and HPLC-TOF/MS: time dependent changes in the urinary profile of endogenous metabolites as a result of nephrotoxicity. Analyst 2004; 129:535-541.

14.Atessahin A, Ceribasi AO, Yuce A, Bulmus O, Cikim G. Role of ellagic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2007; 100:121-126.

15.Gunturk I, Yazici C, Kose SK, Dagli F, Yucel B, Yay AH. The effect of N-acetylcysteine on inflammation and oxidative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity: a rat model. Turk J Med Sci 2019; 49:1789-1799.

16.Saad SY, Arafah MM, Najjar TA. Effects of mycophenolate mofetil on cisplatin-induced renal dysfunction in rats. Cancer Chemother Pharmacol 2007; 59:455-460.

17.Lenz EM, Bright J, Knight R, Westwood FR, Davies D, Major H*, et al.* Metabonomics with 1H-NMR spectroscopy and liquid chromatography-mass spectrometry applied to the investigation of metabolic changes caused by gentamicin-induced nephrotoxicity in the rat. Biomarkers 2005; 10:173-187.

18.Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. Eur J Clin Pharmacol 2015; 71:801-810.

19.Fellstrom B. Cyclosporine nephrotoxicity. Transplant Proc 2004; 36:220S-223S.

20.Wu Q, Wang X, Nepovimova E, Wang Y, Yang H, Kuca K. Mechanism of cyclosporine A nephrotoxicity: Oxidative stress, autophagy, and signalings. Food Chem Toxicol 2018; 118:889-907.

21.Serkova NJ, Christians U. Biomarkers for toxicodynamic monitoring of immunosuppressants: NMR-based quantitative metabonomics of the blood. Ther Drug Monit 2005; 27:733-737.

Bölüm 21

VÜCUT SIVILARININ BİYOKİMYASI

Huriye Eda ÖZTURAN ÖZER [1]

1 Dr.Öğretim .Üyesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, edaozturanozer@gmail.com

GİRİŞ

Vücut sıvıları toplam vücut ağırlığının %60'ını oluşturan, farklı kaynaklardan köken alan ve biyokimyasal analizleri tanı amaçlı kullanılan önemli biyolojik örneklerdir. Vücutta temel olarak iki şekilde bulunur:

1. EKSTRASELÜLER SIVILAR: Toplam vücut sıvılarının %35 kadarı bu gruptadır. Bunlar intravaskular (Damar içi sıvı, %5), İnterstisyel (Dokulararası sıvı, %27) ve Transselüler (boşluk sıvıları %1 -3) sıvılar olarak sınıflandırılabilir.

2. İNTRASELÜLER SIVILAR: Hücre içi sıvılarıdır. Toplamın sıvıların %65 kadarı bu grupta değerlendirilir.

Vücut sıvıları içerdikleri bileşenler açısından birbirlerinden farklılık gösterir. Bu bileşimin içeriğindeki değişiklikler ilişkili sistem ya da organların olası bir patoloji ya da hastalık gibi durumlarının belirlenmesi açısından önemli birer belirteç olarak değerlendirilir (1).

GENEL BİLGİLER

1.KAN

Vücut sıvılarının değerlendirilmesinde kan intravasküler vücut sıvısı olarak diğerlerinden daha farklı bir öneme ve kompleks bileşime sahiptir. Bileşimi ve özellikleri açısından değerlendirildiğinde kan esasında kapalı kanallar sistemi içinde dolaşan bir doku olarak tanımlanabilir. Plazma adı verilen sıvı bir ortam içinde süspansiyon halinde bulunan şekilli elemanlardan oluşur. Viskozitesi suyun 5 katı kadardır. Kan pH'ı ortalama 7,4 ve dansitesi 1,035-1,075 arasındadır. Kanın şekilli elemanları, eritrositler, lökositler, (granülosit, monosit, lenfosit), trombositler olarak hücrelerdir. Kan plazması, kanın sıvı kısmıdır. Fibrinojen ve diğer bazı pıhtılaşma faktörlerini içerir. Bu bileşenleri içermeyen ve pıhtılaşmış kanın santrifüj edilmesiyle elde edilen sıvı kısım ise serum olarak tanımlanır. Yetişkin bir insanda yaklaşık 5-6 L kan bulunur ve bu bileşimin hücreler % 45 kadarını hücreler , % 55 kadarını ise plazma fraksiyonu oluşturur. Kanın tanımlanmış çok önemli bazı fizyolojik görevleri başlıca homeostaz olarak, asit-baz dengesi, taşıma, doku beslenmesi, kataliz, endokrin etki, koagülasyon, savunma gibi sayılabilir. Özellikle plazma proteinlerinin analizi organizmada organ ve sistemlerin fizyolojik/patolojik durumlarının bir belirteci olarak büyük bir öneme sahiptir. Sağlıklı bir yetişkende serum total protein düzeyi 5,7-8 g/dl olarak verilebilir. Disproteinemiler, *hiperproteinemi* (serum protein konsantrasyonu artışı) ve *hipoproteinemi* (serum protein konsantrasyonu azalışı) olmak üzere iki türdür. Başlıca albümin ve globülinleri içeren plazma proteinleri elektroforetik yöntemler ile prealbümin, albümin, α_1-globülinler, α_2-globülinler, β-globülinler, γ-globülinler olarak

adlandırılan fraksiyonlara ayrıştırılarak belirlenebilirler. Bu belirlenen her bir bileşenin düzeylerindeki değişiklik organizmada olası bir patoloji hakkında bir belirteç olarak değerlendirilir (1,2). Kan hücrelerinin (şekilli elemanlar) sayısı ise hemogram (tam kan sayımı) yapılarak belirlenir.

2. İDRAR

Organizmada metabolik artıklar, ekzojen maddeler ve suyun fazlası nefronlar tarafından vücuttan idrar olarak vücuttan uzaklaştırılır. Plazmanın ultrafiltratı olarak böbrekler tarafından oluşturulan idrar, glomerüler filtratın içerdiği su ve çeşitli maddelerin tubuluslar ve toplayıcı kanallardan geçerken geri emilmesi veya salgılanmasıyla oluşturulur. Günde yaklaşık 170 litre ultrafiltratın nefronlar tarafından işlenmesiyle 1200mL kadar idrar oluşturulur. İdrarın başlıca bileşeni sudur ve organik/ inorganik bileşenleri içerir. Tüm organik maddelerin yaklaşık yarısını üre, geri kalanının büyük kısmını da kreatinin ve ürik asit oluşturur. İdrar analizi kimyasal ve mikroskobik olarak iki aşamada değerlendirilebilir.

Kimyasal idrar analizi test striplerinin kullanımı ile hızlı ve kolayca gerçekleştirilebilir. İdrar stripleri, üzerine, kimyasal reaktif emdirilmiş reaksiyon pad'leri yapıştırılmış, plastik çubuklardan ibarettir. Çubukların idrar ile temas ettirilmesinden sonra, reaksiyon pad'leri üzerinde meydana gelen renk değişikliklerinden faydalanılarak seminicel olarak analitlerin miktarı belirlenir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan idrar stripleri ile keton cisimler, (asetoasetik asit, aseton), Albümin, Glukoz, Lökosit esteraz, Kan/hemoglobin, Nitrit, Bilirübin, pH, Ürobilinojen ve Spesifik gravite analizleri gerçekleştirilebilir. İdrarda bulunan bazı metabolitlerin varlığı ya da derişimleri birçok metabolik ya da renal hastalık için önemli birer belirteç olarak değerlendirilir. Belli idrar kimyası testlerinin bir listesi ve pozitif bir testin klinik öneminin kısa açıklaması aşağıda verilmektedir. Bunlardan özellikle idrar glukozu ve protein miktarı oldukça belirleyici parametrelerdir. İdrarda glukoz; plazma glukozu ~ 180 mg/dL'yi aştığı zaman (10 mmol/L) tespit edilmektedir. Bu test en çok diabetin tanı ve izlenmesinde faydalıdır. Protein; renal fonksiyon incelenmesinde daha önemli olan testlerden biridir. Pozitif bir protein sonucu albuminin (genellikle) veya başka bir proteinin idrarda varlığını gösterir. Küçük miktarlar egzersiz, gebelik, stres veya soğuğa maruz kalma gibi patolojik olmayan durumlarda atılabilir. Proteinüri, glomerüller, tubuller ve üriner sistemin birçok hastalığında görülür. Mikroskobik inceleme ise santrifüjleme sonrası bir idrar örneğinde "şekilli elemanlar"ı içeren idrar sedimentinin incelenmesini içerir. İncelemede epitel ve hematopoetik hücrelerin, kristallerin, mikroorganizmaların, silendirlerin ve sperm, mukus, gibi diğer kontaminantların varlığı ile miktarları analiz edilir (3,4).

3. BEYİN OMURİLİK SIVISI (BOS)

BOS**,** koroid pleksuslardan salgılanan, subaraknoidal aralık ve ventriküllerde bulunan, araknoid villus yapılardan ve lomber bölgedeki damarlardan kana geri dönen plazma ultrafiltratıdır. Toplam hacim 140-70 ml olup yaklaşık 500 mL/gün üretilir. BOS'un tanımlanmış metabolik ve koruma görevleri bulunur. İçeriği kan beyin bariyerinin seçici geçirgen özelliğine bağlı olarak belirlenir. Metabolik olarak görevleri kısaca beyin için gerekli olan besinlerin ve nörotransmitterlerin taşınması ile atık maddeleri uzaklaştırılması olarak ifade edilebilir. Koruma görevi göz önüne alındığında ise BOS'un beyne gelen darbeyi bölgesel olarak değil bir bütün olarak karşılamasına yardımcı olan bir yastık görevine sahip olduğu söylenebilir. İnsanlarda BOS, lumbal ponksiyon ile elde edilir. BOS analizi, subaraknoid kanamaların,beyin ve omurilik zarlarını tutan enfeksiyöz hastalıkların tanı, ayırıcı tanı ve tedavilerinin takibinde büyük öneme sahiptir. BOS incelemesi çeşitli aşamaları içerir. Bunlar fiziksel (renk, bulanıklık vb), bakteriyolojik, sitolojik inceleme ve kantitatif biyokimyasal analizlerdir. Normal koşullarda, BOS su gibi renksiz ve şeffaf bir sıvıdır, viskozitesi suyun viskozitesine benzer, metastatik adenokarsinomlarda ve menenjitte gibi patolojik durumlarda BOS viskozitesi artar. BOS'un kırmızı veya kırmızı-kahverengi görünümü (ksantokromi) intrakraniyal kanamanın göstergesi olabilir. BOS'ta rutin olarak lökosit (WBC), eritrosit sayımı (0-10 / mm3) yapılır. Sağlıklı bir yetişkinde 0-5 WBC/mm3 bulunurken çocuklarda bu sayı daha yüksektir. BOS'un biyokimyasal analizi berrak ve kansız BOS'ta yapılmalıdır; bulanık ve kanlı BOS biyokimyasal inceleme için uygun değildir. BOS'da glukoz, protein, klorür, bazı enzim ve metabolitlerin düzeyi ölçülür. En sık yapılan biyokimyasal test protein tayinidir. BOS normal koşullarda çok az protein içerir ve bunun %80 den fazlası plazma kaynaklıdır. Fraksiyon olarak bakıldığında toplam proteinin %50-70'ini albümin oluşturur. Albumin haricinde %2-7 Prealbumin ve %2-7 α-1 globülin de BOS'ta yer alır. Serum protein elektroforezinden farklı olarak BOS elektroforezi iki farklı bant içerir. Bunlar transtretin ve ekstra bir transferrin bandı (b2-transferrin)'dır. BOS'un total protein düzeyleri genellikle patolojik durumlarda yükselir. Kapiller endotel bütünlüğünü bozan hastalıklar, kan-beyin bariyeri hasarı, santral sinir sisteminde immünglobulin üretiminin artması, sinir doku dejenerasyonu, beyin tümörü, intraserebral hemoraji ya da travmaya bağlı intrakraniyal basınç artışında, bakteriyel ve viral menenjit durumlarında artar.

BOS plazma ultrafiltratı olarak değerlendirilse de kan beyin bariyerinin seçici geçirgen özelliği nedeniyle kimyasal bileşimi, kan plazmasının bileşimine göre ciddi farklılıklar içerir. En önemli olarak:

1. BOS, proteinden oldukça fakirdir

2. BOS, plazma lipidlerini içermez

3. BOS enzimleri lokal olarak sentezlenirler; kandaki enzimler BOS'a geçmezler.

Tablo 1. Bazı BOS ve Serum Bileşenlerinin Karşılaştırılması

	BOS	SERUM
Su (%)	99	94
Protein (mg/dl)	15-45	6000-8000
Glukoz (mg/dl)	50-80	70-115
Osmolarite	280-300	290
Na (mmol/L)	135-150	135-145
K (mmol/L)	2.6-3.0	3.5-5
Ca (mmol/L)	2.0-2.8	8.5-10.5
Mg (mmol/L)	2.0-2.5	1.8-2.6
Klorür (mmol/L)	113-130	98-106
Laktat (mmol/L)	1.1-2.8	0.5-1.1
pH	7.28-7.32	7.35-7.45
Dansite	1.006-1.008	1.025

Klinik değerlendirmede BOS glukoz düzeylerindeki azalma önemlidir; 40 mg/dl'nin altındaki değerler patolojik olarak kabul edilir. BOS'ta laktat düzeyleri bakteriyel menenjitte yükselir. BOS da beyin dokusu ve kan/BOS hücrelerinden kaynaklana birçok enzim bulunur. Bunlardan laktat dehidrogenz (LDH) ve kreatin kinaz (CK) düzeylerinin tayini klinik öneme sahiptir. LDH (<40 U/L) ve kreatin kinaz (<5 U/L)düzeylerinin artması patolojik olarak kabul edilir (2,5,6)

4. SİNOVİYAL SIVI

Hareketli eklemlerin boşluklarında bulunan ve temel görevi eklem üzerindeki basıyı azaltarak, eklem kıkırdağının beslenmesini sağlamak olan visköz sıvıdır. Plazma ulltrafiltratı olarak değerlendirilebilir ama farklı olarak sinoviyal hücreler tarafından sentezlenen hyalüronik asit içerir. Plazmanın fibrinojen gibi yüksek molekül ağırlıklı proteinleri (pıhtılaşmaz) dışındaki sinoviyal membranlardan filtre olabilir ve bu nedenle içeriği plazma ile yüksek oranda benzerlik gösterir. Sinoviyal sıvı,eklem hastalıklarının belirlenmesinde önemli bir biyolojik materyal olarak kullanılır ve en yaygın olarak bu sıvıda lökosit sayımı, kültür ve kristallerin mikroskobik incelemesi gerçekleştirilir. Sinovyal sıvı artrosentezle elde

edilir. Normal bir diz ekleminde <3.5 ml sıvı bulunurken, enflamasyonda bu miktar 25 ml 'ye kadar yükselebilir. Normal sinoviyal sıvı berrak / açık sarı renklidir. Enflamasyonda eklem sıvısının rengi genellikle koyu sarı, bakteriyel enfeksiyonlarda ise sarı-yeşildir. Eklem sıvısının bulanıklığı genellikle yüksek lökosit varlığı kaynaklıdır, ayrıca fibrin ve hücre artıkları da bulanıklık yapabilir. Kristallerin bulunması eklem sıvısının görünümünü süt gibi beyazımsı renge dönüştürür. Donuk yağlı görünüm örnekte kolesterol kristallerinin olduğunu gösterir. Sinoviyal sıvının viskozitesi hyalüronik asit derişimi kaynaklıdır. Artrit, hyalüronik asit sentez ve polimerizasyonunu etkileyerek sıvı viskozitesini azaltır

Artrit tanısında sinoviyal sıvının kristaller açısından incelenmesi en önemli analizdir. Bir eklemde kristal oluşumunun başlıca sebepleri metabolik bozukluklar, azalmış renal atım, kıkırdak ve kemik dejenarasyonu ve kortikosteroidler gibi bazı ilaçların eklem içine enjeksiyonudur. Sinoviyal sıvıda görülen başlıca kristaller monosodyum ürat ve kalsiyum pirofosfat kristalleridir. Diğer kristaller kıkırdak dejenerasyonu ile ilişkili hidroksiapatit ve kolesterol kristalleri ile steroid enjeksiyonu ve hemodiyaliz uygulananlarda görülen kalsiyum oksalat kristalleridir. En sık glukoz tayini yapılır, serum ile yaklaşık aynıdır. Azalmış glukoz düzeyleri enflamatuar ve septik hastalıkları gösterir. Laktat düzeylerinin ölçümü artritin ayırıcı tanısında önemlidir. 250 mg/dL'den yüksek sinovyal sıvı laktat düzeyleri septik artrit için tipik olmakla birlikte romatoid artritte de görülebilir. Normal koşullarda sinovyal sıvı protein içeriği <3 g/dL'dir. Sinoviyal sıvının protein düzeyi hemorajik ve enflamatuar hastalıklarda artar. Sinoviyal sıvının ürik asit düzeyleri gut ve non-inflamatuar artropatilerde serum düzeyleriyle benzerlik gösterir (2,7,8).

Tablo 2. Sinoviyal sıvı bazı örnek değerleri

Test	Normal	Inflamatuar
Hacim (ml)	0.13-3.5	>3.5
Renk	Renksiz-açık sarı	Sarı-yeşil
Viskozite	235	Düşük
Lökosit (hücre/ml)	0-10	2000-100000
Glukoz (mg/dl)	65-120	> 25
Fibrinojen	0	Nadir

5. SERÖZ SIVLAR

Plevra, perikard ve periton boşluklarının *parietal membranı ve viseral membranı* arasındaki sıvı, seröz sıvı olarak adlandırılır. Plazma ultrafiltratı

olarak oluşan bu sıvı normalde çok düşük hacimlidir. Seröz sıvının oluşumu/absorbsiyonun dengesinin bozulması sıvıda artışa neden olur ve bu durum efüzyon olarak tanımlanır. Efüzyonlar içerdikleri protein miktarına göre *transuda* ve *eksüda* olma üzere ikiye ayrılırlar:

- ***Transudalar***: Kolloidal/basınç değişiklikleri gibi sistemik bozukluklar (kalp yetmezliği,travma,nefrotik sendrom, mekanik tıkanıklık) nedeniyle genellikle bilateral oluşur.

- ***Eksudalar:*** Kapiller bütünlüğü bozan; enfeksiyon ve malignite gibi boşluk membranlarını doğrudan etkileyen hastalıklar kökenlidir. Unilateral oluşum daha sıktır.

Bir sıvının transüda ya da eksüda olarak ayrılması olası patolojinin tanısının ve kökeninin belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Bu ayrımda temel olarak belirleyici protein miktarı olmakla beraber, LDH oranı da önem taşır (9).

Tablo 3. Transuda eksuda ayrımı için örnek parametreler

Parametre	Transuda	Eksuda
Görünüm	Berrak	Bulanık
Renk	Açık sarı	Sarı,kırmızı, kahverengi
Dansite	<1.015	>1.015
Total protein	< 3 g/dl	> 3 g/dl
Sıvı prot/Serum prot	< 0.5	> 0.5
Glikoz	Seruma benzer	Serumdan düşük
LDH	< 200 IU/L	> 200 IU/L
Sıvı LDH /serum LDH	< 0.6	> 0.6
Fibrinojen	pıhtılaşmaz	pıhtılaşır
Hücre sayısı	< 1000/ml	> 1000/ml

i. Plevra sıvısı: Torasentez ile elde edilir. Sıvıda rutin olarak kullanılan transüda/eksuda ayrımı kriterlerine ek olarak kolesterol ve bilirubin de önemli parametrelerdir. Plevral effüzyonlar kardiyak sorunlarla ilişkili olabileceği gibi malignite kaynaklı da olabilir. Normal ve transüda sıvılar soluk sarı renkli kokusuzdur. Plevral efüzyonda kan bulunması hemotoraksı işaret edebileceği gibi işlem kaynaklı da olabilir. Bu ayrımın yapılması önemlidir. Torasik kanaldan sızıntı varlığında plevral sıvı süt görünümlü beyaz bir renk alır. Bu tür bir sıvıda kolesterol ve trigliserit düzeylerine bakılması önem taşır. Plevral sıvıda glikoz düzeylerinin serumla oranı klinik önem taşır.Ayrıca LDH düzeylerindeki artış da plevral sıvıda enflmasyonun derecesini belirlemek açısından önemlidir.Maligniteye bağlı effüzyon-

larda ise sıvıda bulunan karsinoembriyojenik antijenlerin (CEA) miktarı değerlendirilmelidir (10)

Tablo 4. Plevral sıvı parametereleri

Plevral analiz	Transüda	Eksüda
Görünüm	Açık sarı, genelde berrak	Türbid/hemorajik/koyu renk
Total protein Effüzyon/serum	<30 <0.5	>30 >0.5
LDH Effüzyon/Serum	<0.6	>06
Kolesterol Effüzyon/serum	<0.3	>0.3
Glukoz	Serum gibi	< 600 mg/L
CA ve CEA		+/Tümör hücreleri

ii. Perikard sıvısı : Normal koşullarda miktarı 15-50 ml'dir. Parlak soluk renkli olan sıvıda bulanıklık varlığı enfeksiyon ya da maligniteyi düşündürür. Effüzyondaki en yaygın nedenler enfeksiyonlar, maligniteler ve travmadır. Kardiovasküler hastalıkların tanısında yaygın öneme sahiptit. Transüda/eksüda ayrımında ayırıcı tanı olarak LDH seviyeleri kullanılır. Lökosit artışı bakteriyel endokarditin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Sitolojik incelemede metastatik akciğer karsinom veya meme karsinom hücrelerinin görülmesi sık karşılaşılan bir bulgudur (11).

Tablo 5. Perikardiyal sıvı parametereleri

Perikard analiz	Transüda	Eksüda
Görünüm	Açık sarı, genelde berrak	Türbid/hemorajik/koyu renk
Total protein Effüzyon/serum	<30 <0.5	>30 >0.5
LDH Effüzyon/Serum	<0.6	>06
Kolesterol Effüzyon/serum	<60 mg/d	>60 mg/dl
CA ve CEA		+/Tümör hücreleri

iii. Periton sıvısı : Periton boşluğunda biriken sıvı *Assit* olarak adlandırılır. Normal durumlarda hacmi 50 ml'nin altındadır. Transüda eksuda ayrımı yapmak diğer seröz sıvılara göre daha zordur. Örneğin siroz asidik transüda oluşturuken apandisit ise assit eksüda oluşturabilir. Hepatik nedenli transüdaların ayrımı için serum-assit albümin gradyanının hesaplanması gerekir. Genel olarak eksüda karakterli assit oluşumunun

en temel nedeni malignitelerdir. Normal periton sıvısı berrak soluk renkli olup enfeksiyon ve tümöre bağlı eksüdalar bulanıklık içerir. Sıvıda yeşil renk safra kontaminasyonunu, hemoraji tüberküloz ve maligniteyi işaret eder. Normal sıvıda lökosit miktarı lökosit < 500 hücre/ml iken peritonit ve siroz gibi enfeksiyonlarda artış gözlenir. Özellikle pankreas kaynaklı olduğu düşünülen patolojilerde sıvı amilaz düzeylerinin serum seviyelerinin üçkatına kadar çıkabildiği bildirilmektedir. Sıvı kolesterol düzeyleri ise malign assitleri sirotik asitlerden ayrıştırma bir belirteç olarak değerlendirilir. Malignite belirlenmesinde fibronektin derişimi (>100 mg/L) ile CEA düzeyleri : >2.5 mg/dl de yaygın olarak analiz edilir (2,12).

6. AMNİYON SIVISI

Fetusun metabolik ve gelişim durumu hakkında bilgi verir. İlk trimesterde hacmi yaklaşık 35 ml kadar olup bileşimi maternal plazmaya benzer ve az miktarda fetal hücre içerir. Daha sonra fetal idrar/emilim nedeniyle kompozisyon farklılaşır. Normalde renksizdir, fetal gelişim arttıkça bulanıklık oluşabilir, koyu kırmızı renk fetüs ölümü ile ilişkilidir. Fetal idrar üretiminin başlamsıyla birlikte kreatinin, üre, ürik asit artar; glikoz ve protein azalır. Normal sıvıda BUN 30 mg/dl, kreatinin < 3.5 mg/dl olarak belirlenir. Keatinin fetal yaşı belirlemede kullanılır; 36 haftadan önce 1.5-2.0 mg/dl; 36 haftadan sonra 2.0 mg/dl üzerine çıkar. Deri, üriner sistem, gastrointestinal sistem gibi bir çok sistem kaynaklı farklı protein içeriği gözlenir. Normal sıvıda bilirubin çok az bulunur. Artışı intrauterin hemoliz belirtecidir. Ayrıca sıvının alfa-feto protein (AFP) derişimindeki artış ile birlikte AChE aktivitesi gözlenmesi nöral tüp defekti olasılığını gösterir. Fetal akciğer gelişimini değerlendirilmesinde Lesitin-sfingomyelin oranı önemlidir. L/S oranı 35. haftadan önce < 1.6 dır. 34-36. haftada lesitin derişimi 5 mg/dl'yi geçmelidir. L/S oranı 2 'den büyük olduğunda sorunsuz gelişim olarak kabul edilir (2,13).

7. TÜKÜRÜK

Berrak, asidik, mukoseröz ekzokrin sekresyondur. Plazma ultrafiltratı olarak değerlendirilmez; > % 99 sudan oluşur. Asiner hücrelerde izotonik olarak sentezlenip hipotonik olarak salgılanır. Normal pH 6-7 (5.3-7.8)'dır. Bileşiminde elektrolitler (Sodyum, Potasyum, Magnezyum, Kalsiyum, Bikarbonat ve Fosfat), proteinler (İmmunglobulinler, Albumin, Enzimler, Müsinler) ve nitrojen içeren bileşikler (Üre, Amonyak) bulunmaktadır (14).

Tükürük bileşenlerinin fonksiyonları:

• Bikarbonat, fosfatlar ve üre► pH düzenlenmesi ve tükürüğün tamponlama kapasitesinin sağlanması

• Makromolekül proteinler ve müsinler ► oral mikroorganizmaların temizlenmesi,çökmesi ve/veya bağlanması yolu ile dental plak metabolizmasına katılım, kayganlık

• Kalsiyum, fosfat ve proteinler ►antisolübilite faktörü rolü ile demineralizasyon ve remineralizasyonun düzenlenmesi

• İmmunglobulinler, proteinler ve enzimler: Sekretuar IgA ►antibakteriyel etki

• Tad alma: Gustin

8. SEMEN

Ejekülasyon sıvısıdır. Tüm erkek genital sistem sekresyonlarını içerir. Spermatoza için transport ortamıdır. Gri -beyaz, yarı şeffaf renklidir. Bulanıklık lökosit/üreme sisteminde enfeksiyonu işaret eder. Kırmızı görünüm eritrosit varlığının bir göstergesidir. Yaklaşık pH: 7.2-8'dir. Semen bileşimindeki değişiklikler üreme bozuklukları ile ilişkilidir. Spermatozanın temel glikolitik kaynağı früktozdur. kaynağıdır. Azalması azospermiye neden olur. Alfa glikozidaz ve gliserofosforil kolin derişimleri epididimal obstruktif azospermi ile non-obstruktif azospermi ayrımında kullanıır. Antisperm antikorları içerebilir. Çinko, sitrat ve asit fosfataz derişimlerindeki azalma prostat bozukluklarını düşündürür (2).

KAYNAKLAR

1. Sturkie P.D., Griminger P. Body Fluids: Blood. In: Sturkie P.D. (eds) Avian Physiology. Springer, New York, NY; syf: 102-129. ISBN: 978-1-4612-4862-0, 1986.
2. Figen Gürdöl, Evin Ademoğlu, Biyokimya 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, ISBN: 978-975-420-725-5 syf: 497,521, 2010.
3. Joris Penders, Tom Fiers, ve Joris R. Delanghe. Quantitative Evaluation of Urinalysis Test Strips. Clinical Chemistry 48:12, 2236–2241, 2002.
4. Clinical Laboratory Automated Urinalysis: Comparison Among Automated Microscopy, Flow Cytometry, Two Test Strips Analyzers, and Manual Microscopic Examination of the Urine Sediments Journal of Clinical Laboratory Analysis 22:262–270, 2008.
5. Hayward RA, Shapiro MF, Oye RK: Laboratory testing on cerebrospinal fluid: a reappraisal. Lancet :8523:1-14,1982.
6. Graves M: Cerebrospinal fluid infections Hendron RM, Brumback RA, The cerebrospinal fluid, Boston Kluwer Academic Publishers. 143,1983.

7. Pal B, Nash J, Oppenheim B ve ark.: Is routine synovial fluid analysis necessary? Lessons and recommendations from an audit .Rheumatol Int 18:181,1999.
8. Kjeldsberg CR, Knight JA: Body fluids 3rd Ed. Chicago.American Society of Clinical Pathologists, 1993.
9. Runyon BA,Montano AA, Akriviadis EA ve ark. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med. 117:215,1992.
10. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC ve ark : Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 77:507,1972.
11. Burgess LJ. Biochemical analysis of pleural, peritoneal and pericardial effusions. Clinica Chimica Acta 343: 61-84, 2004.
12. Alverdy JC, Saunders J, Chamberlin WH ve ark. Diagnostic peritoneal lavage in intra-abdominal sepsis. Am.Sur., 54:456.1988
13. Bobbit Jr, Ledger WJ. Amniotic fluid analysis. Its role in maternal neonatal infection. Obstetrics and Gynecology, 51(1):56-62, 1978.
14. Arıe V. Nıeuw Amerongen, Antoon j.M. ve Enno V. Implications for Diagnostics in the Biochemistry and Physiology of Saliva Annals of the New York Academy of Sciences Ann. N.Y. Acad. Sci. 1098: 1–6 .2007.

Bölüm 22

ÇOCUKLARDA GÖRÜLEN EPİLEPSİ TÜRLERİ VE TEDAVİDE EN ÇOK KULLANILAN ESKİ VE YENİ KUŞAK ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN İNCELENMESİ

İnci Selin DOĞAN[1], Akbar BIKARI [2]

1 Doktor Öğretim Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, selinci@gmail.com, isdogan@ktu.edu.tr
2 ekber_beyk@yahoo.com.tr

1. GİRİŞ

Epilepsi, beyin fonksiyonlarından sorumlu nöronların, aniden, beklenmeyen şekilde aşırı uyarılması sonucu, pozitif veya negatif belirtilerle (etkilediği bölgeye bağlı olarak belli fonksiyonların olması veya olmaması şeklinde) kendini gösteren, nöbetlerle seyreden nörolojik bir hastalıktır[1,2]. Epilepsi ortalama her 100 kişiden birinde görülen bir hastalıktır. Çocukluk çağı nörolojik hastalıklar arasında epilepsi en sık karşılaşılan tanılardandır. Tüm çocukların %0.5-1'ini etkiler. Her yaş grubunda görülmekle birlikte, 0-10 yaş ve 60 yaş üzerinde, diğer yaşlara göre daha fazla rastlanır. Epilepsi krizlerinin %40'ı, on altı yaşından önce başlar. Epilepsi, çocuğun ve ailenin hayatının her alanında önemli etki yapar[2-5].

Her epilepsi aynı tipte değildir. Epilepsi; nöbetlerin fiziksel karakteristikleri veya elektroensefaloji parametreleri gibi kriterlere göre sınıflandırılmaktadırlar. Epilepsiyle Mücadele Birliği (International League Against Epilepsy-ILAE) nöbetleri dört grup altında sınıflandırmıştır ve genel olarak bu ILAE sınıflandırması kullanılır[1,2,6].

Epilepsi tedavisinde ilk basamak, tanının doğru konması ve ilaçla tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesidir[6]. Epilepsi tanısında elektroensefalografi (EEG), beyin tomografisi (BT) veya manyetik rezonans (MR) gibi yöntemler kullanılır[7]. İlaç ile tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesi epilepsi tedavisinde ikinci basamağı oluşturur.

İlaç tedavisi, epilepsili çocukların büyük çoğunluğunda seçilen ana tedavi şeklidir. Antiepileptik ilaç seçimi; nöbet tipine, sendrom tanısına, hastanın yaşına ve bunun sonucunda ortaya çıkacak yan etkilere bağlıdır[5].

Anti**E**pileptik **İ**laç (**AEİ**) metabolizması ayrıca, farklı doz rejimleri gerektiren pediatrik yaş grubuna göre değişir. Yeni tanı konmuş bir epilepsi ile ilk AEİ'nin başarısızlık oranı, yaklaşık %20 ile %40 gibi yüksek değerlerdedir. Bu durum, zayıf etkinlik ve/veya yüksek advers etkilerle ilişkilendirilmiş ve yeni ilaçlar aramayı teşvik etmiştir.

Günümüzde eski kuşak antiepileptiklerin, doktorlar tarafından daha çok tercih edilmesinde klinikteki tecrübeleri, daha ekonomik olmaları etkilidir. Hangi ilacın verileceği, nöbetin sınıfı, fiziksel özellikleri, süresi ve biraz da etiyolojisi ile belirlenir. Tedavide seçilen ilaç, nöbet sınıfına uygun değilse, hastaya yanlış olarak dirençli epilepsi tanısı konulabilir [4,7,8].

Bu çalışma kapsamında, ILAE sınıflandırmasındaki nöbet tiplerinin incelenmesine ek olarak süt çocukluğu dönemi ve çocuklarda görülen epilepsi tipleri incelenmiştir. Çocukluk çağı epilepsi tedavisi kısmında en çok kullanılan eski kuşak (fenobarbital, karbamazepin, valproik asit) ve yeni kuşak (levetirasetam, lamotrijin, gabapentin ve topiramat) AEİ'lerin yapıları, sentezleri, farmakolojik özellikleri ve avantajları incelenmiştir.

2. GELİŞME

Epilepsi, beyin fonksiyonlarında görev alan nöronların ani, anormal ve hipersenkronize deşarjları sonucu, pozitif veya negatif fonksiyonlarla kendini gösteren, nöbetler şeklinde beliren nörolojik bir hastalıktır[1,2]. Epilepsi, kabaca her 100 kişiden birini etkilediği için oldukça yaygın, nörolojik bir sağlık problemidir. Çocukluk çağı nörolojik hastalıklar arasında epilepsi en sık karşılaşılan tanılardandır[2,3,7]. Yaşlara göre epilepsi görülme sıklığına bakıldığında, 0-10 yaş ve 60 yaş üstünde hastalıkla sıklıkla karşılaşılmaktadır[9].

2.1. Etiyoloji

Epilepsi etiyolojik olarak idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak sınıflandırılır[2,10].

1. İdiyopatik, kriptojenik epilepsi:

Etiyolojisinde, anatomik olarak beynin her hangi bir bölgesinde hasar/lezyon bulunmuyorsa ve metabolik bozukluklar (hipokalsemi..) görülmüyorsa epilepsiler bu grupta yer alır[7].

2. Semptomatik epilepsi:

Beyin dokusunda patolojik değişiklikler doğumsal kaynaklı olabilir. Bu değişikliklere yol açabilecek başlıca nedenler, ortaya çıktıkları dönemlere göre 3 gruba ayrılır[7].

a. Prenatal -gebelik- dönemde, annenin geçirdiği ve anne ile çocuğu etkileyen durumlar (anemi, toksik durumlar, travma ve radyoaktif ışın..)

b. Perinatal -doğumdan hemen önce ve sonraki- dönemde, doğum sırasında olası oksijensiz kalma veya travmalar.

c. Pediatrik dönemde, doğumsal anomaliler/displaziler ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen ensefalit, menenjit, kafa travması, beyin tümörü/çeşitli vasküler rahatsızlıklar, toksik veya oksijensiz kalma durumları.

Epilepsi nedenlerinin %65.5'ini idiyopatik, %34.5'ini ise semptomatik durumlar (vasküler, konjenital, travma, neopastik,dejeneratif..) oluşturmaktadır[10,11].

2.2. Epilepsi Sınıflandırması

Her epilepsi aynı şekilde seyretmez. Epilepsiler, nöbetlerin fiziksel karakteristikleri veya EEG parametreleri gibi kriterlere göre sınıflandırılmaktadırlar. ILAE tarafından yapılan, 1981 yılında kabul edilen sınıflandırma şu şekildedir[1,2,6];

Sınıf I. Parsiyel (fokal) nöbetler: *Basit parsiyel nöbetler (bilinç duru-*

mu bozulmaksızın), Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden), Sekonder jeneralize nöbete dönüşen parsiyel nöbetler

Sınıf II. Jeneralize nöbetler (konvülzif/ konvülzif olmayan): Absans, Miyoklonik, Klonik, Tonik, Tonik-klonik, Atonik nöbetler

Sınıf III. Sınıflandırılamayan epileptik nöbetler

2.3. Çocukluk-Ergenlik-Süt Çocukluğu Dönemi Epilepsi Türleri

Epilepsi her yaşta görülebilen nörolojik bir hastalıktır, çocukların beyninin halen gelişmekte olmasına rağmen, nöbet sıklığının çocuklarda erişkinlerden daha çok görülmesi açıklanamamaktadır. Nöbetler sık tekrarlandığında, tanı yöntemleri ile incelendiğinde, bir çocuğun epilepsisi olduğu söylenebilir[12]. Çocukluk, ergenlik ve süt çocukluğu dönemi epilepsiler ayrı ayrı incelenmelidir.

2.3.1.Çocuklarda Görülen Bazı Epilepsi Türleri

Çocukluk çağı epilepsi türleri, çocukların yaş ve gelişim basamaklarına göre 3 grup olarak incelenebilir.

2.3.1.1. Çocukluğun İdiyopatik Parsiyel Epilepsileri

a. *Benign Rolandik Epilepsi (BRE)*

Çocukluk çağının en iyi bilinen ve en çok (%15-25) rastlanan epilepsi sendromudur. 0-15 yaşları arasında insidansı 10-20/100.000'dir. Genelde başlangıç yaşı 3-14 yaşları arasında olup ve en sık olarak 7-10 yaşta ortaya çıkar ve erkeklerde kızlara göre görülme oranı daha yüksektir. BRE'nin genetik olduğunu düşündüren sebepler arasında, bu çocukların %36'sında aile fertlerinde BRE veya diğer nöbet tiplerinin görülmesidir[13].

b. *Çocukluğun İdiyopatik Oksipital Paroksizmli Epilepsileri*

b.1. *Çocukluğun Erken Başlangıçlı Selim Oksipital Epilepsisi (Panayiotopoulos Sendromu; PS):* Çocuklukta ikinci en sık görülen, selim fokal epilepsi nöbet tipidir. PS'de nöbetler 1-12 yaş arasında başlarken, ilk nöbet sıklıkla çocukların %75'inde nöbetlerin 3-6 yaş arasındadır. Her iki cinste de görülme oranı eşittir. Nöbetler seyrek -tek nöbet gibi- görülebilir. Nöbetler çocukların %70'inde uykuda, kalanlarda sadece uyanık/ uyku ve uyanıklıkta birarada görülebilir[13].

b.2. *Çocukluğun Geç Başlangıçlı Oksipital Epilepsisi:* Nöbetin başlaması, genelde 8-10 yaş civarındadır, ama 3-16 yaşları arasında da görülebilen bu epilepsi türüne Gastaut tipi oksipital parosizmli çocukluk epilepsisi de (OPÇE-G) denir. Bu nöbet tipi, çocuklarda görülen selim fokal nöbetlerin %2-7'sidir. Burada, psikomotor gelişimler normal ve nörolojik

muayene ile MR/EEG gibi tetkiklerde herhangi bulgu saptanmaz[13,14].

c. *Diğer Sendromlar:*

c.1. *Affektif Semptomlu Selim Çocukluk Çağı Nöbetleri:* Nöbetler, korku gibi baskın duygusal durumlar gösterir. İlk olarak Bernardina ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır[15]. Bu nöbet tipinde, baskın duygu olan korku çocuğun fiziksel durumuna da yansır; korku ve ürkme bakışları, çığlığı, adrenalin artışına bağlı belirtileri ve hatta otomatizmde bozulmalar görülebilir. Uyku ve uyanıklıkta belirtiler değişmeden, nöbetler süresi 1-2 dakika şeklinde tekrarlanır. Hem BRE (konuşamama ve hipersalivasyon) özelliklerini hem de PS (otonom ve davranış semptomları) özelliklerini taşır. Tedavi 1-2 yıl içinde hızla iyi cevap alır ve tamamlanır. Davranıştaki sorunlar ilerleyen dönemlerde kaybolur[13,14].

c.2. *Parietal Diken ve Somatosensoryel Uyarılmış Dikenli Selim Çocukluk Çağı Epilepsisi:*Bilinç kaybının eşlik etmediği bu epilepsi türü De Marco ve Tassinari tarafından tanımlanmıştır[16]. Genellikle gündüz ortaya çıkan bu nöbetler seyrektir, 2 ile 10 yaş arasındaki çocuklarda görülür. Bu olgularda beyin hasarı saptanmamıştır. PS nöbet tipi olanlar veya nöbet geçirmeyen sağlıklı çocuklarda da bu tip nöbet görülebilmektedir. EEG tetkikinde anomali, nöbetlerin 1 yıl içinde ortadan kalkmasına karşın sürebilmektedir. [13,14].

c.3. *Frontal veya Orta hat Dikenli Selim Çocukluk Çağı Fokal Nöbetleri:* İdiyopatik parsiyel epilepsilerin 18 aylıktan sonra başladığı kabul edilir; ama bu nöbet tipi normal gelişimli 3-20.ay çocuklarda görülmektedir. Parsiyel nöbetler; bilinç kaybının eşlik ettiği, çevreyi algılayamaması ile (dalgın, boş bakışlar, çevreyle iletişim kopukluğu..) tanımlanmıştır. Kollarda tonik kasılma görülürken, klonik ve otomatizm neredeyse hiç görülmez. Çok sık olarak nöbetler gündüz ve art arda, hızlı olarak görülür. 'Selim infantil fokal epilepsi' olarak tanımlanır, genetik kökenlidir, prognozu oldukça iyidir[17,18].

2.3.1.2. Çocukluk ve Ergenlikte Başlayan İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler

a. *Çocukta Başlayan Absans Nöbetleri ve Absans Epilepsileri*

a.1. *Çocukluk Absans Epilepsisi (ÇAE):* Genellikle 4-10 yaşlar arasında başlar. Gün içerisinde sıklıkla gerçekleşen absans nöbetleri, çocuk derin soluk aldığında bile ortaya çıkabilir; bu da EEG'de nöbet geçirmesi ile sonuçlanabilir. Bu epilepsi türü ergenlikle beraber kaybolma eğilimi gösterir ve genetik kaynaklıdır. ÇAE'lı olguların bazılarında az da olsa absans nöbetleri yanı sıra miyokloniler ve/veya özellikle uygun tedavi almayan olgularda jeneralize tonik-klonik nöbetler de görülebilir. Kız

çocuklarında daha sık görülen ÇAE'nin, dört yaş altı çocuklarda Glucose transporter-1 (GLUT-1) eksikliği ile ilgili olabileceği düşünülmektedir[19].

a.2. *Miyoklonik Absans Epilepsisi:* Bu tip epilepsilerin çoğunda neden olarak, çeşitli kromozom anomalileri ya da serebral malformasyonlar olduğu ancak bir kısmının da idiyopatik olduğu düşünülmektedir[20]. Klinik olarak hastada ani başlayan ve ani sonlanan nöbetler, hastanın öne uzanması, kol ve omuzların hafifçe yukarı kalkması ile karakterizedir. Hiperventilasyon ve aralıklı ışık uyarımı bu nöbetleri tetikleyebilir. Epilepsinin başlaması ortalama 7 yaş olarak kabul edilir. Erkeklerde daha sık görülür[21]. Bu tabloda prognoz değişken seyreder, bazılarında kognitif bozukluk, bazılarında ise Lennox-Gastaut sendromuna doğru ilerleme gözlenmiştir[19,21].

a.3. *Miyoklonik-Astatik (Atonik) Epilepsi (MAE) (Doose sendromu):* MAE ilk olarak Doose tarafından tanımlanmıştır[22]. İdiyopatik jeneralize epilepsilerin (İJE) oldukça seyrek görülen tiplerindendir. Erkeklerde kızlardan daha fazla görülür, sıklıkla 15 ay-5 yaş arasında başlamaktadır. Klinik belirtiler, kollarda simetrik miyoklonik sıçramayla birlikte düşmelerdir; ancak atonik nöbetler, absans, jeneralize tonik -klonik nöbetler ve non-konvulzif nöbetler de buna ek olarak görülebilmektedir. Ailesinde İJE tipi nöbet olanlar hastaların 1/3'ünü oluşturmaktadır. MAE genetik açıdan Dravet sendromu ve ateşli jeneralize epilepsi nöbetleri (Generalized Epilepsy with Febrile Seizures+) ile ilişkililidir[19].

a.4. *Jeavons Sendromu (Göz Kapağı Miyoklonili Absans Epilepsisi; Eyelid Myoclonia with Absences: EMA):* EMA, göz kapağı miyoklonileri şeklinde nöbetlerdir, fotosensitivite gözlenir. Göz kapağı miyoklonileri absanslarla (yaklaşık 6 sn süren) birlikte, ya da absanslar olmadan, göz kapatmayla beraber, gün içinde sıklıkla gerçekleşir. Sıklıkla olmasa da hastaların çoğunda jeneralize tonik-klonik nöbetler de –tedaviyi aksatan, uykusuz kalmış olan, video oyunu gibi parlak ışıklara maruz kalanlarda daha çok- gözlenebilir. Tipik klinik belirtiler, EMA ve video-EEG ile tespiti kolaydır. Işığa duyarlılık yaşlandıkça azalır, ancak göz kapağı miyoklonileri hayat boyu devam eder[19].

a.5. *Ateşli Jeneralize Epilepsi Nöbetleri (Generalized Epilepsy with Febrile Seizures+; GEFS +):* Scheffer ve Berkovic tarafından tanımlanan GEFS+, ailede fokal ve jeneralize farklı fenotiplerde nöbetlerle karakterize genetik epilepsi tipidir[23]. Sıklıkla nöbetlerde görülen ateş 6 ay altındaki bebeklerde başlar ve 6 yaş üstünde ateşli veya ateşsiz olarak devam eder. Hastalarda, hafif ateşli nöbetler ve/veya atonik, miyoklonik veya absans nöbetler gibi değişik fenotipler gözlenebilmektedir[19].

b. *Ergenlikte Başlayan İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler*

b.1. *Ergenliğin Absans Epilepsisi (Jüvenil Absans Epilepsi-JA-*

*E):*Ergenlik yıllarında başlaması dışında, ÇAE ile arasında klinik anlamda çok az fark vardır. Ergenlikteki miyoklonik epilepsisine benzer. Bilinç kaybına yol açan tipik absans nöbetlerle (biraz daha uzun ve seyrek olarak) devam eder. Nöbetlerin başlaması, en sık 9-13 yaşlarında olmakla beraber, 5-20 yaş gibi geniş bir aralıkta da olabilir. Hastalığın görülmesinde cinsiyetler arasında herhangi bir fark yoktur. Göz kapaklarında hafif miyoklonik hareketler ve otomatizma da eşlik edebilir. Absanslara otomatizmanın eşlik ettiği durumlarda JAE'ler fokal nöbetler ile karıştırılabilir. Absans status epileptikus görülme olasılığı hastaların beşte birinde vardır. Genel olarak nöbet kontrolü tamamen sağlanabilir; ancak tekrarlayabilir ve hayat boyu sürebilir, bu da tedavinin sürekliliğini gerektirir[19].

b.2. *Jüvenil Miyoklonik Epilepsi-JME:* JAE ile klinik olarak benzer. Nöbetler 8-26 yaşları arasında görülür, en sık 12-18 yaşlarda başlar. Kadınlarda daha sık olarak görülen JME, epilepsi nöbet tiplerinin %5-10'unu, İJE'lerin %20-27'sini oluşturur. JME'nin, sabahları uyanınca ilk 30 dk-1saat içinde veya kısa süreli uykudan uyanınca miyoklonik tarzda (kol kaslarında ani sıçrama, kasılma, hızlı hareketler) nöbet görülmesi en belirgin özelliğidir. Miyokloniler sıklıkla üst ekstremite distal kaslarında gözlenir. Hastalar 'ellerde titreme veya atmalar' olarak tarif ettiği, nöbet anında ellerinde bulunan eşyaları atarak fırlatarak düşürdükleri ve bunun sakarlık olarak görülebileceği durumlar miyokloni olarak belirlenir. Miyoklonilere bilinç kaybı eşlik etmez. Hastaların büyük çoğunluğunda (%80-95'inde) jeneralize tonik-klonik nöbetler görülür. Tipik olarak, kollarda sıklığı ve şiddeti giderek artan miyoklonilerle başlar ve devamında bir jeneralize tonik-klonik nöbet/ klonik-tonik-klonik nöbet oluşur. Bu nöbetler genellikle sabah uyanınca ortaya çıkar. Ergenliğin miyoklonik epilepsisindeki tipik absans nöbetleri kısa sürelidir ve hastaların üçte birinde görülür, hafif bilinç bozukluğu yapar. Video-EEG ile kayıt alınmadıkça bu kısa süreli absansların tespiti yapılamayabilir. Hem miyokloniler, hem de jeneralize tonik-klonik nöbetler, hem psikolojik hem fizyolojik tetikleyicilerle (uykusuzluk, yorgunluk, aşırı heyecan, gerginlik..) başlayabilir. JME'de miyoklonik nöbetler beklenenden sık olarak, hasta uyandığında bilinç kaybı olmadan ortaya çıkar. Uykusuzluk ve tedavinin ihmal edilmesi tetikleyicidir. Mekanizması tam bilinmese de, genetik zeminlidir. Hasta ailelerinde epilepsi ve havale öyküsüne sık rastlanır[19].

b.3. *Absanslı Perioral Miyokloni Epilepsi:* Bu tip epilepsi, göz çevresinde bulunan orbikularis oris kasının ardışık kasılmaları ile ağız çevresinde miyokloniler şeklinde karakterizedir. Bu duruma farklı derecelerde bilinç bozukluğu da eşlik eder. Ortalama başlama yaşı 10'dur. Hastaların tümü jeneralize tonik konik nöbetler ve sıklıkla absans durumlar gözlenir. Diğer İJE'lerden farklı olarak medikal tedaviye direnç gelişebilir[19,24].

b.4. *Fantom Absanslı İdiyopatik Jeneralize Epilepsi:* Bilinç değ-

şikliği o kadar azdır ki hasta fark etmeyebilir ve erken yaşta başlasa da ilk belirgin nöbet erişkin yaşta ortaya çıkar. Bu nöbetler jeneralize tonik-klonik ve tekrarlayan absans statusları şeklindedir. Saatler süren kognitif bozulma şeklinde (tekrarlayan şaşkınlık, unutkanlık durumu) olabilen absanslar, ancak video-EEG kayıtlarıyla ve hiperventilasyonda soluk saydırma işlemi ile ortaya konabilir[19,25].

b.5. *Otozomal Dominant Kortikal Tremor, Miyoklonus ve Epilepsi:* Etiyolojisi genetik olup, ergenlikte veya erişkin yaşta (11-50 yaş) başlayan, el ve parmakların hafif titremesi, sıçrama tarzında hareketleri (kortikal tremor ve miyoklonus) görülen bir nöbet tipidir. Hastaların büyük çoğunluğu jeneralize tonik-klonik nöbet de geçirirler[19].

2.3.1.3. Süt Çocukluğu Döneminin Epilepsi Sendromları

a. *West Sendromu:* Süt çocukluğu döneminin en sık rastlanılan, en bilinen epileptik sendromudur. En yaygın 4-7 yaş aralığında ve 100.000'de 25 şeklinde yeni doğanlarda görülür. West adlı araştırmacı tarafından, ilk defa 1841 yılında tanımlanmıştır[15]. Karakteristik özellik olarak, tipik infantil spazm nöbetleri, EEG'de hipsaritmi bulgusu ve psikomotor gelişimde yavaşlama gözlenir. bu infantil spazmlar, hastanın her iki tarafında bütün kasların genelde simetrik olarak, ortalama 2-5 saniye süren fleksör/ekstansör kasılmalar halindedir. Spazmlar genellikle 5-30 saniye aralıklı seriler halinde görülür. Çoğu uyku ile ilişkilidir ve uyanma anında veya hemen sonrasında görülür[15,26].

b. *Süt Çocukluğunun Selim Miyoklonik Epilepsisi (SME):* Dravet ve Bureau tarafından 1981'de tanımlanmıştır. Bu epilepsi tipi, epilepsili hastaların, üç yaş altındakilerinin %2'sinde, 1 yaşındakilerin %1.3'ünde gözlenmiştir. Nörolojik gelişimi normal olan 6 ay-2 yaş arasındaki bebeklerde, bilateral kısa (vücudun üst yarısında daha belirgin) miyoklonik nöbetlerle başlar[7]. Bilincin tam kaybolmadığı, gözlerin geriye kayabildiği, çok nadir anlarda bacaklar etkilendiğinde yere düşmekle sonuçlanabilen nöbetlerdir. Nöbetler uyku veya uyanık hallerde küme şeklinde gözlenebilir[27].

c. *Süt Çocukluğunun Ağır Miyoklonik Epilepsisi (Dravet Sendromu):* 1978'de Dravet tarafından tanımlanıp bu isimle anılmaktadır. Görülme sıklığı her 20.000 bebekte 0.5-1'dir[7]. Genellikle 1 yaş altında, ateşli, tek tarafta veya genel yayılımlı llonik nöbetlerle ortaya çıkar. İki yaşından sonra ise miyokloniler, atipik "absans" ve kısmi nöbetler görülmeye başlar. Bazı hastalarda ateş olmayabilir veya miyokloniler görülmeyebilir. Çocukların %60'ında kas koordinasyonunda, %20'sinde ise piramidal sistemde bozuklukgözlenir ve hastaların neredeyse 2/3'sinde SCN1A geninde mutasyonlar saptanmıştır[26].

d. *Selim Ailevi İnfantil Konvülziyonlar:* Vigevano ve arkadaşları tara-

fından ilk defa 1992'de tanımlanmıştır[28]. 4-6 aylarda başlayan, iyi devam eden parsiyel nöbetlerle karakterize olan, süt çocuğu dönemi selim nöbetleridir. Kümeler halinde günde 4-10 kez görülebilir ve bu nöbetler 2-4 güne kadar devam edebilir. Nöbet anında; bilinç bozukluğu, baş ve gözlerde bir tarafa dönme, genel hipertoni oluşur, psikomotor aktivite duraklar. Nöbet, vücudun bir yarısında başlayarak jeneralize klonik ataklara dönüşür ve nöbetler birbirinden farklı başlangıçlarla farklı tarafların tutulması ile değişiklik gösterebilir. Nöbetler 5 dakikadan kısa sürer[28].

e. *Selim İnfantil Parsiyel Epilepsi (Vigevano-Watanabe Sendromu):* Watanabe ile arkadaşları tarafından tanımlanmıştır[28]. Selim nöbetler, en çok 4-6 aylar arasında görülür. 100 tanesi bilinen, ancak daha fazlası olduğu düşünülen, olgular saptanmıştır[26]. Nöbetler, günde 1-10 kez kümeler halinde ve birkaç güne kadar sürebilir, 1-2 ay sonra tekrarlar. Nöbetlerin başlangıcında motor hareketlerde yavaşlama, sabit bakmalar görülürken, jeneralize hale basit otonom tepkiler ve hafif konvülsif hareketlerle dönüşür[28].

f. *Migratuar Parsiyel Nöbetler:* Coppola ve arkadaşları tarafından, bu tip epilepsiler yaşa göre olan epileptik ensefalopati diye adlandırılmıştır[26]. Çoğunlukla 2-4 aylarda görülen nöbetler için, ortaya çıkma zamanı ilk 6 aydır denilebilir. Normal bebeklerde seyrek fokal nöbetlerin haftalar içinde sıklaşıp multifokal haline gelmesi ve tedaviye dirençli, nöbetler oluşturması, kötü prognoz olarak açıklanır. Etiyolojisi genetik değildir, tam açıklanamamıştır. Nöbetlerin sıklaşması, kazanılmış becerilerin kaybına, kafa büyümesinin durmasına, ağır hipotoni gelişmesine neden olur. Mortalite %30 civarındadır. Yoğun antiepileptik tedaviye direnç gösterir. Yaklaşık 2 yaşından itibaren nöbetler azalsa da, bilişsel ve motor fonksiyonlardaki kayıplar azalmaz[26].

2.4. Epilepsi Tanısı

2.4.1. Epilepsi Tanısı Nasıl Konulur?

Nörolojik bir hastalık olarak epilepsi, farklı klinik belirtilerler ve farklı etiyolojilerle ortaya çıkan heterojen durumdur. Bu farklılıklardan dolayı epilepsi hastalığı için net bir tanımlama yöntemi olmasa da, doktorların klinik deneyimleri ve diğer tetkiklerle geçirilen nöbetin epilepsi nöbeti olup olmadığını belirlemesi gerekir[10].

Epilepsi tanısı, doktorun hasta öyküsünü (anamnez) ayrıntılı alması, tam fizik ve nörolojik muayene yapması, EEG başta olmak üzere çeşitli bilgisayarlı yöntemlerle tetkik yapması ve EEG'de epileptik odak noktası/noktalarını belirlemesi ile konulur. Bunların dışında biyokimyasal parametreler gibi kan tahlilleri yapılarak da olası ilaç ve/veya besin zehirlenmesi/metabolitlerinin etkileri de araştırılmalıdır[10,29].

Nöbetin özelliklerinin çok iyi bilinmesi gerekir. Bu yüzden;

- Ne zaman ortaya çıktı? (uyku, uyanıklık, egzersiz yaparken, dinlenirken, ışıklı bilgisayar oyunu karşısında, ekran karşısında)
- Çocukta nöbet sırasında gözlenen değişiklikler neler? (kasılma, sıçrama, titreme, yalanma-yutkunma hareketleri, baş düşmesi, salya akması, idrar veya gaita kaçırma, kendinden geçme, morarma, gevşeme, solukluk, kızarma gibi)
- Nöbet nasıl başladı, ne kadar sürdü, nasıl bitti?
- Nöbet kendiliğinden mi durdu yoksa tıbbi müdahaleyle mi?
- İlaç verildiyse hangi ilaç verildi? (tüm tıbbi kayıtlar önemlidir)
- Nöbet sırasında ateşi var mıydı? Ateşi ölçüldü mü? Herhangi bir hastalığı var mıydı? (ishal, soğuk algınlığı gibi)
- Öncesinde kafa travması öyküsü var mı? Nöbet öncesinde kafa travması geçirdi mi?
- Nöbet görüldüğü zaman herhangi bir ilaç kullanıyor muydu? (hangi ilaç ve dozu?)

Bu sorular sorularak, epilepsi tipi tanımlamaya çalışılır[2].

Epilepsinin ayırıcı tanısında önemli noktalar postür, terleme, cilt rengi, balangıcın yavaş olması, yaralanma sıklığı, konvülsiyonların sıklığı, bilinçsiz kalma süresi gibi verilmektedir[29].

Bazen ateşli havaleler (febril konvülsiyon) ile epileptik nöbetler karıştırılabilir. Febril konvülsiyonlar her 100 çocuktan (5 ay ile 5 yaş arası) 5'inde sıklıkla görülür. Tekrarlayabilir, tekrarlaması da epilepsi değildir. Febril konvülsiyon, genellikle ateşin hızla yükseldiği zaman, yüksek ateşe bağlı olarak görülür. Febril konvülsiyonlar, vücudun tamamında veya bir kısmında kasılma, gevşeme şeklinde olabilir; ancak sıçrama ya da daralma şeklinde olmaz[2].

Epileptik nöbetler ateşle tetiklenebilir, ilk nöbetini ateşli olduğu sırada bir enfeksiyon hastalığında geçirebilir, uykuda veya uyanıkken olabilir, nöbet zamanı ile epilepsi türü arasında ilişki olabilir[2].

Senkop (bayılma) ile nöbetin ayırt edilmesi de çok önemlidir. Senkop çok değişik nedenlerle, beyin sapının uyanık kalmayı sağlayan merkezindeki kan akımının azalmasıyla meydana gelen, kısa süreli bilinç kaybı ve gevşeme halidir. Birçok senkopta öncesinde bir uyarı ya da fark edilebilir uyarıcı faktör vardır. Öyküde senkopu tetikleyen çevresel faktör, duygusal ya da stres faktörleri vardır. Bazen bayılma atakları yaşam tehlikesine neden olabilir[2].

Isı, ışık, koku gibi uyaranlar, sıcak suyla banyo yapma, bilgisayar ve/veya elektronik oyunlar nöbeti tetikleyebilir. Tanı koyabilmek için nöbetin ne zaman ortaya çıktığı bilinmelidir[2].

30 dakikadan uzun süren veya bilinç gelmeden 30 dakika arayla tekrarlayan nöbetler status olarak kabul edilir[2]. Genel olarak çocuklarda nöbetler 5 dakikadan kısa sürer ve kendiliğinden durur. Nöbetler sırasında oluşan dalıp gitme, yüzün/vücudun bir tarafında kasılma, uyuşma, atma belirtileri kısa sürelidir. Nöbetten sonra çocuk normal hayatına hiçbir şey olmamış gibi devam eder. Uzun süren nöbetlerde ise, tüm vücutta kasılma, atmalar, bilinç kaybı gözlenebilir, nöbet bittikten sonra çocuk uykuya dalabilir, yorgun, uykulu olabilir[2]. Vücudun belirli bölgesini tutan parsiyel nöbetlerden sonra çocuk kol ya da bacağını birkaç saat, hatta 24 saate kadar kullanamayabilir. Bu duruma Todd parezisi denir, mutlaka doktora bildirilmelidir, nöbete yol açan etkeni beyin damar hastalığı belirtisi olan felçten ayırt etmek gerekir[2].

2.4.2. Bilgisayarlı Tanı Yöntemleri

a. Elektoensefalografi (EEG): EEG, kafaya takılan elektrotlar yardımıyla beyindeki elektriksel değişimlerin tespit edilebildiği, herhangi bir ışın/radyo dalganın verilmediği ve ağrı/acının hissedilmediği bir tetkiktir. Bu teknikle beyin dalgalarındaki değişiklikler, anormallikler ve bunların yerleri, özellikleri belirlenebilir. EEG epilepsinin teşhisi, tipi ve takibinde çok önemlidir. İdeal olarak EEG ile inceleme 1 saat olmalıdır. Çocuklarda, uyanık haldeyken EEG ile inceleme de uyaranlı (aralıklı ışık uyarısı) ve uyaransız (çocuk sakinken) uygulama yapılır[2].

b. Video monitorize EEG: EEG çekiminde hastanın kamera kaydına alınması ve video görüntüleri ile EEG sonuçlarının eşleştirilmesi şeklinde yapılır. Bu tanı yönteminin önemli avantajı, video çekimi sırasında hasta nöbet geçirirse, aynı anda nöbetin klinik özellikleri, süresi ve beyindeki elektriksel değişimler tespit edilebilir. Doğru teşhis ve tedavi için, nöbet belirlenmiş olur[2].

c. Taşınabilir EEG (Holter EEG): Ambulatuar EEG veya taşınabilir EEG son on yılda hizmete girmesine rağmen, henüz yaygın kullanılmamaktadır. Teknolojinin gelişmesiyle ileri yıllarda taşınabilir, küçük bir aparat ile uzun süreli EEG kayıtlarının elde edilmesi mümkün olabilecektir[2].

d. *Beyin MRI (Manyetik Rezonans Görüntüleme, MRG) İncelemesi:* Manyetik rezonans görüntülenme (MRG, MRI), tüm hücrelerde ve sıvılarda, hidrojen iyonlarının, kuvvetli bir manyetik alanda radyo frekansı ışımasını absorblaması ile oluşturdukları eksen değişimlerini dijital olarak kaydedilmesi ve bunların görüntülenmesi için geliştirilen tıbbi bir tekniktir[2].

e. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT): Vücudun belirli bölgesine X ışını gönderilmesi ve kesitsel görüntülerin elde edilmesine dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem çocuklarda, özellikle acil durumda, kafa içinde kanama ve kırık kemik tespit etmek için, özel durumlarda beyinde kireçlenme olup olmadığı araştırmak için kullanılır. Bunun dışındaki durumlarda beyin dokusu görüntülemede X ışını kullanılmayan MRG kullanılır. Acil bir durum yoksa çocuklarda epilepsi nedeni veya beyindeki odak noktasını tespit etmek için BBT değil, MRG yapılmalıdır[2]. Çocuklarda fiziksel, nörolojik tetkikler ve EEG ile fokal bir değişiklik gözlenen tüm hastalarda kontrastlı BT veya MRG çekimleri önerilmektedir[30]. Organik patolojili olgularda ise klasik epilepsi tetkikleri ile tek başına MRG yeterli olmaktadır[31].

f. Baş Ultrasonografisi: Bebek ilk defa nöbet geçirdiğinde, bıngıldakları açıksa ultrasonografi (USG) uygulanır. USG, tek başına epilepsi odak noktasını ve sebebini tespit etmede yeterli değildir. Epilepsi tanısı verildiğinde, bebekte beyin dokusunda anatomik bozukluk olup olmadığı MRG incelemesi ile yapılarak nöbet sebebi araştırılır[2].

*g. PET (Pozitron Emisyon Tomografi) ve SPECT (Tek Foton Emisyonlu Tomografi):*Çocuklardaki epilepsi için gerekli olmasa da, epileptik odağın saptanmasında kullanılır. Ancak, dirençli nöbetler varsa (tedaviye rağmen devam ediyorsa) ya da beyin MRG incelemesinde saptanan bazı bulgularda daha fazla veri gerekiyorsa uygulanabilir[2].

2.5. Kemoterapötik Tedavi Yaklaşımları

2.5.1. Çocukluk Çağı Epilepsi Hastalığında Kullanılan İlaçlar

Antiepileptik ilaçlar, antikonvülsan etkili ilaçların özel bir bölümünü oluşturur. Genel anestezikler ve çeşitli hipnosedatif ilaçlar gibi SSS'de genel depresyon yapan bütün ilaçlar, antikonvülzan etki de yaparlar. Antiepileptikler ise, asıl olarak epilepside görülen konvülsiyon tiplerine karşı etkili olan ve genellikle sedasyon yapmadan epilepsi nöbetlerini önleyen ilaçlardır[32].

Bu bölümde çocukluk çağı epilepsi vakalarında klinikte en çok kullanılan, eski (birinci) ve yeni (ikinci) kuşak antikonvülsan ilaçlar olmak üzere toplamda 7 antiepileptik ilaç incelenmiştir ve medisinal kimya kapsamında yapıları, sentez yolakları ve farmakolojik özellikleri incelenerek, avantaj ve dezavantajları hakkında bilgiler verilmiştir.

Epilepsi hastalığında ilaçla tedavinin ana ilkeleri[33]

- Monoterapi yani nöbetin tipi ve görülen semptomlara uygun tek ilaçla tedavi

• Mümkün olan en düşük dozla başlanıp nöbetlerde kontrol sağlanacak ve yan etki görülmeyecek doza doğru artış yapılması

• İlaç kan düzeyinin sadece toksisite veya uygunsuzluk şüphesinde kontrol edilmesi, doz ayarlamada kullanılmaması

• Hastaya olası ilaç etkileşimlerinin (antibiyotikler, oral kontraseptifler gibi) açıklanması

• İlacın doz azaltılarak bırakılması ve doz atlanılmaması gerektiği konusunda hastanın uyarılması

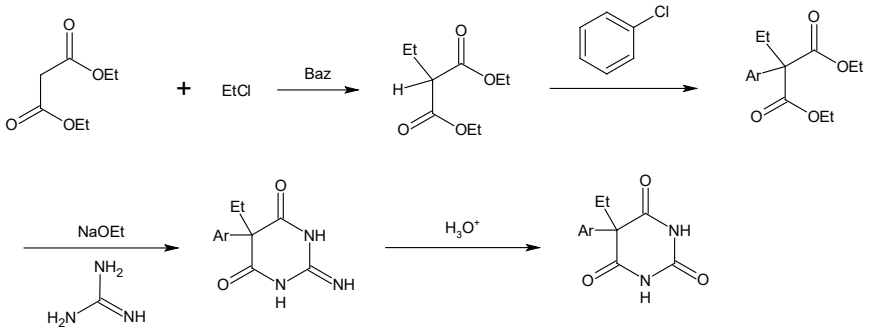
• Mümkün olduğunca tedavinin monoterapi şeklinde devam ettirilmesi, ilk ilaç yetmediğinde farklı türev ilacın denenmesi; yine de tedavi uyumu sağlanamazsa uygun ilaç kombinasyonunun planlanması

• Tedavinin hastanın yaşam kalitesini yükseltmeye yönelik olduğunun unutulmaması

2.5.1.1. Klinikte En Çok Kullanılan Eski Kuşak Antiepileptikler

a. Fenobarbital (5-Etil-5-fenilbarbitürik asit)

a.1. Sentez: İlk basamakta, dietil malonatın bazik ortamda önce etil klorür ile, sonra fenil klorür ile alkillenmesi ile dietil etilfenilmalonat sentezlenir. Dietil etilfenilmalonat türevi, guanidin ile kondenzasyon reaksiyonuna girer. Daha sonra imin grubu karbonil grubuna hidroliz olur ve fenobarbital elde edilir (şekil 1)[34].



Şekil 1. *Fenobarbital'in sentezi*[34].

Fenobarbital, en eski ve ucuz AEİ'lerden biridir[8]. Fenobarbital oral ve parenteral yoldan kullanılan antikonvülzan ve sedatif-hipnotik etkili ilk ilaçlardandır, ancak sedasyon yapıcı etkisi kullanımını sınırlamıştır[6,35,36]. Fenobarbital absans (petit mal) dışında tüm nöbet tiplerine karşı etkilidir. Fenobarbital özellikle dirençli nöbetlerde tercih edilir ve parsiyel ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde de kullanılır[7]. Fenobarbital yenidoğanlarda görülen nöbetlerin tedavisinde ilk seçenektir. Juvenil miyoklonik epilepsinin tedavisinde etkili olsa da, tercih edilen ilaç değildir.

Çocuklarda başlangıç dozu 3 mg/kg/gündür ve dozaj 3-6 mg/kg/gün arasında korunur. İlaç kademeli olarak kesilmelidir[7]. Uzun süre febril nöbetlerde kullanılmıştır, günümüzde yan etkilerinin fazlalığı ve etkinliğinin az görülmesiyle, bu endikasyonda tercihi azalmıştır. Pediatrik hastalarda çoğunlukla tek başına uygulanır; erişkinlerde ise genellikle diğer ilaçlarla kombine halde verilir. Antikonvülzan olarak, çocuk ve adolesanlardaki kullanımı, öğrenme üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle azalmıştır. Uzun süreli kullanımı, barbitürat-alkol tipi ilaç bağımlılığına neden olduğu için yeşil reçete ile satılır[35,36].

a.2. Etki Mekanizması: Gama-amino bütirik asit (GABA)-A reseptörlerine bağlanarak iyon kanalı açılma süresini arttırır. Daha yüksek konsantrasyonda sodyum ve potasyum iletkenliğini de azaltır[5]. Fenobarbital, korteks, talamus ve limbik sistemde nöbetin yayılmasını engeller ve motor kortekste elektriksel uyarım eşiğini yükseltir. SSS'de yavaş gelişen, fakat uzun süre devam eden nonselektif depresyon oluşturabilir. Glukuronil transferaz enzimini indüklemesinden yararlanılarak, yenidoğanlarda ve kronik kolestazı olan hastalarda serum bilirubin konsantrasyonunu düşürmek için kullanılır[35].

a.3. Farmakokinetik Özellikler: Fenobarbital oral ve parenteral yoldan kullanılır. Oral yoldan verildiğinde yaklaşık %90'ı bağırsakta absorpsiyona uğrar. Bağırsakta bulunan besinler absorbsiyonunu geciktirilebilir. Tedavide kullanılan en uzun etkili barbitürat türevi ilaçtır. Dolayısıyla düzenli olarak birkaç hafta süreyle alındığında plazmada kararlı denge konsantrasyonuna ulaşır. İntravenöz (iv) olarak verildiğinde etkisi 5 dakikada başlar ve doruk plazma düzeyine 30 dakikada ulaşılır. Subkütan (sc) veya intramusküler (im) yoldan verildiğinde daha yavaş etki eder. Oral yoldan verildiğinde 2-18 saatte etkisi doruk düzeye ulaşır. Sedatif etkileri birkaç saat devam eder, ama SSS ile ilgili diğer etkileri; karar verme yeteneğinde bozulma, motor işlevlerde zayıflama gibi, birkaç gün devam edebilir.

Lipidlerde çözünürlüğü az olduğundan, diğer barbitüratlara göre dağılımı daha yavaştır; fakat tüm dokulara ve vücut sıvılarına dağılır. Plazma proteinlerine, yaklaşık %20-45 oranında bağlanır. 10-40 µg/mL dozlarda antikonvülsan etki gösterirken, 10 µg/mL düzeyinde sedatif etki gösterir. Plazma konsantrasyonu 50 µg/mL'nin üzerinde koma görülebilir.

Fenobarbital, karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak inaktif metabolitine dönüşür. Karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından metabolize edilen diğer ilaçların klirensini hızlandırır, ancak bu yolla kendi metabolizmasını hızlandırdığına dair kesin bir çalışma yoktur.

Karaciğer hastalığı olmayan erişkinlerde yarılanma ömrü 2-6 gün, çocuklarda 2-3 gündür. Tedavi birkaç hafta sürdürüldüğünde kararlı plazma konsantrasyonları sağlanır[35].

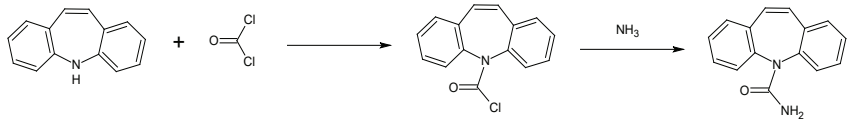
Fenobarbital'in %25'i idrarla değişmeden atılır. Faz II konjügasyon reaksiyonları için iyi bir substrat değildir. %75'i önce faz I aromatik hidroksilasyon reaksiyonuna uğrar, sonra bu hidroksil grubu üzerinden konjügasyon reaksiyonları (glukuronidasyon veya sülfatasyon) gerçekleşir. Bu konjugatlar çok polardır ve böbrekler ile elimine edilir. Üriner akış hızının artırılması veya idrarın alkalileştirilmesi, değişmemiş haldeki ilacın idrarla atılımını artırır[35,37].

a.4. Yan Etkileri: Hepatotoksisite, bağ dokusu ve kemik iliği bozukluğu, Steven-Johnson sendromu, ilaç hipersensitivite sendromu ciddi yan etkilerindendir. Ayrıca sedasyon, ataksi, nistagmus, döküntü, depresyon, çocuklarda hiperaktivite, öğrenme güçlüğü de yapabilir[7]. Büyük çocuklarda özellikle hareketlilik yan etkisinden dolayı kullanımı kısıtlıdır[36]. Tedavide uzun süreli kullanımı, yüz hatlarının kabarması, osteomalazi, serebellar atrofi ile sonuçlanabilir[5].

a.5. ***Avantajları:*** Antiepileptik etki spektrumunun geniş, yarılanma ömrünün uzun ve farmakokinetiğinin lineer olması avantajlarındandır. Fenobarbitalin sedatif ve hipnotik etkisi ve az da olsa analjezik etkinliği de vardır[7].

b. Karbamazepin (5H-Dibenz[b,f]azepin-5-karboksamit)

b.1. Sentez: Karbamazepin,5*H*-dibenz[b,f]azepin molekülünün fosgen ile reaksiyona girmesiyle karbamoil klorür türevi ve bu bileşiğin de amonyak ile ısıtılmasıyla elde edilir (şekil 2)[1].



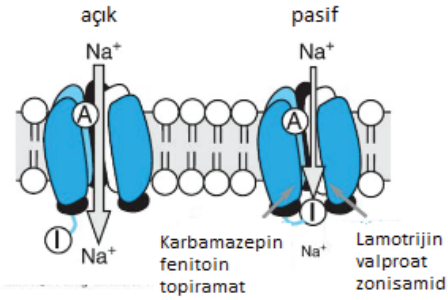
Şekil 2. *Karbamazepin'in sentezi [1].*

Karbamazepin, imminostilben türevi oral yoldan kullanılan birinci (eski) kuşak anti-epileptik ilaçlardandır. Basit ve karmaşık parsiyel nöbetlerde ve fokal bir deşarja bağlı tonik-klonik nöbetlerde ilk tercih edilen ilaçtır[1,7,35]. Yapıca trisiklik antidepresan ilaçlara benzer. Karbamazepin çocuklarda, davranış ve zihinsel açıklık üzerindeki yan etkilerinin daha az olmasından dolayı fenobarbital'e tercih edilir. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetler için tercih edilir. Çocukluk çağı genel epileptik sendromlarında kullanımı tartışmalıdır. Karbamazepin, trigeminus nevraljisi gibi nörolojik kökenli ağrıların tedavisinde de etkilidir. Ayrıca, manik-depresyon ve şiddetli saldırganlık durumları gibi bazı psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de etkili bulunmuştur[5, 35].

b.2. Etki Mekanizması: Karbamazepin'in, antikonvülzan etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Sodyum bağımlı kanalları bloke

ederek nöronlardaki sürekli tekrarlayan depolarizasyonu inhibe eder. Omurilikte sinaptik aşırımın post-tetanik potansiyalizasyonunu azaltma etkisiyle (fenitoin gibi), nöbetin yayılmasını sınırlar. Karbamazepin'e verilen cevap hastaya göre değişkenlik gösterir. Trigeminal çekirdekteki sinaptik aşırımı bloke etmesi ile temel ağrı geçirme mekanizması arasında bir ilişki olduğuna inanılmaktadır.

Antikolinerjik, antidiüretik, antiaritmik, kas gevşetici, antidepresan, sedatif ve nöromusküler bloke edici etkileri vardır. Güçlü bir enzim indükleyicisi olup kendi metabolizmasını indükleyebilir[26]. Karbamazepin'in etki mekanizması, şekil 3'de verilmiştir[38].



Şekil 3. *Karbamazepin'in etki mekanizması*[38].

b.3. Farmakokinetik Özellikler: Karbamazepin oral yoldan kullanılır. Gastrointestinal kanaldan absorbsiyonu yavaş ve değişkendir. Süspansiyon formu tabletlerine göre daha hızlı absorbe edilir. En az 8 saat ara ile verilmelidir.

Biyoyararlanımı yaklaşık %85'dir. Plazmada doruk düzeyine, tablet şeklinde verildiğinde 14-5 saat sonra, süspansiyon şeklinde ise 1.5 saat sonra ulaşır. Tedavi birkaç gün sürdürülürse, serumda kararlı konsantrasyonlara ulaşılabilir. Gecikmeli salınım kapsül veya tabletleri, 12 saatte bir verildiğinde kararlı plazma konsantrasyonları sağlanabilir. Ancak normal tabletler, her 6 saatte bir alınmalıdır.

Lipofilik bir ilaç olup beyin-omurilik sıvısı, beyin, duodenal sıvı, safra ve salyaya geçer. Plasentayı aşıp fetusta biriktiği ve anne sütüne geçtiği gösterilmiştir. Anne sütündeki konsantrasyonu, serumdaki konsantrasyonunun %60'ı düzeyine ulaşabilir. Proteinlere yetişkinlerde %76, çocuklarda %57 oranında bağlanır.

Karaciğerde metabolize olarak, aktif bir metaboliti olan karbamazepin-10,11-epoksid'e dönüşür. Kendi metabolizmasını CYP3A4 izozimi üzerinden indükler. Yaklaşık 3 günde enzim indüksiyonu yapar ve 30 günde doruk düzeye ulaşır. Yaptığı enzim indüksiyonu bireye özgüdür.

Karbamazepin'in başlangıç yarı ömrü 25-65 saattir; tekrarlanan do-

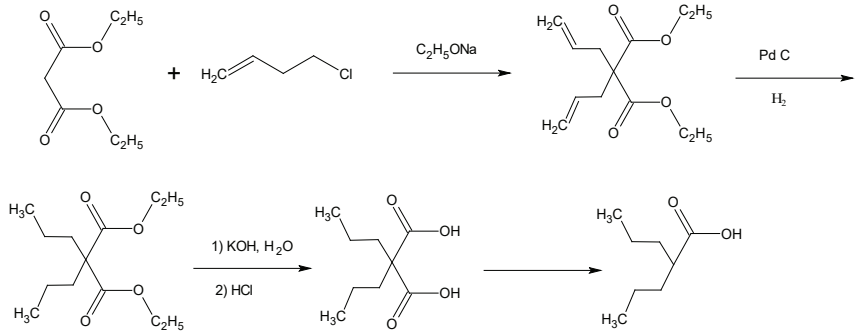
zlardan sonra 12-27 saate düştüğü belirlenmiştir. Atılımı idrarla olur. %72'si konjuge olmamış metabolitleri halinde atılır. Sadece %3'lük bölümü değişmeden elimine edilir. Geriye kalan bölümü ise feçesle eliminasyona uğrar[35].

b.4. Yan etkileri: Epilepsinin birçok türünde etkili olsa da bazı kolay tanımlanabilen jeneralize epilepsilerde aksine nöbet arttırıcı olabilir[39]. Aplastik anemi, hepatotoksisite, Steven-Johnson sendromu, lupus benzeri tablo, ilaç hipersensitivite sendromu ciddi yan etkilerindendir. Sersemlik, ataksi, diplopi, bulantı, yorgunluk hissi, lökopeni, döküntü, trombositopeni, hiponatremi, davranış bozukluğu da yan etkileri arasındadır. Başlangıçta yan etki olarak sedasyon görülse de, vücudun alışma süreci sonrası bu etki daha az görülür[7,35,36]. Hastaların %5-10'unda karaciğer enzimleri yüksek bulunmuştur[5].

b.5. Avantajları: Lineer kinetik ve değişik eliminasyon göstermesi, nörolojik ve davranışsal yan etkilerinin azlığı ile seçilir. Antimanik, antidepresan ve adenozin antagonisti etkinliği de vardır[7].

c. Valproik asit (2-Propilpentanoik asit)

c.1. Sentez: Valproik asit, malonik asit dietil esterinin, bazik ortamda allil klorür ile reaksiyonuyla elde edilen etil diallilmalonoatın redüksiyonu ve dekarboksilasyonuyla sentezlenir (şekil 4)[1].



Şekil 4. *Valproik asit'in sentezi*[1].

1963 yılına kadar, yaklaşık yüz yıl önce sentezlenmesine rağmen, antikonvülzan özellikleri fark edilmemiştir. Yağ asidi- karboksilik asit-dizisinde antikonvülsan aktivite 5-8 karbonlu üyelerinde görülür, bu gurubun aktif üyesidir. Yapılan yapı-aktivite çalışmalarında, moleküldeki zincirin dallanması ve doymamışlığın aktiviteye etkisi olmadığı ancak lipofilik özelliğini artıtırdığı görülmüştür[7,35]. Normal tablet formu valproat sodyum tuzu şeklindedir, gecikmeli salım tabletinde ise valproat semisodyum şeklindedir[35].

İdiyopatik jeneralize epilepside tercih edilen bir ilaçtır[40]. Çocuklarda başlangıç dozu 20 mg/kg/gün ve devam dozu 40 mg/kg'dır[5]. Başlarda sa-

dece absans nöbetlerine karşı kullanılırken, 1992 yılında yapılan çalışmalar[41] valproik asidin jeneralize tonik-klonik nöbetlerde diğer antikonvülsanlar ile beraber etkili olduğunu göstermiştir[1,35]. Ayrıca kompleks kısmi nöbetlere, absans nöbetlerine ve miyoklonik nöbetlere karşı da etkilidir. Sedasyon ve SSS ile ilgili diğer yan etkileri azdır. Migrene karşı ve bipolar hastalığın tedavisinde de endikedir. Valproat sodyum'un intravenöz dozaj formu da vardır[35].

c.2. Etki Mekanizması: SSS'de inhibitör bir nörotransmiter olan GABA'nın konsantrasyonunu arttırarak; GABA'yı katabolize eden enzimleri veya GABA'nın glia ve sinir uçlarına geri alınmasını inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. Ancak hayvan çalışmaları valproik asidin kullanımına, GABA düzeylerinde herhangi bir artışın eşlik etmediğini ortaya koymuştur. Valproik asidin voltaja duyarlı sodyum kanallarını inhibe ettiği düşünülmektedir[8,35]. Nöron membranındaki potasyum kanallarını direkt etkisi ile açarak hiperpolarizasyon yaptığı da gösterilmiştir[7,35].

c.3. Farmakokinetik özellikler: Valproik asit oral olarak (biyoyararlanımı %100), sodyum valproat oral veya intravenöz olarak uygulanır. Sodyum valproat, midenin asit ortamında hızla valproik asite dönüşür, bu yüzden tok karnına alındığında absorbsiyonu gecikse de absorbe olan miktarı değişmez. Ancak, magnezyum ve alüminyum içeren antiasitler ile kullanıldığında plazmadaki valproik asit miktarı artabilir[35].

Valproat sodyum veya valproik asit oral olarak alındığında, plazmada ki konsantrasyonları tepe noktasına 1-4 saatte ulaşır. İlacın etkisini tam olarak gösterebilmesi için, tedavinin başlamasından sonra birkaç gün geçmelidir[35]. Plazma düzeyindeki konsantrasyonları bireyler arasında değişkenlik gösterir. Terapötik olarak plazma düzeyi ortalama 50-100 μg/mL arasındadır.

Santral sinir sistemine, tükürüğe, anne sütüne ve plasentaya geçer. Plazma proteinlerine yaklaşık %90 oranında bağlanır, ancak serum konsantrasyonu artarken bu oran azalır ve valproik asitin klirensi ve eliminasyonu değişebilir[35].

Metabolizması, hepatik glukuronidasyon ve oksidasyon şeklindedir. Alifatik zincirin oksidasyonu ile 2-propil-3-oksopentanoik asit metaboliti oluşur. Karboksilik asit grubu glukuronik asitle konjugat halinde, idrarla atılır[1,35]. İnsan serumu ve idrarında, en az bir tanesi valproik asit'e eşdeğer aktivite gösterebilen, 10'dan fazla metaboliti bulunmuştur. Çocuklarda ve hepatik enzim indüksiyonu yapan ilaçlar kullanan hastalarda metabolizma hızı artar. Genelde yarılanma ömrü 9-16 saattir, yaşlılarda veya hepatik problemi olan hastalarda bu süre uzayabilir. Metabolitleri renal yoldan elimine edilir[35].

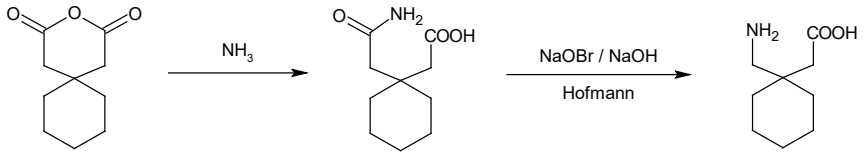
c.4. Yan etkileri: Hepatotoksisite (<2 yaş çocukta ve polifarmaside belirgindir), hiperamonyemi, lökopeni, trombositopeni, pankreatit ciddi yan etkilerindendir. Bulantı, kusma, saç dökülmesi, tremor, amenore, kilo artışı, konstipasyon, polikistik over sendromu gibi yan etkileri de gözlenmiştir[7,35]. Çocuklarda, gece enürezis nokturna gelişebilir[5].

c.5. Avantajları: Enzim indüksiyonu yapmaz[42]. Her nöbet tipinde kullanılabilir[5].

2.5.1.2. Klinikte En Çok Kullanılan Yeni Kuşak Antiepileptikler

a. Gabapentin (1-(Aminometil)sikloheksilasetik asit)

a.1. Sentez: 1,1-Sikloheksan diasetik asid anhidritin amonyak ile muamelesi ile oluşan siklopentan diasetik asit monoamidin, Hofmann düzenlenme reaksiyonu ile elde edilir (şekil 5)[43].



Şekil 5. *Gabapentin'in sentezi[43].*

Gabapentin, gamma-aminobütirik asit (GABA) analoğudur ve GABA agonist aktivitesine sahiptir. Lipit çözünürlüğü yüksek bir ilaçtır; karaciğerde metabolize olmaz, vücuttan değişmeden atılır, plazma proteinlerine bağlanmaz, enzim indüksiyon ile ilgili ilaç etkileşimi bulunmaz. Bu da diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında, diğer ilaçların metabolizmasında herhangi bir değişikliğe neden olmayacağını gösterir. Gabapentin sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerle birlikte olan/olmayan parsiyel nöbetlerin tedavisinde destekleyici tedavi olarak etkilidir[1,15,44,45].

12 yaş ve üstü çocuklarda, fokal nöbetlerin tedavisine yardımcı olarak kullanımı onaylanmıştır[46]. Sınıf I antiepileptik ilaçlara göre, yeni tanı konmuş fokal epilepside ve refrakter fokal epilepside etkinliği ve tolere edilebilirliği kanıtlanmıştır[4]. Yapılan bir sınıf III çift kör çalışmada, benign rolandik epilepside etkinliğini gösterilmiştir[47].

Ağrılı nöropati tedavisinde de etkindir. Gabapentin, araştırma amacıyla, refrakter kısmi nöbet bozukluklarının monoterapisi, multipl sklerozda görülen spastisite ve tremor tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca, menopoz dönemi sonrasında ve meme kanseri olan kadınlarda görülen, ateş basmalarının azaltılmasında etkili olduğu bulunmuştur[13,48]. Gabapentin, 12 yaş üzerinde epilepsinin tekli ilaç tedavisi olarak kullanılabilirken; kombine tedavilerde 2 yaş üzerinde sekonder jeneralizasyonu olan/olmayan parsiyel nöbetlerde, üç yaş üzeri çocuklarda ise parsiyel epilepsi tedavisinde

kullanılır[49]. FDA tarafından, parsiyel nöbetlerin tedavisi ve postherpetik nevralji tedavisinde ve gabapentin enakarbil uzatılmış etkili tablet formunu, yetişkinlerde görülen orta-ağır derecede huzursuz bacak sendromunun (RLS) tedavisinde kullanılması onaylanmıştır [35].

a.2. Etki Mekanizması: Bir GABA analoğu olarak geliştirilmesine rağmen, yapılan çalışmalar GABA reseptörleri düzeyinde etki göstermediği ve tekrarlayan sodyum aksiyon potansiyellerini inhibe etmediği ortaya konulmuştur[50]. Antiepileptik etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Gabapentin, kortikal nöronlarla, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt üniteleri düzeyinde etkileşmesine rağmen, etkinliği tam açıklanamamıştır[35,46].

İnsanlarda yapılan NMR spektrofotometri çalışmaları, gabapentin'in GABA sentezini artırmada; hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda ise, gabapentin'in en fazla maksimum elektroşok ile oluşturulan nöbetleri engellemede etkili olduğu; ayrıca fenitoin, karbamazepin, valproik asit ve primidon'un ortalama etkin dozlarını azalttığı bulunmuştur. Gabapentin, çeşitli hayvan hiperaljezi modellerinde ağrı yanıtını azaltır; ayrıca amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalığında nöron ölümünü önler. Hayvan modellerinde gabapentin'in anksiyolitik aktivitesi gösterilmiştir [35,51].

a.3. Farmakokinetik özellikler: Gabapentin, oral yoldan verilir ve hızla absorbe olur; absorbsiyonu kısmen L-aminoasit transport sistemiyle gerçekleşir. Mutlak biyoyararlanımı 300 mg dozda verildiğinde %60 ve 1600 mg dozda verildiğinde ise %35'tir. Günlük toplam dozun arttırılması gerektiğinde, dozlar bölünerek verilmelidir [35]. Yemeklerle birlikte alınması absorbsiyonunu etkilemez[35,49].

Gabapentin'in plazma terapötik doz düzeyi yaklaşık 2µg/mL ve üzeridir, plazma konsantrasyonlarının izlenmesi gerekmez. Gabapentin plazma proteinlerine bağlanma oranı %3'ten daha düşüktür. Lipitlerdeki çözünürlüğü çok yüksektir bu nedenle santral sinir sistemine çok hızlı geçer[35].

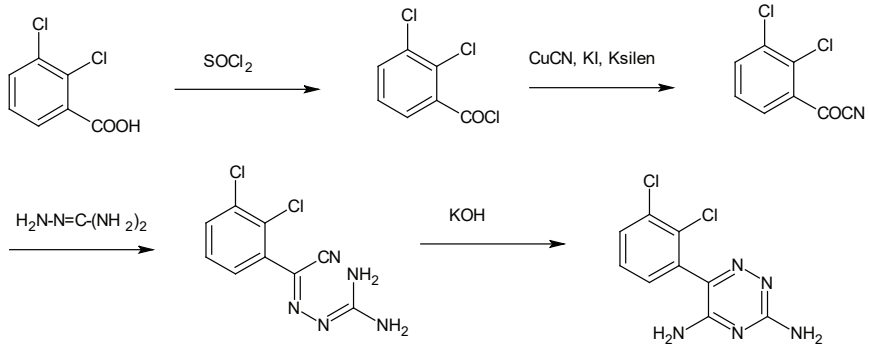
Gabapentin metabolize olmaz [35,51]. Eliminasyon yarı ömrü kısadır, bu yüzden günde 3 veya 4 doz olarak önerilmektedir[52]. Gabapentin'in oral klirensi, kreatinin klirensi ile doğrudan ilişkili olarak, küçük çocuklarda yüksektir[35].

a.4. Yan Etkileri: Uyuşukluk, baş ağrısı, mide bulantısı, görme bozuklukları kilo artışı (%5) gibi yan etkiler görülebilir[1,35]. Ortak yan etkilerden, davranış değişiklikleri, kilo alma, baş dönmesi, uyuklama ve yorgunluk iyi tolere edilebilir. Ataksi, nistagmus ve kontrol edilemeyen kas kasılmaları (koreoatetoz) da bildirilmiştir[52]. İnsanlarda tümör oluşumu ile ilgili yeterli bulgu bulunmazken, sıçan pankreasında tümör oluşumu gözlenmiştir[1].

a.5. Avantajları: Önemli avantajları; ilaç-ilaç etkileşiminin olmaması, renal yoldan atılması, az yan etkili (özellikle hepatik) olmasıdır [49].

b. Lamotrijin (3,5-Diamino-6-(2,3-diklorofenil)-1,2,4-triazin)

b.1. Sentez: Lamotrijin, Settapani metoduyla elde edilir. 2,3-Diklorobenzoik asitin, tiyonil klorür ile reaksiyonuyla açil klorür türevi elde edilir ve bu türev bakır nitril ile reaksiyona girerek α-ketonitril türevine dönüşür. Bu ketonitril türevi bileşiğin, aminoguanidinle reaksiyonuyla imin elde edilir ve imin türevinin de bazik ortamda siklizasyonuyla lamotrijin sentezlenir (şekil 6)[1].



Şekil 6. *Lamotrijin'in sentezi*[1]

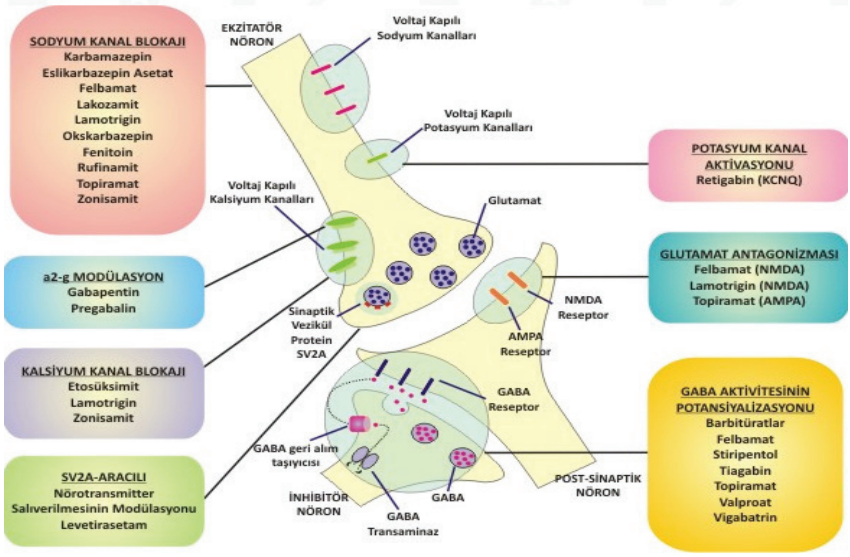
Lamotrijin, Burroughs Wellcome firmasının, bazı antiepileptik ilaçların antifolat aktivite gösterdikleri gözlemlerine dayanılarak, folat metabolizmasını zayıflatıcı etki göstermesi beklenen yeni bir ilaç molekülü araştırma çalışması sırasında bulunmuştur[1].

Feniltriazin türevi, oral olarak kullanılan bir antiepileptik ilaçtır[50,53]. Çocuklar ve yetişkinlerde Lennox-Gastaut sendromunda (LGS) (Sınıf I kanıt) yardımcı tedavi olarak endikedir[4,35,53]. Ayrıca infantil spazmlar (IS), absans epilepsi (Sınıf II kanıt), miyoklonik-atonik nöbetler (MAE), juvenil miyoklonik epilepsi (JME) ve idiyopatik epilepside etkinliği vardır[4,54]. Miyoklonik ve absans epilepside valproik asit (VPA) ile farmakodinamik olarak sinerjik bir etkiye sahiptir[4,35].

Plasebo ile karşılaştırıldığı zaman, lamotrijin kullanan hastalarda yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir. Hastalar nöbet şiddeti, becerileri ve mutlulukları yönünden olumlu sonuçlar bildirmişlerdir. İki yaş ve üzeri çocuklardaki kısmi nöbetlerde destekleyici, kısmi nöbetleri olan 16 yaş ve üzerindeki hastalarda valproat tedavisinden lamotrijin monoterapisine geçişi sırasında kullanımı endikasyonuna eklenmiştir.

FDA tarafından bipolar bozukluğun uzun süreli idame tedavisi ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin yardımcı tedavisi için onaylanmıştır[35].

b.2. Etki Mekanizması: Lamotrijin'in antikonvülzan aktivite mekanizması için, voltaja duyarlı sodyum kanalları üzerinden nöron membranını stabilize ettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Sodyum kanallarının blokajı ile eksitatör amino asit glutamat'ın ve kısmen de aspartat'ın presinaptik salıverilmesini azaltır[4,35,50,53,54]. Bu da hızlı elektriksel deşarj yapan nöronların membranını stabilize ederek deşarjları inhibe etmesini ve sonuçta nöbet frekansını azaltmasını sağlar. Şekil 7'de lamotrijin'in etki mekanizmasına ait görsel verilmiştir[35].



Şekil 7. *Lamotrijin'in etki mekanizması*[35].

b.3. Farmakokinetik Özellikler: Lamotrijin oral yoldan verilir, hızla ve neredeyse tamamen absorbe olur ve biyoyararlanımı %98'dir[35,49,53]. Besinler ilacın absorbsiyon kapasitesini etkilemezken, absorbsiyon hızını azaltır.

Plazma doruk konsantrasyonları 1.4-2.3 saatte ortaya çıkar[35]. Valproik asit kullanan hastalara, oral olarak verildiğinde, plazmada doruk düzeyine 4.8 saatte ulaştığı gözlenmiştir[35,49]. İlacın enterohepatik dolaşıma girdiğinin kanıtı, verildikten 4-6 saat sonra ikinci bir doruk konsantrasyonu gözlenmesidir.

Lamotrijinin terapötik düzeyi net olmasa da; yetişkinlere verilen 300-500 mg/günlük doz, plazmada 2-5 µg/mL'lik konsantrasyonlarda bulunmuştur. Lamotrijin'in dokulara ve santral sinir sistemine dağılımı hakkında bilgi yoktur, dağılım hacminin tedavi süresi ve dozdan bağımsız olduğu bilinmektedir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %55'tir[35,49,53].

Karaciğerde glukuronidasyona uğrar, ilk geçiş etkisi minimal düzey-

dedir. Böbreklerden %70'i metabolize olarak, %10'dan daha azı değişmeden elimine olur.

Lamotrijin karaciğerde metabolize edildiğinden, karaciğer hastalığı olanlarda doz ayarlanmalıdır. Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve primidon lamotrijin'in yarılanma ömrünü azaltabilir, valproik asit ise lamotrijin'in klirensini azaltır ve eliminasyon yarılanma ömrünü 2 katından daha fazla artırır[35].

b.4. Yan Etki: Yaşamı tehdit eden cilt döküntülerine (Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dâhil) yol açabileceği için, tedavinin herhangi bir döneminde herhangi bir döküntü gözlendiğinde lamotrijin tedavisine son verilmelidir. Bu ciddi yan etkilerin şiddeti pediatrik hastanın yaşına bağlı olarak ortaya çıkar[35].

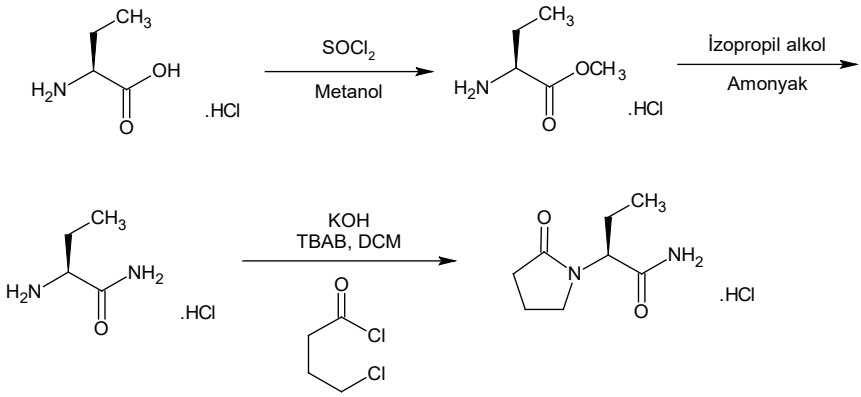
2 yaşından küçük, parsiyel epilepsili, 204 çocukta yapılan bir çalışmada, ciddi alerjik cilt döküntüsüne rastlanılmamış ve ilaca verilen yanıtın iyi olduğu görülmüştür[50]. Baş ağrısı, bulantı, kusma, toksik epidermal nekroliz, uykusuzluk, döküntü, baş dönmesi, diplopi, ataksi, tremor ve sedasyon (nadir) görülebilir.

Süt çocuğu döneminde konvülsan etki göstererek, myoklonik, klonik ve tonik klonik nöbetler oluşturur[49]. JME ve Dravet sendromunda miyoklonik nöbetlerin kötüleşmesi bildirilse de, bu sendromlarda mutlak kontrendike değildir[4].

b.5. Avantajları: Lamotrijin'in yan etkileri genellikle bir süre sonra kaybolur. Epilepsiye eşlik eden depresyon olgularında, depresyon tedavisine de etkili olacaktır[55]. Lamotrijin iyi tolere edilir ve 1 aylıktan küçük hastalarda fokal nöbetler için etkili olabilir[4].

c. Levetirasetam ((S)-2-(2-Oksopirolidin-1-il)butanamid)

c.1. Sentez: 2-Aminobutirik asit hidroklorür tuzunun, metanol ve tiyonil klorür ile metanol esterine dönüşmesinden sonra, izopropil alkol içerisinde amonyak ile muamelesinden amid türevi bileşik elde edilir. Bu amit türevinin, 4-kloro-butanoil klorür ile potasyum hidroksit, tetrabutilamonyum bromür (TBAB) ve diklorometan (DCM) içindeki reaksiyonu ile levetirasetam bileşiği elde edilir (şekil 8)[56].



Şekil 8. *Levetirasetam'ın sentezi*[56].

Levetirasetam (LEV), enansiyomerik bir bileşiktir. Pirasetamın etil analoğudur[35,49]. Diğer antiepileptik ilaçlardan, pirolidin türevi olmasıyla kimyasal yapı olarak farklıdır[35].

LEV, 4 yaşın üstündeki çocuklarda fokal nöbetlerde ve JME'de miyoklonik nöbetlerde tedaviye yardımcı olarak kullanılır[4,50]. Jeneralize ve fokal nöbetler üzerinde geniş spektrumlu bir etkisi olduğu düşünülmektedir[35,57]. İJE'de tek başına etkili olduğu, epileptik ensefalopatilerde (LGS, miyoklonik epilepsiler, West sendromu) nöbetleri %45'ten fazla azalttığı bildirilmiştir[49]. Şiddetli ensefalopati veya serebral felç geçiren ve kardiyovasküler yetmezlik riski yüksek çocuklarda, benzodiazepine bir alternatif olması dikkat çekicidir[4].

Günlük etkin dozu, önerilen başlangıç dozu olduğundan, doz ayarlamasına gerek yoktur. Klinik deneylerde, on altı yaşından küçük çocuklarda kullanımı başarılı bulunmuştur[35]. Çocuklarda 10-20 mg/kg/gün başlanarak, haftalık artırılmayla 32-50 mg/kg/gün dozuna çıkılır. Ülkemizde 250, 500, 750 ve 1000 mg'lık tablet formları, yurtdışında 100mg/mL'lık solüsyon formları vardır[49].

c.2. Etki Mekanizması: Nörotransmitterlerle olan mekanizmadan farklı bir yolakla etki ettiği düşünülmektedir. Sinaptik vezikül proteini 2A'ya bağlanarak, sinaptik salınım mekanizmalarını etkilemektedir[4,50,57]. Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe ettiği, GABA ve glisin aracılığını azalttığı öngörülmüştür[4].

c.3. Farmakokinetik Özellikler: Levetirasetam oral yoldan kullanılarak, hızla ve tam absorbe olur ve biyoyararlanımı %100'dür. Doruk plazma konsantrasyonuna 1 saatte ulaşır. Besinler biyoyararlanımı etkilemez, fakat maksimum konsantrasyon düzeyini (Cmaks) %20 azaltır ve maksimum konsantrasyona erişim süresini (Tmaks) 1.5 saat geciktirir[35,57-59].

Farmakokinetiği 500-5000 mg oral doz aralığında doğrusaldır. Pla-

zmada kararlı konsantrasyon düzeyine günde iki kez alındığında, 2 gün sonrasında ulaşır. Proteinlere az bağlandığı (%10'dan az) için, bu proteinlere bağlanan ilaçlarla önemli bir etkileşme göstermez. LEV'in metabolizmasında, ana yolak asetamit grubunun hidrolizi ile karboksilik asit metaboliti olan ucb L057'nin oluşmasıdır[35,58,59]. Herhangi bir hepatik sitokrom P450 izoenzimine bağımlı değildir. Bilinen iki minör metaboliti; 2-okso-pirolidin halkasının hidroksilasyonu ve bu halkanın açılmasıdır. LEV veya ana metaboliti enantiyomerik olarak birbirlerine dönüşmezler. Metabolitlerinin bilinen farmakolojik etkileri yoktur.

Sistemik dolaşımdan, verilen dozun %66'sı değişmeden, renal yolla elimine edilir. LEV ve metabolitleri, glomerüler filtrasyon ve bunu izleyen kısmi tübüler reabsorbsiyon ile atılır.

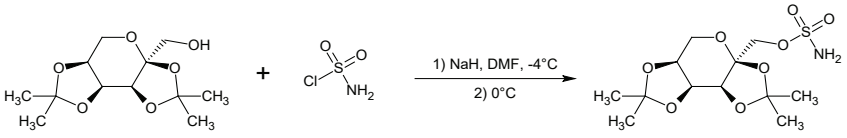
Yetişkinlerdeki plazma yarılanma ömrü, doz veya tekrar verilmeden etkilenmeden, yaklaşık 7-8 saattir[35,57-59].

c.4. Yan Etki: %26-51 oranında yan etki gözlenir. Bunlar; kilo artışı, davranış sorunları, ataksi, baş ağrısı, halsizlik, baş dönmesi, somnolans, anoreksi, yorgunluk ve nistagmustur[49,50]. Agresiflik, obsesiflik ve bazen psikoza kadar varan davranış değişiklikleri, ilacın kesilmesini gerektirir. Bu etkiler, bilişsel ya da davranışsal/duygusal bozuklukları olan çocuklarda daha belirgindir. Yan etkiler çocuklarda daha fazla gözlenir[50,60,61]. Çocuklarda LEV'in sebep olduğu bu yan etkilere karşın pridoksin önerilir[50].

c.5. Avantajları: Başlıca metabolik yolu herhangi bir karaciğer CYP450 izoenziminden bağımsızdır ve plazma proteinleri bağlanma oranı sınırlıdır, bu nedenle diğer ilaçlarla olan etkileşimleri çok azdır. Renal yoldan atılması ve hepatik yan etkilerinin olmaması önemli avantajlarıdır. Hastalar tarafından tedaviye uyuncu kolay sağlanan ve çoğu yan etkisi göz ardı edilebilen bir ilaçtır[4,49].

d. Topiramat ((2,3:4,5-Bis-O-(1-metiletiliden)-beta-D-fruktopiranoz sulfamat)

d.1. Sentez: 2,3:4,5-Bis-O-(l-metiletiliden)-β-D-fruktopiranoz bileşiğinin, sülfonamid klorür ile reaksiyonu sonucu elde edilir (Şekil 9)[62].



Şekil 9. *Topiramat'ın sentezi*[62]

Topiramat oral olarak verilen, antiepileptik etkili bir monosakkarittir [4,35,50]. Çocukluk çağı önemli epilepsi tiplerinde (LGS, infantil spazm) ilk

ilaç olarak ve miyoklonik epilepsilerde tekli ilaç tedavi seçeneği olarak kullanılır. Çocuklarda en etkin olduğu epilepsi parsiyel tiplerdir[49]. Yeni doğanların dirençli epilepsilerinde ve çocukluk çağı status epileptikus tedavisinde, N-metil-D-aspartik asit (NMDA) antagonist etkisi nedeniyle kullanıldığı ve etkin bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır[4,50].

Topiramat nöbetlerin yayılmasını bloke ederken, diğer antiepileptik ilaçlar nöbet eşiğini yükselterek etki gösterir. Diğer ilaçlarla tedavide yanıt alınamadığında, farklı mekanizmalarla da etki ettiği için topiramat tercih edilir. Etki süresi uzun ve terapötik penceresi dar bir ilaçtır[35,63,64].

d.2. Etki mekanizması: Tam açıklanamasa da, nöbetlerin yayılmasını bloke ettiği bilinmektedir.

Etkisini birkaç farklı mekanizma ile gösterir. Bunlardan biri, anormal deşarjların süresini ve her bir deşarj içindeki aksiyon potansiyellerinin sayısını azaltır. Bu da voltaja dayalı sodyum kanallarını bloke etmesine bağlıdır. İkincisi, topiramat bir inhibitör nörotransmiter GABA'nın GABA-A reseptörlerinin aktivitesini frekansı üzerinden artırır. Üçüncüsü, topiramat bazı glutamat reseptör tiplerini antagonize ederek eksitatör aşırımı inhibe eder[33,63,64]. Topiramat, ayrıca kainat'ın, eksitatör amino asit (glutamat) reseptör alt tipi olan kainat/AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propiyonik asit) reseptörünü aktivasyonunu antagonize eder. Antikonvülsan aktivitesinden bağımsız, zayıf karbonik anhidraz inhibitör etki gösterir[35,50].

d.3. Farmakokinetik özellikler: Topiramat oral verilir ve hızla absorbe olur. Plazma doruk konsantrasyonuna, 400 mg dozdan sonra, yaklaşık 2 saatte ulaşır. Çözeltisi haline göre, topiramat tabletlerinin bağıl biyoyararlanımı %80'dir. Besinlerle birlikte verilmesi biyoyararlanımını etkilemez.

Topiramat bireylerde 1-250 µg/ml konsantrasyon aralığında plazma proteinlere bağlanma oranı %13-17 olarak ölçülmüştür.

Topiramat büyük ölçüde metabolize olmaz. Bilinen altı minör metaboliti (verilen dozun %5'inden az), hidroksilasyon, hidroliz ve glukuronidasyon yolakları ile oluşur. Yaklaşık %70'i idrarda değişmeden atılır[35,63,64].

Hayvan çalışmalarında, probenesid ile birlikte verildiğinde topiramat'ın renal klirensinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Topiramat'ın renal tübüler reabsorbsiyona uğradığı sonucuna varılabilir[35].

Ortalama plazma eliminasyon yarılanma ömrü, tek veya tekrarlanan dozlar halinde verildiğinde 21 saattir. Kararlı konsantrasyonlarına, renal fonksiyonu normal yetişkin hastalarda, 4-8 günde ulaşılır[35,63]. Karaciğerde enzim indüksiyonu yapan ilaçlar topiramatın metabolizmasını hızlandıracağından kandaki seviyesini azaltırlar.

Başlangıç dozu günde 0.5 mg/kg'dır ve haftalık olarak arttırılır. 2 mg/kg/gün dozuna ulaşıldığında tedavi denetlenir ve 4-8 mg/kg/gün doza ulaşmak hedeflenir[10]. Valproat ile birlikte kanda amonyak artışına neden olabilir[50,65].

d.4. Yan etkileri: Kilo kaybı ve anoreksi, nefrolitiazis, biliş sel yavaşlama, halsizlik, ataksi, baş dönmesi, konfüzyon, parestezi, metabolik asidoz, mental yavaşlama, psikomotor hızda azalma ve konsantrasyon problemleri, kognitif fonksiyonda azalmadır. %4-6 oranında, var olan nöbetleri artırır[49]. Topiramat genellikle asemptomatik olmakla birlikte böbrek yetmezliği ve metabolik asidoza neden olabilir[4].

d.5. Avantajları: Hem parsiyel, hem de jeneralize nöbet tiplerinde etkindir[65,66].

3. TARTIŞMA

Epilepsi önemli nörolojik hastalıklardan biridir. Zekâ geriliği, nöropsikolijik rahatsızlıklar, bilişsel sorunlar, davranış sorunları ve öğrenme güçlükleri, epilepsili çocukları etkileyen başlıca faktörlerdir. Farmakolojik çalışmalardaki gelişmelere ve ayrıntılı sınıflandırma sistemine rağmen, epilepsi tanısı alan çocukların %25'i geleneksel tedaviye dirençli olmaktadır.

Genel olarak, çocuklarda epilepsi tedavisi benzer sürdürülse de, farmokokinetik, dozlama ve karşılaşılan yan etkilerde farklılık olabilir. Metabolizma hızı çocukluk döneminde yüksek olup ergenliğe doğru bu hız azalır ve ergenlik ile erişkinlik dönemleri hemen hemen aynı hızda devam eder.

Pediatrik dönemde ilk tanı alındığında, doktorun, endikasyonlarına göre en uygun antiepileptik ilacı seçmesi önemlidir. Epileptik sendromu sınıflandırmada, nöbet ve semptom tipi, EEG bulguları kullanılır. Epilepsi hastalığı ilk teşhis edilen hastalarda monoterapi ile tedaviye başlanılır ve ilk ilaçla %47'sinde, ikinci ilaçla %13'ünde, üçüncü ilaçla %1'inde; yeterli gelmediğinde kombine terapide ise %3'ünde nöbetler durdurulabilmektedir. İlaç tedavisi başlar başlamaz nöbetler düzene girmez, etkin doza ulaşılmasına kadar nöbetler devam edebilir[1, 2, 8, 13, 33].

Epilepsi tedavisinde öncelik, nöbetleri EEG, BT veya MR gibi yöntemlerle doğru tanımlamak ve tedavide ilaca ihtiyaç olup olmadığından emin olunarak tedaviye başlamaktır[2,7]. Tek nöbet sonrası tekrarlama riski ilk 6 ay içinde %50 civarındadır. İlk yıl içinde tekrarlamazsa nöbetin devam etme olasılığı azalır. Bu nedenle, hastanın durumuna göre, bazı durumlarda, uzun süreli, yan etki potansiyelli ilaç tedavisine başlamadan önce epilepsinin normal gidişatını gözlemek doğru olabilir[8].

Özellikle bazı epilepsi tiplerinde ilaçla tedaviye başlamadan önce;

nöbet durumları (süresi, doğal seyri, oluş sıklığı..), bilinç kaybı durumu, çocukluk çağının benign rolandik epilepsisi gibi iyi huylu epilepsi tipleri belirlenmeli, hastanın etiyolojisi incelenerek gözlemsel devam etmek daha doğru olabilir[8].

Günümüzde tedavide halen eski kuşak antiepileptiklerin öncelikli kullanılması, doktorların bu grup ilaçlara alışkınlıkları, tecrübeleri ve ilaçların daha ucuz olmaları nedenler arasında sayılabilir. Ancak, ilaç etkileşimlerinin daha fazla olması ve özel gruplarda (yaşlılar, çocuklar ve kadınlar) yan etkilerinin daha fazla görülmesi dezavantajlarıdır[8].

Tedavide en çok kullanılan eski kuşak AEİ'ler tablo 1'de verilmiştir[5,47].

Tablo 1. *Eski kuşak antiepileptiklerin pediatrik kullanımları[5,47].*

Epilepsi tipi	İlaç
Tonik -Klonik Nöbetlerle İdiyopatik Jeneralize Epilepsi	Valproik Asit, Fenobarbital
Jeneralize Miyoklonik Epilepsi	Valproik Asit, Fenobarbital
Tipik Absanslı Jeneralize Epilepsi	Valproik Asit
West Sendromu	Valproik Asit
İdiyopatik Parsiyel Epilepsi	Valproik Asit
Semptomatik Parsiyel Nöbetler	Karbamazepin, Valproik Asit
Dravet Sendromu	Valproik Asit

Yeni AEİ'lerin kullanımı, epilepsili çocukların tedavisinde daha fazla seçenek sunmuştur. Yeni kuşak ilaçlar geliştirilirken, erişkinlerde klinik deneyler yapılmış; ancak beyin fonksiyonları gelişmekte olan çocuklar konusunda çok fazla çalışma yapılmamıştır. Bu nedenlerle, erişkinlerdeki klinik deneyimlerden yola çıkılarak tedavide yardımcı olarak kullanıma girmişlerdir. Pediatride yeni AEİ seçimi; yaş, bilişsel gelişim, epileptik sendrom ve etiyolojisi ile birlikte kullanılan ilaç gibi birçok faktöre bağlıdır. İlaç dozları, tanı ve takipte, yaşa ve kiloya göre ayarlanması gerekir, sıklıkla yetişkinlerden farklıdır[4]. Çocukluk çağında en çok kullanılan yeni AEİ'ler tablo 2'de verilmiştir[47].

Tablo 2. *Çocukluk epilepsi sendromlarında yeni antiepileptik ilaçların kullanımı[47].*

Sendrom	İlaç
İnfantil Spazm	Topiramat, Lamotrijin
Dravet Sendromu	Topiramat, Levetirasetam
Miyoklonik Atonik Nöbetlerle Epilepsi	Lamotrijin, Topiramat, Levetirasetam

Lennox-Gastaut Sendromu	Topiramat, Lamotrijin
Idiyopatik ve Non-İdiyopatik Fokal Epilepsiler	Levetirasetam, Topiramat, Gabapentin
Genetik (İdiyopatik) Jeneralize Epilepsiler Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi Miyoklonik Absans Epilepsi Yalnız Tonik Klonik Nöbetlerle Epilepsi	Lamotrijin, Topiramat
Juvenil Miyoklonik Epilepsi	Lamotrijin, Levetirasetam, Topiramat

Tüm yeni antiepileptik ilaçlarda, doza bağlı bulantı, baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk hissi görülebilir. Diğer olası yan etkiler dışında karbamazepin, hiponatremi ve nötropeniye; valproat, kilo artışı, adet düzensizliği ve saç dökülmesine; fenobarbital, hiperaktivite, irritabilite ve sedasyona neden olur. Lamotrijin, ataksi ve uykusuzluğa; yüksek doz gabapentin kilo artışına, topiramat mental yavaşlamaya, parestezilere, kelime bulma güçlüğü ve kilo kaybına neden olabilir[40]. Yeni AEİ'lerin, gelişmekte olan çocuğun bilinci üzerindeki olası etkileri farklıdır[4]. Eski ve yeni kuşak AEİ'lerin ciddi ve minör yan etkileri (fenobarbital için hepatotoksiste ciddi, sedasyon minör; karbamazepin için aplastik anemi ciddi,ataksi minör gibi..) literatürlerde verilmiştir[7,8].

Yeni kuşak antiepileptik ilaçlarda, proteine bağlanma özelliklerine göre değişen şekillerde etkiler ortaya çıkarken, daha az farmakokinetik etkileşim gözlenir. Levetirasetam ve gabapentin plazma proteinlerine bağlanmaz ve hiçbir ilaçla etkileşmez[8].

Birçok antiepileptik ilaç, karaciğerde metabolizma reaksiyonlarına uğradığından, hepatik enzim sistemindeki indüksiyon/inhibisyon yapan ilaçlar, AEİ'lerin metabolizmasını etkileyerek dozun etkisini artırabilir/azaltabilirler; bu da nöbet etkinliğinde değişimle sonuçlanabilir. Fenobarbital ve karbamazepin gibi eski AEİ'ler enzim indüksiyonu yaparlar. Ayrıca vitamin ve östrojen gibi endojenlerin de metabolizmasını etkilerler. Enzim inhibitörü olan valproik asit, tedaviye eklendiğinde, diğer ilaçların dozları düşük verilmelidir. Topiramat ise spesifik enzim inhibitörüdür. Yeni antiepileptiklerden gabapentin ve levetirasetam hepatik metabolizmayı etkilemezler, enzim indüksiyonu/inhibisyonu yapmazlar[8]. Eski ve yeni kuşak AEİ'lerin farmakokinetik özellikleri Tablo 3 ve 4'de verilmiştir[7, 8, 35,67,68].

Tablo 3. *Eski kuşak antiepileptiklerin farmakokinetik özellikleri*[7, 8, 35,67,68].

İlaç	Emilim (Bioyararlanım)	Proteine bağlanma	Yarılanma süresi (saat)	Atılma yolu	Özellikler
Fenobarbital	Yavaş	%48-54	72-144	Hepatik (%75) %25'i değişmeden	Enzim indüksiyonu, Sedasyon, Tolerans, Rebound etki
Karbamazepin	Yavaş (%75-85)	%70-80	8-24 (kronik)	Hepatik (%95) Aktif metabolit	Enzim indüksiyonu Otoindüksiyon
Valproik asit	Hızlı (%100)	%88-92	7-17	Hepatik Aktif metabolit	Enzim inhibisyonu Yüksek konsantrasyonlarda protein bağlanmada artış

Tablo 4. *Yeni kuşak antiepileptiklerin farmakokinetik özellikleri*[7, 8, 35,67,68].

İlaç adı	Emilim (Bioyararlanım)	Proteine bağlanma	Yarılanma süresi (saat)	Atılma yolu	Özellikler
Gabapentin	300 mg dozda %60	%0	5-7	%100 böbrek	Enzim indüksiyonu veya inhibisyonu yapmaz.
Levetirasetam	%100	>%10	7-8	%66 böbrek, %34 asetamid gruplarına hidroliz	Enzim indüksiyonu veya inhibisyonu yapmaz.
Lamotrijin	%98	%50-55	10-15	%90 karaciğer	Glukuronidasyon ile metabolizma. İndükleyicilerle artar, VPA ile azalır. Metaboliti inaktif
Topiramat	%80'dir.	%9-17	20-24	%40-70 böbrek	Spesifik enzim inhibitörüdür.

* VPA: valproik asit

Epilepsi tedavisinin uzun yıllar, hatta bazı hastalarda ömür boyu sürecek olması, yaşa bağlı ortaya çıkabilecek diğer hastalıklar, yaşlanma, gebelik gibi durumlarda göz önüne alındığında antiepileptik ilaçların seçimi ve takibi kritik hale gelir ve hastaya özgü bireysel tedavi seçimini zorunlu hale getirir. Epilepsi yönetiminde hasta eğitimi ve yaşam biçimi de önemlidir. Hastalara her gece aynı saatte yeterli miktarda uyku uyuması, fazla alkol ve kafein tüketmemesi, nöbeti tetikleyebilecek psikolojik faktörlerden uzak durması hatırlatılmalıdır[8].

Weijenberg ve arkadaşları, 2006–2014 yılları arasında Hollandalı çocuklarda antiepileptik ilaç reçetelerini incelemişler; yeni kuşak ilaçların son 10 yılda kullanımlarının arttığı ve ulusal kılavuzlara da uyarak eki kuşaktan en çok kullanılan valproik asidin yerini levetirasetamın aldığını belirtmişlerdir[69].

Edelstein ve arkadaşlarının, 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada, epilepsi hastalığının ve nöbetlerin, çocuklar ve ebeveynleri üzerindeki etkisi araştırılmış; ebeveynlerin zihinsel, işlevsel ve ekonomik durumu üzerinden yaşam kalitelerine zararlı etkileri olduğu sonucuna varılmıştır[70].

Benzer şekilde Hint'li çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada da, epilepsi ve antiepileptik ilaçların sağlık ve yaşam kalitesi üzerine etkisi incelenmiş. Epilepsili çocuklarda genel yaşam kalitesinin, en çok politerapi, ilaca bağımlılık, epilepsi ilaçlarının yan etkileri, hastanede yatış ve gelişimsel gecikmenin varlığı ile tehlikeye girdiğini belirtmişlerdir[71].

Son yıllardaki çalışmalar oksidatif stresin epilepsi üzerindeki etkisi üzerinde tartışmalar içermektedir. Arhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, epilepsili çocuklarda oksidatif stresin rolü ve antiepileptik ilaçların çeşitli oksidatif belirteçler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada, yaygın olarak reçete edilen iki antiepileptik ilaç karbamazepin ve valproik asit, monoterapi olarak, denenmiş ve tiyol/disülfit homeostazı araştırılmıştır. Valproik asidin bu dengeyi daha fazla etkilediği sonucuna varılmıştır[72].

4. SONUÇ

Bu çalışmada, epilepsi hastalığı, tanı yöntemleri, çocukluk çağı epilepsi nöbet tipleri ve eski ve yeni kuşak antiepileptiklerin çocukluk çağı epilepsilerindeki kullanımları incelendi. Eski kuşak antiepileptikler doktorun klinik deneyimleri, mevcut çalışmaların çokluğu ve maliyetin az olması ile; yeni kuşak antiepileptikler ise eski kuşaklara göre genellikle daha az farmakokinetik etkileşimlerinin olması ve yan etki azlığı ile tercih edilmektedir. Farmakolojik çalışmaların devam etmesi ile birlikte, epilepsi tanısı alan çocukların %25'i geleneksel tedaviye dirençli kalmaktadır.

Mevcut yeni antiepileptik ilaçların çocukluk çağı epilepsilerinde kullanımı ile ilgili daha fazla çalışma gereklidir. Çocukluk çağı epilepsi tedavisinde daha az yan etkiye sahip ve pediatrik hastalarda toleransı daha iyi olan, antiepileptik ilaçlara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Akgün H, Balkan A, Çalış Ü, Dalkara S, Erol D, Erdoğan H, et al. Antiepileptik İlaçlar. Farmasötik Kimya Kitap, 3. Baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2019: 198-218.
2. Yılmaz Y. Epilepsi ile Büyümek, 1.Baskı, Hayykitap, İstanbul, 2016.
3. Dervent A. Çocuk Nörolojisinde Tanımlar ve Hastalıklara Genel Yaklaşım. Editörler: Dervent A, Ayta S, Çokar Ö, Uludüz D. Çocuk ve Ergende Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehber Kitabı; Türk Nöroloji Derneği; 2015:8-12.
4. Lebon S, Roulet-Perez E. Newer Anti-Epileptic Drugs in Children. Epileptologie 2015; 32:58-64.
5. Ravat S, Gupta R. Antiepileptic Drugs in Pediatric Epilepsy. J of Pediatric Neurosciences 2008;3:7-15.
6. Aktekin B, Kayrak N. Epileptik Nöbetler ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması. Editörler: Bora İ, Yeni SN, Gürses C. Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:87-133.
7. Türkmen E, Epilepsinin Oluşum Nedenleri ve Tedavisi, Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Kayseri, 2012.
8. Vanlı Yavuz EN, Baykan B. Epilepsi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Klinik Gelişim 2010;23(1):39-43.
9. Andrew N. Wilner, The Epilepsy Continuum: From Age to Age. CME. Medscape. https://www.medscape.org/viewarticle/489615. (erişim: Ekim 2017)
10. Aygün D. Epilepsi Hastaların İncelenmesinde Manyetik Rezonans Görüntülemenin Yeri, Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, 1999.
11. Akdağ G, Algın Dİ, Erdinç OO. Epilepsi. Osmangazi Tıp Dergisi 2016;38(Özel Sayı 1):35-41.
12. Hız Kurul S. Çocukluk Dönemi Epilepsilerinde Takip ve Tedavi Planlaması. J Curr Pediatr 2007; 5: 5-9.
13. Dörtcan N, Güvenli B, Demirbilek V. Çocukluğun İdiyopatik Parsiyel Epilepsileri, Türk Epilepsi ile Savaş Derneği 2014; 20: 6-12.
14. Michael M, Tsatsou K, Ferrie CD. Panayiotopoulos syndrome: an important childhood autonomic epilepsy to be differentiated from occipital epilepsy and acute non-epileptic disorders. Brain Dev 2010; 32: 4-9.
15. Bagdorf R, Lee SI. Midline spikes: is it another benign eeg pattern of

childhood, Epilepsia 1993; 34: 271-4.
16. Marco P, Tassinari CA. Extreme Somatosensory Evoked Potential (ESEP): An EEG Sign Forecasting The Possible Occurrence of Seizures in Children. Epilepsia 1981; 22: 569-75.
17. Bureau M, Cokar O, Maton B, Genton P, Dravet C. Sleep-related, Low Voltage Rolandic and Vertex Spikes: An EEG Marker of Benignity in İnfancy-Onset Focal Epilepsies. Epileptic Disord 2002; 4: 15-22.
18. Capovilla G, Beccaria F. Benign Partial Epilepsy in İnfancy and Early Childhood with Vertex Spikes and Waves During Sleep: A New Epileptic Form. Brain Dev 2000; 22: 93-8.
19. Dervent A, Gökyiğit A. Çocukluk ve Ergenlikte Başlayan İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler. Türk Epilepsi ile Savaş Derneği 2014; 20: 13-22.
20. Elia M, Guerrini R, Musumeci SA, Bonanni P, Gambardella A, Aguglia U. Myoclonic Absence-Like Seizures and Chromosome Abnormality Syndromes. Epilepsia 1998; 39(6): 660-3.
21. Genton P, Bureau M. Epilepsy with Myoclonic Absences. CNS Drugs 2006; 20(11): 911-6.
22. Doose H. Myoclonic-Astatic Epilepsy. Epilepsy Res 1992; 6: 163-8.
23. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus. A Genetic Disorder with Heterogeneous Clinical Phenotypes. Brain 1997; 120: 479-90.
24. Baykan B, Noachtar S. Perioral Myoclonia with Absences: An Overlooked And Misdiagnosed Generalized Seizure Type. Epilepsy Behav 2005; 6(3): 460-2.
25. Baykan B, Gökyiğit A, Gürses C, Eraksoy M. Recurrent Absence Status Epilepticus: Clinical and EEG Characteristics. Seizure 2002; 11(5): 310-9.
26. Auvin S, Pandit F, De Bellecize J, et al. Benign myoclonic epilepsy in infants: electroclinical features and long-term follow-up of 34 patients. Epilepsia 2006; 47: 387-93.
27. Özmen M. Süt Çocukluğu Döneminin Epilepsi Sendromları. Güncel Pediatri 2005; 3: 24-7.
28. Özmen M, Tatlı B, Ekici B. Türkiye Yenidoğan ve Süt çocuğunun Epileptik Sendromları. Türk Pediatri Arşivi 2011; 46: 191-5.
29. Epilepsinin Ayırıcı Tanısında Önemli Noktalar http://www.itfnoroloji.org/epilepsi/Epilepsi.htm (erişim: 23 Mart 2017).
30. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, Plum F, Smith LH. Cecil Essentials of Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993; 841-850.
31. Özateş M, Acar M, Başak F. Epilepsili çocuklarda kranyal MRG bulguları. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2003; 9: 427-31.
32. Doğan İS. 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1H-imidazol-il)etanol

esterlerinin sentezi ve biyolojik etkileri üzerinde çalışmalar, Doktora tezi, 2012, Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara.

33. Toklu Z. Epilepside Tedavi Stratejileri. Kocatepe Tıp Dergisi 2015; 16: 147-50.

34. Nantachit K, Santiarworn D, Kumdech N, Luecha N. Synthesis of Phenobarbital, An anticonvulsant Drug. CMU J Nat Sci 2007; 6(1): 49-56.

35. Rx Media Pharma, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2017. http://www.eczanet.com/

36. Çomu S. Raising a Child with a Neuromuscular Disorder: A Guide for Parents, Grandparents, Friends and Professionals. Eur J of Pediatric Neurology 2001;5(3):133-4.

37. Noyanalpan N. Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı, Yapı Etki İlişkileri. 1978. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 49,Ankara.

38. Sürmeli B. Psikiyatride Antikonvülzanlar. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1990; 1(1): 32-40.

39. Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptik drugs: a review. Acta Neurol Scand 1996; 94: 367-77.

40. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A Meta-Analysis Review of The Preventive Treatment of Recurrences of Febrile Seizures. J Pediatr 1997; 131: 922-5.

41. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF et al. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. N Engl J Med 1992; 327: 765-71.

42. Gugler R, von Unruh GE. Clinical Pharmacokinetics of Valproic Acid. Clinical Pharmacokinetics 1980; 5(1): 67–83.

43. Kumar et al. Process For Synthesis of Gabapentin. Patent US20080103334 (22) Filed: Oct. 24, 2007.

44. UK Gabapentin Study Group, Gabapentin in Partial Epilepsy. Lancet 1990; 335:1114-7.

45. Sivenius J, Kälviäinen R, Ylinen A, Riekkinen P. Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. Epilepsia 1991; 32: 539–42.

46. Chung AM, Eiland LS. Use of Second-Generation Antiepileptic Drugs in The Pediatric Population. Paediatr Drugs 2008; 10: 217-54.

47. Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of Pediatric Epilepsy: Expert Opinion. J Child Neurol 2005; 20: 59-60.

48. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analyses. JAMA 2006; 295: 2057-71.

49. Sönmez M. Epilepsi Tedavisinde İlaç Seçimi; Yeni Antikonvülsan İlaçlar. Güncel Pediatri 2008; 6: 37-40.
50. Erdoğan F. New Antiepileptic Drugs. Türk Epilepsi ile Savaş Derneği 2014; 20: 56-8.
51. Jarvis MF, Davis J. Gabapentin. Reference Module in Biomedical Sciences. Pharm: The Comprehensive Pharmacology Reference 2007: 1-4.
52. Hwang H, Kim KJ. New Antiepileptic Drugs in Pediatric Epilepsy. Brain Dev 2008; 30: 549-55.
53. Beattie K, Phadke G, Novakovic J. Lamotrigine. Profiles of Drug Substances. Excipients and Related Methodology 2012; 37: 245-85.
54. Machado RA, Garcia VF, Astencio AG, Cuartas VB. Efficacy and tolerability of lamotrigine in Juvenile Myoclonic Epilepsy in adults: A prospective, unblinded randomized controlled trial. Seizure 2013; 22: 846–55.
55. Eken B, Verimli A, İzbırak G, Er FO. Psikiyatrik bozukluklarda lamotrijin kullanımı. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2008; 9(3):169-78.
56. Gade SR, Mallepalli SR, Muvva V et al. Processes for the preparation of levetiracetam. Patent: WO2008077035A3. 26 Haz 2008.
57. Hovinga CA. Levetiracetam: A Novel Antiepileptic Drug. Pharmacotherapy 2001; 21(11): 1375-88.
58. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. Pharmacology & Therapeutics 2000; 85: 77–85.
59. Dahlin MG, Wide K, Ohman I. Age and Comedications Influence Levetiracetam Pharmacokinetics in Children. Pediatric Neurology 2010; 43(4): 231-5.
60. Kossoff EH, Bergey GK, Freeman JM, Vining EP. Levetiracetam Psychosis in Children with Epilepsy. Epilepsia 2001; 42: 1611-3.
61. Kayani S, Sirsi D. The Safety and Tolerability of Newer Antiepileptic Drugs in Children and Adolescents. J Cent Nerv Syst Dis 2012; 4: 51-63.
62. Singh Chawla HP, Chowdhary AS, Patel SM, Vyas KR. An improved process for the manufacture of topiramate**.** Patent. WO 2007099388 A1. Yayın tarihi 7 Eyl 2007.
63. Privitera MD. Topiramate: a new antiepileptic drug. Ann Pharmacother 1997; 31(10): 1164-73.
64. Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. Pharmacol Res 1997; 35(4): 241-56.
65. Glass HC, Poulin C, Shevell MI. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. Pediatr Neurol 2011; 44(6): 439-42.
66. Brodie MJ. Do we need any more new antiepileptic drugs? Epilepsy Res 2001; 45: 3-6.
67. Löscher W, Leppik IE. Critical re-evaluation of previous preclinical

strategies for the discovery and the development of new antiepileptic drugs. Epilepsy Res 2002; 50(1): 17-20.

68. Malawska B. New Anticonvulsant Agents. Curr Top Med Chem 2005; 5: 69-85.

69. Weijenberg A, Bos JHJ, Schuiling-Veninga CCM, Brouwer OF, Callenbach PMC. Antiepileptic drug prescription in Dutch children from 2006–2014 using pharmacy-dispensing data. Epilepsy Research 2018; 146: 21–27.

70. Edelstein OE, Shorer T, Bachner YG. Correlates of quality of life in mothers of children with diagnosed epilepsy. Epilepsy & Behavior 2019; 93: 80–86.

71. Nagabushana D, Praveen-Kumar S, Agadi JB. Impact of epilepsy and antiepileptic drugs on health and quality of life in Indian children. Epilepsy & Behavior 2019; 93: 43–48.

72. Arhan E, Citak Kurt AN, Neselioglu S, Yerel O, Koç Uçar H, Aydin K, et al. Effects of antiepileptic drugs on dynamic thiol/disulphide homeostasis in children with idiopathic epilepsy. Seizure: European Journal of Epilepsy 2019; 65: 89–93.

Bölüm 23

ODYOLOG VE ODYOMETRİSTLER İÇİN OTOSKOPİK DEĞERLENDİRME

Kemal KEF [1]

1 Kulak Burun Boğaz Uzmanı, Özel Keşan Hastanesi, kefkemal@gmail.com

Otoskopik değerlendirme yapılmadan doğrudan odyolojik değerlendirmeye geçilmesi sonuçların hatalı, eksik ve yanlış olmasına yol açar. Örneğin; yabancı cisimlerle veya buşonla tıkalı kulaklarda veya kanal içi işitme cihazı kullanan hastalarda, bu durum fark edilmeden ve düzeltilmeden yapılacak işitme testleri yanlış olur. Yabancı cisim ve buşon için hasta kulak burun boğaz polikliniğine yönlendirilmelidir. Hastanın tedavisi bittikten sonra ölçüm yapılmalıdır. Kanal içi cihazlar çıkartıldıktan sonra ölçüme başlanmalıdır. Aksi halde hastanın gerçek işitme eşiklerine uymayan sonuçlar elde edilmiş olur. Yine perforasyonlu kulaklarda yapılacak olan timpanogramlar yanlış olarak tip B olarak yorumlanabilir. Bu nedenle, odyolojik testlerin yapılmasının öğrenildiği gibi iyi bir otoskopik değerlendirmenin de nasıl yapılacağı öğrenilmelidir.

Hastalara faydalı olabilmek için öncelikle iyi iletişim kurulması gerekir. Ayrıntılı anamnez alınması önemli bilgiler sağlar. Erişkin hastalar ve sorunlarını anlatabilen çocukların kendilerinden; bunu yapamayan veya konuşamayan çocukların ebeveynlerinden anamnez alınmalıdır. Ad-soyadları, yaşları, geliş nedenleri, işitmeyle ilgili sorunları, kanal içi veya kulak arkası işitme cihazının varlığı, kulak tüpü, kulağa ait akıntı, ağrı, kulak ameliyatı olup-olmadığı, mental retardasyon, psikolojik problemler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Soy geçmişleri, özellikle işitme problemleri açısından sorgulanmalıdır. Genetik işitme kayıpları, işitme kaybının da eşlik ettiği Waardenburg Sendromu gibi hastalık tablolarının (konjenital sensorinöral işitme kaybı ve çeşitli fenotipik özellikleri olan otozomal dominant geçişli herediter bir hastalıktır) olup olmadığı sorgulanmalıdır. Otoskopik değerlendirmeye başlamadan önce hastaya ve çocuklar için ebeveynlerine neler yapılacağı, nasıl yapılacağı onların anlayabileceği sade bir dille anlatılmalıdır. Küçük çocukların ebeveyninin kucağında nasıl tutulacağı da gösterilmelidir. Böylece daha kolay ve sorunsuz bir otoskopik değerlendirme yapılabilir. Elde edilen bilgiler ve ölçüm sonuçları uygun ve kolaylıkla ulaşılabilir şekilde kayıt edilmelidir. Böylece aynı hastanın sonraki gelişlerinde ön bilgi ve kıyaslama olanağı elde edilmiş olur. Yapılacak akademik çalışmalar için de kolay ulaşılabilir veri havuzu oluşur.

Kulak: Anatomik olarak 3 bölümde incelenir:

1-Dış kulak: Kulak kepçesi (**aurikula**, pinna) ve dış kulak yolu

2-Orta kulak: Kulak zarı, kulak kemikçikleri, orta kulak boşluğu, mastoid kavite ve östaki borusundan oluşur.

3-İç kulak: Koklea (salyangoz) ve vestibüler yapıları (denge organı) içerir.

Otoskopik değerlendirme, asıl olarak dış kulak yolu ve kulak

zarının ışık ile değerlendirilmesidir. Kulak zarının muayenesi bazı orta kulak patolojileri hakkında da bilgi sağlar. Bu amaçla birçok alet ve ışık kaynağı kullanılmaktadır.

Alın aynasıyla muayene: Hastanın arka yan tarafına konan ışık kaynağından gelen ışığı alın aynası yardımıyla spekulum içinden kulak yoluna ve kulak zarına yönlendirerek otoskopik muayene yapılmasıdır (Resim 1,2). Bu yöntem uzun yıllardır kullanılmaktadır. Hastanın başını dayayacağı bir muayene koltuğu, alın aynası, çeşitli boyutlarda spekulumlar ve ışık kaynağı gereklidir. Bu yöntemde çift gözle bakıldığı için derinlik hissi daha iyi algılanır. Her iki eli kullanma olanağı vardır. Kulak kanalı ve zar kendi boyutunda görülür. Görüntü büyütülemez. Ancak uyumsuz hastalarda, yatak başı muayenelerinde ve küçük çocuklarda uygulama ve aletleri taşıma zorluğu vardır. Alın aynası ile ışığı doğru yönlendirmek uzun bir öğrenme eğrisi gerektirir. Daha çok kulak burun boğaz polikliniklerinde kullanılmaktadır.

Resim 1: Alın Aynası

Resim 2: Alın aynası yardımıyla kulak aspirasyonu

Otoskop: Günümüzde aile hekimleri ve kbb uzmanları kulak muayenesi, özellikle de hasta başı muayenesi için otoskop kullanmayı tercih etmektedirler. Odyolojide de pratik olarak kullanılabilecek aletlerdir. Otoskoplar, kendi içinde ışık kaynağı olan ve görüntüyü büyütmeye yarayan mercek sistemi içeren, elle her yere kolaylıkla taşınabilen aletlerdir. Işık üreteci olarak küçük lambalı tipleri yanında fiberoptik ışıklı tipleri de yapılmıştır. Polikliniklerde duvara monte şekilde kullanılanları da mevcuttur. Genellikle spiral bir kabloyla duvar ünitesine bağlı otoskop muayenede kullanılır. Duvar ünitesi elektrik sistemine bağlı olduğu için ışık gücü hep aynıdır (Resim 3 a,b,c). Oftalmoskopla birlikte olan tipleri

de vardır. Gelişen medikal mühendislik sonucu çeşitleri artarken fiyatları daha uygun hale gelmektedir.

Resim 3: a ve b el tipi otoskop c: Duvar tipi otoskop

Otoskoplar, ışığı daha güçlü olarak kulağa yansıtırlar ve görüntüyü büyütürler. Hasta başı uygulamaları için kolaylıkla her yere taşınabilirler. Ancak dış kulağa veya kulak zarına yapılması gereken girişimler daha zordur. Tek gözle bakıldığı için derinlik hissi oluşmaz. Pille çalışanlarda pil gücünün azalmasına paralel olarak ışık gücü de azalır. Görüntünün iyi olması için uygun aralıklarla pillerin değişimi yapılmalıdır.

Kulak burun boğaz (kbb) muayene mikroskopu ve kulak yoluna uygun çapta olan endoskoplarla da otoskopik muayene yapılabilir. Mikroskopik ve endoskopik muayene daha iyi ve büyütülmüş görüntü sağlar. Dış kulak yolunda ve timpanik membranda şüpheli ve tanı zorluğu olan olgularda mikroskop ve endoskop kullanılması gerekli olabilir. Mikroskop ve endoskopla muayene daha çok kulak burun boğaz kliniklerinde kbb doktorlarınca uygulanır (Resim 4 a,b). Odyoloji ünitelerinde kullanılmaz.

Resim 4: Hastanın a: Mikroskopik b: Endoskopik muayenesi

Günlük uygulamalarda, poliklinik koşullarında ve odyolojik değerlendirme öncesinde otoskop kullanımı daha pratik bir yöntem olarak tercih edilmektedir.

Doğrudan otoskopik muayeneye geçmeden önce kulak sayvanı (aurikula), kulak girişi ve etraf bölgeler gözle kontrol edilmelidir. Kulak kanalına bakarak kanal çapına uygun spekulum saptanıp uygun boyutta olan uç otoskopa takılmalıdır.

Aurikula: Pinna (kulak kepçesi), şekil ve boyut olarak kişisel farklılıklar gösterir. Elastik kıkırdak yapılıdır. Üzerini örten deri kıkırdağa sıkıca tutunmuştur. Sadece kulak lobülünde kıkırdak yerine yağ dokusu ve deri vardır (Resim:5).

Resim 5: Sağ Aurikulanın görünümü

Aurikulanın başla yaptığı açı 30°nin üzerinde olduğunda ve antiheliksin gelişmediği durumlarda kepçe kulak görünümü ortaya çıkar. Kepçe kulağın fizyolojik bir zararı yoktur.

Doğrudan otoskopla kulak yoluna bakmadan önce aurikula değerlendirilmelidir. Doğumsal anomaliler, simetri, büyüklük, hipoplazi veya atrezi, hematom olup olmadığı kontrol edilmelidir. Cilde ait renk değişiklikleri, tofüsler (Gut hastalığında aurikulada görülen ürik asit kristallerinden oluşan birikimlere bağlı kabarıklıklar), döküntü, enfeksiyon, tümöral lezyonlar, geçirilmiş ameliyata ait skar dokusu, kondrit ve perikondrit, alerjik reaksiyon bulguları, preaurikuler girinti ve fistüller, damarsal patolojiler dikkatle aranmalıdır (Resim 6,7). Tragusa basarak ağrı olup olmadığına bakılmalıdır. Erişkinlerde otitis eksterna, çocuklarda ayrıca akut otitte de bu basıyla ağrı oluşur. Tragus önüne basıyla oluşan ağrı ve ağız açılıp kapatılırken duyulan klik sesi varlığında temporo-mandibuler eklem hastalıkları da akla gelmelidir (Costen Sendromu). Aurikulanın arka tarafı ve mastoid üzeri de değerlendirilmelidir. Mastoid üzerinde veya yakınında lenfadenopati, ödem, şişlik, kızarıklık, çöküntü (mastoidektomiye bağlı), skar(yara izi), travma, cilt hastalığı, tümör bulguları aranmalıdır (Resim 8).

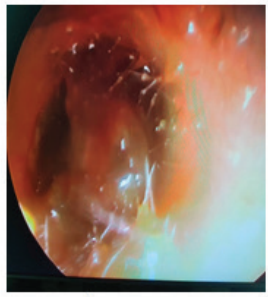
Resim 6: Herpetik döküntü (Herpes Zoster Otikus)

Resim 7: Kulak önü fistülü

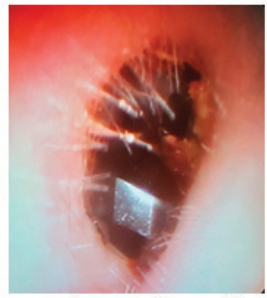
Resim 8: Kulak arkasında psöriyatik lezyonlar

Dış kulak yolu (DKY): Dışta kıkırdak kanal ve içerde kemik kanal olarak iki farklı yapı gösterir. Düz bir kanal değildir. S şekline benzer bir yapısı vardır. Erişkinlerde arka duvar 25 mm. ön duvar 30 mm. uzunluğundadır. Bu nedenle de kulak zarı arkadan öne doğru eğimli olarak konumlanmıştır. Kulak yolunun 1/3'ü kıkırdak kanaldan, üzerini örten deri ve deri eklerinden oluşur. Kıkırdak kanalın ön duvarında iki adet fissür vardır (Santorini fissürleri). Kıkırdak kanal posterosuperiorda tam kapalı değildir (İnsisura terminalis). Kıkırdak bölümde deri kalındır. Vücutta başka yerde olmayan ve kulak yolu salgısını yapan serümünöz bezleri içerir. Sebase bezler ve kıl folikülleri de bu bölgededir. Kemik kanalı örten deri çok incedir. Kemiğe sıkı bir şekilde tutunduğu için dikkatsizce ve sert şekilde yapılan müdahaleler sonucu kanama ve şiddetli ağrı oluşur. Kemik kanalda deri ekleri yoktur. Kanalın çapı 7-9 mm. arasındadır. Vertikal çap daha geniştir. Dış kulak yolunun innervasyonu 5.,8., 10. kranial sinirler ve servikal 3. sinir iledir. Vagusun buradaki dalı Arnold siniri olarak anılır. Dış kulak yolunda çalışırken öksürük nöbetlerine ve bradikardiye neden olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda kulağa yapılacak müdahaleyi engelleyecek ölçüde öksürük atakları oluşabilir. Yaşlı hastalarda bu uyarıyı başlatmamak için dış kulak yoluna fazla temastan kaçınılmalıdır. Dış kulak yolu da öncelikle spekulum veya otoskop sokulmadan gözlenmelidir. Kanaldan gelen kanama, mukoid veya pürülan akıntı değerlendirilmelidir. Kafa travmalarını takiben oluşan seröz akıntı BOS (beyin omurilik sıvısı) kaçağını, kanlı akıntı temporal kemik kırıklarını akla getirmelidir. Travma öyküsü yoksa; orta kulak ve dış kulak yolu tümörlerinin ve büllöz hemorajik otitin, kulağa yabancı cisim sokulmasının da kanlı akıntı oluşturabildiği hatırlanmalıdır. Hemen başlangıçta yer alan fronkül, osteom, çok ağrılı olabilen otitis externa, yabancı cisimler, serümen birikmesi ve sert buşonlar görülebilir (Resim 9,10,11).

Resim 9: Otitis eksternada şiş daralmış dışkulak yolu



Resim 10: Buşon



Resim 11: Yabancı cisim

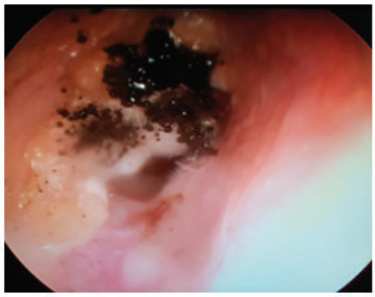
Otoskopik Değerlendirme:

Otoskopik değerlendirme yapılırken hasta muayene koltuğunda oturur vaziyette ve başı sabit olmalıdır. Sağ kulağa bakarken sola, sol kulağa bakarken sağa doğru dönmesi istenmelidir. Baş karşı omuza doğru hafifçe eğilir. Küçük çocuklar anne veya babasının kucağında başları ebeveyninin göğsüne doğru dayanmış ve yana çevrilmiş şekilde tutturularak muayene edilmelidir. Ebeveyn bir eliyle çocuğun başını kendine doğru sabitlerken diğer eliyle de çocuğun kollarını tutmalıdır. Böylece istenmeyen ani hareketler nedeniyle kulak spekulumunun ağrı oluşturması veya kulağa zarar vermesi önlenmiş olur. Kulak yolunda kullanılacak spekulum çok büyük olmamalıdır. İyi görüntü verecek ve gerekli durumlarda içinden aspiratör ve alet geçirilebilecek kadar da geniş seçilmelidir. İki kulak için farklı spekulum kullanılarak bir kulaktan diğerine enfeksiyon bulaşması önlenmelidir. Spekulum dışkulağın kıkırdak bölümüne uygulanmalıdır. Kemik kanala doğru sertçe sokulmamalıdır. Kulak yolunun eğimli olması nedeniyle erişkinlerde aurikula arka ve yukarıya doğru çekilerek eğrilik düzeltilmeye çalışılır. Küçük çocuklarda ise aurikula arkaya doğru çekilirken kanal girişi gözlenerek aşağı doğru veya sadece arkaya çekerek otoskop çok yavaş olarak kulak kanalına yönlendirilmelidir. Otoskop ucundaki spekulumun hızlı itilmesi kemik kanala temasa ve sonucunda şiddetli ağrıya, kanamaya sebep olabilir. Bu nedenle hareketlerimiz yumuşak ve kontrollü olmalıdır. Kulağı değerlendirirken hastanın sağında olmak muayeneye kolaylık sağlar. Otoskop çekiç gibi değil kalem tutar gibi ve ön ucuna yakın olarak tutulmalıdır. Otoskop, en çok ve iyi kullanılabilen (dominant el) ile tutulmalı, diğer elle aurikula çekilmelidir. Otoskopu tutan elin parmaklarıyla hasta yüzüne de temas sağlanarak güvenli muayene yapılması sağlanabilir (Resim 12). Böylece hastanın bilinçli ya da bilinç dışı yapacağı ani hareketler nedeniyle kulak kanalının veya kulak zarının zarar görmesinin önüne geçilir. Otoskop kulağa sokulurken gözle bakarak ilerletilmelidir. Bu şekilde dış kulak yolunda bulunabilen kemik çıkıntı, yapısal darlık, fronkül (çıban) gibi oluşumlar, yabancı cisimler önceden fark edilerek istenmeyen ağrılı durumlar ve kanamalardan kaçınılmış olur.

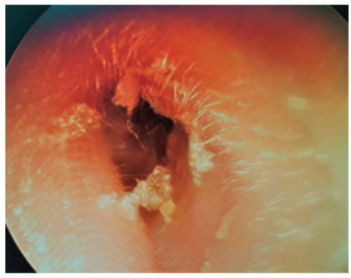
Resim 12: Hastanın sağ kulağının otoskopik muayenesi. Tutuş şekline ve parmakların hastayatemasına dikkat ediniz.

Bebek ve küçük çocukların muayenesi erişkinden zordur. Çocukların muayenesinde, çocuğu korkutmayacak şekilde yavaş ve dikkatli olunmalıdır. Ağlayan ve huzursuz bir çocukta sağlıklı muayene yapılması zordur. Bebeklerin doyurulmuş ve hijyenik bakımlarının yapılmış olması, huzurlu ve rahat olmalarını sağlayacağı için otoskopik muayene için önemlidir. Özellikle muayenelerde ağlamaya bağlı timpanik membranda oluşan renk değişikliği-kızarıklık yanlış olarak otit sanılabilir.

Dış kulak yolu (DKY): Kanalın açıklığı, darlık olması (stenoz), içeri itilmiş buşon, yabancı cisimler, lokalize veya diffüz external otit, fronkül oluşumu, otomikoz, travmaya bağlı kırık hattı, seröz, pürülan, hemorajik akıntı, ekzostoz veya osteom, tümöral değişim veya tümör kitlesi araştırılmalıdır. Kulak yolunun arka-üst duvarında (postero-superior meatal duvar) çöküntü olup olmadığı incelenmelidir. Dış kulak kanalını tıkayan buşon veya yabancı cisim varlığında öncelikle bunların uygun yöntemlerle çıkarılması için hasta kulak burun boğaz polikliniğine yönlendirilmelidir. Şiddetli ve darlığa yol açmış dış kulak yolu enfeksiyonlarında (external otit) kulak kanalı ve kulak zarı yeterli olarak değerlendirilemeyebilir. Kulak zarını görmek için otoskop zorlanarak itilirse şiddetli ağrı ve kanama oluşur. Öncelikle external otitin tedavi edilmesi sağlandıktan sonra hasta tekrar çağrılarak kulak yolu bakısı tekrarlanmalıdır. (Resim 13,14).

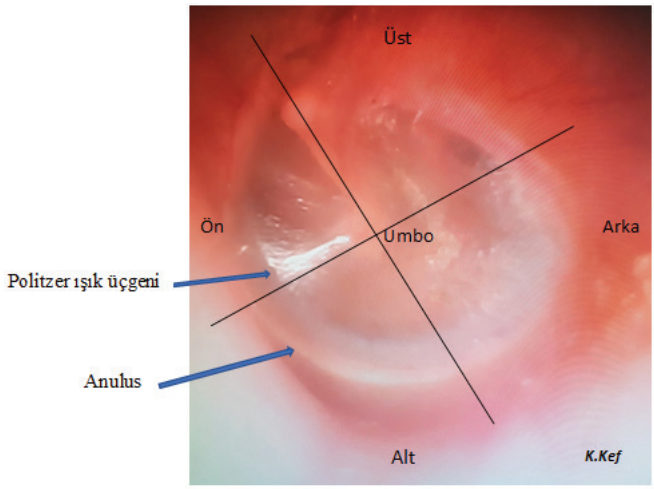


Resim 13: Otomikoz



Resim 14: DKY'da ekzema

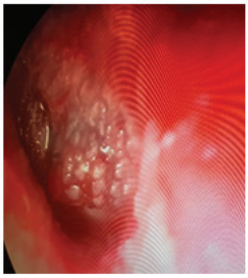
Kulak zarı: Kulak kanalının sonunda DKY ile orta kulak sınırında yer alan sedef renkli, şeffaf ve oval yapıdadır. Kulak kanalına göre oblik bir yerleşim gösterir. Yukardan aşağıya ve önden arkaya doğru eğimlidir. Vertikal çapı 9-10 mm, horizontal çapı 8-9 mm. dir. Kanala bakan yüzeyi epitelle kaplıdır. Orta kulak tarafı ise endotelle döşelidir. Bu iki tabaka arasında fibröz tabaka vardır. Pars tensa ve Pars fleksida olarak iki ayrı yapı gösterir. Pars fleksida da (Shrapnell membranı) fibröz tabaka çok azdır. Bu nedenle fibröz tabaka yok şeklinde kabul görmüştür. Yine bu alanda fibröz ligaman yoktur. Pars fleksidanın farklı yapısı bu bölgede retraksiyon poşu ve kolesteatom oluşumu açısından önem kazanmaktadır. Malleus uzun kolundan geçen dikey ve bu çizgiye dik olarak umbodan geçen yatay hayali çizgiye göre ön üst, ön alt, arka üst, arka alt olmak üzere 4 kadran tanımlanır. Kulak zarı tepesi orta kulağa doğru konik bir yapıdadır. En çöküк yeri malleusun ucunun oluşturduğu umbodur. Bu yapısı nedeniyle gelen ışığı yansıtır. Tepesi umboda tabanı öne anulusa doğru olan bu ışık üçgenine Politzer üçgeni adı verilir. Kulak zarının yapısının ve DKY'da yerleşiminin normal açıda olduğunu gösterir (Resim 15).



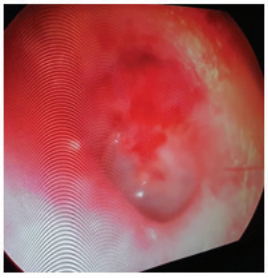
Resim 15: Normal kulak zarı

Timpanik membranın otoskopik değerlendirmesi sırasında; yukarda anlatılan tüm kadranların ve kulak zarının genel yapısı incelenmelidir. Pnömatik otoskop veya Siegle spekulumu kullanılarak mobilitesi hakkında bilgi edinilebilir. Enfeksiyonu düşündüren kızarıklık, hemotimpanum, akıntı, perforasyon, retraksiyon poşlarının varlığı, malleusun duruşu, umbo ve Politzer üçgeninin varlığı, zarın şeffaf yapısının izin verdiği ölçüde kulak zarı arkasında hava sıvı seviyeleri, glomus timpanikum ve glomus jugulare oluşan kırmızı-mavi reflenin varlığı, inkusun uzun kolu değerlendirilmeye çalışılmalıdır. Perforasyonların santral veya marjinal oluşu değerlendirilmelidir. Marjinal perforasyonlar kolesteatom gelişimi açısından risk taşırlar. Yine konjenital kolesteatomlarda zar arkasında beyaz renkli kitle imajı görülebilir. Otoskopik değerlendirme sırasında aktif bir enfeksiyon yoksa valsalva manevrası ile östaki borusu değerlendirilebilir. Yeni oluşmuş travmatik perforasyonlarda perforasyon kenarlarında kan ve geri doğru kıvrılmış timpanik membran yaprakları görülebilir. Timpanik membran (TM) üzerinde geçirilmiş enfeksiyonlara bağlı olarak kalsifikasyonlar, kalınlaşmalar, incelmiş-zayıf alanlar görülebilir. Brown's sign (glomus jugulare tümörlerinde zarın arkasında görülen ve basınç uygulaması ile soluklaşan kırmızı renkli görünüm) veya Schawartze's sign (otosklerozun aktif dönemi olan otospongiozda promontoryum üzerindeki damarlanma artışına bağlı olarak zar üzerinde görülen pembemsi-kırmızı refle) hastalarda varlığı araştırılabilir. Geniş perforasyon(kulak zarında delik) varsa orta kulak mukozasının, promontoryumun, oval ve yuvarlak pencerelerin, kulak kemikçiklerinin değerlendirilmesine çalışılır. Aşağıda otoskopik muayene sırasında kulak zarında görülebilecek başlıca patolojik durumların örnekleri açıklanmıştır. Resim 16'da virüslerin etken olduğu ve

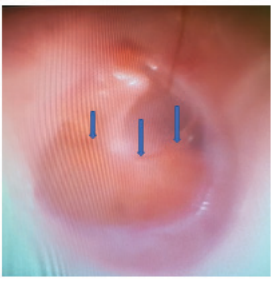
timpanik membranın (kulak zarı) üzerinde küçük içi sıvı dolu kabarcıklarla karakterize büllöz mirinjit tablosu görülmektedir. Resim 17'de akut otit görünümü verilmiştir. Resim 18'de ağrısız klinik bir tablo olarak orta kulakta sıvı birikimiyle karakterize seröz otit ve zarın arkasından reflesi görülen oklarla işaretlenmiş hava-sıvı seviyesi izlenmektedir. Resim19 a ve b de ise kulağa doğrudan gelen travmalar ve basınç nedeniyle zarda oluşan taze kanamalı yırtılmalar (travmatik perforasyonlar) görülüyor. Resim 20'de ise tanı ve tedavinin geciktiği seröz otitlere sekonder olarak gelişen ve timpanik membranda refle oluşturan mavi timpan tablosu görülüyor. Bu patolojik durumların görüldüğü hastalar kulak burun boğaz polikliniğine yönlendirilmelidir. Odyolojik ölçümleri tedavi sonrası yapılmalıdır.



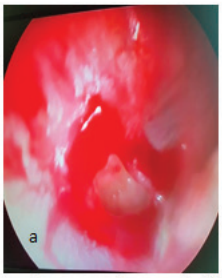
Resim16: Büllöz Mirinjit



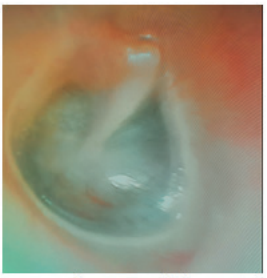
Resim 17: Akut Otit



Resim 18: Seröz Otit (oklar hava-sıvı seviyesini gösteriyor)



Resim19 a ve b: Travmatik Perforasyonlar



Resim20: Mavi timpan

Tüm görseller yazarın kendisine ve hastalarına aittir. Hastalardan izin alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Austin DF. Diseases of the external ear. In: Ballenger JJ, editor. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head And Neck. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991.p.1069- 80.
2. Selesnick SH. Diseases of the external auditory canal. Otolarygol Clin North Am 1996;8: 725-886.
3. Asım Aslan. Kulak Anatomisi. In: Can Koç, editor. Kulak Burun

Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.p.45-61.
4. External auditory canal. In: Benjamin B, Bingham B, Hawke M, editors. A Colour Atlas of Otorhinolaryngology. London and Philadelphia:Martin Dunitz and JB Lippincott; 1995.p.36-65.
5. Akyıldız AN. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;1998.
6. Hawke M, Bingham B, Stammberger H et al, editors. Otolaringoloji Tanı El Kitabı. London:Martin Dunitz;2012.
7. Dermatological importance of the ear region. In: Baykal C, Yazganoğlu KD, editors. Dermatological Diseases of the Nose and Ears: an Illustrated Guide. Berlin: Springer; 2016.p.63-117.
8. Gaĭvoronskiĭ IV, Iordanishvili AK, Voitiatskaia IV et al. The peculiarities of petrotympanic fissure topography in costen sydrome and possible causes of its development. Morfologia 2014;145(2):58-62.
9. Abdelazeem M, Gamea A, Mubarak H et al. Epidemiology, causative agents, and risk factors affecting human otomycosis infections. Turk J Med Sci 2015;45(4):820-6.
10. Wright T. Middle-ear pain and trauma during air travel. BMJ Clin Evid 2015.
11. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. Am Fam Physician 2015;91(3):185-90.
12. Guss J, Ruckenstein MJ. Infections of the external ear. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ et al, editors. Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. New York: Elsevier/Saunders; 2015.p.1944-62.
13. Joy SD. Otoscopic findings accurately diagnose otitis media. American Journal of Nursing 2011;111(6):14–5.
14. Kuo CY, Lin YY, Wang CH. Painful rash of the auricle: herpes zoster oticus. Er Nose Throat 2014;93(12):47.
15. Maqbool M. Textbook of Ear, Nose and Throat Diseases. 11th edition. New Delhi: J.P.Medical; 2013.
16. DiMuzio JJ, Deschler DG. Emergency department management of foreign bodies of the external ear canal in children. Otol Neurotol 2002; 23:473–5.
17. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. PLoS ONE 2012;7(4): e36226. 18. Qureishi A, Lee Y, Belfield K et al. Update on otitis media – prevention and treatment. Infect Drug Resist 2014; 7:15-24.
19. Koçyiğit M, Uzun C. Comparison of the diagnostic accuracies of four main otoscopic examination methods. International Journal of Surgery and Medicine 2017;3(2):78-84.

Bölüm 24

DERİN VEN TROMBOZU

Mehmet IŞIK [1]

1 Doktor Öğretim Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, drmisik@hotmail.com

Giriş

Derin ven trombozu (DVT), sıklıkla alt ekstremite derin venlerinde görülen, genelde ise tüm derin ven sisteminde meydana gelebilen tromboz oluşumuna verilen isimlendirmedir. Son zamanlarda isimlendirme olarak, hemen her zaman birlikte görülmeleri nedeniyle derin ven trombozu ve pulmoner emboliyi kapsayan venöz tromboemboli terimi (VTE) kullanılmaya başlanmıştır. Yaklaşık 150 yıldır Virchow triadı diye bilinen; staz, koagulabilite artışı ve endotel hasarı VTE patofizyolejisindeki yerini günümüzde de korumaktadır.

DVT, sadece kalp ve damar cerrahisi klinisyenlerini ilgilendiren bir hastalık değildir. Majör cerrahi, travma hastaları, gebelik ve gebelik sonrası dönem, kan hastalıkları, ortopedi vakaları, serebrovasküler olaylar, kanser hastaları ve uzun süreli hastane yatışı gerektiren tüm dahili hastalıkları ilgilendiren bir durumdur. Bu nedenle tanı ve tedavisi tüm hekimler tarafından detaylı olarak bilinmelidir.

DVT, pulmoner emboli, kronik pulmoner hipertansiyon, tekrarlayan ataklar ve posttrombotik sendroma neden olması yüzünden önem arz eder. Özellikle pulmoner emboli ciddi mortaliteyle seyrettiği için erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. Akut DVT'ye bağlı %40 oranında asemtomatik pulmoner emboli geliştiği bildirilmiştir(1). Bu yüzden DVT tanısı konan hastalar, asemtomatik pulmoner emboli açısından da irdelenmelidir. Pulmoner emboli kaynağı olarak % 85 alt extremiteler, % 10 kalp ve % 5 pelvik venler ve üst ekstremite venleri bildirilmektedir(2). Kronik pulmoner hipertansiyon ve posttrombotik sendrom ise kronik seyirli olmaları yüzünden yaşam konforunda ciddi kısıtlamalar ve yüksek sağlık harcamalarına neden olur

DVT tanısında klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri ve kan tahlilleri kullanılır. Tedavide son yıllarda girişimsel yöntemler kullanılmaya başlansa da ana tedaviyi hala antikoagülan ilaçlar oluşturmaktadır.

Epidemiyoloji

VTE'nin ortalama yıllık görülme oranı 100000 kişide 104-183 bulunmuştur(3). Yüksek risk taşıyan grupta, görülme sıklığı 68/1000'e kadar çıkmaktadır(4). Toplumun yaş ortalamasının artması, hastanelere ulaşımın kolaylaşması, tanı araçlarının yaygınlaşması ve kanser vakalarının daha fazla tespit edilmesiyle birlikte, VTE sıklığı göreceli olarak artmıştır. Ancak yinede sessiz seyreden veya tespit edilemeden kaybedilen birçok VTE vakası olabileceği tahmin edilmektedir.

VTE sıklığında yaş önemli bir faktördür. 80 yaş ve üzeri hastalarda, genç yaş grubuna göre 10 kat arttığı bulunmuştur(5). VTE insidansının, aile hikayesi olan vakalarda 3 kat yüksek olduğu gösterilmiştir(6). Cinsiyet

ayrımı yapmadığı yönünde çalışmalar mevcuttur(7). VTE'nin özellikle kış mevsiminde sık görüldüğü raporlanmıştır(8).

VTE hastalarının %5-23'ünde tedaviye rağmen nüks görülebilir(9,10). En sık nüks tedavinin bitiminden sonraki 6-12 aylık dönemde görülmüştür. İdiopatik hastalarda, kanser vakalarında, trombofili hastalarında ve tedavi sonrası D-dimer yüksek seyreden kişilerde nüks oranı yüksek bulunmuştur(11,12).

Patofizyoloji

Virchow triadı olarak bilinen koagülasyon artışı, staz ve endotel hasarına neden olabilen tüm dâhili ve cerrahi hastalıklar VTE etyolojisinde yer alırlar. VTE vakalarının %75'inde, bu üçlüden birine rastlanılmıştır(13). Altta yatan risk faktörü bulunamayan vakalarda ise kanser veya trombofili olasılığı yüksek bulunmuştur(13).

Bazı hastalarda bu faktörlerden 2 veya 3'ü bir arada bulunabilir. Örneğin ortopedi vakalarında, travma sonrası immobilizasyona bağlı staz gelişirken, yaralanma esnasında veya cerrahi sırasında endotel hasarı da tabloya eklenebilir(14). Yine gebelikte doğum yaklaştıkça immobilizasyonun artması, büyüyen uterusun inferior vena kava ve pelvik venlere bası yapması staza neden olan durumlardır. Diğer yandan gebelikte pıhtılaşma faktörleri artarken, protein S seviyesi ve trombolitik aktivite de azalarak hiperkoagülopatiye neden olur. Ağır majör travma veya majör cerrahi sonrasında; staz, endotel hasarı ve koagülopati durumlarının üçü bir arada görülebilir(15,16). Birkaç faktörün eş zamanlı bulunduğu hastalarda beklenildiği üzere VTE'ye yakalanma olasılığı artacaktır.

Risk faktörleri

Yaş

Kırk yaşından sonra her 10 yıllık zaman dilimi artışında, VTE riskinin iki katına çıktığı belirlenmiştir(17). Bir başka çalışmada 75 yaş ve üzeri kişilerde VTE görülme oranı %1 olarak raporlanmıştır(18). Yaşla birlikte birçok hastalığın görülme sıklığında artış yaşanır. Özellikle malignite görülme oranındaki artış ve hareket kabiliyetinin azalması, VTE gelişiminde yaşın risk faktörü olarak ön plana çıkmasında etkili olan durumlardır.

İmmobilizasyon

Alt ekstremitedeki venöz kanın, kalbe doğru, yerçekiminin aksi yönde gönderilmesinde bacak kaslarının pompa fonksiyonu çok etkilidir. İmmobilizasyonun uzadığı durumlarda kas pompası çalışmayacağı için ekstremite

venlerinde konjesyon ve staz meydana gelir. Uzun süreli uçak veya diğer yolculuklar, cerrahi ya da dahili hastalıklar yüzünden hastane yatışları, felçli ekstremite varlığı bu durumun örneklerindendir. Hemiplejik hastalarla yapılan bir çalışmada asemptomatik DVT oranı felçli ekstremitede %60, sağlam ekstremitede ise %7 olarak bulunmuştur(19). İnme geçiren hastalarda DVT görülme oranı %30-80 aralığında bildirilmiştir(20). Majör cerrahi geçirenlerde VTE riski 4-22 kat artmaktadır(21).

Geçirilmiş VTE atak varlığı

Bir önceki geçirilmiş VTE atağı, ven duvarında, özellikle kapakçıklarda hasar yapabileceği için bu bölgeye yeni bir trombüs yerleşmesini kolaylaştırır. İdiopatik VTE'li hastalarda, ilerleyen süreçte kanser veya trombofili durumları sık tespit edildiğinden, bu hastalarda atipik yerleşim ve tekrarlayan ataklar sık olmaktadır. VTE öyküsü bulunan ve bu bakımdan riskli işlem yapılan hastalarda VTE gelişim oranı, VTE geçirmemiş hastalara göre sekiz kat yüksek bulunmuştur(22).

Kanser

Kanser hastalarında tümör tarafından salgılanan inflamatuar proçesler koagülasyon artışına neden olabilmektedir. Ayrıca, tümör, komşuluğundaki venöz sisteme bası yaparak tromboz oluşumuna katkı sağlar. Malignite bulunan hastalarda %4-28 aralığında VTE bildirilmiştir(23,24). Toraks, batın ve beyin tümörlerinde VTE görülme oranı daha yüksek bulunmuştur(25,26). Malignite yüzünden kemoterapi alan hastalarda risk daha da artmaktadır(27). Metastatik tümörlerde riskin 1,4-21,5 kat arttığı gösterilmiştir(28).

Hormon replasman tedavileri ve oral kontroseptif kullanımı

Hormon replasman tedavileri, pıhtılaşma faktörlerinin plazma konsantrasyon düzeyini değiştirerek ve venöz tonus üzerine etki ederek tromboz gelişimine neden olurlar. Oral kontraseptifler bu etkilerini içerdiği östrojen ve progestron sayesinde gerçekleştirir. Oral kontraseptiflerin içerdiği hormon miktarı tromboz gelişiminde önemlidir. Doz yükseldikçe risk artarken, sadece progesteron içerenlerde tromboz riski görülmemiştir(29). Oral kontraseptiflerle birlikte sigara kullananlarda risk daha da artmaktadır(30).

Genetik faktörler

Kalıtsal trombofili ismi de verilen bu hastalık grubunda genetik geçişli faktörler etkilidir. Faktör V Leiden mutasyonu, antitrombin III, protein C ve protein S eksikliği, protrombin gen mutasyonu, hiperhomosisteinemi koagülopatiye sebep olan genetik kökenli nedenlerdir(31,32). Özellikle altta yatan herhangi bir sebep bulunamayan genç hastalarda, olağan dışı

bölgelerde VTE geliştiğinde, nüks görüldüğünde ve ailede nedeni bilinmeyen VTE varlığında bu genetik faktörler mutlaka araştırılmalıdır. Trombofili hastalıklarını araştırırken sık görülen faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonu ve antifosfolipid antikoru ile başlayıp, daha az görülen antitrombin III, protein C ve protein S eksikliğini araştırmak uygun olur(33). Kalıtsal trombofili hastalarının yaklaşık %25-50'sinde VTE geliştiği bildirilmiştir(32).

VTE geliştikten hemen sonraki akut dönemde antitrombin III, protein C ve S düzeyleri tüketime bağlı azalır. Bu hastalıklara yönelik tanı testleri, akut evre geçtikten sonraki 3-6 hafta içerisinde yapılmalıdır. Aksi takdirde yanıltıcı sonuçlar elde edilebilir. Oral antikoagülan kullananlarda protein C ve protein S ölçümü, heparin kullananlarda ise antitrombin III tetkikleri, yanıltıcı sonuçlar verebileceğinden yapılmamalıdır. Faktör V Leiden ve protrombin 20210A gen mutasyonuna yönelik tetkikler için herhangi bir etkileşim söz konusu olmadığından zaman kısıtlaması olmaksızın yapılabilir.

Gebelik

Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler VTE riskini artırır. Özellikle son trimester da uterusun iyice büyümesi, inferior vena kava ve pelvik venlere bası yapabilir. Ayrıca fizyolojik olarak pıhtılaşma faktörleri artarken, trombolitik aktivite azalır ve sonuçta koagülasyon artışı meydana gelir. VTE'nin yaklaşık 1600 gebelikte bir görüldüğü raporlanmıştır(34). Gebelerde VTE riski aynı yaştaki gebe olmayanlara göre 4-50 kat daha yüksektir(35). Tüm gebelik süresine göre özellikle postpartum birinci haftada görülme sıklığı daha fazladır(36). Gebelikte meydana gelen ölümler arasında travmadan sonra en sık nedenin DVT sonrası gelişen pulmoner emboli olduğu bulunmuştur(37,38).

Klinik değerlendirme ve tanı

Klinik değerlendirme, hastaların şikâyetleri, fizik muayene bulguları ve risk faktörlerinin varlığına göre yapılmalıdır. DVT'nin klinik bulguları; ekstremitede ağrı, şişlik, ağırlık hissi, ısı artışı, kızarıklık ve kramplar şeklindedir. Bazı hastalar asemptomatikte seyredebilir. Semptomlar gün geçtikçe yavaş bir şekilde artabileceği gibi ani ve gürültülü bir seyir alarak ekstremitede siyanotik renk değişikliğine kadar gidebilir.

Fizik muayene bulguları; ekstremitede çap artışı, ödem, yüzeyel venlerde belirginleşme ve diğer ekstremiteyle kıyaslandığında çap farkı olarak karşımıza çıkar. Ayrıca dizin ekstansiyonu ile popliteal bölgede ağrının artması, Homans testi pozitifliği (ayağın dorsofleksiyonu ile bacaktaki ağrının artması) ve Pratt testi'nde pozitiflik (baldırı sıkma ve sıvazlama ile ağrı olması) görülebilecek fizik muayene bulgularıdır. Benzer bulgular

selülit, lenfadenopati, tromboflebit, lenfanjit, travma ve postflebitik sendrom gibi hastalıklarda da görülebileceğinden ayırıcı tanıda bu durumlar akılda tutulmalıdır.

DVT çoğunlukla alt ekstremite venlerinde, en sık baldır veninde (posterior tibial ven) görülürken, %15–20 vakada proksimale doğru ilerlediği bildirilmiştir(39,40). En sık yerleştiği ekstremite sol alt ekstremitedir(41,42). Üst ekstremitelerde DVT gelişimi nadirdir. Üst ekstremitelerde DVT gelişimini kolaylaştıran başlıca nedenler; santral venöz kateter, malignite, hiperkoagülabilite durumları, radyasyon tedavisi, torasik outlet sendromu ve intravenöz ilaç kullanımıdır. Tüm DVT vakaları içerisinde üst ekstremite tutulumu %1,8 olarak bulunmuştur(42).

Klinik bulgulara ilaveten Doppler ultrasonografi (DUS) ve D-dimer düzeyi bakılması tanıda yardımcıdır. Klinik olarak şüphelenilen hastalara ilk yapılması gereken en etkin tanı yöntemi DUS'tur. İnvaziv bir yöntem olmaması, x ışını ya da opak madde gerektirmemesi, tekrarlanabilir olması, uygulama kolaylığı ve ucuz olması avantajları içerir. Proksimal DVT için %96, infrapopliteal DVT için %70 duyarlılık oranları verilmiştir(43,44).

Seçilmiş hastalarda D-dimer'in tanı ve tedavinin devamında katkı sağladığı bulunmuştur(45). D-dimer, yeni oluşan trombüs materyalinin fibrinolitik sistem tarafından parçalaması sonucu oluşan bir fibrin yıkım ürünüdür. D-dimer testinin duyarlılığı yüksek, fakat özgüllüğü düşüktür(46). D-dimer testinin negatif olması DVT tanısını yüksek oranda dışlamamıza yardımcı olur. Ancak pozitif olması tanı koymada aynı oranda spesifik değildir. D-dimer kanser vakaları, böbrek hastalıkları, sistemik infeksiyonlar, cerrahi sonrası, karaciğer hastalığı, travma, SLE, ileri yaş ve gebelik gibi bir çok durumda yüksek bulunabilir(47).

Kontrast venografi, hem distal hemde proksimal venleri detaylı bir şekilde gösterebildiği için DVT tanısında altın standarttır(48). Girişimsel bir işlem olması, kontrast madde kullanılması ve x ışını gerekliliği gibi dezavantajları mevcuttur. Bu nedenle günümüzde, diğer görüntüleme yöntemleriyle tanı konulamayan hastalarda kullanılmaktadır.

Son yıllarda kullanılmaya başlanılan yüksek çözünürlüklü multidedektör BT venografi, %100 duyarlılık, %96,6 özgüllük oranları ile DVT ve pulmoner emboli tanısında en etkili yöntem olarak göze çarpmaktadır(49).

VTE profilaksisi

VTE açısından risk faktörlerini barındıran ve bu hastalığa yakalanma ihtimali yüksek olan hastalar için profilaksi konusu geçmişte çok tartışılmıştır. Günümüzde gelinen noktada ise profilaksi uygulamamak malpraktis olarak kabul görmektedir. Son yıllarda farklı klinik gruplar, hastaları VTE açısından yüksek, orta ve düşük riskli diye sınıflara ayırmış,

tedavi seçenekleri (farmakolojik veya mekanik) buna göre belirlenerek klavuzlar oluşturulmuştur(50). Profilakside amaç VTE gelişimini ve bundan doğacak problemleri en aza indirmektir.

Hastanede yatan ve profilaksi yapılmayan medikal hastaların yaklaşık %10-40'ında yatma süresi içerisinde DVT geliştiği bulunmuştur(51). Otopsi çalışmaları, VTE sonucu kaybedilen hastaların %70-80'inin, cerrahi girişimlerle ilişkili olmadığını, medikal bir hastalık sonucu VTE geliştiğini belirtmektedir(51).

İmmobilizasyon terimi, en az 3 gün yatağa bağımlı kalmak veya günün çoğunu, yatarak ya da oturarak geçirmek olarak tanımlanmıştır(52). Bu açıdan bakıldığında hastanede yatan hastaların birçoğu immobil sayılabilir. Yatarak tedavi gören hastalarda immobilizasyona ilave olarak diğer risk faktörlerinin bulunma olasılığı da yüksektir. Özellikle uzun süreli hastanede kalarak tedavi edilen hastalar kanser, majör cerrahi ya da majör travma nedeniyle yatmaktadır. Bu hastalar VTE'ye aday olduğundan mutlaka profilaksi açısından değerlendirilerek farmakolojik ya da mekanik profilaksi seçeneklerinden uygun olanı başlanmalıdır.

Farmakolojik profilaksi, antikoagülan ya da antiagregan ilaçlarla yapıldığı için profilaksi yapılması düşünülen hastalar mutlaka öncesinde kanama problemleri yüzünden değerlendirilmelidir. İleri yaş, aktif kanser, yeni geçirilmiş majör cerrahi, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları kanama açısından dikkatli olunması gereken ve antikoagülan ilaçlar için doz ayarlaması gerektiren durumlardan sadece bir kaçıdır. Kanama riski yüksek olan hastalarda mekanik profilaksi alternatif bir yöntemdir. Ayrıca risk taşıyan hastalara yeterli hidrasyon ve erken mobilizasyonun DVT riskini azalttığı gösterilmiştir(53).

VTE farmakolojik profilaksisi için düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), standart heparin, yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK), asetil salisilik asit (ASA) ve warfarin kullanılmaktadır. Mekanik profilaksi için basınçlı elastik çoraplar ve aralıklı pnömotik kompresyon cihazları mevcuttur. Basınçlı elastik çorapların, basınç aralığı (düşük, orta ve yüksek) ve diz altı ya da diz üstü uzunluklarına göre çeşitleri mevcuttur. Basınçlı elastik diz altı çorapların, diz üstü olanlar kadar etkili olduğu ve hastalar tarafından daha rahat kullanıldığı bildirilmiştir(54). Bu çorapların ortopedik cerrahi sonrası DVT gelişimini %54'lerden %20'lere düşürdüğü bulunmuştur(55).

Mekanik profilakside kullanılan yöntemler, venöz kanı, yüzeyel venlerden derin venlere doğru yönlendirirken venöz basıncı da düşürerek kalbe dönüşü kolaylaştırır. Riski çok yüksek hastalarda koruyucu etkiyi artırmak amacıyla iki yöntem bir arada da kullanılabilir. Basınçlı elastik çoraplar, periferik arter hastalığı, cilt sorunları ve venöz ülseri olan hasta-

larda dikkatli kullanılmalı eğer mevcut olan bu sorunları daha da artırırsa kullanmaktan vazgeçilmelidir.

Hasta grupları ve taşıdığı risk faktörlerine göre birçok profilaksi modeli geliştirilmiştir. Hastaların dâhili ya da cerrahi tedavi alacak olması, cerrahinin türü, yerleşim yeri, hastanın postoperatif ne kadar immobil kalacağı, hastadaki diğer edinsel ya da genetik risk faktörlerinin varlığına göre profilaksinin süresi ve dozajı değişmektedir. VTE açısından riskli grupta olan hastaların bu durumları kendileriyle de paylaşılmalı ve oluşabilecek komplikasyonlar en baştan anlatılmalıdır.

Tedavi

Tedavinin amacı, mevcut trombüs yükünün artmasını engellemek, tromboze bölgelerde reperfüzyon sağlamak, pulmoner emboli, kronik pulmoner hipertansiyon, posttrombotik sendrom ve nüks gelişimini engellemektir. Tedavi farmokolojik ve girişimsel olarak ikiye ayrılır. Farmakolojik ajanlar; standart heparin, DMAH, K vitamini antagonisti olan varfarin, YOAK, ASA, trombolitik ilaçlardan oluşur. Girişimsel tedavide ise kateter aracılı farmakomekanik tromboliz ve cerrahi trombektomi bulunur.

Standart heparin, DMAH ve varfarinin tedavideki etkinliği kanıtlanmıştır(56). Son zamanlarda kullanılmaya başlanan YOAK'ların DVT'nin akut döneminde, nüks ve erken mortalite açısından standart tedavi kadar etkili oldukları, uzun süreli idame tedavisinde ise varfarine göre daha az majör kanamaya yol açtıkları gösterilmiştir(57).

Akut DVT tedavisinde tercihe göre, parenteral standart heparin ya da DMAH başlanır. Beraberinde varfarin verilir. Hasta en az 5-7 gün heparin tedavisi aldıktan sonra iki gün üst üste INR değeri 2-3 düzeyine gelince tedavi varfarin ile sürdürülür.

Hastaların çoğu evde tedavi edilebilir. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları 2016 Ulusal Tedavi Kılavuzu özeti Tablo 1'de verildi.

Tablo 1: Derin Ven Trombozu Tedavisinde Ulusal Kılavuz Önerileri

Hasta Özellikleri	Farmakolojik Tedavi	Girişimsel Tedavi
Akut proksimal DVT	**Antikoagülan tdv:** En az 5-7 gün Heparin veya DMAH tedavisi ile birlikte Varfarin, INR 24 saat arayla 2 kez ≥ 2 olunca Varfarin ile devam. Çok güçlü öneri **Süre:** 3-6 ay (risk faktörü yok/geçici var) Çok güçlü öneri, Trombofili/idiopatik DVT varlığında uzatılmış tedavi. Güçlü öneri	Antikoagülan tedavi alan VTE hastalarında, ek olarak Vena kava filtresi rutin kullanımı gerekmez. Çok güçlü öneri

Akut İliofemoral DVT'si bulunan hastalar	- 3-6 ay süre ile YOAK'lar ile tdv Güçlü öneri - YOAK'lar varfarine tercih edilebilir. Güçlü öneri - YOAK kullanılmıyorsa uzun dönem tedavi'de varfarin, DMAH'a tercih edilmelidir. Zayıf öneri	
Akut yaygın iliofemoral DVT'si bulunan kanama riski düşük seçilmiş hastalar (semptomlar 14 günden az ve iyi fonksiyonel durum)	- Kateter aracılı tromboliz sonrası aynı yoğunluk ve sürede antikoagülan tedavi gerekir. Çok güçlü öneri	***Kateter aracılı tromboliz* (KAT):** - Akut semptomları ve posttrombotik morbiditeyi azaltmak için yeterli kaynak ve deneyim varsa. Zayıf öneri - Başarılı KAT sonrası alttaki venöz lezyonu düzeltilmek için balon ve stent yapılmalı Güçlü öneri
Ciddi akut iliofemoral DVT'si olan seçilmiş hastalar (semptomlar 7 günden az ve iyi fonksiyonel durum)	- Cerrahi Venöz Trombektomi sonrası aynı yoğunluk ve sürede antikoagülan tedavi gerekir. Çok güçlü öneri	***Cerrahi Venöz Trombektomi (CVT):*** - *A*kut semptomları ve post-trombotik morbiditeyi azaltmak için yeterli deneyim ve kaynak varsa. Zayıf öneri -Yüksek kanama riski yoksa KAT, CVT'ye tercih edilmeli. Güçlü öneri
Akut proksimal DVT'li kanama riski yüksek	- Antikoagülan tdv kontrendike (intrakranial kanama, aktif ülser, aktif kanama, yakın zamanda cerrahi)	- Vena Kava filtresi kullanılması Zayıf öneri
İzole distal DVT, ciddi kanama riski yok	- Tedavi protokolü proksimal DVT ile aynıdır. Çok güçlü öneri	

İzole distal DVT, ciddi kanama riski var	- Haftada bir kez veya gereğinde daha sık yapılacak DUS ile incelenmeli Zayıf öneri ve proksimal venlere doğru trombüs uzarsa standart tedavi edilmelidir. Çok güçlü öneri	
Gebelerde DVT	- DMAH veya heparin kullanılmalıdır. Güçlü öneri - YOAK'lar gebelikte önerilmemektedir. - Varfarin plasentayı geçer ve 6-12 hafta teratojeniktir.	
Hasta Özellikleri	Farmakolojik Tedavi	Girişimsel Tedavi
Kanserli DVT	- DMAH ile tedavi varfarin ve YOAK'lara tercih edilmeli. Güçlü öneri - DMAH kullanılamıyorsa YOAK ile varfarin arasında seçim yapabilecek yeterli kanıt bulunmuyor. - Aktif kanser-kanama riski yoksa uzatılmış tedavi. Çok güçlü öneri - Aktif kanser-kanama riski yüksek, uzatılmış tedavi. Zayıf öneri	
Antikoagülan tedavi altında tekrarlayan DVT	- Uygun İNR'li varfarin tedavisi altında VTE yinelerse tedaviye bir süre için DMAH ile devam edilir. Zayıf öneri - YOAK tedavisi altında VTE tekrarlarsa tedaviye DMAH ile devam edilmelidir. Zayıf öneri - DMAH tedavili VTE tekrarlarsa DMAH dozu 1/4-1/3 artırılmalıdır. Zayıf öneri - Kanama riski düşük hastalarda uzatılmış tedavi. Çok güçlü öneri - Kanama riski yüksek hastalarda 3 ay tedavi. Güçlü öneri	Vena kava filtre uygulaması Zayıf öneri

Uzatılmış DVT tedavisi	- VTE tedavisinin başlangıç döneminde kullanılan YOAK veya varfarin, uzatılmış tedavide kullanılmaya devam edilebilir. Güçlü öneri - Uzatılmış tedavide YOAK veya varfarin kullanılabilir. Antikoagülan seçiminde her hasta için ayrı değerlendirme yapılmalıdır. Güçlü öneri - Uzatılmış tedavide ASA hiç tedavi yapılmamasına tercih edilmelidir. Güçlü öneri	
- Posttrombotik sendrom olasılığını azaltmak için akut DVT sonrasında kompresyon çorabı rutin kullanılmamalıdır. Zayıf öneri - DVT tanısında DUS klinik şüphe uyandıran tüm hastalarda ilk seçenek olarak uygulanmalıdır. Çok güçlü öneri		

Bu kılavuza göre aşağıdaki durumların varlığında hastaların hastanede tedavi edilmesi önerilmektedir(58):

1. Yüksek trombotik yükü olan hastalar (masif bacak trombozu veya semptomatik pulmoner emboli)
2. Venöz gangren
3. Yeni geçirilmiş cerrahi öyküsü
4. Kanama riski yüksek olan hastalar
5. Aktif kanaması olanlar
6. Aktif peptik ülser
7. İlerlemiş karaciğer hastalığı
8. Trombositopeni (<100.000) veya ailesel kanama hastalığı
9. 45 kg'dan zayıf, 100 kg'dan fazla olanlar
10. Çocuklar
11. Sorunlu gebelik

Standart heparin

Unfraksiyone heparin olarakta isimlendirilir, etkisini antitrombin III'e bağlanarak gösterir. Böylece antitrombin III aktif hale gelir ve enzimatik pıhtılaşma faktörleri olan trombin (FII), FIX, FX, FXI ve FXII'yi inaktive eder. Heparin intravenöz (iv) infüzyon yolu ile uygulanır. Plazma yarılanma ömrü doz bağımlı olarak (30-180 dk) değişim gösterir.

Heparin tedavisi, önce iv yükleme dozu, ardından sürekli infüzyon verilmesi şeklinde uygulanır. Başlangıç yükleme dozu 80 IU/kg heparin bolus şeklindedir. Ardından, 18 IU/kg/saat %5'lik dekstroz içinde infüzyon olarak verilir. Heparinin terapötik aralığı dar olduğu için etkinliği aPTT ile takip edilmelidir. Günlük toplam doz 35000 IU'yu aşmamalıdır. Heparin için hedef aPTT değeri, hastanın bazal değerinin ya da normal aPTT değerinin (25-35 saniye) 1,5-2,5 katı olmasıdır. İlk 24 saatte, etkin aralığa çıkana kadar 6 saat ara ile aPTT bakılır. Hedef değere ulaşınca günlük ölçüm yapılması yeterlidir.

Heparin, yarı ömrünün kısa olması, etkinliğinin takip edilebilmesi, gebelikte kullanılabilmesi ve nötralizasyon için protamin sülfat gibi bir preparatın bulunması avantajları içerir. Ancak sürekli takip gerektirmesi, etkin doza ulaşana kadar geçen süre, iv uygulama gerekliliği, osteoblast aktiviteyi baskılayıp osteoklastları aktifleştirdiği için osteoporoza neden olması dezavantajlarıdır. Heparinin en sık ve korkulan yan etkisi kanamadır. Majör kanama oranı %0-2 bildirilmiştir(59). Heparin tedavisine başladıktan sonraki ilk 2-5 gün içinde geçici bir trombositopeni görülebilir. Benign trombositopeni olarak bilinen bu durumda heparinin kesilmesine gerek yoktur. Hastaların %1-5'inde ise tedaviye başladıktan sonraki 5-15 gün içerisinde geç trombositopeni gelişebilir ve bu durum "heparine bağlı immün trombositopeni" (HIT) olarak isimlendirilir(60). Bu durumda heparinin kesilmesi gerekir.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler

DMAH'lar standart heparinin depolimerizasyonu ile elde edilir ve ortalama molekül ağırlıkları 5000 Da'dır. Birçok çalışmada heparin kadar etkili oldukları gösterilmiştir(61,62). Standart heparinden farklı olarak FXa üzerine 1000 kat daha fazla etkili, trombin (FII) üzerine ise daha az etkilidirler. DMAH'ların biyoyararlanımı daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur. Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3-6 saat olup, dozdan bağımsızdır. Bu nedenle kiloya göre doz ayarlaması yapılıp herhangi bir moniterizasyon gerektirmeden kullanılabilir. Standart heparine göre HIT riski ve osteoporoz görülme oranı daha düşüktür(63).

Majör kanama ve nüks açısından fark olmadığını bildiren çalışmaların yanında, DMAH'ların daha avantajlı olduğunu belirten analizlerde bulunmaktadır(64,65). Standart heparinlerde olduğu gibi gebelik ve emzirme sürecinde güvenle kullanılabilir. Böbrek yetmezliği olanlarda kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında ise DMAH dozu %50 azaltılmalıdır. *Varfarin*

K vitamini antagonisti olan varfarin, karaciğerde üretilen faktör II, VII, IX ve X'un sentezini inhibe ederek fibrin oluşumunu engeller. Bir zehir olarak üretilen varfarin, antikoagülan etkinliği açısından güçlü ve aynı zamanda ucuz bir ilaçtır. Varfarinin güvenli doz aralığı oldukça dardır ve INR (International Normalization Rate) ile takip gerektirir.

Antikoagülan tedaviye tek başına, varfarinle başlamak doğru değildir. Çünkü varfarin sadece pıhtılaşma faktörlerini değil beraberinde protein C ve protein S'i de inhibe eder. Ayrıca varfarinin yarılanma ömrü uzun olduğundan etkisi geç başlar. Bu nedenle önce heparin tedavisi başlayıp, heparin terapotik kan düzeyine ulaştıktan sonra varfarin ile devam edilmelidir. En az 5-7 gün veya INR ≥ 2 olana kadar varfarin ve heparin tedavisi birlikte verilmelidir.

Tedavide hızlı INR yükselmesi isteniyorsa varfarin 10 mg ile başlanabilir. Ancak kontrollü INR yükselmesi isteniyorsa 5 mg ile başlanılması daha uygundur. Tedaviye başladıktan 2 gün sonra INR değerine bakılmalı ve hedeflenen INR değerine ulaşana kadar günlük takip yapılmalıdır. INR 24 saat arayla 2 kez ≥ 2 olunca takip aralığı uzatılarak bir hafta sonra yapılmalı, ardından 4'üncü hafta daha sonra ise tedavi sonuna kadar ayda bir INR değeri bakılmalıdır. Kronik karaciğer hastalığı, sağ kalp yetmezliği, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve diyetle K vitamini içeriği yüksek besinler (yeşil yapraklı sebzeler) alındığı zaman INR takibi daha sık yapılmalıdır.

Varfarin plasentadan geçtiği için teratojenik etkiye sahiptir. Gebeliğin ilk 3 ayında kullanımı kontrendikedir. Emziren annelerde süte geçtiği için yüksek doz kullanımı gerektiğinde dikkatli olunmalıdır. Birçok ilaç ve besinle etkileşim göstermektedir. Ayrıca emosyonel durumla alakalı olarak doz ayarlaması gerekebilir. Bu nedenlerle tedaviye başlamadan önce ilaç konusunda hastalara detaylı bilgilendirme yapılmalıdır. Varfarinin INR değeri ile takip gerektirmesi, hem hastaya hem de sağlık harcamalarına bir yük getirmektedir.

Yeni nesil oral anti koagülanlar

Bu grupta bulunan ve ülkemizde şu anda kullanılan ilaçlar apiksaban, rivaroksaban, edoksaban ve dabigatrandır. YOAK'ların DVT'nin akut döneminde, nüks ve erken mortalite açısından standart tedavi kadar etkili oldukları, uzun süreli idame tedavisinde ise varfarine göre daha az majör kanamaya yol açtıkları gösterilmiştir(66).

Apiksaban, rivaroksaban ve edoksaban direkt faktör Xa üzerinden, dabigatran ise trombin üzerinden inhibitör etki gösterir. Apiksaban'ın yarılanma ömrü 9-14 saat ve atılımı %25 renal, %75 biliyerdir. Kullanım dozu akut dönemde 7 gün 2x10 mg, idame tedavide 2x5 mg/gün şeklindedir. Rivaroksaban yarılanma ömrü 5-11 saat ve atılımı %65 renal, %35 biliyer yolladır. Kullanım şekli akut dönemde 3 hafta 2 x 15 mg/gün daha sonra 20 mg/gün tek doz olarak devam edilir. Edoksaban yarılanma ömrü 10-14 saat ve eliminasyonu %35-50 renal, geri kalan kısmı biliyer/intestinal sistemledir. Kullanım önerisi akut dönemde en az beş gün heparin tedavisi daha sonra günde tek doz 60 mg edoksaban şeklindedir. Dabigatran

ise yarılanma ömrü 11-17 saat ve atılımı %85 renal, %15 biliyer sistemle gerçekleşir. Akut VTE tedavisinde etkinliği konusunda yeterli veri yoktur. Profilaksi ve uzun dönem kullanımı hususunda ise, kullanılabileceğine dair veriler mevcuttur(67).

Tedaviye devam ederken herhangi bir nedenle ilaç değişimi yapılması gerekebilir. Varfarin kullanan hastalarda YOAK'lara geçiş için INR değeri bakılmalıdır. Her bir preparat için özel durumlar bulunsa da genel olarak INR değeri 2'nin altında ise varfarin kesilerek direk YOAK başlanabilir. YOAK'tan varfarine geçişte ise YOAK kesilmeden varfarin başlanır ve INR değeri 2'nin üzerine çıktığında YOAK kesilerek varfarinle devam edilir. DMAH kullanan hastalarda son doz verildikten 12 saat sonra YOAK başlanabilir.

YOAK'lar oral alınabilmeleri, laboratuar takibine gerek duyulmaması, etkilerinin hızlı başlaması, yarı ömürlerinin kısa olması, hızlı eliminasyon, majör kanama oranlarının düşük olması, ilaç ve besin etkileşimlerinin daha az olması gibi avantajlar içerir. Diğer yandan antidotlarının bulunmaması, doz alımı unutulduğunda kısa yarı ömrü nedeniyle etkinliğinin azalması, renal ve karaciğer yetmezlikli hastalarda doz ayarlaması gerektirmeleri, kanser hastaları ve gebelerde kullanımı için yeterli çalışma olmaması ve ülkemiz için pahalı olmaları gibi sorunlar içerirler.

A*setil salisilik asit (ASA)*

ASA, COX1 ve COX2 sentezini baskılayarak etki gösteren analjezik, antiagregan ve antienflamatuvar bir ilaçtır. Trombosit agregasyonuna neden olan tromboksan A2'yi inhibe ederek antiagregan etki oluşturur. Antiagregan etki için 80 mg yeterlidir. Geçmiş yıllarda, venöz hastalıklar için ASA kullanımının etkili olmadığı, daha çok arteryel sistemde etkili olduğu konusunda tartışmalar yaşansa da son yıllarda yeniden VTE'de kullanımının faydalı olduğuna yönelik sonuçlar açıklanmıştır(68). Ulusal Ven Hastalıkları Kılavuzunda, uzatılmış tedavide, ASA verilmesi hiç tedavi yapılmamasına tercih edilmelidir şeklinde güçlü öneri mevcuttur(58).

Girişimsel tedavi yöntemleri

Kateter aracılı tromboliz

Son yıllarda olumlu sonuçlar açıklandıkça kateter aracılı farmakomekanik tromboliz yönteminin kullanımı gitgide artmaktadır. Biriken trombüsün mekanik olarak ve trombolitikler sayesinde aktif şekilde parçalanıp en az düzeye indirilmesi yöntemine dayanır. Distal tutulumlu DVT vakalarında antikoagülan tedavi etkinliği yüksek ve komplikasyon gelişme oranı düşüktür. Bu nedenle distal DVT'lerde önerilmemektedir. Proksimal tutulumlu (iliak ve ana femoral ven) DVT vakalarında ise komplikasyon görülme ve nüks gelişimi daha fazladır(58). Bu yüzden komplikasyon

gelişimini azaltmak amacıyla yeni tedavi yöntemleri aranmıştır. Proksimal DVT'lerde trombüs formasyonu fibröz dokuya dönüşmeden, ilk 15 gün içerisinde yapılacak farmakomekanik tromboliz tedavilerinin etkili olduğu bulunmuştur(69). Bu tedavi yönteminin uzun dönem sonuçları hakkında, elimizde, antikoagülan tedavide edinilen tecrübeler kadar net bilgiler bulunmamaktadır. Farmakomekanik tromboliz tedavisi, antikoagülan tedavi altında yapılmakta ve işlem sonrası da hiç işlem yapılmayan hastalarda antikoagülan tedavi protokolü nasılsa o şekilde tedaviye devam edilmektedir.

Cerrahi venöz trombektomi

DVT tedavisinde çok sık kullanılmayan bu yöntem, diğer tedavi yöntemlerinin işe yaramadığı veya herhangi bir nedenle uygulanamadığı durumlarda alternatiftir. Ciddi akut iliofemoral DVT'li hastalarda, akut semptomları ve posttrombotik morbiditeyi azaltmak için yapılabilir.

Vena kava inferior filtreleri

Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu, proksimal DVT'li hastalarda pulmoner emboliyi önlemek amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Vena kava filtreleri perkütan olarak renal ven seviyesinin altına yerleştirilir. Kalıcı ve geçici kullanılabilen filtre alternatifleri mevcuttur.

Antikoagülan tedavi süresi

VTE tedavi süresi, hastaların taşıdığı geçici ya da kalıcı trombofili risk faktörlerine göre uzun dönem tedavi (3ay) veya uzatılmış antikoagülan tedavi (ömür boyu) olarak iki gruba ayrılır. Hiçbir risk faktörü taşımayan veya geçici risk faktörü bulunduran hastalarda 3-6 aylık tedavi yeterlidir. Örneğin geçirilmiş cerrahi, travma, seyahat, hamilelik, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi gibi durumlar geçici risk faktörleridir. 3-6 aylık süreden sonra tedavinin uzatılma kararı; retromboz riski, hastanın taşıdığı kolaylaştırıcı faktörler ve uzatılmış tedavi ile gelişebilecek kanama ihtimali göz önüne alınarak verilir.

Klinik olarak göz önünde bulundurulması gereken diğer durumlar D-dimer yüksekliği, tekrarlayan atak varlığı ve erkek cinsiyettir. Tedavi kesildikten bir ay sonra D-dimer ölçümünün sonucunda hala yüksek değer devam ediyorsa nüks olasılığı iki kat fazla bulunmuştur(70). Birden çok VTE atağı geçiren hastalarla, bir kez geçirenler nüks açısından karşılaştırıldığında, tekrarlayan atak geçirenlerde yeniden atak oranı %50 daha fazla bulunmuştur(71). Erkek cinsiyette risk artışının kadınlara oranla %75 daha fazla olduğu raporlanmıştır(72).

Kalıcı risk faktörü taşıyanlarda (maligniteler, varlığı kanıtlanmış genetik risk faktörleri) ve birden çok atak geçiren hastalarda

uzatılmış tedavi verilmelidir. Malignite varlığında, VTE riski 4 kat, kemoterapi alanlarda ise 7 kat yüksek bulunmuştur(73). Tekrarlayan VTE atağı geçiren ve sebebi bulunamayan vakaların %20'sinde daha sonra malignite tanısı konulduğu gösterilmiştir(74).

Uzatılmış tedavi, ömür boyu tedavi şeklinde anlaşılmamalıdır. Bu hastalar yeni atak ve kanama riski açısından en az yılda bir kez değerlendirilerek tedavinin kesilmesi ya da devam edilmesi konusunda karar verilmelidir.

Kaynaklar

1. Deitcher SR, Carman TL. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. Curr treatment options. Cardiovasc Med 2002;4:223-38.
2. Wilson S, Weith F, Hobson RW, Williams RA. Pulmonary Thromboembolism. in: Vascular Surgery. Principles and Practice, p: 729-735, 1987.
3. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016;41:3-14.
4. Demir AM, Ümit EG. Kanserle ilişkili tromboz. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2015;8:66-74.
5. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Arch Intern Med 2002;162:1182-9.
6. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age and genderspecific familial risks for venous thromboembolism: A nationwide epidemiological study based on hospitalization in Sweden. Circulation 2011;124:1012-20.
7. Santosa F, Moysidis T, Moerchel C, et al. Pulmonary embolism in young people: Trends in Germany from 2005 to 2011. Hamostaseologie 2014;34:88-92.
8. Dentali F, Manfrei R, Ageno W. Seasonal variability of venous thromboembolism. Cur Opin in Pulm Med 2009;15:403-7.
9. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. Am J Med 2004:117;19-25.
10. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohprt study. Arch Intern Med 2000;160:761-8.
11. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Varfarin optimal duration Italian trial investigators. N

Engl J Med 2001;345:165-9.
12. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol 2007;44:62-9.
13. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003;107:14-18.
14. Erkoçak ÖF, Erkoçak R, Kara İ, et al. Ortopedik Cerrahide İntraoperatif Masif Pulmoner Emboli. Selçuk Tıp Dergisi 2010;26:150-2.
15. Kellie RB, Jonathan BT. Hypercoagulable stales in venous disease. In: Gloviczki P, Yao JST. Handbook of Venous Disorders. London: Arnold 2001: 84–93.
16. Herold CJ, Bankier AA, Burghuber OC, et al. Pulmonary embolism: Pulmonary vascular disorders, vasculitides and hemorrhage. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (eds). Comprehensive Respiratory Medicine. Philadelphia: Mosby1999; pp: 1–12.
17. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med 1991;151(5):933–8.
18. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: A communitybased study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost 2000;83(5):657–60.
19. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Venous thrombosis following strokes. Lancet 1972;299(776)4:1305–6.
20. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. Thromb Haemost 2005;3:1187-94.
21. Hyers TM. Venous Thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1-14.
22. Samama MM. Epidemiology of risk factors of deep venous thrombosis (DVT) of the lower limbs in community practice:the SIRIUS study. Thromb Haemost 1993;69:763.
23. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous trhromboembolism in cancer patients treated with chemothreapy: An underestimted phenomenon. Arch Intern Med 2004;164:190-4.
24. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer; risk and outcomes. Circulation 2003;107:17-21.
25. Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous trhomboembolism in patients with cancer - A cohort study using linked United Kingdom databases. Eur J Cancer 2013;49:1404-13.
26. Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, et al. Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. Cancer

2011;117:3860-6.
27. Rahr HB, Sorensen JV. Venous thromboembolism and cancer. Blood Coagul Fibrinolysis 1992;3(4):451–60.
28. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med 2006;166:458-64.
29. Lidegaard O, Milsom I, Geirson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. Acta Obstet Gynecol Scand 2012;91:769-78.
30. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. Am J Hematol 2008;83(2):97–102.
31. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow up of Pulmonary Embolism. Arch Bronconeumol 2004;40:580-94.
32. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax 2003;58:470-84.
33. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraseptive use. Thromb Haemost 2003;89:493-8.
34. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. The New England journal of medicine. 2008;359(19):2025-33.
35. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973-1996. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2004;44:452-7.
36. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann Intern Med 2005;143:697-706.
37. Kim V, Spandorfer J. Epidemiology of venous thromboembolic disease. Emerg Med Clin North Am 2001;19:839-59.
38. Browse NL, Thomas ML. Source of non-lethal pulmonary emboli. Lancet 1974;1:258-9.
39. Frederic SB, Darryl YS. CURRENT Critical Care Diagnosis & Treatment. Çeviri: Güven M. Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi. Ankara Güneş Kitapevi Ltd. fiti 2004: 585–603.
40. Crawford MH, DiMarco JP. Cardiology. Çeviri: Ülker T. Crawford Kardiyoloji. İstanbul: AND Danışmanlık, Eğitim,Yayıncılık ve Organizasyon 2003; 1: 1–10.
41. Huisman MV, Buller HR, Te Cate JW, et al. Unexspected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis. Chest 1989; 95: 498–502.

42. Velıoğlu Y, Erkut B, Ünlü Y, Becıt N, Cevız M, Koçak H. Deep venous thrombosıs and treatment procedures (experıence wıth 505 patıents). Turk J Vasc Surg 2006; 15(3): 001-013.
43. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, et al. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg 2015;49:678-737.
44. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. MJA 2005;182:476-481.
45. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149:315-52.
46. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, et al. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. Ann Emerg Med 2002;40:133-44.
47. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(3):338S–400S
48. Lensing AWA, Büller HR. Objective tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Hull RD, Pineo GF (eds). Disorders of thrombosis. Philadelphia: Saunders 1996:239-257.
49. Watanabe H, Sekiya H, Kariya Y, Hoshino Y, Sugimoto H, Hayasaka S. The incidence of venous thromboembolism before and after total knee arthroplasty using 16-row multidetector computed tomography. J Arthroplasty 2011;26(8):1488–93.
50. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, et al. Preventing venous thrombo embolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg 2011;19(12):768–76.
51. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. Chest 2008;133:381-453.
52. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparine with placebo for the prevention of VTE in acutely ill medical patients. N Engl J Med 1999;341:739-800.
53. Westrich GH, Sculco TP. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. Pneumatic plantar compression and aspirin compared with aspirin alone. J Bone Joint Surg Am 1996;78(6):826–34.
54. Zimlich RH, Fulbright BM, Friedman RJ. Current status of anticoagulation therapy after total hip and total knee arthroplasty. J

Am Acad Orthop Surg 1996;4(1):54–62.
55. Williams HR, MacDonald DA. Thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty surgery: a review. Curr Orthop 1997;11(1):19–23.
56. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):e691-736.
57. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010 Dec 23;363:2499-510.
58. Bozkurt K. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Ulusal Tedavi Kılavuzu 2016. **Bayçınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz. Tic. Ltd. Şti. 2016:123-141.**
59. Quinlan DJ, McQuinlan A, Eikelboom JW. Low-molecularweight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A metaanalysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2004;140:175-83
60. Arseven O, Okumuş NG, Öngen G, Müsellim B, ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu. ADA Ofset Matbaacılık Tic. Ltd. Şti. 2015:1-80
61. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e278S–325S
62. Van Dongen CJ, Van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2004;18:CD001100.
63. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Lowmolecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? Lupus 2010;19:3-12
64. Hirsh J, Warkentin ET, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low molecular weight heparins. Chest 2001;119:64-94.
65. Findik S, Erkan ML, Selcuk MB, et al. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. Respiration 2002;69:440-4.
66. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010 Dec 23;363:2499-510.
67. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT investigators. Oral apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:699-708.
68. Gutowski CJ, Zmistowski BM, Lonner JH, Purtill JJ, Parvizi J.

Direct costs of aspirin versus warfarin for venous thromboembolism prophylaxis after total knee or hip arthroplasty. J Arthroplasty 2015;30(9 Suppl):36–8.
69. Vedantham S. Treating infrainguinal deep venous thrombosis. Tech Vasc Interv Radiol 2014;17:103-8.
70. Kearon C, Spencer FA, O'Keeffe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. Ann Intern Med 2015;162:27-34.
71. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding duration of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping therapy: analysis of individual participants' data from seven trials. BMJ 2011;342:d3036.
72. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. BMJ 2011;342:813.
73. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a populationbased case-control study. Arch Intern Med 2000;160:809-815.
74. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and the risk of future venous thromboembolism. Circulation 1997;95:1777-82.

Bölüm 25

KİFOZ

Murat MERT [1]

1 Dr.Öğretim Üyesi, Yeniyüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, muratmertdr@gmail.com

Giriş

Sağlıklı bir erişkinde omurga sagittal planda 4 eğriliğe sahiptir. Doğumda tüm kolumna vertebralis kifotiktir. Omurganın yaşam boyunca sagittal dizilimi yaşlılık çağına kadar değişim gösterir. Yürümeye başlandıktan sonra, önce lomber lordoz, sonrasında ise torakal kifoz oluşur. Servikal, torakal, lomber ve sakral eğrilikler belli bir denge içinde bulunarak insanın iki ayak üzerinde dik bir biçimde yürümesini sağlarlar. Dik duran bireyde, torakal bölgenin sagital düzlemdeki eğriliğinin fizyolojik sınırların üzerine çıktığı deformiteler "Kifoz" olarak adlandırılır(1).

Tarih boyunca omurga deformiteleri, insanoğlunun yaşamını etkilemiştir.Bunlardan biri olan kifoz, yunanca kamburluk anlamına gelen "KYPHOS" sözcüğünden gelmektedir. Bu konuyla ilgili en eski bilgiler M.ö 3500 yıllarına kadar dayanmaktadır. M.Ö 4. yüzyılda, Hipokrat'ın çizimlerinde skolyoz ve kifoz gibi omurga deformitelerinin klasik traksiyon ile tedavi edilmeye çalışıldığı görülmektedir (2).

M.S 2. yüzyılda Galen eğrilik anlamına gelen Skolyoz terimini kullanmış, 16. yy'da Fransız cerrah Ambroise Pare, 18.yy'da da Jean –Andre Venel kifozda tanı ve tedavi yöntemlerine dair çalışmalar yapmışlardır. Percival Pott, kifozun sık sebeplerinden olan omurga tüberkülozunu tanımlamış ve 1920'de radyolog Scheuermann kendi ismiyle anılacak olan kifozun radyolojik bulgularını bildirmiş (3).

Etyoloji ve Sınıflama

Pek çok etyoljik nedenden dolayı kifoz oluşabilmektedir. Bunlar arasında düşük derceli postural kifozu diğerlerinden ayırmak gerekir. Patolojik olmamakla birlikte ayırıcı tanı gerekebilir. Travma dahil, nörolojik, enfeksiyon, metabolik, tümoral ve diğer nedenler etyolojide yer almaktadır.

Winter ve Hall tarafından tanımlanan sınıflamada kifoz 12 kategoriye ayrılmıştır (Tablo 1) ,(4).

Tablo 1. Winter ve Hall Sınıflaması

Postural kifoz
Scheuermann kifozu
Konjenital kifoz
Segmentasyon kusuru
Formasyon kusuru
Mikst
Paralitik kifoz
Polio
Ön boynuzu tutan hastalıklar

	Üst motor nöron hastalıkları – Serebral palsi
Myelomeningosel	
Posttravmatik	
Enfeksiyon	
	Tuberküloz
	Piyojenik
Cerrahi sonrası (Postlaminektomi – tümör eksizyonu)	
Başarısız füzyon (kısa füzyon – psödoartroz)	
Radyoterapi sonrası	
	Nöroblastom
	Wilms tm
Metabolik	
	Osteoporoz (Juvenil –Senil)
	Osteogenesis imperfekta
Gelişimsel	
	Akondroplazi
	Mukopolisakkaridoz
	Diğer

Postural kifoz

En sık görülen kifoz nedenidir.Adolesan dönemde ve kız çocuklarında daha sık gözlenir. Özellikle meme büyümesi ile artar. Yuvarlak sırt olarak (round-back) da adlandırılır. Genellikle ilerlemez ve tedavi gerektirmez (5).

Scheuermann Kifozu

İlk kez Danimarkalı radyoloj Holger Werfel Schuermann tarafından 1920 yılında tanımlanmıştır (6). Adolesan dönemde komşu omurlarda kamalaşma ile görülür. Kız erkek oranı eşittir. Sıklığı %0.4-0.3 arasındadır (7,8). Etyolojik olarak pek çok etken öne sürülmektedir. Schuermann kendisi tarafından ortaya atılan vertebral epifiz büyüme bozukluğu ve avasküler nekroz en çok kabul edilendir (9). Proteoglikan metabolizma bozukluğu, kemik metabolizma anormalliği, genetik nedenler, mekanik etkenler ve endokrin bozukluklar da olası sebepler olarak öne sürülmüştür (10,11). Kifoz deformitesiyle birlikte skolyoz da görülebilir. Kifoz açısı 100 derece üzerinde ileri ise kalp ve solunum problemleri gelişebilir.

Konjenital kifoz

Embriyolojik dönemde, gebeliğin 5-8. haftaları arasında somitlerin segmentasyonu sonrası normal omurga oluşmaktadır. Bu dönemdeki tam bilinmeyen nedenlerle kemikleşme ve kondrifikasyon bozulması sonucu çeşitli tip konjenital omurga deformiteleri gelişebilmektedir (12,13).

Konjenital kifozun formasyon kusuru (Tip 1), segmentasyon kusuru

(Tip 2) ve mikst (Tip 3) olmak üzere 3 tipi vardır. En sık olarak % 65 oranında Tip 1 görülür. Hemivertebrası olan olgularda prognoz daha iyidir. Segmentasyon kusuru %20 oranında görülür. En ağır prognoz Tip 1 ve 3'te görülür. Parapleji gelişme riski Tip 1'de daha fazladır. Medulla spinaliste ek anomali varlığı bu riski daha da arttırmaktadır (14.15).

Paralitik kifoz

Felç nedeniyle oluşan nöromusküler kifozdur. Polio, spinal muskuler distrofi ve serebral palsi gibi üst motor nöron hastalıklarında görülür (3).

Myelomeningosel

Görülme sıklığı, 1000 doğumda 1-2'dir. Çocukların 1/3'ünde nörolojik defisit vardır. Deformitenin ciddiyetine göre tedavi planlaması yapılır (16).

Posttravmatik kifoz

Akut ve kronik olarak 2 ana gruba ayrılır. Sıklıkla torakolomber bileşkede oluşur. Travma sonrası, yetersiz konservatif tedavi ya da başarısız cerrahi sonucu oluşur. Erkeklerde 1/4 daha sık görülür (17,18).

Enfeksiyon

Omurgayı tutan enfeksiyonlar, vertebranın biyomekanik gücünü azaltarak, yüklenme sonucu kifoza yol açarlar. Erken dönemde omurga dengesinin korunduğu durumlarda konservatif tedavi yapılabilir (19). Pyojenik ve tüberküloz enfeksiyonu sonucu gelişen kifozun tedavisi ise cerrahidir (20,21).

Cerrahi sonrası

Sıklıkla servikal ve torakal bölgede tümör ve diğer nedenlerle laminektomi ameliyatı sonrası görülür. Gelişimi tamamlanmadığından çocuklarda, yetişkinlere göre çok ağır kifoz oluşturur (22,23,24). Hafif olgularda konservatif tedavi denenebilirken, aşırı ağrı, nörolojik defisit ve ilerleyen deformitede medulla dekompresyonu ve stabilite için cerrahi tedavi uygulanır (25).

Başarısız füzyon

Genellikle skolyoz, kifoz deformiteleri ve diğer nedenlerle yapılan, anterior, posterior ya da kombine yaklaşımlarda füzyon ve enstrümantasyon seviyesinin yanlış seçilmesi ve enstrümantasyonun üst ve altında 5 dereceden fazla açılanma, yine bu bölgelerde faset eklem rezeksiyonu ve posterior longitudinal ligament kesilmesi kifoza yol açmaktadır (26,27). Konservatif tedaviye cevap alınamayan olgularda; aşırı ağrı, ilerleyici nörolojik defisit ve sagittal instabilitenin arttığı durumlarda cerrahi gerekir (27).

Radyasyon sonrası

Büyüme döneminde vertebra epifizleri radyasyona karşı çok hassastır. Wilms ve nöroblastom gibi tümörlerin tedavisinde kullanılan radyoterapi

doz bağımlı bir şekilde kifoza yol açmaktadır. Radyasyona karşı önlem alarak deformite gelişimini engellemek temel hedeftir. Oluşan kifoz için deformite düzeltici cerrahi gerekebilir (28,29,30,31).

Metabolik

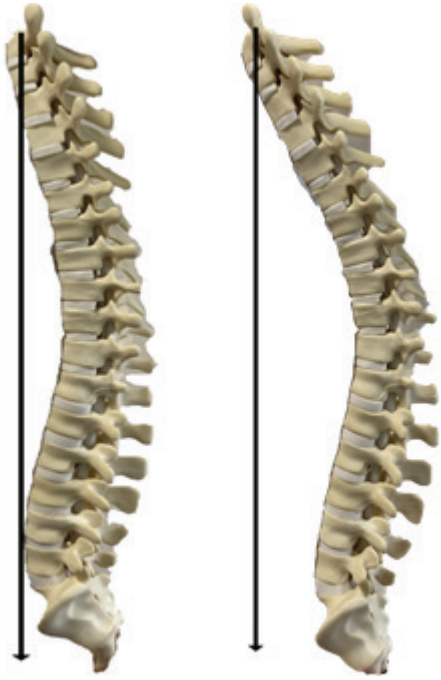
Jüvenil osteoporoz, osteogenesis imperfekta gibi metabolik kemik hastalıklarında kifoz görülebilir. Kalsiyum ve mineral metabolizmasındaki bozukluklar sonucu özellikle epifizler etkilenerek ekstremite deformiteleri yanı sıra, skolyoz ve kifoz oluşabilmektedir(32,33,34).

Gelişimsel

Gelişimsel hastalıklardan en sık rastlananı otozomal dominant geçiş gösteren akondroplazidir. 100.000 de 1-15 oranında görülür. Enkondral kemik yapımı bozulduğundan iskelet deformiteleri ve kifoz ortaya çıkmaktadır (35,36). Mukopolisakkaridozlar ise lizozomal enzim sistemindeki defekt sonucu gelişirler ve çok daha nadir görülen genetik hastalıklardır (37,38). Bu hastalarda kifozun açılanması daha şiddetli ve gelişimi de daha hızlıdır (39,40).

Hastanın Değerlendirilmesi

Sağlıklı bir bireyde vücut ağrılık merkezi sagital planda servikal 7. vertebra korpusundan yere dik inerek sakral 1. vertebra üst endplate'inden geçen sagittal vertikal aks (SVA) üzerinde yer alır. Bu aksın sakrum promontoryumuna olan mesafesi Scoliosis Research Society (SRS) tarafından +/- 2 cm normal değerler olarak değerlendirilir. Bu mesafenin arttığı durumlarda anormal kifozdan bahsedilir (41).



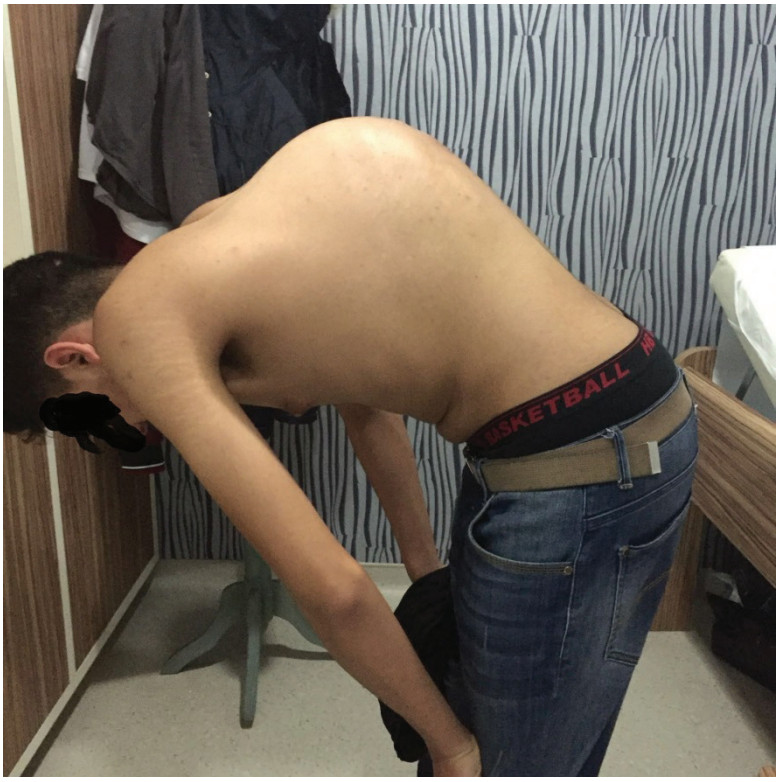
Şekil 1a. Normal *Şekil 1b.Kifoz*

Şekil 1a C7 vertebra korpusundan yere dik çizilen çizgi (SVA) promonturyuma teğet geçmekte. Bu durumda sagital balans normal kabul edilir.

Şekil 1b. Artmış torakal kifoz sebebi ile SVA promontoryumun bir kaç cm anteriorundan geçmekte.

Kifoz şüphesi olan hastanın fizik muayenesinde belli noktalara dikkat etmek gerekir. Omurga deformiteli hastaların tümünde olduğu gibi, kapsamlı bir nörolojik muayene ve anamnez şarttır. Hastanın sırtı nöral kanal defekti düşündürebilecek bulgular açısından incelenir. Deformiteye eşlik eden ağrı olup olmaması hastalığın etyolojisi için yol gösterici olabilir. Scheuermann kifozunda hareket sonrası kifozun apeksinde ağrı sıklıkla gözlenir ve eğriliğin derecesi ile artar. Büyüme tamamlandığında kaybolur ve günlük aktivite, çalışma ve yaşamı etkilemez (42,43).

Deformiteye spesifik testlerden ise en sıklıkla Adam's Öne Eğilme testi kullanılır. Hastadan kolları öne sarkacak şekilde öne eğilmesi istenir. Arkadan bakarak sırt asimetrileri değerlendirilir. Hastaya yandan bakıldığında omurganın normal kavsi yerine keskin bir açılanmanın olması Scheuermann kifozu için anlamlıdır. Bu test ile kifoz apeksinin yaklaşık konumu da saptanmış olur (resim 1) (42,43).



Resim 1. Adams öne fleksiyon testi.

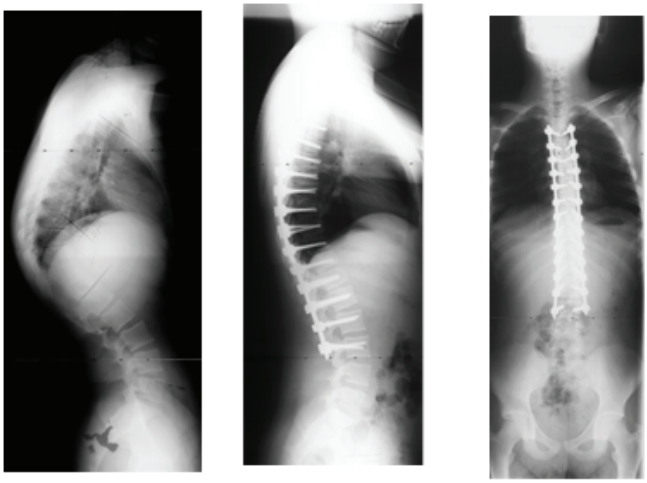
Hastalardan ayakta duruken ön-arka ve yan omurga uzunluk grafileri istenir. Cobb yöntemiyle ölçülen normal torasik kifoz açısı, yaşa, apeks seviyesine göre farklılıklar göstermekle birlikte 10-50 derecedir (44). Lomber lordoz açısı genellikle torasik kifozdan daha büyüktür. SRS 40-60 derece olarak bildirmiştir (1,45)

Değişik etyolojiye bağlı kifozlar farklı radyolojik bulgular gösterebilirler. Scheuermann kifozunda, Sorenson'un belirttiği 3 komşu vertebrada 5 dereceden fazla kamalaşma yanında,vertebral yükseklik azalması,end plate düzensizliği, kifoz, artmış lordoz, faset artrozu, ve spondiloz görülür (7,46). Enfeksiyon ya da tümöre bağlı gelişen kifozlarda vertebra korpusunun destrüksiyonu görülebilir (19).

Kifozun apeksi ya da varsa gibbus'un yerleşimi bazı etyolojiler için karakteristiktir. Scheuermann hastalığı ya da konjenital kifozlarda deformitenin apeksi sıklıkla torakaldedir (43). Mukopolisakkaridozlarda torakolomber kifoz ve lomber gibbus gelişir (38,39,40). Akondroplazik hastalarda da kifozun apeksi sıklıkla torakolomber bölgededir (37). Posttravmatik kifoz en sık torakolomber bölge kırıklarından sonra görülür ve apeks kırık bölgesindedir (17,18).

Tedavi

Scheuermann kifozunda nadiren cerrahiye gerek duyulur. Gelişim olarak Risser 4 öncesi dönemde olup, kifoz açısı 55 derecenin üzerinde olan adölesanlarda korse tedavisi kullanılır. Genelde 18 ay boyunca günlük 20 saatten başlanıp tedrici kifoz derecesinin azalmasına bağlı olarak 12-14 saate inilebilir. Cerrahi endikasyonlar genelde görecelidir. Kesin cerrahi endikasyon nörolojik defisit olmasıdır. Bunun dışında 75 derece üstü, ilerleyici, kardiyopulmner sorunlara yol açan, ilerleyici eğriliklerde posterior spinal enstrümantasyon, düzeltme ve füzyon ameliyatı yapılır (resim 2) (8,25,47).



Resim 2: 16 yaş,erkek Schuermann kifozu; preop ve post-op ortoröntgenogramları.

Konjenital kifozda, gözlem ve düzenli takip ilk tercih edilen yöntemdir. Konservatif tedavi yöntemlerinin tedavide yeri olmamakla birlikte, bazı Tip 2 olgularda uygulanabileceği bildirilmiştir (13). Cerahi tedavide büyüme potansiyeli olan çocukta kifozun ilerlemesini engellemek için formasyon ya da segmentasyon kusuru olan bölgenin insitu füzyonu uygulanabilir. Posterior enstrumantasyon ve füzyon ile oluşmuş kifozun düzelmesi sağlanabilir. Deformitenin anatomisi tek başına posterior enstrumantasyon ile yeterli düzeltmenin sağlanamadığı durumlarda cerrahi prosedüre vertebra osteotomileri ya da vetebra kolon rezeksiyonu eklenmesi gerekebilir (48,49,50).

Posttravmatik kifoz tedavisinde amaç sinir dokusunu olan basıyı ortadan kaldırıp sagital dengeyi sağlamaktır. Posterior, anterior ya da kom-

bine cerrahi yapılabilir (18,51).

Enfeksiyona bağlı kifozda genellikle, anterior girişimle yapılan radikal debritman, kemik greftleme ve spinal enstrümantasyondan oluşan Hong Kong prosedürü uygulanır (20). Ayrıca posterior girişimle vertebral kolon rezeksiyonu da uygulanabilmektedir. Bu metod ağır ve fikse deformitelerde, çoklu vertebra rezeksiyonuna ve kısaltmaya izin vermesi nedeniyle güvenli bir yöntemdir (21).

Başarısız füzyon nedeniyle gelişen kifozda, mevcut posterior enstrümantasyon uzatılır yada Smith-Peterson osteotomisi, pedikül subtraksiyon osteotomisi veya posterior vertebral kolon rezeksiyonu yapılır. (47,52,53)

Metabolik kemik hastalıklarına bağlı kifozda kemik metabolizmasını düzeltici ilaç tedavisi ve konservatif tedavi uygulanırken, ağır olgularda cerrahi tedavi gerekebilir (32,33,34). Mukopolisakkaridoz zemininde gelişen kifozda konservatif tedavinin yeri yoktur. Hızlı ilerleyen olgularda kifektomi, posterior enstrümantasyon ve füzyon uygulanır. Daha ağır vakalarda anterior girişim de ilave edilmelidir (39,40).

KAYNAKLAR:

1. Yaman O ., Dalbayrak S. Kyphosis and Review of the Literature Turk Neurosurg 2014, Vol: 24, No: 4, 455-465
2. Apollinius of Kittium:In Hippocratis de articulis commentaris. In:Kollesch j,KUDLİEN f(Eds).Corpuds Medicorum Graecorum 11.Akademie –Verlag,Berlin 1965;pp: 1-133.
3. Omurganın Sagital Plan Deformiteleri 1. BASKI Editör: Dr. Onat ÜZÜMCÜGİL Editör Yardımcıları: Dr. İ. Teoman BENLİ Dr. Ender OFLUOĞLU Türk Omurga Derneği Yayınları-7 2016)
4. Winter RB, Hall JE. Kyphosis in childhood and adolescence. Spine. 1978;3:285-308.
5. Bradford DS, Moe JH, Montalvo FJ, et al. Scheurmann's kyphosis and roundback deformity: Results of Milwaukee brace treatment. J. Bone Joint Surg. 1974;56:740-758.
6. Aufdenmaur E. Juvenil kyphosis (Scheuermann's disease) radiography, histology and pathogenesis. Clin Orthop Relat Res 1981;154:166-74.)
7. Bradford DS. Juvenile kyphosis. In Bradford, DS et al. (eds.): Scoliosis and Other Spinal Deformities. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1988, pp. 347-368.
8. Lowe TG, Line BG: Evidence based medicine: Analysis of Scheuermann kyphosis. Spine (Phila Pa 1976). 2007;32(19, suppl)S115-S119.
9. Scheuermann HW: Kyphosis dorsalis juvenilis. Ugeskr Laeger 82:385–393, 1920

10. Edgren W, Vainio S: Osteochondrosis juvenilis lumbalis. Acta Chir Scand Suppl 227:3–47, 1957
11. Ippolite E, Ponseti IV. Juvenil kyphosis, histological and histochemical studies. J Bone Joint Surg Am 1981;63:175-82. 4. Bradford DS. Vertebral osteochondrosis (Scheuermann's kyphosis). Clin Orthop Relat Res 1981;158:83-90
12. Herkowitz HN, Garfin SR, Eismont FJ, Bell GR, Balderston R (Eds.). Rothman– Simeone. The Spine. 6th Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia 2011; pp: 458- 465.
13. Herring JA (Ed.). Tachdjians's Peadiatric Orthopaedics. 5th Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia 2014; pp: 258-265
14. McMaster MJ, Singh H. Natural history of congenital kyphosis and kyphoscoliosis: A study of one hundred and twelve patients. J Bone Joint Surg 1999; 81-A: 1367-1383.
15. Bridwell KH. Causes of sagital spinal imbalance and assesment of the extent of needed correction. AAOS InstrucCourse Lect 2006; 55: 567-575.).
16. Karlin, Lawrencea; Weinstock, Peterb; Hedequist, Daniela; Prabhu, Sanjay P.cThe surgical treatment of spinal deformity in children with myelomeningocele: the role of personalized three-dimensional printed models, Journal of Pediatric Orthopaedics B: July 2017 - Volume 26 - Issue 4 - p 375-382
17. Vaccaro A, Silber JS. Post-traumatic spinal deformity. Spine 2001; 26(24): 111- 118.30. Polly DW Jr, Klemme WR, Shawen S: Management options for the treatment of posttraumatic thoracic kyphosis. Semin Spine Surg 12:110–116, 2000 4
18. Been HD, Poolman RW, Ubags LH: Clinical outcome and radiographic results after surgical treatment of posttraumatic thoracolumbar kyphosis following simple type A fractures. Eur Spine J 13:101–107, 2004 8.
19. Us K. Piyojenik Omurga Enfeksiyonları In: Benli İT (Ed). Omurga Enfeksiyonları. 1. Baskı, Ankara 2006; pp: 358-364 .
20. Benli IT, Acaroğlu E, Akalin S, Kiş M, Duman E, Ün A. Anterior radical debridement and anterior instrumentation in tuberculosis spondylitis. Eur Spine J 2003; 12(2): 224–234.
21. .Boachie-Adjei O, Papadopoulos EC, Pellise F, Cunningham ME, Perez-Grueso FC, Gupta M, Lonner B, Paonessa K, King A, Sacramento C, Kim HJ, Mendelow M, Yazici M. Late treatment of tuberculosis associated kyphosis: literature review and experience from a SRS-GOP site. Eur Spine J 2013; 22 (Suppl 4): S641–S646.
22. Albert TJ, Vacarro A: Postlaminectomy kyphosis. Spine 23: 2738-2745, 1998-Mikawa Y, Shikata J, Yamamuro T.Spinal deformity and instability after multilevel cervical laminectomy. Spine 1987; 12:

6–11.
23. Yasuoka S, Peterson HA, MacCarty CS. Incidence of spinal column deformity after multilevel laminectomy in children and adults. J Neurosurg 1982; 57: 441– 445.
24. Yoganandan N, Maiman DJ, Pintar FA, Bennett GJ, Larson SJ. Biomechanical effects of laminectomy on thoracic spine stability. Neurosurgery 1993; 32(4): 604- 610.
25. Miyazaki K, Tada K, Matsuda Y, Okuno M, Yasuda T, Murakami H: Posterior extensive simultaneous multisegmental decompression with posterolateral fusion for cervical instability and kyphotic and/or S-shaped deformities. Spine 14:1160-1170, 1989 44
26. Denis F, Sun EC, Winter RB. Incidence and risk factors for proximal and distal junctional kyphosis following surgical treatment for Scheuermann kyphosis: minimum five-year follow-up. Spine 2009; 34: E729–734.
27. Kim YJ, Bridwell KH, Lenke LG.. Proximal junctional kypho-sis in adolescent idiopathic scoliosis following segmental posterior spinal instrumentation and fusion: minimum 5-year follow-up. Spine 2005; 30: 2045–2050.
28. Kunieda E, Nishimura G, Kaneko T, Hirobe S, Masaki H, Kamagata S. Spinal deformity after intra-operative radiotherapy for paediatric patients. Brit J Radiol 2010; 83(985): 59-66. doi:10.1259/bjr/50353703.
29. Riseborough EJ, Grabias SL, Burton RI, Jaffe N. Skeletal alterations following irradiation for Wilms' tumor: with particular reference to scoliosis and kyphosis. J Bone Joint Surg 1976; 58-A: 526–536
30. De Jonge T, Slullitel H, Dubousset J, Miladi L, Wicart P, Illés T. Late-onset spinal deformities in children treated by laminectomy and radiation therapy for malignant tumours. Eur Spine J 2005; 14(8): 765-771.
31. Ted Chen SH, Chen PQ, Huang TJ, Ko JY, Wang CJ. Surgical correction of postradiation spinal deformity. Chang Gung Med J 2003; 26(3): 160-169.avi:
32. AAOS Comprehensive Orthopaedic Review, Jay R. Leiberman. Published by American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont IL. Copyright 2009 3. Orthopaedic Knowledge Update 10, John M Flyn. Published by American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont IL. Copyright 2011 4.
33. Omurgayı Tutan Sendromlar 1. BASKI Editör: Dr. Mehmet Bülent BALİOĞLU Editör Yardımcıları: Dr. İ. Teoman BENLİ Dr. Fatih DİKİCİ Türk Omurga Derneği Yayınları-6 2016
34. Wakao N, Takeuchi M, Kamiya M, Hirasawa A, Kawanami K, Sato K, Takayasu M. The surgical treatment method for an adult posttraumatic thoracolumbar kyphosis patient with osteogenesis imperfecta. Nagoya

J Med Sci 2014; 76: 341-348
35. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. J Med Genet 1986; 23: 328-332.
36. Ain MC, Browne JA. Spinal arthrodesis with instrumentation for thoracolumbar kyphosis in pediatric achondroplasia. Spine 2004; 29: 2075-2080
37. Tolo VT. Spinal deformity in short-stature syndromes. Instr Course Lect 1990; 39: 399-405.
38. Noh H, Lee JI. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. J Clin Pharm Ther 2014; 39(3): 215-224.
39. Roberts SB, Tsirikos AI. Thoracolumbar kyphoscoliosis with unilateral subluxation of the spine and postoperative lumbar spondylolisthesis in Hunter syndrome. J Neurosurg Spine 2015:1-5. 27-
40. Roberts SB, Dryden R, Tsirikos AI. Thoracolumbar kyphosis in patients with mucopolysaccharidoses: clinical outcomes and predictive radiographic factors for progression of deformity. Bone Joint J 2016; 98-B(2): 229-237.
41. Scoliosis Research Society. White paper on sagital plane aligment.
42. Ascani E, LaRosa G. Scheuermann kyphosis. In: Weinstein SL editor. The pediatric spine. Principles and practice. Raven Press: New York;1994. p.557-85.
43. Arlet V, Schlenzka D. Scheuermann's kyphosis: surgical management. Eur Spine J 2005;14:817
44. Bernhardt M, Bridwell KH: Segmental analysis of the sagittal plane alignment of the normal thoracic and lumbar spines and thoracolumbar junction. Spine 14: 717–721, 1989
45. Bouley C, Tardieu C, Hecquet J, Benaim C, Mouilleseaux B, Marty C, Prat-Pradal D, Legaye J, Duval-Beaup´ere G, P´elissier J: Sagittal alignment of spine and pelvis regulated by pelvic incidence: Standard values and prediction of lordosis. Eur Spine J 15:415–422, 2006.
46. Leatherman KD, and Dickson RA. The management of spinal deformities: Scheuermann's kyphosis. London, Butterworth and Co., 1988, pp. 123-136.
47. Kim HJ, Mitsuru Yagi, Nyugen J, Cunningham ME, Boachie-Adjei O. Combined anterior-posterior surgery is the most important risk factor for developing proximal junctional kyphosis in idiopathic scoliosis. Clin Orthop Relat Res 2012; 470(6): 1633–1639.
48. Ruf M, Harms J.Hemivertebra resection by a posterior approach: innovative operative technique and first results. Spine (Phila Pa 1976). 2002 May 15;27(10):1116-23.
49. Ruf M, Harms J. Pedicle screws in 1- and 2-year-old children: Technique, complications, and effect on further growth. Spine 2002; 27: 1116–1123.

50. Ruf M, Harms J. Posterior hemivertebra resection with transpedicular instrumentation: early correction in children aged 1 to 6 years. Spine 2003; 28(18): 2132–2138
51. Suk SI, Kim JH, Lee SM, Chung ER, Lee JH: Anterior-posterior surgery versus posterior closing wedge osteotomy in posttraumatic kyphosis with neurologic compromised osteoporotic fracture. Spine 28(18):2170-2175, 2003
52. Ascani E, LaRosa G. Scheuermann kyphosis. In: Weinstein SL editor. The pediatric spine. Principles and practice. Raven Press: New York;1994. p.557-85.
53. Arlet V, Schlenzka D. Scheuermann's kyphosis: surgical management. Eur Spine J 2005;14:817-27

Bölüm 26

SÜTÇÜ İNEKLERDE POSTPARTUM DÖNEMDE OVARYUMLARDA SİKLİK AKTİVİTENİN YENİDEN BAŞLAMASI VE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Mustafa Kemal SARIBAY [1]

1 Profesör Doktor, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji AD, saribaymk@yahoo.com

1. Giriş

Postpartum (pp) dönem; doğumun tamamlanmasından sonra genital organların fonksiyonel bakımdan gebelik öncesi durumuna dönme süreci olarak tanımlanmaktadır (Blood ve Studdert 1993; Gürbulak ve Bademkıran 2012).

İşletmelerde verimliliğin sağlanması, ideal fertilite parametrelerinin gerçekleştirilebilmesine bağlıdır. Bir inekten ekonomik karlılık sağlanabilmesi için yılda bir buzağı ve optimum süt verimi alınması hedeflenir. Postpartum dönemin uzaması, doğum-ilk östrüs, doğum-ilk tohumlama ve doğum-gebe kalma aralığının uzamasına ve dolayısıyla önemli ekonomik kayıplara neden olur **(**Leroy ve ark. 2008; Wals ve ark. 2011; Okur ve Polat 2019). Çünkü bu devrede foliküler ve luteal kistler, ovulasyon bozuklukları, ovulasyon şekillenenlerde ise kalıcı korpus luteumlar (KL) gibi fertiliteyi olumsuz etkileyen durumlara çok sık rastlanılabilmektedir (Öcal 1999; Gürbulak ve Bademkıran 2012). Bu nedenle pp dönem fizyolojisinin iyi bilinmesi gerekir.

Araştırmacıların (Joinudeen ve Hafez 2000; Barkema ve ark. 2015) belirttiği süt ineklerinde hedeflenen fertilite parametreleri (Tablo 1).

Tablo 1. *İneklerde fertilite parametreleri*

Doğum-yeniden gebe kalma aralığı	<100 gün
Postpartum ilk östrus zamanı	45-50 gün
Postpartum ilk tohumlama zamanı	50-60 gün
İlk tohumlamada gebelik oranı: İlk tohumlamada gebe kalan inek sayısı x100 / Tohumlama sayısı	70
İki doğum arası geçen süre (buzağılama aralığı): Doğumlar arası geçen gün sayısı x100 / Toplam inek sayısı sayısı	<380 gün
Gebelik başına tohumlama sayısı: Toplam tohumlama sayısı x 100 / Sürüdeki toplam inek sayısı	<2.0
Gebelik oranı: Gebe olan inek sayısı x100 / Sürüdeki toplam inek sayısı	95

2. Ovaryumlarda Siklik Aktivitenin Yeniden Başlaması

İneklerde ovaryumlar, doğumdan sonra kısa bir dinlenme periyodundan sonra tekrar siklik faaliyetlere başlarlar (Noakes 1997; Gürbulak ve Bademkıran 2012). Doğumdan sonra steroid hormonların kan konsantrasyonları bazal seviyededir. İlk foliküler gelişme pp 4-10. günler arasında tespit edilebilmektedir. Tespit edilen bu dominant foliküllerin (DF)

de yarıya yakınının ovulasyon ile sonuçlandığı bildirilmektedir (Rostami ve ark. 2011). Bu konuda daha önce yapılmış olan bir çalışmada (Arthur ve ark. 1989) pp 20. günde süt progesteron düzeylerine göre ineklerin % 47.8'inin, 40. günde % 92.4'ünün, 50. günde ise % 5.1'inin normal siklik aktiviteye döndüğünü tespit etmişlerdir.

Postpartum dönemde DF'ün gebelik korpus luteumunun (KL) olduğu ovaryumda nadiren geliştiği, sıklıkla kontralateraldeki ovaryumda geliştiği, bu durumun gebelik KL'nun luteolizisi ve involusyonla ilgili faktörlerden kaynaklandığı bildirilmektedir (Noakes 1997; Nation ve ark. 1999). Nation ve ark. (1999)'nın yaptığı bir çalışmada, 22 inekten birinde DF'ün gebelik KL'nun olduğu ovaryumda oluştuğu belirtilmektedir.

Postpartum ilk ovulasyon genelde östrüs belirtileri görülmeden olmaktadır. Normalde foliküller 1.5-2.0 cm çapına ulaştıktan 2-4 gün sonra ilk ovulasyon oluşur. İlk ovulasyonda suböstrüs insidansı % 40-70 arasında olmakla beraber ilk ovulasyondan sonra insidansın azaldığı ifade edilmektedir (Hartigan 1992; Noakes 1997). Klinik olarak gözlenebilen ilk östrüsün görülme zamanının pp 33-85.5. günler arasında değiştiğini belirtilmektedir (Arthur ve ark. 1989). İlk ovulasyondan sonraki östrüs siklusunun ise normal siklus uzunluğundan 3-4 gün daha kısa olabildiği, bunun nedeni olarak ilk ovulasyondan sonra oluşan KL'un yeterince gelişmemesi ve dolayısıyla, yaşam süresinin daha kısa olması gösterilmektedir. Korpus luteumun yaşam süresinin kısa olmasının nedenlerinin; luteotropik desteğin olmaması, luteal dokunun luteotropini tanımaması ve luteolitik ajanların sekresyonunun artmasından dolayı olduğu bildirilmektedir (Joinudeen ve Hafez 2000; Gürbulak ve Bademkıran 2012).

2.1. Ovaryumların siklik aktivitelerinin yeniden başlamasını etkileyen faktörler

2.1.1. Beslenme

Sütçü ineklerde pp dönemde enerji yönünden fakir gıdalarla beslenme, ovaryum fonksiyonlarının yeniden başlamasını olumsuz etkilemektedir. Enerji yönünden fakir gıdalar anöstrüsün önemli bir nedenidir ve doğum-ilk östrüs aralığı bu şekilde beslenen hayvanlarda daha uzundur . Postpartum dönemde dengeli rasyonla beslenen hayvanlar ise bir hafta gibi kısa bir sürede normal foliküler gelişmeyi gösterirler (Williams ve ark. 1996; Mwaanga ve Janowski 2000; Gürbulak ve Bademkıran 2012).

Süt ineklerinde doğumla birlikte laktasyonun başlamasıyla enerji ihtiyacında ani bir yükselme meydana gelir ve hayvan negatif enerji dengesine (NED) girer (Sakaguchi 2011). Özellikle yüksek süt verimli inekler, pp 4 ila 8 hafta arasında zirve yapan günlük süt verimine bağlı olarak artan

enerji gereksinimlerini karşılamak amacıyla lipolizis ve proteolizis yoluna başvururlar. Lipolizis sonucu esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) konsantrasyonu artar ve yağlı karaciğer sendromu gelişir. Aynı zamanda enfeksiyonların ve metabolik hastalıkların insidansı artmakta, ovaryum fonksiyonları olumsuz etkilenmekte ve doğum-ilk ovulasyon aralığı uzamaktadır (Mwaanga ve Janowski 2000; Roche ve ark. 2000; Walsh ve ark. 2011). Negatif enerji dengesine giren inekler, anöstrus dönemlerini takiben ovaryumlarda siklik aktivite başladığında dahi, proöstrus döneminde progestron ve östrojen düzeyindeki eksiklikler sebebiyle luteal regresyona bağlı olarak kısa östrus döngüleri gibi düzensiz sikluslar gösterebilir. Negatif enerji dengesi bulunan ineklerdeki düşük gebelik oranlarının en önemli nedenleri bu etmenlerdir (Bollwein 2017). Negatif enerji dengesi bulunan ineklerde, plazma insülin, glikoz, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyeleri düşük, buna karşın plazma glukagon, NEFA ve β-hidroksi bütirik asit (BHBA) seviyeleri yüksek düzeydedir. Karaciğer trigliserit (TG) düzeyi yükselmiş, buna karşın karaciğer glikojen düzeyi azalmış durumdadır. Bu metabolik göstergeler vücut rezervlerinin yıkımlandığını göstermektedir (Hayırlı ve Çolak 2011).

Negatif enerji dengesi hipotalamusun inaktivasyonuna neden olur. Diğer bir ifadeyle GnRH salınımı azalmaktadır. Buna bağlı olarakta DF yeterli östrojen düzeyine ulaşamaz ve sonuçta preovulatör luteinleştirici hormon (LH) piki sağlanamadığından ovulasyon şansı düşer. Ovulasyon şekillenenlerde ise oluşan KL tarafından daha az miktarda progesteron salınımı olduğundan fertilite olumsuz etkilenir. Ayrıca bu hayvanlarda karaciğerden sentezlenen ve direkt granuloza hücrelerini etkileyerek LH'nın bioaktivitesini arttıran ve progesteron sentezini sağlayan IGF-1 plazma konsantrasyonu da düşüktür (Mwaanga ve Janowski 2000; Roche ve ark. 2000, Bollwein 2017).

Erken pp dönemde düşük insülin seviyesine sahip olan ineklerde, kistik ovaryum insidansının daha yüksek olduğu ve ovaryumlarda siklik aktivtenin yeniden başlamasının geciktiği belirtilmektedir. Bu nedenle pp dönemde insülin seviyesini artıran glikojenik rasyonlar önerilmektedir (Crowe ve ark. 2018). Postpartum dönemde yüksek protein ile beslenmenin de kan üre seviyesini arttırarak fertiliteyi düşürdüğü belirtilmektedir (Joinudeen ve Hafez 2000; Roche ve ark. 2000). β-karoten luteal yapının gelişmesinde rol oynadığından, eksikliği fertilite üzerine olumsuz etki yapar. β-karoten eksikliğine kış aylarında daha sık rastlanılmaktadır (Graves ve ark. 1989).

2.1.2. Vücut kondüsyon skoru

İneklerde vücut kondüsyon skoru (VKS) rakamsal olarak 1-5 aralığında ve VKS >2 olan inekler zayıf, <4 olan inekler ise yağlı olarak tanım-

lanmaktadır (Moreira 1999). Gebe hayvanlarda kuruya çıkarma anındaki VKS'nin 2.75-3.0 arasında olması gerektiği ve doğumdan ilk ovulasyona kadar bu skorda 0.5'ten fazla bir kaybın olmaması gerektiği bildirilmektedir (Crowe 2008). Wals ve ark. (2011) pp dönemde VKS kaybı fazla olan ineklerde ovulasyon gecikmesine bağlı olarak fertilitenin olumsuz etkilendiğini belirtmişlerdir. Bir başka araştırmacı (Prandi 1999) ise pp 30 gün içerisinde % 20'den daha fazla VKS kaybı olan ineklerde reprodüktif performansının oldukça düştüğünü bildirmiştir.

2.1.3. Emzirme

Emzirme; hipotalamustan GnRH salınım sıklığını azaltan bir faktördür. Emzirme LH salınım sıklığını ve miktarını azaltır, östradiolün LH salınımındaki pozitif etkisini inhibe eder ve ovaryumun teka ve intertitel hücrelerinde östrojen sentezini durdurur (Roberts 1986, Orihuela ve Galina 2019). Emzirmenin bu etkisinin bir bölümünü, endojen opioidlerin aracılığıyla olur. Emziren ineklerde, hipotalamus-hipofiz-adrenal bez opioidergic etki altındadır ve LH sekresyonu emzirmenin etkisiyle azalır. LH yetersizliği, hipofizdeki LH içeriğinin azalmasıyla ilgili iken, GnRH için bağlanma bölgesindeki azalmayla ilgilidir. Ayrıca emzirme glikokortikoid salınımını arttırır, glikokortikoidler ise LH salınımını baskılar (Gharagozloo ve ark. 1992, Orihuela ve Galina 2019).

Emziren ineklerde, postpartum ilk östrüs ve ovulasyon, sağılan ineklerden daha geç olmaktadır (Gürbulak ve Bademkıran 2012). Yapılan bir çalışmada (Peters ve Ball 1994) sağılan ineklerde östrüs sikluslarının 30. günde % 80 oranında, 60. günde % 95 oranında başladığını belirtilmektedirler. Emziren ineklerde doğum-ilk östrüs aralığı günde iki kez sağılan, sağılmayan veya emzirmeyen ineklerden daha uzundur (Mwaanga ve Janowski 2000). Buzağının anneyi emmesi, pp ilk ovulasyonu geciktirmektedir. Postpartum 30. günden sonra günde bir kez buzağısını emzirmesine izin verilen hayvanlarda, pp ilk ovulasyon 51. günde şekillenirken, kısıtlama olmadan, serbestçe emzirmesine izin verilen hayvanlarda ise bu süre 79 güne kadar uzamaktadır (Crowe 2008).

2.1.3. Sezon

Sezonun etkisi; fotoperiyottaki değişikliklerle ilgili olarak ortaya çıkar. Gün ışığından fazla yararlanan ineklerde siklik faaliyetler daha erken başlar. Çünkü karanlık hormonu olan melatoninin GnRH salınım sıklığını baskılayıcı bir etkisi vardır. (Noakes 1997; Öcal 1999; Mwaanga ve Janowski 2000; Gürbulak ve Bademkıran 2012). Kış aylarında doğum yapanlarda, pp ovaryum aktivitesinin gecikme riski diğer aylarla kıyaslandığında 5.7 kat daha fazladır (Opsomer ve ark. 1992). Kış ve ilkbahar aylarında doğum yapanlarda doğum-ilk östrüs aralığı daha uzundur.

Nisan–ekim ayları ve mera döneminde, doğum yapanlarda ilk progesteron artışı daha erken (24±10 gün), Kasım–Mart arası doğum yapanlarda daha geç (34±18 gündür) olmaktadır (Opsomer ve ark. 1992; Peters ve Ball 1994; Walsh ve ark. 2007). Mevsimin olumsuz etkisinin, düzgün bakım şartları (ışık yoğunluğu, ısı, hava dolaşımı, egzersiz, barakalardaki hayvan sayısı) sağlandığında sorun olmaktan çıkabildiği ifade edilmektedir (Mwaanga ve Janowski 2000).

2.1.4. Doğum sayısı

İlk kez doğum yapan ineklerde ovaryum faaliyetlerinin yeniden başlaması çok doğum yapmış olanlardan daha uzundur (Noakes 1997; Gürbulak ve Bademkıran 2012). Bu duruma, düvelerde vücut gelişiminin devam etmesi neden olarak gösterilmektedir. Ancak yaşın ve doğum sayısının artması ile birlikte, özellikle dördüncü veya beşinci doğumdan sonra, asiklik periyot uzamakta ve ovaryum fonksiyon bozukluklarının insidansı artmaktadır (Garcia 1982, Huszenicza ve ark. 1987). Doğum sayısının artması ile uterusun involüsyon sürecinin uzadığı, kalıcı KL ve/veya pyometra riskinin daha yüksek olması sonucunda luteal dönemin uzadığı ve buna bağlı olarak anöstrus görülme sıklığının artabileceği de belirtilmektedir (Grimard ve ark. 2006). Galon ve ark. (2010) çalışmalarında, ilk tohumlama-gebelik oranını çok doğum yapan ineklerde %30.5, ilk doğumunu yapan ineklerde ise % 40.7 oranında belirlediklerini ifade etmektedirler

2.1.5. Süt verimi

Yüksek süt verimine sahip ineklerde ovaryum fonksiyonu bozukluklarına daha sık rastlanılmaktadır. Yüksek süt verimli ineklerde pp ilk ovulasyonun daha geç şekillendiği belirtilmektedir. Bu inekler, yeterli miktarda gıda alınamaması durumunda bu açığı karşılamak için vücuttan öncelikle yağ, bazen de proteinleri hızla mobilize etmek zorunda kalır. Mobilizasyon sonucunda kandaki NEFA, β-hidroksi butirat, triaçilgliserol düzeyi artarken, insülin, glikoz ve IGF-1 düzeyi azalır. Tüm bu metabolik değişimler sonucunda ovulasyon dinamiği olumsuz etkilenir ve pp anöstrus süresinin uzadığı ifade edilmektedir (Öcal 1999; Okur ve Polat 2019).

2.1.6. Biostimülasyon

Biyostimulatör etkinin koklama duyusu aracılığıyla LH dalgalarını artırma ve ovulasyon için LH dalgalanmasını uyarma şeklinde olduğu ifade edilmektedir. Ortamda boğanın veya östrüste bir ineğin bulunması, ovaryum aktivitesinin başlamasını hızlandırdığı ileri sürülmektedir. Bu olayda boğanın yaşının önemli olmadığı bildirilmektedir, 1 yaşındaki boğanın dahi etkili olduğu ifade edilmiştir.. (Mwaanga ve Janowski 2000; Rekwot ve ark. 2001; Gürbulak ve Bademkıran 2012)

2.1.7. Östrüs tespiti

Sütçü ineklerde pp 30-45 gün içerisinnde östrüslerin görülmesi gerekmektedir. Suböstrüs insidansının yüksek olmasında yetiştiricilerin östrüs tespiti ve işletme kayıtlarının yetersizliği, sürü büyüklüğü, siklus uzunluğunun değişken olması, kısa süren östrüs periyodu, östrüslerin gece olması, östrüs davranışlarındaki bireysel farklılıklar gibi faktörler neden olabilmektedir (Mwaanga ve Janowski 2000). Bu nedenle hatalı tespit ihtimalini en aza indirmek için; kayıtların düzenli tutulması, kontrollerin sıklığının arttırılması, uygun tespit aracı kullanılması (kuyruk boyası, pedometre gibi) önerilmektedir (Roche ve ark 2000; Sarıbay ve Erdem 2008).

2.1.8. Stres

İneklerde pp dönemde hastalık, korku, açlık, ağrı, sıcaklık ve soğuk gibi faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan stres sonucu ovaryum fonksiyonları olumsuz etkilenmektedir. Stres, kortikotropin salgılatıcı hormonun ve hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ön maddesi olan proopiomelanocortin (POMC) salınımını başlatır. POMC, ACTH'dan başka, hipofizden gonadotropin sekresyonunu etkileyen enkefalinler ve betaendorfin gibi opioidlerin salınımını arttırır. ACTH, kortizol salınımına yol açarak FSH ve LH salınımını baskılamaktadır (Mwaanga ve Janowski 2000; Lucy 2019). İlaveten yüksek sıcaklık stesine maruz kalan ineklerde de; genital kanala kan akışının azalması sonucu foliküllerin gelişimi gibi ovaryum fonksiyonları bozulabildiği belirtilmektedir (Jonsson ve ark 1997).

2.1.9. Güç doğum

Güç doğumlar, ovaryumlarda siklik faaliyetlerin gecikmesine yol açan bir faktördür. Güç doğum gerçekleşmesi sonucu anöstrüs periyodu uzayarak östrüs siklusunun başlaması ve pp ilk ovulasyon gecikmektedir. Güç doğumlarda stresten dolayı endojen opioidler salınmakta ve hipofizden LH salınımını baskılanmaktadır (Mwaanga ve Janowski 2000; Opsomer ve ark 2000; Civelek ve ark. 2008). Kamgarpour ve ark. (1999) yaptıkları bir çalışmada güç doğum yapmış ineklerde boş geçen günlerin sayısı 126, normal doğum yapan ineklerde ise ortalama 109 gün olduğunu belirtmektedirler.

2.1.10. Hastalıklar

Postpartum dönemde ortaya çıkan enfeksiyöz hastalıklar anormal folikülogenezis, kistik ovaryum veya uzamış anöstrus ile sonuçlanarak, ovaryumlarda siklik aktivitenin yeniden başlamasını geciktirebilmektedirler. Tüm bu sorunların hastalık sürecinde ortaya çıkan akut stres sonucu, go-

nadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımının düşmesine bağlı olarak LH pulsatil salınım frekansının azalması ve DF tarafından sentezlenen östradiol konsantrasyonunun azalmasıyla ortaya çıktığı ifade edilmektedir (Crowe 2008). Doğumdan sonra ilk iki haftada mastitis, laminitis, pneumonia gibi hastalıkların gözükmesi ovaryum aktivitesinin gecikmesine neden olur. Bu hayvanlarda risk 5.4 kat artmaktadır. (Opsomer ve ark. 2000). Postpartum ilk 28 gün içinde klinik mastitis görülen ineklerde, sağlıklı olanlarla kıyaslandığında östrüs belirtilerinin gözükme zamanının geciktiği belirtilmektedir (Huszenicza ve ark. 2005). Melendez ve ark. (2003) pp ilk 30 gün içerisinde ayak hastalığı gözüken ineklerde kistik ovaryum insidansının 2.63 kat daha fazla olduğunu bildirmektedirler

Uterusta yangısal değişiklikler bulunan ineklerde ise dominant folikül yeterli büyüklüğüne ulaşsa dahi ovule olamadığı veya ovule olduğu durumlarda korpus luteumun yapısından kaynaklı olarak progesteron hormonu seviyesinin gebeliğin devamı için yetersiz kalabildiği belirtilmektedir (Williams ve ark 2007). *Escherichia coli* kaynaklı uterus enfeksiyonlarında, bu bakteriden kaynaklanan endotoksin olan lipopolisakkaritin (LPS), ovaryumlardaki teka-granüloza hücreleri ve oositler üzerinde toksik etkili olduğu bildirilmektedir (Bollwein 2017). İlaveten LPS'nin, GnRH'ı ve LH'ı da baskıladığı ifade edilmektedir (Battaglia ve ark. 2000. Ketozisli hayvanlarda ise risk 11 kat artmaktadır (Opsomer ve ark. 2000). Hipokalsemide involusyonun gecikmesine, doğum-yeniden gebe kalma aralığının uzamasına neden olmaktadır (Kamgarpour ve ark. 1999).

2.1.11. Kuru dönemin süresi

Kuru dönem genel olarak, gebeliğin son iki ayında azalmış metabolik ve fiziksel aktiviteye izin veren inek için bir dinlenme süresi olarak belirtilmektedir (**Çetin ve Uçar 2018).** Kuru dönemin uzun olması hayvanın anabolik etki altında olmasına ve yağlanmasına neden olabileceğinden dolayı pp ovaryum aktivitesinin gecikmesinde önemli bir risk faktörüdür. Kuru dönemin 77 günden daha uzun olduğu durumlarda ovaryum aktivitesinin gecikme riskinin 2.9 kat arttığı bildirilmektedir (Opsomer ve ark. 2000). **Gümen ve ark. (2005)** kuru dönem süresi 56 gün ve 28 gün olan ineklerde yaptıkları çalışmalarında, doğumdan sonra yeniden gebe kalma süresinin kuru dönem süresi 28 gün olanlarda daha kısa olduğunu belirlemişlerdir.

Sonuç olarak sütçü ineklerde postpartum dönem, ideal fertilite parametrelerinin gerçekleştirilebilmesi açısından çok önemlidir.

3. Kaynaklar

1. Arthur GH, Noakes DE and Pearson H (1989) Veterinary Reproduction and Obstetrics (Theriogenology), 6th ed, Bailliere Tindall, London.
2. Barkema HW, Von Keyserlingk Mag, Kastelic JP, Lam T, Luby C, Roy JP, Kelton DF (2015) Invited review: Changes in the dairy industry affecting dairy cattle health and welfare. Journal of Dairy Science, 98(11): 7426-7445.
3. Battaglia DF, Krasa HB, Padmanabhan V, Viguie C, Karsch FJ (2000) Endocrine alteration that underlie endotoxin-induced disruption of the follicular phase in ewes. *Biology* of *Reproduction,* 62, 45-53.
4. Bollwein H (2017) Impact of metabolism and production diseases on reproductive function in dairy cows. Çiftlik Hayvanlarında Fertilite ve Meme Sağlığı. 12-15, 27-30 Nisan 2017, Girne-KKTC.
5. Civelek T, Celik HA, Avcı G, Cingi CC (2008) Effects of dystocia on plasma cortisol and cholesterol levels in Holstein heifers and their newborn calves. Bulletin-Veterinary Institute In Pulawy, 52, 649-654.
6. Crowe MA (2008) Resumption of ovarian cyclicity in post-partum beef and dairy cows. *Reproduction* in Domestic *Animals,* 43, 20-28.
7. Crowe MA, Hostens M, Opsomer G (2018) Reproductive management in dairy cows-the future. Irish Veterinary Journal, 71(1): 1.
8. Çetin H, Uçar EH (2018) Doğum Sonrası Problemler ve Mastitis. Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi, 58(3), 15-22.
9. Galon N, Zeron Y, Ezra E (2010) Factors affecting fertility of dairy cows in Israel. Journal of Reproduction and Development, 56 (5): 8-14.
10. Garcia M (1982) Reproductive functions during the postpartum period in the cow: A Review. Nordisk Veterinaer Medicine, 34, 264-265.
11. Gharagozloo F, Hovareshii P, Bolurchi M, Akhondzadeh A (1992) Administration of GnRH and PGF2α analogues to ımprove fertilitiy in postpartum cow. 12th International Congress on Animal Reproduction, Vol 3, August 23-27, The Hague-The Netherlands.
12. Graves RL, Hoagland TA, Wood CO (1989) Relationship of plasma β-carotene and vitamine A to luteal function in postpartum cattle. Journal of *Dairy Science*, 72, 1854-1858.
13. Grimard B, Freret S, Chevallier A, Pinto A, Ponsart C, Humblot P (2006) Genetic and environmental factors influencing first service conception rate and late embryonic/foetal mortality in low fertility dairy herds. Animal Reproduction Science, 91, 31–44.
14. Gürbulak K, Bademkıran S (2012) Puerperal Dönem Sorunları, Ed. Semacan A, Kaymaz M, Fındık M, Rişvanlı A, Köker A. Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve jinekoloji. Medipres Mat. Ve Yay. Malatya. s. 345-372.

15. Hartigan PJ (1992) *Reproductive physiology in cattle* In "Bovine Medicine, Disease and Husbandry of Cattle", Ed AH Andrews, 424-427, Blackwell Science, London.
16. Hayırlı A, Çolak A (2011) Peripartum enerji dengesi ve postpartum fertilite. VI. Ulusal Hayvan Besleme Kongresi, 29 Haziran-02 Temmuz, Samsun, s. 9-15.
17. Huszenicza GY, Molnar L, Solti L and Haraszti J (1987) Postpartal ovarian function in holstein and crossbred cows on large scale farms in Hungary. Journal of Veterinary Medicine Series A, 34, 249-263.
18. Huszenicza G, Janosi S, Kulcsar M, Korodi P, Reiczigel J, Katai L, Peters AR, De Rensis F (2005) Effects of clinical mastitis on ovarian function in post-partum dairy cows. Reproduction Domestic Animal, 40, 199–204.
19. Jainudeen, MR and Hafez, ESE (2000) Reproduction in farm animals. 7th Edn., Baltimore, Maryland, USA, Lippincott, Williams and Wilkins.
20. Jonsson NN, Mc Gowan MR, Mc Guigan K, Davison TM and Hussain AM (1997) Relationships among calving season, heat load, energy balance and postpartum ovulation of dairy cows in a subtropical environment. Animal Reproduction Science, 47, 315-326.
21. Kamgarpour R, Daniel RCW, Fenwick DC, Mcgugan K, Murpy G (1999) Postpartum subclinical hypocalcemia and effect on ovarian function and uterine involution in a dairy herd. The Veterinary Journal, 158, 59-67.
22. Leroy JLMR, Opsomer G, Van soom A, Goovaert IGF, Bols PEJ (2008) Reduced fertility in high yielding dairy cows: are the oocyte and embryo in danger? Part I: the importance of negative ebergy balance and altered corpus luteum function to the reduction of oocyte and embryo quality in high yielding dairy cows. Reproduction Domestic Animal, 43, 612-613.
23. Lucy MC (2019) Stress, strain, and pregnancy outcome in postpartum cows. Animal Reproduction, 16(3): 455-464.
24. Melendez P, Bartolome J, Archbald LF, Donovan A (2003) The association between lameness, ovarian cysts and fertility in lactating dairy cows. Theriogenology, 59, 927–937.
25. Moreira F, Risco C, Pires MFA, Ambrose JD, Drost M, DeLorenzo M and Thatcher WW (2000) Effect of body condition on reproductive efficiency of lactating dairy cows receiving a timed insemination. Theriogenology, 53, 1305-1319.
26. Mwaanga ES and Janowski T (2000) Anoestrus dairy cows: Causes, prevalance and clinical forms: A Review. Reproduction Domestic Animal, 35, 193-200.
27. Nation DP, Burke CR, Rhades FM and Macmillan KL (1999) The ınter-

ovarian distribution of dominant follicles is ınfluenced by the location of the corpus luteum of pregnancy. *Animal Reproduction Science*, 56, 169-176.
28. Noakes DE (1997) The postpartum period (Puerperium) In "Fertility and Obstetrics in Cattle", Ed Sutton JB, Blackweel Science, London. P. 46-50
29. Okur DT, Polat B (2019) İneklerde Anöstrus: Nedenleri ve Sınıflandırılması. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 14(3): 354-361.
30. Opsomer G, Corny M and De Kruif A (1992) A Study of the factors ınfluencing ovarian activity after calving. 12 th International Congress on Animal Reproduction August 23-27, Vol 2, 90-92, The Hague-Netdherlans.
31. Opsomer G, Gröhn YT, Hertl J, Deluyker H and De Kraif A (2000) Risk factor for postpartum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: A field study. Theriogenology, 53, 841-857.
32. Orihuela A, Galina CS (2019) Effects of Separation of Cows and Calves on Reproductive Performance and Animal Welfare in Tropical Beef Cattle. Animals, 9(5): 223.
33. Öcal H (1999) Puerperal dönem ve sorunları. In "Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite" Ed Erol Alaçam, Medisan, Ankara. S. 213-230.
34. Peters AR and Ball PJH (1994) The postpartum period In "Reproduction in Cattle" 2nd Ed , Blackwell Science, London. P. 145-460.
35. Prandi A, Messina M, Tondolo A and Motta M (1999) Correlation between reproductive efficiency, as determined by new mathematical indexes, and the body condition score in dairy cows. Theriogenology, 52 , 1251-1265.
36. Rekwot PI, Ogwu D, Oycdipe EO and Sekoni VO (2001) The role of feromones and biostimulation in animal reproduction, *Animal Reproduction Science*, 65: 157-170.
37. Roberts SJ (1986) Veterinary Obstetrics and Genital Disease (Theriogenology), Published by the author, 3rd ed, Woodstock Vt.
38. Roche JF, Mackey D and Diskin MD (2000) Reproductive management of postpartum cows. *Animal Reproduction Science*, 60-61, 703-712.
39. Rostami B, Niasari-Naslaji A, Vojgani M, Nikjou D, Amanlou H, Gerami A (2011) Effect of eCG on early resuption of ovarian activity in postpartum dairy cows. *Animal Reproduction Science,* 128, 100-106
40. Sakaguchi M (2011) Pratical aspects of the fertility of dairy cattle. *Journal* of *Reproduction* and *Development*, 57, 17-33.
41. Sarıbay MK, Erdem H (2008) İneklerde gözlem yöntemi ile östrüs tespiti. Veteteriner Hekimler Derneği Dergisi, 79(3):43-50.
42. Walsh RB, Kelton DF, Duffield TF, Leslie KE, Walton JS, LeBlanc

SJ (2007) Prevalence and risk factors for postpartum anovulatory condition in dairy cows. Journal of Dairy Science, 90, 311-324.

43. Walsh SW, Williams EJ, Evans ACO (2011) "A review of the causes of poor fertility in high milk producing dairy cows." Animal Reproduction Science, 123,3-4: 127-138.
44. Williams GL, Gazal OS, Guzman Vega GA and Stanko RL (1996) Mechanism regulating suckling-mediated anovulation in the cow. *Animal Reproduction Science*, 42: 289-297.

Bölüm 27

ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE FİZİK TEDAVİ UYGULAMALARI

Onur ATALI[1], Onur GÖNÜL[2], Faysal UĞURLU [3]

1 Arş. Gör. Dr. , Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, atalionur@gmail.com

2 Doç. Dr. , Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı,

3 Doç. Dr. , Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı,

Giriş

Fizik tedavi kas iskelet ağrısının giderilmesi, normal fonksiyonların restorasyonu, doku rejenerasyonu ve onarımını sağlamada etkili bir tedavi yöntemidir. Diş hekimliğinde özellikle oral ve maksillofasiyal cerrahide çok yaygın olarak kullanılan metodlardır. Cerrahların rutin olarak uyguladıkları ortognatik cerrahi, dental implant uygulaması, kemik greftlemeleri, gömük diş çekim ameliyatlarından sonra soğuk kompres yapılması bu tedavi şekillerine örnek olabileceği gibi; temporomandibular eklem (TME) bölgesinde diş sıkma sonrası oluşan kas spazmlarını çözmede kullanılan sıcak kompres uygulamaları da bunlara dahildir. Bu bölümde oral ve maksillofasiyal cerrahide hasta şikayetlerine göre uygulanabilecek fizik tedavi yöntemleri anlatılıp sıcak ve soğuk uygulamalara ağırlık verilecektir.

Çene-Yüz Bölgesinde Genel Olarak ve Temporomandibular Bozukluklarda Kullanılan Fizik Tedavi Yöntemleri

Çene-yüz bölgesinde fizik tedavi yöntemi olarak en çok transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), yüzeyel ve derin ısıtıcılar, soğuk uygulama, sıcak uygulama , masaj, biofeedback, iyontoforez, fonoforez, tetik nokta enjeksiyonu, düşük seyiyeli lazer terapisi, akupunktur, terapötik egzersizler, postür eğitimi ve mobilizasyon kullanılır.

TENS özellikle MPD (myofacial pain dysfunction) sendromunda etkilidir. Elektroterapi ajanları kas ve eklemlerde termal, histokimyasal ve fizyolojik değişikliklere neden olurlar. İnsan organizmasında hücrelerin istirahat halindeyken -60mVolt değerinde aksiyon potansiyeli bulunmaktadır. Hüce içinde potasyum ve ekstraselüler bölgede ise sodyum bulunmaktadır. Elektriksel uyarı olduğunda sodyum hücre içine girmekte ve +35mVolt'luk değere çıkmaktadır. Sonrasında ise sodyum-potasyum pompası olup yeniden istirahat pozisyonu değerine dönmektedir. Aksiyon potansiyelini başlatabilmek için olan uyarının şiddeti çok önemlidir. Eşik değerini geçemeyen uyarılar aksiyon potansiyelini başlatamaz. Kalın ve miyelinli sinir liflerinde aksiyon potansiyeli daha hızlı başlamaktadır. Sinir dokuyu uyarmak kolay iken kas lifini uyarmak daha zor olmaktadır. Bunun için uzun süreli uyarı gerekebilir (Melo Mde et al., 2015) (Mizusaki Imoto et al., 2013) (Aiyejusunle, Kola-Korolo, & Ajiboye, 2007).

Tıbbi lazer iyonize olmayan elektromanyetik ışıktır. Cerrahi lazerler yüzeyel dokulara etki ederek insizyonu sağlayan, kanamayı durdurabilen cihazlardır. Temporomandibular bozukluklarda (TMB) düşük yoğunlukta lazer tedavisi (DYLT) kullanılmaktadır. DYLT'nin fiziksel tıp ve diş hekimliğinde birçok alanda endikasyonu bulunmaktadır. Yumuşak doku

zedelenmelerinin tedavisi, iyileşmeyen yaralarda iyileşme hızlandırıcı olarak kullanılmakla birlikte, ağrı ve inflamasyonu gidermede de yardımcı olmaktadır. DYLT insan dokusunda farklı derinliklerde absorbe olmaktadır. Fizyolojik etkisi cerrahi lazerlere göre daha derin dokularda olmaktadır. Analjezik ve antienflamatuvar etkileri olduğu düşünülmektedir (Alves et al., 2013; Gur et al., 2003; Kingsley, Demchak, & Mathis, 2014).

Yine TMB'de kas sorunundan dolayı trismus varlığında çeneyi açma egzersizleri yani mobilizasyon ve/veya kas masajı yapılabilir (Milam, 2005). Diş sıkan bireylerde en çok masseter ve temporal kaslar etkilendiğinden dolayı bu kasların olduğu bölgelere yapılacak masaj hastaları rahatlatacaktır. TMB'de mandibulaya aktif, pasif veya izometrik egzersizler yaptırılır. Egzersizler bir grup kas kasıldığında zıt grup kasların deaktive olup gevşemesi (resiprokal inhibisyon) esasına dayanmaktadır. Ağzı açan elevatör kaslar kasıldığında, ağzı kapatan kaslarda (masseter, temporal, medial ve lateral pterigoid kaslar) inaktivasyon ve gevşeme olmaktadır. Aktif germe egzersizleri yapılırken hastanın kendi kas hareketleri kullanılır. İzometrik egzersizlerde, hareket olmaksızın kaslarda kasılma oluşturulmaya çalışılır. Pasif germe egzersizi yapılırken de baş ve işaret parmakları yardımıyla alt ve üst çene açılmaya çalışılır. Pasif germe egzersizleri fibröz ankiloz ve kronik kas kontraktürlerinde önerilmekle beraber primer disk patolojisinden şüpheleniliyorsa önerilmez çünkü retrodiskal dokularda yırtılmaya neden olabilir (Laskin, 2007). Eğer ağrının primer kaynağı kas ağrısı ise fizik tedavi oldukça etkili olur. Eğer intrakapsüler bir eklem patolojisi varsa egzersiz programı sırasında hasta yakından takip edilmeli ve eğer ağrı şiddeti artarsa egzersiz uygulamasına derhal son verilmelidir. Bunun yanında fizik tedavide önemli yeri olan traksiyon yöntemi de TMB'de kullanılabilir. Traksiyonda ana hedef eklem boşluğunu açmak ve bir sure bekleyerek retrodiskal dokuların rahatlamasını sağlayarak hastanın ağrı şikayetlerini azaltmaktır. Eklem hipomobilitesinde kullanılabilir (Pingot, Pingot, Labecka, & Woldanska-Okonska, 2014; Saunders, 1981).

Ağrıyı gidermek için çok eski çağlardan beri kullanılan akupunktur yönteminde ise kulak ve el bölgesine özel iğnelerle girilerek ağrıyı azaltma amaçlanmaktadır (Dorsher & McIntosh, 2011).

Fizik tedavide sıklıkla kullanılan metotlardan birisi de biofeedback yöntemidir. Belirli fizyolojik fonksiyona ait veriler görsel, işitsel veya herhangi uyarıcı sinyal ile aktarıldığında vücuttan buna tepki olarak çıkan yanıtların, bir sure sonra kişinin bilgilenmesi sonucu giderek denetlenebilmeye başlaması olarak bilinir. Vücudumuzda fizyolojik olayların çoğu birbirini takip eden zincirleme reaksiyonlar biçimindedir. Kan basıncı düşünce bununla ilgili hassas reseptörler uyarılmaktadır. Kan şekeri yükseldiğinde ise vücuttan insülin salınmaktadır. Böylelikle sağlıklı bireyle-

rde vücut dengesi kurulmaktadır. Bu dengeyi sağlayamayan hastalar fizik tedavide kullanılmak üzere özel cihazlar geliştirilmiştir. Elektromyogram (EMG) biofeedback cihazı ihtiyaç olan bölgeye elektrotlar yardımıyla uygulanarak verileri kaydetmektedir. Seans sayısı şikayete göre ve arzulanan hedefe göre değiştirilebilir. Aşırı derecede diş sıkan bireylere gece uyku esnasında uygulanabilir. Uykuda bilinçsiz yapılan çene hareketlerini ortadan kaldırmayı amaçlar. Ayrıca distoni, diskinezi, kronik ağrılar, baş ağrıları ve migrenöz nevraljilerde uygulanabilir (Giggins, Persson, & Caulfield, 2013) (Ng, Zhang, & Li, 2008).

Bir başka fizik tedavi yöntemi olan iyontoforez ise genellikle aşırı terlemede tedavi amaçlı kullanılır. İyontoforez terimi iyon anlamına gelen ‘’ionto’’ ve transfer anlamına gelen ‘’phoresis’’ kelimelerinden oluşmaktadır. Galvanik akımın özel bir uygulaması olan bu yöntemde, iyonize olabilen kimyasal maddelerin ya da ilaçların hasta organın üzerinde sağlam deriden iyon göçünden yararlanılarak vücuda sokulması amaçlanır. Aşırı terleme haricinde eklem bölgelerinde osteoartrit olgularında da endikasyonu bulunmaktadır. Tedavi protokolü non-steroid antienflamatuvar ilaç olan ketoprofen jelin hastalıklı olan eklem bölgesine sürülmesi ve özel cihazlar yardımıyla doku içine gönderilmesi esasına dayanır (Kim, Green, Rao, & Guy, 1993). Fonoforez ise topikal olarak uygulanan ilaçların ciltten geçişini kolaylaştırmak için ultrasonun kullanılmasıdır (Baskurt, Ozcan, & Algun, 2003).

Oral ve maksillofasiyal cerrahide her türlü minor yada majör işlemden sonra postoperatif dönemde soğuk kompres uygulaması genellikle önerilmektedir. Kronikleşmiş inflamasyonlarda ise sıcak kompres tedavisi daha faydalı olmaktadır. Termal ajanlar kas ağrısını azaltmak için uzun dönemden beri kullanılmaktadır. Hem sıcak hem soğuk uygulama bu konuda etkilidir. Soğuk uygulama ısıya duyarlı sinir fibrillerini (Geniş A-delta) stimüle eder, bunlarında küçük C fibrillerinden ağrı iletisini azalttığı saptanmıştır. Sıcak uygulamada, ıslak sıcak uygulama tavsiye edilir. Sıcak hipertonik kaslarda gevşemeye neden olur. Sıcak uygulama 20 dakikadan daha fazla olmamalıdır.

Sıcak Tedavisi

Isı, tedavi amaçlı çok eski dönemlerden beri kullanılan bir enerji çeşididir. Isınan bir hücrenin içindeki moleküllerde titreşim artmaktadır. Dokunun ısıtılmasındaki ana amaç kas spazmını ve ağrıyı azaltmak olarak düşünülebilir. Sıcak uygulamalarının kas spazmını çözme etkisinin yanında dokuların viskoelastik özelliklerini arttırma özelliği de vardır (Furlan, Giovanardi, Britto, & Oliveira e Britto, 2015). Fakat dokular ısı etkisi ortadan kalktığında eski hallerine geri dönmektedir. Sıcak tedavi uygulamaları ile eş zamanlı olarak egzersiz de yapılırsa kalıcı etkiyi sağlamak için

çok yardımcı olmaktadır. Sıcak tedavisi yüzeyel ve derin olarak iki farklı şekilde yapılmaktadır. İnsanlarda ortalama vücut ısısı 36-37 derecedir ve bu değer nötral ısı olarak bilinir. Tedavi edici olan sıcaklık değeri 40-45 derece arasıdır. 45-50 derece düzeyinden daha fazla sıcaklık olduğunda termal olarak oluşturulan protein yapısındaki bozulmalar geri dönüşümlü olmamakta ve özellikle kollajen içeren dokular ve kartilajda doku yanıkları ile hasarlara neden olabilmektedir (Al-Mandeel & Watson, 2010). Sıcaklığın dereceleri şu şekilde bilinmektedir:

- 0-13 derece: çok soğuk
- 13-18 derece: soğuk
- 18-27 derece: serin
- 27-33 derece: nötral
- 33-37 derece: ılık
- 37-40 derece: sıcak
- 40 ve üzeri: çok sıcak

Sıcak tedavisinin insan sağlığı için birçok faydası vardır. Analjezi, hiperemi, lokal ve sistemik hipertermi ile kas tonusunda azalma yapmaktadır. Gama liflerinin aktivitesini, kas liflerinin uyarılabilirliğini ve istirahat hali kas tonusunu azaltmaktadır. Bu refleks gevşeme ve direkt etki ile olmaktadır. Golgi tendon organlarının uyarılması ile spazmı azaltıcı etkisi vardır (Igwea, Tabansi-Ochuogu, & Abaraogu, 2016).

Isı enerjisi dört farklı şekilde oluşmaktadır:

- Kondüksiyon (iletkenlik)
- Konveksiyon (sıcak kitlelerin yer değiştirmesi)
- Radyasyon (ışınlama)
- Konversiyon (enerji değişimi)

Kondüksiyon, konveksiyon ve radyasyonda etki yüzeysel iken konversiyondaki etki derin dokulara olmaktadır. Kondüksiyon yöntemi sıcak paketler, parafin ve fluidoterapi ile, konveksiyon yöntemi hidroterapi ve nemli hava ile, radyasyon yöntemi infraruj ve mikro dalgalar ile ve konversiyon yöntemi ise kısa dalga ve ultrason ile yapılabilmektedir.

Sıcak tedavi esnasında dokulara uygulanan ısıdaki her 10 derecelik artış hücleredin kimyasal aktiviteleri ve metabolik hızlarında 2-3 kat kadar artmaya sebep olmaktadır.

Sıcağın damarlara olan en önemli etkisi vazodilatasyondur. Damar yapısında meydana gelen genişlemede histamine benzeri maddeler etkili ol-

makta, kan akımı ve hidrostatik basınç artarak ödem oluşmakta ve dolaşım artmaktadır (Freiwald, Hoppe, Beermann, Krajewski, & Baumgart, 2018).

Sıcağın ağrıyı azaltmaya etki etme biçimi primer ve sekonder olmak üzere iki farklı şekildedir. Primer etkide hem serbest sinir uçlarına hem de ağrıyı ileten sinir liflerine direkt etkisi sonucu ağrı eşiği yükselmektedir. Endorfin salgısını arttırarak etki oluşur. Sekonder etkide ise kas spazmını çözerek etki oluşmaktadır. Sıcak etkisi ile inflamatuvar maddelerin, ödemin, eksudaların çözülmesi ve uzaklaşması için ortam oluşmuş olur.

Sıcağın kaslardaki spazm üzerine de tedavi edici etkisi olmaktadır. Kas spazmını çözer, istirahat halindeki kas tonusunu azaltır, gama lif ve kas iğcik aktivitesi azalır (Carvalho et al., 2019).

Sıcak Tedavisinin Endikasyonları:

- Ağrı
- Kas spazmı
- Metabolizma arttırılması
- Bursit, tendinit,fibrozit
- Fibromyalji
- Myalji
- Bel ve boyun ağrıları (Freiwald et al., 2018)

Sıcak Tedavisinin Kontraendikasyonları:

- Akut inflamasyon,travma,hemoraji
- Duyu bozuklukları
- Kanama bozuklukları
- Ödem, iskemi
- Hamilelerde fetus üzerine
- Atrofik deri
- Maligniteler

Yüzeyel olan sıcaklık ajanları hotpack paketleri, parafin, infraruj, fluidoterapi, whirpool ve kontrast banyodur.

Hotpack paketler: Deriye uygulama ısısı 71-79 derece arasıdır. Kesinlikle sıcaklık 44 dereceyi geçmemelidir. Uygulama süresi 20-30 dakikadır. Bu paketlerle deriyi 42 derece ve kas içini de 38 dereceye kadar ısıtmak mümkündür (Kain, Martorello, Swanson, & Sego, 2011).

Parafin: Yumuşak doku tabakasının ince olduğu küçük eklemlerde belirgin ısı artışı sağlar. Küçük eklemlerin viskoelastik özelliklerinde değişiklik olur ve böylelikle el ve ayaklarda katılığı azaltır. Batırma ve daldırma şekillerinde uygulaması yapılabilir. Uygulanması istenilen uzuvlar 15-20 dakika parafinde bekletildikten sonra kuru havluya sarılarak beklenir.

İnfraruj: İçeriğinde ısıtıcı lambalar olan aygıtlar ile uygulanmak istenilen Alana ışınlar dik gelecek şekilde uygulanır. Isıtıcı lambalar 250 watt'lık ampüllerdir ve hastanın 40-50 cm uzağına konularak çalışılır. Subakut durumlarda hafif dozda 10-15 dk yeterli olabilecek iken kronikleşmiş durumlarda 15-30 dk uygulama gerekmektedir. Genellikle günde bir defa uygulama yeterli olmaktadır.

İnfraruj lambaları metabolizma artışı, vazodilatasyon, kan akımının artması, kaslarda gevşeme ve bağ doku esnekliğini arttırmaya fayda sağlamaktadır.

İnfraruj lambaları eklem dışı romatizmal hastalıklar, burkulma ve zorlanma gibi posttravmatik olgular, nevralji, kas spazmı, artrit ve artralji sorunlarında endikedir. Kanamaya yatkınlık, dolaşım bozukluğu, duyu sorunları, ışınlara hassasiyet varlığı ve malignite sorunlarında ise kontraendikedir.

Fluidoterapi: Kan akımında yetersizlik, ağrılı durumlar, artrit, yara iyileştirmek , ödem azaltmada etkilidir (Kumar et al., 2015).

Whirpool: Sıcaklık olarak 36-48 derece aralığındadır ve 20 dk uygulama süresi vardır. Spor yaralanmalarından sonra ortopedik rehabilitasyon amacıyla tercih edilir. Kas- iskelet sistemi hastalıklarında ve rehabilitasyonun her döneminde güvenle tercih edilebilir (Szekeres, MacDermid, Grewal, & Birmingham, 2018).

Kontrast banyo: Bu yöntemde ise farklı sıcaklıklarda zıt banyolar kullanılmaktadır. Zıt banyoda ekstremiteler vazodilatasyon sağlama amaçlı 40-43 derece aralığında 10 dakika boyunca ısıtılmaktadır. Sonra 15-20 derece aralığında vazokonstrüksiyon amaçlı 1 dk boyunca soğutulur. En son da ekstremitelere 4 dk yine sıcak uygulaması yapılıp bu tedavi prokolünü ortalama 7 tekrar ve toplam süre 30 dk olacak şekilde yapılmaktadır. Kas spazmı, ağrılı durumlar ve ödem çözücü olarak tercih edilmektedir (Laufer & Dar, 2012).

Derin olan sıcaklık ajanları ise *kısa dalga diatermi*, *mikro dalga diatermi (radar)* ve *ultrason*dur. Kısa dalga ve mikro dalga diatermiler yüksek frekanslı alternative akımlardır ve elektromanyetik alan aracılığıyla derin dokularda ısınma etkisi yaparlar. Ultrason ise yüksek frekanslı elektrik akımlarında elde edilen yüksek frekanslı ses dalgalarıdır. Mekanik ener-

jinin ısı enerjisine dönüşümü yoluyla derin dokularda ısınmaya neden olmaktadır (Nyborg, 2000, 2001) (Laufer & Dar, 2014; Laufer, Zilberman, Porat, & Nahir, 2005).

Soğuk Tedavisi

Soğuk tedavisi yada diğer adıyla kriyoterapinin amacı hipotermiyi indüklemek, ağrıyı azaltmak, kanamayı durdurmak, inflamasyonu durdurmak ve ödemi azaltmaktır. Kondüksiyon ve buharlaşma şeklinde iki farklı şekilde uygulaması yapılmaktadır. Kondüksiyon yönteminde buz veya soğuk paket şeklinde uygulama yapılır. Direkt soğuk ile cilt temas etmektedir. Buharlaşmada ise soğutucu spreyler cilde sıkılarak uygulama yapılmaktadır (Park, Kwon, Weon, Choung, & Kim, 2014).

Soğuğun organizmaya etkisi doku metabolizmasında yavaşlama, enerji ihtiyacında azalma, enzim aktivitelerinde azalma, viskoelastisitede azalma, kas gevşemesi, antiinflamatuvar etki, ödem ve kanamada azalma, vazokonstrüksiyon ile dolaşımda yavaşlama ve ağrıyı azaltma şeklinde olmaktadır. Dokularda her 10 derecelik azalma sonrasında kimyasal olaylar ½ oranında düşer (Park et al., 2014).

Vazokonstrüksiyon ile ilgili bölgedeki metabolic ihtiyaçlar azalır. ısı düştüğünde enerji ihtiyacı azalır, oksijene olan ihtiyaç azalarak hücrelerin hipoksiye olan direnci artar. Viskoelastisite azalır. Dokularda kollajen sertliği artarken dokuların esnekliği ve yumuşaklığı azalır. Fagositoz azalarak antiinflamatuvar etki meydana gelir. Gama sinir lifleri üzerinden kas gevşetici etki sağlar. Kas spazmını ve tonusunu azaltır. Ödemi azaltır ve lökositler damar yatağını daha zor terkeder. Arteriollerdeki reseptörler aracılığıyla kanamayı azaltır (Guillot et al., 2014).

Soğuğun ağrı üzerine primer ve sekonder olmak üzere iki tür etkisi vardır. Primer etkisi endorphin salınımı ile ağrı eşiğini yükseltme şeklinde olmaktadır. Sekonder etki ise ödem azalması, inflamatuvar reaksiyonların bastırılması, kas spazmı azalması ile sağlanmaktadır.

Soğuk uygulama yöntemleri olarak soğuk torbalar, kimyasal buz torbası, buz masajı, soğuk suya daldırma ve soğuk havlu bilinir (Swenson, Sward, & Karlsson, 1996).

Soğuk torbalar: Buz parçaları soğuk su ile ıslatılmış havlu içinde uygulanmaktadır. Tuzlu sudan elde edilen buz parçaları daha zor donmasına rağmen daha geç erimekte ve daha etkin olmaktadır.

Kimyasal buz torbası: Su emdirilmiş silika jelleri plastik veya sızdırmaz özel torbalara koyularak kullanılır. 0 dereceye kadar soğutulup 10-20 dakika süresince uygulanır.

Buz masajı: Buz parçaları havlu ile tedavi edilecek dokuların üzerine sürülür. 7-10 dakika boyunca uygulanır (Tuakli-Wosornu et al., 2018).

Soğuk suya daldırma: Tedavi edilecek bölge direkt olarak soğuk buzlu suya batırılarak uygulanır (Minoves Font, 2020).

Soğuk havlu: Soğuk suya tuz atıp karışıma havlu batırıp ıslatarak yapılan uygulamadır.

Soğuk Tedavisinin Endikasyonları:

- Ağrı
- Kas spazmı
- Akut kas-iskelet travmaları (ödem)
- Spastisite
- Postoperatif ağrı ve şişlikler için
- Akut tendinit, artrit
- Lokal ve sistemik metabolizmanın azaltılması (Bouzigon, Grappe, Ravier, & Dugue, 2016)

Soğuk Tedavisinin Kontraendikasyonları:

- Soğuğa intolerans varlığında
- Soğuk alerjisi
- Duyu bozuklukları
- İskemi
- Raynould fenomeni (Devgire, Martin, McKenzie, Sandler, & Hughes, 2020)

Fizik tedavinin olmazsa olmazlarından sıcak ve soğuk uygulamalarının tedavi edici ve tedavilere yardımcı edici etkileri çok büyüktür. Klinisyenlerin hastalarını tedavi ederken sıcak mı yoksa soğuk tedavi uygulaması mı önereceği konusu önemlidir. Soğuk uygulaması genellikle inflamasyonun akut devresinde tercih edilir. Sıcak uygulama ise kronik devrede endikedir (Malanga, Yan, & Stark, 2015). Eğer artrit yada akut yaralanmaların akut döneminde sıcak uygulama tavsiye edilirse ağrı, ödem ve kanamayı arttırma riski çok yüksektir. Bundan dolayı artritte ve postoperatif dönemde, travmalardan sonra soğuk tedavisi tercih edilir.

Referanslar:

Aiyejusunle, C. B., Kola-Korolo, T. A., & Ajiboye, O. A. (2007). Comparison of the effects of tens and sodium salicylate iontophoresis in the management of osteoarthritis of the knee. [Comparative Study Controlled Clinical Trial]. *Nig Q J Hosp Med, 17*(1), 30-34. doi: 10.4314/nqjhm.v17i1.12539

Al-Mandeel, M. M., & Watson, T. (2010). The thermal and nonthermal effects of high and low doses of pulsed short wave therapy (PSWT). [Controlled Clinical Trial]. *Physiother Res Int, 15*(4), 199-211. doi: 10.1002/pri.460

Alves, A. C., de Carvalho, P. T., Parente, M., Xavier, M., Frigo, L., Aimbire, F., . . . Albertini, R. (2013). Low-level laser therapy in different stages of rheumatoid arthritis: a histological study. *Lasers Med Sci, 28*(2), 529-536. doi: 10.1007/s10103-012-1102-7

Baskurt, F., Ozcan, A., & Algun, C. (2003). Comparison of effects of phonophoresis and iontophoresis of naproxen in the treatment of lateral epicondylitis. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. *Clin Rehabil, 17*(1), 96-100. doi: 10.1191/0269215503cr588oa

Bouzigon, R., Grappe, F., Ravier, G., & Dugue, B. (2016). Whole- and partial-body cryostimulation/cryotherapy: Current technologies and practical applications. [Review]. *J Therm Biol, 61*, 67-81. doi: 10.1016/j.jtherbio.2016.08.009

Carvalho, G. F., Schwarz, A., Szikszay, T. M., Adamczyk, W. M., Bevilaqua-Grossi, D., & Luedtke, K. (2019). Physical therapy and migraine: musculoskeletal and balance dysfunctions and their relevance for clinical practice. [Review]. *Braz J Phys Ther*. doi: 10.1016/j.bjpt.2019.11.001

Devgire, V., Martin, A. F., McKenzie, L., Sandler, R. D., & Hughes, M. (2020). A systematic review of internet-based information for individuals with Raynaud's phenomenon and patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. doi: 10.1007/s10067-020-05023-5

Dorsher, P. T., & McIntosh, P. M. (2011). Acupuncture's Effects in Treating the Sequelae of Acute and Chronic Spinal Cord Injuries: A Review of Allopathic and Traditional Chinese Medicine Literature. *Evid Based Complement Alternat Med, 2011*, 428108. doi: 10.1093/ecam/nep010

Freiwald, J., Hoppe, M. W., Beermann, W., Krajewski, J., & Baumgart, C. (2018). Effects of supplemental heat therapy in multimodal treated chronic low back pain patients on strength and flexibility. [Multicenter Study Observational Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Clin Biomech (Bristol, Avon), 57*, 107-113. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2018.06.008

Furlan, R. M., Giovanardi, R. S., Britto, A. T., & Oliveira e Britto, D. B.

(2015). The use of superficial heat for treatment of temporomandibular disorders: an integrative review. [Review]. *Codas, 27*(2), 207-212. doi: 10.1590/2317-1782/20152014148

Giggins, O. M., Persson, U. M., & Caulfield, B. (2013). Biofeedback in rehabilitation. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review Systematic Review]. *J Neuroeng Rehabil, 10*, 60. doi: 10.1186/1743-0003-10-60

Guillot, X., Tordi, N., Mourot, L., Demougeot, C., Dugue, B., Prati, C., & Wendling, D. (2014). Cryotherapy in inflammatory rheumatic diseases: a systematic review. [Review Systematic Review]. *Expert Rev Clin Immunol, 10*(2), 281-294. doi: 10.1586/1744666X.2014.870036

Gur, A., Cosut, A., Sarac, A. J., Cevik, R., Nas, K., & Uyar, A. (2003). Efficacy of different therapy regimes of low-power laser in painful osteoarthritis of the knee: a double-blind and randomized-controlled trial. [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial]. *Lasers Surg Med, 33*(5), 330-338. doi: 10.1002/lsm.10236

Igwea, S. E., Tabansi-Ochuogu, C. S., & Abaraogu, U. O. (2016). TENS and heat therapy for pain relief and quality of life improvement in individuals with primary dysmenorrhea: A systematic review. [Review Systematic Review]. *Complement Ther Clin Pract, 24*, 86-91. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.05.001

Kain, J., Martorello, L., Swanson, E., & Sego, S. (2011). Comparison of an indirect tri-planar myofascial release (MFR) technique and a hot pack for increasing range of motion. [Comparative Study Randomized Controlled Trial]. *J Bodyw Mov Ther, 15*(1), 63-67. doi: 10.1016/j.jbmt.2009.12.002

Kim, A., Green, P. G., Rao, G., & Guy, R. H. (1993). Convective solvent flow across the skin during iontophoresis. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Pharm Res, 10*(9), 1315-1320. doi: 10.1023/a:1018969713547

Kingsley, J. D., Demchak, T., & Mathis, R. (2014). Low-level laser therapy as a treatment for chronic pain. *Front Physiol, 5*, 306. doi: 10.3389/fphys.2014.00306

Kumar, P., McDonald, G. K., Chitkara, R., Steinman, A. M., Gardiner, P. F., & Giesbrecht, G. G. (2015). Comparison of Distal Limb Warming With Fluidotherapy and Warm Water Immersion for Mild Hypothermia Rewarming. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Wilderness Environ Med, 26*(3), 406-411. doi: 10.1016/j.wem.2015.02.005

Laskin, D. M. (2007). Temporomandibular disorders: the past, present, and future. [Review]. *Odontology, 95*(1), 10-15. doi: 10.1007/s10266-007-0067-7

Laufer, Y., & Dar, G. (2012). Effectiveness of thermal and athermal short-wave diathermy for the management of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. [Meta-Analysis Review

Systematic Review]. *Osteoarthritis Cartilage, 20*(9), 957-966. doi: 10.1016/j.joca.2012.05.005

Laufer, Y., & Dar, G. (2014). Response to Letter to the Editor: comment on Laufer et al. entitled "Effectiveness of thermal and athermal short-wave diathermy for the management of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis". [Letter Comment]. *Osteoarthritis Cartilage, 22*(4), 607-608. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.007

Laufer, Y., Zilberman, R., Porat, R., & Nahir, A. M. (2005). Effect of pulsed short-wave diathermy on pain and function of subjects with osteoarthritis of the knee: a placebo-controlled double-blind clinical trial. [Clinical Trial Controlled Clinical Trial]. *Clin Rehabil, 19*(3), 255-263. doi: 10.1191/0269215505cr864oa

Malanga, G. A., Yan, N., & Stark, J. (2015). Mechanisms and efficacy of heat and cold therapies for musculoskeletal injury. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Postgrad Med, 127*(1), 57-65. doi: 10.1080/00325481.2015.992719

Melo Mde, O., Pompeo, K. D., Brodt, G. A., Baroni, B. M., da Silva Junior, D. P., & Vaz, M. A. (2015). Effects of neuromuscular electrical stimulation and low-level laser therapy on the muscle architecture and functional capacity in elderly patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Clin Rehabil, 29*(6), 570-580. doi: 10.1177/0269215514552082

Milam, S. B. (2005). Pathogenesis of degenerative temporomandibular joint arthritides. [Review]. *Odontology, 93*(1), 7-15. doi: 10.1007/s10266-005-0056-7

Minoves Font, M. (2020). Clinical applications of nuclear medicine in the diagnosis and assessment of musculoskeletal sports injuries. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 39*(2), 112-134. doi: 10.1016/j.remn.2019.09.008

Mizusaki Imoto, A., Peccin, S., Gomes da Silva, K. N., de Paiva Teixeira, L. E., Abrahao, M. I., & Fernandes Moca Trevisani, V. (2013). Effects of neuromuscular electrical stimulation combined with exercises versus an exercise program on the pain and the function in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biomed Res Int, 2013*, 272018. doi: 10.1155/2013/272018

Ng, G. Y., Zhang, A. Q., & Li, C. K. (2008). Biofeedback exercise improved the EMG activity ratio of the medial and lateral vasti muscles in subjects with patellofemoral pain syndrome. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Electromyogr Kinesiol, 18*(1), 128-133. doi: 10.1016/j.jelekin.2006.08.010

Nyborg, W. L. (2000). Biological effects of ultrasound: development of

safety guidelines. Part I: personal histories. [Autobiography Biography Historical Article Portrait]. *Ultrasound Med Biol, 26*(6), 911-964. doi: 10.1016/s0301-5629(00)00243-x

Nyborg, W. L. (2001). Biological effects of ultrasound: development of safety guidelines. Part II: general review. [Historical Article Portrait]. *Ultrasound Med Biol, 27*(3), 301-333. doi: 10.1016/s0301-5629(00)00333-1

Park, K. N., Kwon, O. Y., Weon, J. H., Choung, S. D., & Kim, S. H. (2014). Comparison of the effects of local cryotherapy and passive cross-body stretch on extensibility in subjects with posterior shoulder tightness. *J Sports Sci Med, 13*(1), 84-90.

Pingot, J., Pingot, M., Labecka, M., & Woldanska-Okonska, M. (2014). [The use of Saunders lumbar traction in physiotherapy of patients with chronic lower back pain]. [Comparative Study]. *Pol Merkur Lekarski, 36*(215), 330-335.

Saunders, H. D. (1981). Unilateral lumbar traction. *Phys Ther, 61*(2), 221-225. doi: 10.1093/ptj/61.2.221

Swenson, C., Sward, L., & Karlsson, J. (1996). Cryotherapy in sports medicine. [Review]. *Scand J Med Sci Sports, 6*(4), 193-200. doi: 10.1111/j.1600-0838.1996.tb00090.x

Szekeres, M., MacDermid, J. C., Grewal, R., & Birmingham, T. (2018). The short-term effects of hot packs vs therapeutic whirlpool on active wrist range of motion for patients with distal radius fracture: A randomized controlled trial. [Comparative Study Randomized Controlled Trial]. *J Hand Ther, 31*(3), 276-281. doi: 10.1016/j.jht.2017.08.003

Tuakli-Wosornu, Y. A., Mashkovskiy, E., Ottesen, T., Gentry, M., Jensen, D., & Webborn, N. (2018). Acute and Chronic Musculoskeletal Injury in Para Sport: A Critical Review. [Review]. *Phys Med Rehabil Clin N Am, 29*(2), 205-243. doi: 10.1016/j.pmr.2018.01.014

Bölüm 28

İLAÇ KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN ÇENE OSTEONEKROZLARI

Onur GÖNÜL[1], Onur ATALI[2], Faysal UĞURLU [3]

1 Doç. Dr. , Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı,

2 Arş. Gör. Dr. , Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, atalionur@gmail.com

3 Doç. Dr. , Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı,

Giriş

İlaç kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu, maksillofasiyal bölgelerine yönelik bir radyoterapi hikayeleri olmayıp sıklıkla bifosfonat türü ilaç tedavisi görmüş yada görmekte olan hastaların ağız çene ve yüz bölgelerinde, teşhis aldığı tarihten itibaren sekiz hafta süresince iyileşmeyen, açığa çıkmış kemik varlığı olarak tanımlamıştır (Font vd.,2008). Tanı konulmasında zaman kriteri, oral cerrahi girişimleri sonrasında ilgili bölgedeki mukozal yada gingival iyileşmenin oluşması ve ağızda çıplak kemik dokusu görüntüsünün ortadan kalkması için gereken yaklaşık sekiz haftalık süreyi tanımlamaktadır (Khosla vd.,2007). Bu süre zarfında iyileşmeyen ekspoze kemik varlığı büyük oranda bifosfonat türü ilaç kullanımında görüldüğünden bu bölümde ilaca bağlı osteonekroz tabiri bifosfonatlara işaret etmektedir.

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu olgularında açığa çıkmış kemik varlığına ek olarak ağrı, şişlik, parestezi, iltihabi akıntı, yumuşak dokuda ülserasyon, intraoral veya ekstraoral fistül oluşumu, spefisik olmayan ve özellikle osteomiyelitle ayırt edici tanıyı gerektiren radyolojik bulgular gibi ek semptomlar görülebilir. Ancak ağız içinde açığa çıkmış kemik varlığı olmaksızın bu bulguların, tek tek veya beraber görülmesinin tanı koymak için yeterli olmayacağı, bununla hastalığın erken evreleri hakkında hekime uyarıcı bir klinik tablo oluşturacağı bildirilmiştir (Khosla vd.,2007).

Bifosfonat kullanımına bağlı çene nekrozu ilk defa 2002 yılında Marx ve Stern tarafından rapor edilmiştir (Marx ve Stern.,2002). Araştırıcılar o dönemde yalnızca klinik olarak açığa çıkmış, iyileşme göstermeyen kemik dokusunu gözlemlemiş ve uyguladıkları yara debridmanı cerrahisinin tabloyu daha da kötüleştirerek açığa çıkmış kemik miktarının artmasına neden olduğunu bildirmişlerdir. Bunu 2003 yılında Marx ile Migliorati tarafından bildirilen diğer olgular izlemiştir. Marx, pamidronat ve zolendronik asit kullanan 36 hastada MRONJ gelişimini bildirmiştir. Hemen ardından Ruggiero ve ark. 63 olgu içeren daha büyük bir seri yayınlamıştır. (Migliorati vd.,2003; Marx vd.,2003)

Yıllar içinde bu ilaç grubunun istenmeyen etkileriyle ilgili bilimsel çalışmalar artmış ve konuyu farklı yönlerden ele alan çalışmalar ulaşılabilir olmuştur, bu çalışmalardan bir çoğu mronj görülme sıklığı ve dağılımını incelemişlerdir. Bifosfonat grubu ilaç kullanımına bağlı gelişen osteonekrozlar sıklıkla, meme ca., prostat ca., gibi malignitelerin varlığında ya da, multipl myelom, paget ve osteoporoz gibi sistemik durumların sözkonusu olduğu hastalarda izlenmektedir(AAOMS,2009).

Bununla birlikte günümüzde halen, MRONJ görülme sıklığının net olarak belirlenebilmesi, lezyonun tanımlanmasındaki karmaşıklık ve klinik

seyirdeki farklılıklar nedeniyle tam olarak mümkün olamamaktadır.(Shannon vd.,2011) Farklı çalışmalarda, farklı bifosfonatların türevlerinin farklı şekillerde kullanımına bağlı olarak % 0,94'ten % 10'a kadar değişen sıklıkta BRONJ olguları rapor edilmiştir.(Bamias vd.,2005; Stumpe vd.,2009)

Bu bağlamda bu tip osteonekrozların ortaya çıkışı, kullanılan ilaçla ilgili olarak, maruz kalma zamanına, alınan toplam ilaç miktarına, ilacın vücuda uygulanma şekline, ilaç içeriğindeki azot konsantrasyonuna, hastada mevcut bulunan başka sağlık sorunlarına, bu sorunlarla ilgili olarak almak zorunda olduğu medikal tedaviye ve dişhekiminin uyguladığı işlemlerin tipine göre değişik şiddette ve değişik zaman dilimlerinde görülür. MRONJ, erkeklerde kadınlara oranla daha az görülmektedir. Anatomik yapısı gereği maksilla, mandibulaya göre daha az sıklıkta etkilenmektedir. Bununla beraber her iki çenede aynı anda görülme sıklığı da tek çenede görülme sıklığına göre daha az olmakla beraber azınmsanmayacak oranlarda literatürde bildirilmiştir (Dannemann vd.,2006). MRONJ olgularının sıklıkla basit dentoalveoler cerrahi işlemleri takiben gelişebildiği gibi, vakaların yarıya yakınında spontan olarak da oluşabildiği bildirilmektedir. Osteonekroza neden olabilecek belirgin bir sebep tespit edilemeyen olguların büyük çoğunluğu alt çene posterior, mevcut torus çevreleri, ve milohyoid çıkıntı bölgelerinde, bu bölgeleri örten yumuşak doku katmanının göreceli olarak ince ve irritasyonlara dirençsiz olması sebebiyle, izlenmektedir(Scoletta vd.,2010; Bedogni vde.,2007; Ruggerio vd.,2004).

Günümüzde rapor edilen mronj vakalarının çok büyük çoğunluğunda ilacın hastaya damar yolundan verildiği görülmüştür. Vakaların çok az bir kısmını ise osteoporoza bağlı olarak ilacı ağız yoluyla alan hastaların oluşturduğu saptanmıştır (Bamias vd.,2005; Ruggerio vd.,2004; Maerevoet vd.,2005)**.**

Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Çene Osteonekrozu'nun Patofizyolojisi

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu'nun, sıklıkla mandibula ve maksilla'da karşımıza çıkmasının sebebi bu kemiklerin vücudumuzdaki diğer kemiklerden bir takım özellikleri dolayısıyla ayrılmasıdır. Çene kemikleri insan vücudundaki diğer kemiklerden farklı olarak periyodonsiyum aracılığı ile dış ortamla direkt temastadır. Bu durum çeşitli patojenlerin, kemik dokuya yayılmasına olanak sağlar. Dolayısıyla, çiğneme fonksiyonu gibi normal fizyolojik aktivitelerde dahi oluşabilecek minimal travmalar dahi, çene kemiklerini örten yumuşak doku kompartmanının ince ve dirençsiz olması sebebiyle periostal bütünlüğe zarar vererek kemikte enfeksiyona neden olabilmektedir. Oral kavite, içerisinde bulunan birçok bakteri çeşidi için uygun bir büyüme ortamı olup, enfeksiyona kolay zemin hazırlar (Mc Cauley vd.,2007). Maksillofasiyel bölgedeki

kemiklerin kanlanmaları ve hücresel yapım yıkım döngüleri organizmanın farklı bölglerindeki kemiklere oranla yüksektir. Mandibular alveoler kemiğin turnover'ının fibula gibi uzun kemiklerden yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir.(Marx,2007)

Ancak bu görüşün tartışılır olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Huja ve diğerleri tarafından köpeklerde yapılan bir çalışmada kemik turnover'ının femurda en yüksek olduğu, bunu mandibuler ve sonra maksiller kemiğin izlediği gösterilmiştir. Alt çeneyi kaplayan kortikal kemik tabakasının, üst çeneden daha kalın ve yoğun olması ve kemik iliğinin daha zengin olması nedeniyle alt çenenin kemik yenilenme hızı daha yüksek olabilir. Bu durum bazı çalışmalarda MRONJ'un mandibulada maksilladan daha sık gelişmekte olduğuyla ilişkilendirilmektedir. Ağız içinde ortaya çıkan bir enflamasyon tablosu, infeksiyöz dental hastalıklar (çürük, pulpitis, periapikal lezyon ve periodontal hastalık) yolu ile kolayca kemiğe yayılabilir. Minimal invaziv oral cerrahi uygulamaları esnasında dahi çene kemiklerinin ağız ortamına direkt olarak açılması ve bu sayede patojen mikroorganizmalarla enfekte olması da MRONJ gelişimini kolaylaştırmaktadır. (Huja vd.,2008; Yoneda vd.,2010)

MRONJ'un patofizyolojik mekanizmasında yukarıda belirtilen lokal anatomik yapı ve ilişkiye dayandırılan görüşlerin yanı sıra güncel literatürde diğer bazı varsayımlar da bulunaktadır. Reid bifosfonatların epitelyum dokusu üzerinde toksik etki yarattığını öne sürerek ve bu ilaçların sürekli kullanımı ile çene kemiklerinde aşırı birikimi sonucu oral epitelyum üzerindeki toksik etkinin de artabileceğine dikkati çekmiştir. Kemikte aşırı birikim gösteren bifosfonatların enfeksiyon, travma ve cerrahi tedaviler sırasında veya spontan olarak kemikten salınımı sonucu örtücü mukozada yarattığı toksik etki ile yumuşak dokunun sürekliliğinin bozulmasına ve kemiğin ekspoze olmasına yol açabileceği görüşünü savunmaktadır. Reid aynı zamanda yapmış olduğu *in vitro* çalışmada zoledronik asitin kemik yüzeylerine epitelyum hücrelerinin adezyonunu inhibe ederek toksik etki gösterdiğini öne sürmüştür.(Reid vd.,2007)

Güncel görüşlerden bir diğeri ise MRONJ olgularından elde edilen patolojik kemik ve mikrobiyal biyofilm ilişkisinden yola çıkarak kompleks bir yapıya sahip olan ve konak savunmasına son derece dirençli olan mikrobiyal biyofilmlerin kronik ısrarcı enfeksiyonlara eşlik ettiği gerçeği ile mikroorganizmaların bifosfonat birikimi olan kemik üzerine daha kolay tutunarak ve mikrobiyal biyofilm oluşumunu kolaylaştırarak uzun süreli ısrarcı enfeksiyona zemin hazırladığı yönündedir.(Sedghizadeh vd.,2008)

MRONJ'un etyolojisi her ne kadar kesin ve net olarak açıklığa kavuşmamış ise de yukarıda belirtilen görüşler tüm faktörlerin tek başına veya bir arada etyolojik neden olabileceği yönündedir.

Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Çene Osteonekrozu'nun Klinik Bulguları

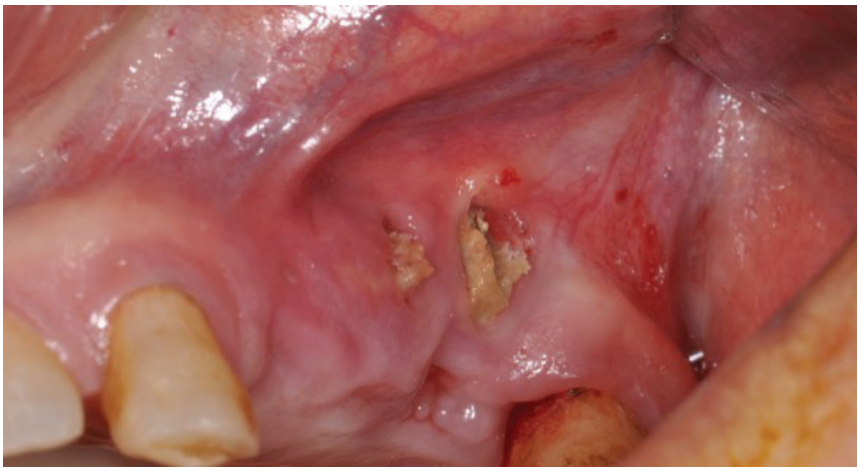
MRONJ lezyonlarında tanıya, hastanın medikal ve dental hikayesinin klinik belirti ve bulgularla örtüşmesi sonucu ulaşılır. Bu lezyonlar, ağız boşluğu içerisinde farklı büyüklüklerde ve çoğu kez asemptomatik olarak seyreden çıplak kemik alanları olarak izlenir. İnflamasyon veya infeksiyon eşliğinde lezyon semptomatik hale geçer ve olguların çoğunda ağrı öncelikli klinik bulgudur. MRONJ tanısında önemli rol oynayan erken dönem bulgularından bir diğeri de, etkilenen alandaki dişlerde periodontal hastalıkla bağlantılı olmayan mobilitedir (Marx vd.,2005; Ruggerio vd.,2009; Otto vd.,2012).

Ekspoze kemik genellikle ağrısız olmakla birlikte nekroz alanıyla ilişkili mukoza kompartmanında enfeksiyon bulguları olduğunda, enflamasyon, şişlik, ağrı, pü çıkışı duruma eşlik edebilir. Bu tabloya lenfadenopati de eşlik edebilir, ileri evrelerde intraoral ve ekstraoral fistüller gelişebilir, hatta patolojik çene kırıkları oluşabilir. Bazı vakalardaysa osteonekroz klinik olarak tespit edilmeden önce atipik ağrı, gerilme hissi, parestezi yada dizestezi gibi çeşitli sensöriyal semptomlarla beraber uzun süre ağızda kalan ülserler, ilgili bölgede dişlerde sallanma, sebebi tespit edilemeyen mukozal enfeksiyonlar da izlenebilir(Marx,2007).

119 hasta üzerinde yapılan ve MRONJ' un klinik durumu ve dağılımını araştıran bir çalışmada hastaların %31'inde asemptomatik kemik ekspozu, % 69'unda ise ağrılı, semptomatik kemik ekspozu izlendiğini göstermiştir. Bu çalışmada lokalizasyon olarak MRONJ mandibulada % 68, maksillada % 28, her iki çenede ise % 4 oranında görülmüştür. Her iki çenede de molar diş bölgeleri en sık tutulum gösteren bölge olup değerlendirilen tüm hastaların % 88'inde (% 66,5 mandibuler molar, % 22,5 maksiller molar) kemik ekspozu bu bölgede izlenmiştir. (Marx,2007)

Marx, bifosfonat kullanımına bağlı görülen osteonekrozların sıklıkla alt ve üst çene posterior bölgelerde görülmesini, çiğneme esnasında oluşan kuvvetlerin bu bölgedeki kemik dokuya daha yüksek oranda iletilmesine ve bunun ilgili bölgede yapım yıkım işlemini hızlandırmasına dolayısıyla da bifosfonat birikimini artırmasına bağlamaktadır. (Marx,2007)

Resim 1:



Resim 2:

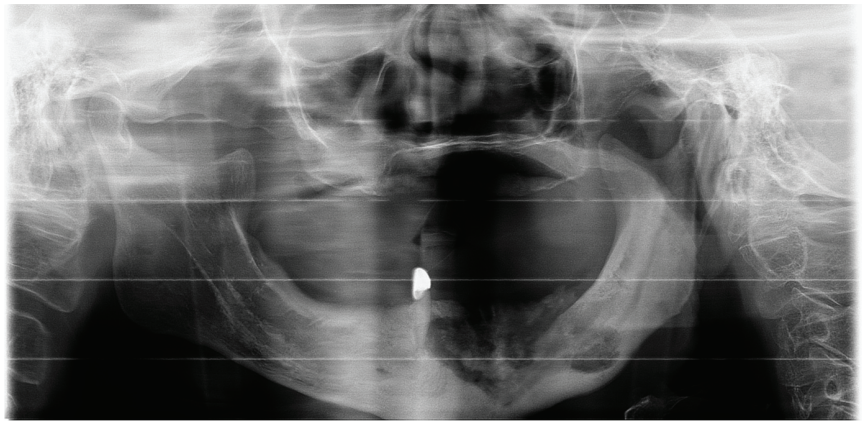
Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Çene Osteonekrozu'nun Radyografik Bulguları

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu lezyonlarının radyografik olarak değerlendirilmesinde; panoramik grafiler, bilgisayarlı tomografi ve gerektiğinde manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. Ancak, başlangıç aşamasında olan lezyonlarda radyografik bulgular sınırlıdır. Erken dönemde izlenen radyografik bulgular arasında, iyileşmenin geciktiği diş çekim boşlukları, etkilenen bölgede periapikal alanlarda ve/veya alveoler krette radyolusent alanlar ve periodontal liga-

ment aralıklarında daralma ve lamina durada kalınlaşma sayılabilir. Geç dönemde ise, geniş yıkım alanları, sekestr formasyonu ve patolojik fraktürler radyografik olarak izlenebilecek bulgulardır.(Ruggerio vd., 2009; Treister vd.,209; Rocha vd.,2012) İlerleyen dönemlerde sekestr oluşumu osteosklerotik kemik görüntüsüne sebep olur. Dişleri çevreleyen lamina dura ve alveol kretinde kalınlaşma veya yaygın skleroz alanları görülebilmektedir. (Akarslan vd.,2008; Phal vd.,2007)**.** Dişi çevreleyen kemik dokuda radyografik olarak tespit edilebilen sklerotik alanlar kemik metabolizmasındaki değişimlerin öncül semptomudur (Onur ve Sofiyev,2011; O'Ryan vd., 2009). Semptomatik veya asemptomatik MRONJ lezyonu olan bireylerde, 3 fazlı kemik taramaları son yıllarda görüntüleme amacıyla kullanılmaktadır.

Bu tarama yöntemleri ile tutulum gösteren alanlarda anormal düzeylerde radyonüklid emilimine bağlı olarak kemiğin mineral kaybetmesi ve geleneksel görüntüleme yöntemleri ile izlenebilir hale gelmesinden yaklaşık 10-14 gün kadar önce, tanı konulabilmektedir. MRONJ lezyonlarının incelenmesinde kullanılan güncel bir diğer görüntüleme ise tetrasiklin kemik florosan yöntemidir. Bu yöntemde hedef, osteonekroz alanlarının sınırlarının daha net olarak görüntülenmesidir. Ancak, yalnız canlı kemik alanlarının florosan görüntü verebilmesi nedeniyle bu yöntem, sadece cerrahi tedaviye destek amacı ile (Floresan – Rehberli Kemik Rezeksiyonu) ile kullanılabilmektedir.(Ruggerio ve Mehrotra, 2009)

Resim 3:



Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Çene Osteonekrozu'nun Histolojik Bulguları

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu olgularının histolojik yapısı değerlendirildiğinde kemik iliğinde görülen inflamasyon hücreleri, plazma hücreleri ve farklı yapıda ve çok çeşitli patojen mikroorganizma kümeleri görülmektedir. Mikrobiyolojik olarak değerlendi-

rildiğinde sıklıkla aktinomiçesler olmak üzere, enterokoklar, çeşitli mantar suşları, gibi farklı kompozisyonlarda mikroorganizma mevcudiyeti izlenmektedir. (Soydan vd.,2009; Dannemann vd.,2006).

Literatürdeki bazı çalışmaların sonucunda araştırıcılar şu kanıya varmışlardır. Ağız içi florasında bulunan mikroorganizmalar ağız içine ekspoze olan kemik yüzeyine konumlanıp bir biyofilm katmanı meydana getirmektedir. Bu biyofilm tabakasını lizise uğratması hedeflenen antimikrobiyal tedavi seçenekleri bifosfonatların antianjiojenik etkisi nedeniyle nekrotik kemiğe ulaşamadığından istenilen etki edilemez ve iyileşme gerçekleşemez (Onur ve Sofuyev,2011; Luckman vd.,1998; Marx,2007). İlerleyen günlerde daha büyük hasta gruplarında yapılacak farklı araştırmalar da bu önermeyi destekleyen sonuçlara ulaşırsa erken dönemde kontrolü sağlanan enfeksiyon bulguları klinik tablonun daha hafif sorunlarla seyretmesine olanak sağlayabilecektir.

Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Çene Osteonekrozu'nun Predispozan Faktörler

Günümüzde bifosfonat kullanımına bağlı oluşan osteonekrozların gelişiminee etki eden faktörler; ilaca bağlı, lokal ve demografik/sistemik olarak üç grupta değerlendirilmektedir (Ruggeri vd.,2009).

İlaca bağlı faktörleri; kullanılan ilacın türü, vücuda uygulanm yolu ve tedavi süresi olarak değerlendirilebilir(Campisi vd.,2007; Bamias vd.,2005). İlacın intravenöz olarak verilmesi, ağız yoluyla verilmesine göre osteonekroz oluşma olasılığını yaklaşık olarak 80 kat arttırmaktadır (Üstün ve Erdoğan,2007). Woo ve ark.(2006), bifosfonat kullanımına bağlı olarak gelişen osteonekroz vakalarının çok yüksek oranda malignite sebebiyle yüksek doz , i.v. ilaç alımı olan hastalarda rapor edildiğini bildirmişlerdir. Intravenöz olarak bifosfonat tedavisi uygulanan malignite hastalarında MRONJ görülme sıklığı %1-11 arasında değişirken, oral yoldan bifosfonat alan hastalarda osteonekroz görülme sıklığı %0.001-0.04 arasında değişmektedir (Mavrokokki vd.,2007; Durie vd.,2005). Bu durumda ağız içinde osteonekroz görülmesi spontan olabileceği gibi, basit bir dentoalveoler cerrahi işlem sonrasında da görülebilmektedir(Merigo vd.,2005).

Lokal faktörlerin başlıcaları arasında, oral cerrahi uygulamaları, dentoalveoler yada maksillofasiyal bölge travmaları, yetersiz ağız hijyeni, enfektif/enflamatuar dişeti hastalıkları, torus varlığı, uyumu bozulmuş hareketli protez gibi olgular sayılmaktadır. Bunlarla beraber, tütün ürünleri ve alkol tüketimi gibi zararlı alışkanlıklar, önceden geçirilmiş osteomiyelit tablosu gibi durumlar da lokal faktör olarak görülmektedir (Ruggerio vd.,2006; Zervas vd.,2006). Marx ve vd. (2005) 119 MRONJ vakasını inceledikleri çalışmalarında osteonekroz tablosunun, vakaların %25.2'sinde spontan olarak, %37.8'inde diş çekimi sonrası, %28.6'sında periodon-

tal hastalığa bağlı, %11.2'sinde periodontal cerrahi %0.8'inde ise apikal rezeksiyon sonrasında ortaya çıktığını saptamışlardır.

Demografik ve sistemik faktörler arasında ise; yaş, cinsiyet, immün supresif kullanımı, malignite tedavisi, hormanal takviyeler, alkol ve sigara bağımlılığı, osteoporoz, malnutrisyon, diyabet, anemi ve talasemi, koagülasyon sorunları, hematolojik anomaliler ve vasküler malformasyonlar sayılmaktadır(Campisi vd.,2007).

Predizpozan faktörlerinin ele alınmasında serum CTX (C-terminal crosslinking telopeptide) testi sonuçlarının dikkate alınması faydalı olabilir. CTX testi, tip1 kollajen bozulması ölçütü ve kemik döngüsü belirteçidir (Marx,2006) Bu bağlamda kemik hastalıklarında ortaya çıkan kemik rezorbsiyonunu değerlendirmede, tek başına kesin kanıya ulaşmamızı sağlamasa da klinisyene prognoz açısından kayda değer bir öngörü sağlama potansiyeline sahiptir.(Onur vd.,2009;Bagan vd.,2008)

CTX DEĞERLERİ	OSTEONEKROZ RİSKİ
300-600 pg/ml (normal)	Yok
150-299 pg/ml	Yok veya minimal
101-149 pg/ml	Orta derece
≤100 pg/ml	Yüksek

Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Çene Osteonekrozu Gelişmiş Hastalarda Hastalığın Evresine Göre Tedavi Yaklaşımları

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu tanısı konulan hastalarda tedavinin temel amaçları arasında aşağıdakiler sayılabilir:

- Ağrının kontrol altına alınması ve hasta yaşam konforunun artırılması

- Yumuşak ve sert dokularda infeksiyonun kontrol altına alınması

- Kemik nekrozunun ilerlemesinin önüne geçilmesi /sınırlandırılması

- Varolan nekrotik alanların tedavi edilmesi ağız içinde mukozal bütünlüğün sağlanması

- Yeni nekroz alanlarının oluşumunun engellenmesidir.(Shannon vd.,2011)

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu lezyonlarında temel tedavi yaklaşımları, AAOMS tarafından yapılan evrelendirmeye dayalı olarak; medikal, medikal/cerrahi veya medikal/cerrahi ve destekleyici tedavilerdir.(Ruggiero 2005)

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS) Görüş Bildirgesine göre MRONJ Evreleri ve Tedavi Yaklaşımları

MRONJ Evresi †	Tedavi Yaklaşımları ‡
Risk kategorisinde Oral/Damariçi bifosfonat alan hastada nekrotik kemik yok	Tedavi gerekli yok Hasta bilgilendirilmeli/motive edilmeli
Evre 0 Klinik olarak nekrotik kemik gözlenmemekte Spesifik olmayan semptomlar ve klinik bulgular mevcut	Semptomatik tedavi NSAİD/ Antibiotik kullanımını da içeren sistemik tedavi §
Evre 1 Asemptomatik Hastada enfeksiyon bulgusu olmadan açığa çıkmış nekrotik kemik varlığı	Antibakteriyel ağız gargarası (klorheksidin glukonat %0.12, 2 ay süre ile günde 2 kez) Hastanın 3 aylık aralarla kinik takibi Hasta eğitimi Bifosfonat tedavi endikasyonlarının hekimi tarafından tekrar değerlendirilmesi
Evre 2 Açığa çıkmış nekrotik kemik varlığı İlgili bölgede ağrı ve eritemle birlikte enfeksiyon varlığı Pürülan direnaj +/-	Oral antibakteriyel ağız gargarası (klorheksidin glukonat %0.12, 2 ay süre ile günde 2kez) Oral antibiyotiklerle semptomatik tedavi § Ağrı kontrolü Yumuşak doku irritasyonunu ortadan kaldırmak için yüzeysel debridman

Evre 3 Ağrı ve enfeksiyonla birlikte açığa çıkmış nekrotik kemiğe aşağıdaki bulgulardan bir veya birkaçının eşlik etmesi: Nekrotik kemiğin alveoler kemik sınırlarını aşarak patolojik kemik kırığına sebep olacak kadar büyük olması (örn. Maksillada maksiller sinüs ve zigomaya kadar uzanması) Ekstraoral fistül varlığı Oroantral/oronazal açıklık +	Oral antibakteriyel ağız gargarası Ağrı kontrolü Antibiotik tedavisi § Cerrahi olarak nekrotik kemiğin debridmanı veya rezeksiyonu

† Bifosfonat tedavisi altında olan, çene kemiklerine radyoterapi uygulanmamış hastalarda 8-12

haftada iyileşmeyen açığa çıkmış kemik varlığı

‡ Hastalığın evresine bakılmaksızın, etkilenmemiş kemik açığa çıkartılmadan mobil kemik, sekestr

parçaları uzaklaştırılmalıdır. Açığa çıkmış nekroze kemik içindeki dişin çekimi düşünülmelidir.

§ Hastanın allerjisi yoksa genellikle uzun süreli düşük doz penisilin grubu tercih edilmelidir. Yüksek

dozlar akut alevlenmelerde kullanılabilir. Amoksisilin 500 mg, 14 gün süreyle günde 3 kez

(Metronidazole ile kombine edilebilir) Metronidazole 250 mg,14 gün süreyle günde 3 kez

Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Çene Osteonekrozu Olgularında Antibakteriyel Tedavi Seçenekleri

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu'nun lezyonlarının tedavi protokollerinin tamamında vazgeçilmez olan antibakteriyel tedavi uygulanmasında göz önünde bulundurulması gereken unsurlar şunlardır:

• Ağız ortamına açılan çıplak kemik alanlarından alınan örneklerden çoğunlukla, Actinomyces, Veilonella, Eikenella, Moraxella, Fusobacterium, Bacillus, Staphylococcus, Streptococcus ve Selenomonas türleri izole edilmiştir. Tüm bu mikroorganizma türleri penisiline duyarlıdır. Tüm oral infeksiyonların tedavisinde olduğu gibi MRONJ'un medikal tedavisinde de öncelikli antibiyotik seçimi penisilin grubu olmalıdır (Brozoski vd.,2012)

• MRONJ olgularında başlangıçta 500 mg penisilin günde 4 kez olarak önerilen rejim, gerekli görüldüğünde doz artışı ile değiştirilebilir ve infeksiyon kontrol altına alınana kadar uzun süreyle kullanılabilir. Penisilin, iyi tolere edilebilmesi, toksisitesinin minimal seviyelerde ve dirençli suş gelişimi olasılığının düşük olması nedeniyle, uzun süreli kullanıma olanak tanır. Literatürde ideal süresi üzerinde bir görüş birliği olmadığı görülen penisilin tedavisinin klinik bulguların seyrine göre uygulama süresinin belirlenebileceği öne sürülmektedir (Marx vd.,2005; Marx,2007).

Penisiline alerji veya direnç söz konusu olduğunda aşağıdaki antibiyotik seçenekleri kullanılabilir:

• Doksisiklin günde 1 kez 100 mg olmak üzere uzun süreli olarak uygulanabilir.

• Levofloksasin günde 1 kez, 500 mg olarak uygulanabilir ancak, uzun süreli kullanımının toksisiteye yol açtığı rapor edilmiştir.

• Eritromisin günde 3 kez 400 mg'lık dozlar halinde uygulanabilir. Ancak uzun süreli kullanımı ile toksisite görülebilir.

• Metronidazol günde 3 kez 500 mg'lık dozlar halinde yukarıda belirtilen antibiyotiklere cevap alınamadığı durumlarda, antibakteriyel rejime en fazla 10 gün süre ile eklenmelidir.

• BRONJ lezyonlarından fungal mikroorganizmaların izole edilmesi halinde, nistatin'in oral süspansiyon formları (100,000 IU/ mL) antibakteriyel tedavi rejimine eklenmelidir. Antiviral tedavinin gerekli görülmesi halinde, asiklovir günde 2 kez 400 mg'lık dozlar halinde veya valasiklovir hidroklorid günde 2 kez 500 mg'lık dozlar halinde uygulanabilir (Shannon vd.,2011).

Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Çene Osteonekrozu'nun Tedavisinde Medikal / Cerrahi Tedaviye Destek Tedaviler

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu'nun medikal yada cerrahi tedavisinin detseklenmesi amacıyla laser biyostimulasyonu, hiperbarik oksijen tedavisi, ozon terapisi gibi yöntemlerden faydalanılmaktadır (Marx,2007). Marx ve arkadaşları (2003) bu olgularda invaziv girişimlerin çoğunlukla yetersiz bir etki oluşturduğunu ve genellikle durumu daha da kötüleştirdiğini bildirmişlerdir. Aynı şekilde hiperbarik oksijen tedavisi uygulamalarının yada bifosfonat tedavisinin sonlandırılmasının/ara verilmesinin sınırlı fayda sağladığı bu nedenle tedavinin semptomların kontrolüne ve nekrotik alanın genişlemesini sınırlandırmaya yönelik şekillendirilmesi gerektiği savunulmaktadır. Nekroze kemik çoğu vakada, enfekte değilse asemptomatiktir ve fiziksel olarak çene fonksiyonlarını

destekleyecek şekilde kalır. Enfekte olduğunda ise semptomatik hale gelip, ekstraoral fistüllere neden olabilir (Şahin vd.,2010; Marx,2003). HBO tedavisinin sınırlı faydası, ortamın oksijenlenmesini artırma, yeni damarlanmanın desteklenmesi, ortamda var ise mikrobiyal kontaminasyonun sınırlandırılması olarak karşımıza çıkmaktadır (Çevik,2009). HBO tedavisinin yeni damar oluşumunu tetikleme etkisinin olduğu bilinmektedir. Osteoradyonekrozun ve MRONJ'un patofizyolojik mekanizmaları birbirinden tamamen farklı olması nedeniyle, HBO tedavisi maksilla ve mandibula da görülen osteoradyonekrozun tedavisi ve önlenmesinde faydalı bir tedavi olmasına karşılık MRONJ olgularında yararlılığı kanıtlanmamıştır. Osteoradyonekrozda ışın alan bölge oksijenden fakirdir (Niinikoski,2004). MRONJ vakalarındaysa kemik hücrelerinin ilacın etkisi nedeniyle iş görememesi ve kemik yapım yıkım döngüsünün bozulması sözkonusu olduğundan tedavi yararlı olamamaktadır. (Onur vd.,2009). Ozon uygulaması ise, avasküler nekroz seebiyle gelişen patolojilerde etkisini aşağıdaki şekillerde göstermektedir:

• Organizmadaki antioksidan sistemi uyarır (Bocci,1996)

• Kan akımını, alyuvarları ve hemoglobin konsantrasyonunu stimüle eder (Bocci,2004)

• Doku oksijenlenme sürecini, mineral metabolizmasını uyarır ve bakterisid etki gösterir

(Clavo.,2004)

Tedavinin yararlanımını artırmak adına non invaziv debridman ve beraberinde antibiyotik/antifungal desteği önerilmektedir (Agrillo vd., 2007).

MRONJ olguları genellikle inatçı olgulardır ve tedaviye çoğu zaman olumlu cevap vermezler. Düşük doz lazer biyostimülasyonunun deri ve mukozanın beslenmesi üzerine etkinliği birçok araştırma tarafından kanıtlandırılmıştır. Biyostimülasyonun, MRONJ olgularında özellikle mukozadaki iltihapsal değişimlerin sınırlandırılıp, semptomların azaltılmasında önemli fayda sağladığı bilinmektedir. MRONJ'un güncel tedavi yaklaşımlarında cerrahi girişim öncesinde antibiyotik kullanımı, bilgisayarlı tomografi ve transilluminasyon tekniği rehberliğinde nekrotik kemiğin rezeksiyonu başarılı sonuçlar vadetmektedir. Bu metotta antibiyotiğin ulaştığı canlı kemik dokusunda ultraviole ışık altında yansıma meydana geleceğinden işlem esnasında nekrotik dokunun sınırları daha rahat tespit edilir. Rezektif işlem Er:YAG Lazer ile yapılırsa ortamdaki mikroorganizmalar uzaklaştırılırken, doku iyileşmesi de uyarılmış olur (Onur ve Sofuyev,2011; Çevik,2009).

Ağız içinde farklı quadrantlarda eş zamanlı olarak osteonekroz saptanırsa mümkünse her bir quadrant ayrı zaman dilimlerinde ope-

re edilmelidir. Bu vakalarda cerrahi girişimlerin arasına iki ay ara verilerek preoperatif medikasyon uygulandıktan ve daha önce girişimde bulunulan bölgedeki sorun tamamen iyileştikten sonra diğer alanlar tedavi edilmelidir. Bu amaçla tedaviyi destekleme yönünde bifosfonat tedavisine ara vererek altı ay süreyle paratiroid hormon preperatları kullanılması, kemik yenilenme belirteci olarak bilinen osteokalsin seviyesinin yükselmesini sağlar (Song vd., 2008).

Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Çene Osteonekrozu'nun Ayırıcı Tanıları:

Phossy Jaw

1900'lerin başında endüstriyel üretimde çalışan işçiler arasında fosfora maruz kalma sebebiyle 'phossy jaw' olarak tanımlanan çene kemiği nekrozları tespit edilmiştir. Hastalar mukozada ülserasyon, ağrı, halitozis ve kemik nekrozlarından şikayet etmişlerdir. Osteoradyonekrozdan farklı olarak bu olgularda hastalığın temelini ağız içi mikrobiyal bileşenler hazırlamaktadır. Günümüzde bu tarz meslek hastalığı şeklinde görülen osteonekrozla karakterize klinik tablolar son derece nadir görülmekle birlikte ayırıcı tanı açısından akılda tutulmalı ve şüphe oluştuğunda anamnez derinleştirilmelidir. (Carey ve Palomo,2008; Hellstein ve Marek,2005)

Osteoradyonekroz

Klinik semptom ve bulguları bifosfonatların kullanımına bağlı gelişen osteonekroz tablosuyla benzerlik arz eder. Histolojik olarak hücresel patternleri benzemekle beraber osteoradyonekroz olgularında nekroz alanları arasında canlı kemik dokusuna da rastlanabilir.. Kan damarı obliterasyonu osteoradyonekrozda daha sık izlenir. Osteoradyonekroz sıklıkla mandibulada izlenirken bifosfonatların kullanımına bağlı gelişen osteonekroz hem maksilla hem mandibulada görülebilir (Font vd.,2008; Montebugnolo vd.,2007)

Osteomiyelitis

Osteomiyelit genellikle dişsel kaynaklı veya irritasyon sebebiyle başlayan kemik iliği inflamasyonu ile karakterize enfeksiyöz bir klinik tablodur. Radyografide sınırları belirgin olmayan radyolusent bölgeler ve belirgin sınırlı radyoopak sekestr alanları izlenir. Mronj'da olduğu gibi yüzde ödem, ağrı, fistülizasyon, cerahat çıkışı görülebilir bununla beraber intraoral açık kemik yüzeyi görülme sıklığı göreceli olarak azdır (Wipff vd.,2011) .

Multipl Myelom

Olgunlaşmamış plazma hücrelerinin kemik iliğinde çoğalması ile

karakterize habis tutulumlu bir sistemik hastalıktır. Bütün iskelet sistemini etkisi altına alabilir. Çene kemiklerinde osteolitik lezyonlar oluşturabilir. (Pozzi ve Raje,2011)

Çene Kemiğinde Metastaz Görülmesi

Vücudun çeşitli yerlerinden çene kemiğine metastaz yapan malign tümörlerin ağız içinde sıklıkla tutulum yaptığı bölge posterior mandibuladır. Ağrı, duyu sinirlerinde fonksiyon kaybı, ilgili bölgedeki dişlerde lüksasyon ve kemikte destrüksiyon ile birlikte görülürler. Klinik olarak bifosfonata bağlı oluşan osteonekrozla benzerlik arz edebilir. Bununla beraber kemik metastazı olguları bifosfonatların kullanımına bağlı gelişen osteonekrozlara göre daha rezektif/radikal bir tedavi yöntemine ihtiyaç duyarlar ayırıcı tanı bu açıdan önemlidir. Bifosfonat kullanımı sebebiyle geliştiği öngürülen klinik tablo uzak bölge metastazını gizleyebilir ya da iki olguyla da aynı anda karşılaşılabilir. Bu yüzden kemik metastazı ihtimali olan, malignite hastalarında çene kemiklerinde osteonekroz oluşması halinde biyopsi alınarak metastaz tanısı elimine edilmelidir (Bedogni vd.2007).

DİŞ HEKİMLİĞİ AÇISINDAN ÖNEMİ

Bifosfonat tedavisi uygulanacak olan hastalar tedavi başlamadan önce muhakkak dişhekimine yönlendirilmeli ve cerrahi girişim gerektiren uygulamalar başta olmak kaydıyla hastanın ihtiyaç duyduğu bütün dişhekimliği işlemleri tamamlandıktan sonra bifosfonat tedavisine geçilmelidir. Bifosfonat tedavisine başladıktan sonraki dönem için prognozu şüpheli olan tedavilerden kaçınılmalı risk oluşturabilecek durumlar söz konusuysa dental tedavi seçenekleri değerlendirirken radikal düşünülmelidir. Bu hasta grubu dişhekimi yada ilaç kullanımına karar veren tıp hekimi tarafından oluşabilecek riskler konusunda bilgilendirilerek ağız bakımının, temizliğin önemi belirtilmeli, hastalar motive edilmeye çalışılmalıdır. Bifosfonat alan hastaların dişhekimi kontrolleri belli aralıklarla gerçekleştirilmelidir. Bu grup hastalarda invaziv olmayan bütün dental uygulamalar gerçekleştirilebilir. Girişimsel cerrahi uygulamalar özellikle uzun süredir damar içi bifosfonat alan hastalarda ertelenmelidir. Bifosfonat tedavisi sırasında ağız hijyeni olabilecek en üst seviyede tutulmalıdır. Detaylandıracak olursak, Bu gruptaki hastalarda;

1) Tedavi edilemeyecek ya da prognozu şüpheli dişler çekilmeli,

2) Sivri kemik kenarları,ekzostozlar ve toruslar şekillendirilmeli,

3) Mukoza retansiyonlu gömük dişler ve mesnetsiz kökler çekilmeli,

4) Dişetlerine ve diş pulpalarına yönelik işlemler bitirilmeli,

5) Takıp çıkarılabilen protezlerin uyumu sağlanmalı, irritasyon odakları elimine edilmeli,

6) Bifosfonat tedavisine başlamadan önce kemik ve yumuşak doku iyileşmesi tamamlanmış olmalıdır. (Martin ve Grin,2000; Akaraslan vd.,2008)

Marx ve arkadaşları (2205) bifosfonat kullanan hastalarda cerrahi müdahaleyi gerektirecek bir durum oluştuğunda işlemden önce en az iki ay süreyle ilaç tatili gerektiğini bildirmişlerdir. İşlem sonrası düşünüldüğünde nekroz riskinin elimine edilebilmesi için en az 6-9 ay ilaç kullanımına ara verilmesi önerilmiştir. Bu grup ilaçların yarılanma ömürleri yıllar alan zamanlar sürebilmektedir ancak ilaç tatili antianjiyojenik etkinin göreceli olarak kısa sürede azalmasına olanak sağlamaktadır.

Oral yoldan bifosfonat grubu ilaç kullanan hastalarda minimal invaziv cerrahi girişimler kesin kontrendike değildir. Bununla birlikte hasta işlem öncesi oluşabilecek riskler yönünden bilgilendirilmelidir. Üç yıldan daha uzun süreli bu grup ilaç alan hastalarda risk artmış olduğundan tedavi açısından daha dikkatli düşünülmeli ve olası yarar zarar ilişkisi hesap edilmelidir. Ağızlarında dental implant bulunan hastalar üç ay aralıklarla kontrole çağrılmalı ağız içi, periimplanter bölgede var olabilecek açık kemik alanları açısından değerlendirilmelidir (Akarslan vd.,2008; Martin ve Grin,2000; Biricik,2015).

SONUÇ

Bifosfonat grubu ilaç tedavisi altında bulunan hastaların dental tedavi planlamaları, ilacın içeriğine, uygulama yoluna, dozuna, uygulama süresine ve dental tedavi ihtiyacına göre değişmektedir. Dental tedaviler açısından hedeflenmesi gereken durum bifosfonat tedavisine başlamadan önce ağız ortamının sağlıklı duruma getirilmesi, risk oluşturacak durumların ortadan kaldırılması, ağız hijyeninin optimum seviyeye getirilmesi ve idamesinin sürdürülmesidir.

Bu yaklaşım dişhekimleri tarafından ana protokol olarak kabul edilmeli ve oluşabilecek komplikasyonların önlenebilmesi açısından sıkı sıkıya bağlı kalınmalıdır. Bu amaçla, günümüzde AAOMS'un MRONJ olgularına yönelik düzenlediği protokol hasta ihtiyaçlarına güvenlik sınırı dahilinde yanıt verebilmemiz için aydınlatıcı bir şablon olarak kabul edilmektedir. Bu protokolün amacı, hastaları bifosfonat kullanımına başlamadan önce tedavi etmek, riskleri elimine etmek ve çene kemiklerinin enfeksiyondan koruyarak sorunu oluşmadan çözmektir (Maurer vd.,2011; Carey ve Palomo,2011) .

Bu bağlamda dental tedavi gereken olgularda aşağıdaki önerilerin göz önünde bulundurulması osteonekroz oluşma riskinin azaltılması açısından önem arz etmektedir(Karatekin,2016). İşlem sırasında damar büzücü konsantrasyonu düşük lokal anestezik solüsyonlar seçilmeli,

periost korunmalı, cerrahi işlemler olabildiğince minimal invaziv şekilde planlanıp tamamlanmalı, diş çekimlerden mümkün olduğunca kaçınılmalı , dişler endodontik tedaviyle ağızda tutulmaya çalışılmalı, bu başarılamazsa çekimler az sayıda diş için farklı zamanlarda yapılmalı, gerektiğinde çekimden sonra ortaya çıkan sivri kemik kenarları alınıp suturasyonla yara ağzı küçültülmeli ve oluşacak pıhtının destekleneceği önlemler alınmalı, çekim öncesi CTX değeri gözden geçirilmeli, risk oluşturan bir sonuç alındığında ilgili hekimle konsulte edilerek bifosfonat kullanımı mümkünse üç ay süreyle tatil edilip serum CTX değerinin riskli seviyeden uzaklaşması beklenmeli, ağız mukozası özellikle protez travmasından korunmalı, hemoraji ve kontaminasyon riski görülen işlemler öncesinde proflaktik amaçlı antibiyotik kullanılmalı, yumuşak doku bütünlüğü tamamlanana kadar tedaviye devam edilmelidir.

Öte yandan her zaman akılda tutulmalıdır ki, tüm bu önlemlere rağmen bifosfonat kullanan hastalarda dental girişimlerden sonra yada spontan olarak ağız içinde osteonekroz alanları gelişimi izlenebilir (Campisi vd.,2007; Çevik,2009).

Günümüzde literatürde, bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozlarını farklı yönleriyle ele alan çalışmalar hızla artsa da bu konu halen patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış, büyük hasta gruplarında uzun dönem takipli çalışmaların yapılması ve elde edilen veriler ışığında tam kapsamlı korunma ve tedavi protokollerinin güncellenmesi gereken bir konu olarak varlığını sürdürmektedir.

Kaynaklar:

- Agrillo, Allesandro MD, PhD; Ungari, Claudio MD; Filiaci, Fabio MD; Priore, Paolo MD; Iannetti, Giorgio MD, PhD. Ozone Therapy in the Treatment of Avascular Bisphosphonate-Related Jaw Osteonecrosis 2007, 18, S: 1071-1075.
- Akarslan Z, Kahraman S. Kemik Metastazı Yapmış Prostat Kanseri Tedavisinde Kullanılan Bifosfonata Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Gelişen Osteonekroz: Vaka Raporu ve Literatür Derlemesi. Atatürk Üniv. Dis Hek. Fak. Derg, 2008, 18(3), 105-110.
- Bagan JV, Jime'nez Y, Go'mez D, et al. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. Oral Oncology 2008, 44, 1088-1089.
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou

C, (2005) Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* .1;23(34):8580-7.

- Bamias A, Kastritis E. Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Glika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005, 23. S:4-7.
- Bedogni A, Saia G, Ragazzo B, Capelli P, D'Alessandro E, Nocini PF, Lo Russo L, Lo Muzio L, Blandamura S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases. BRONJe 2007;41:942-5.
- Bedogni A, Saia G, Ragazzo B, Capelli P, D'Alessandro E, Nocini PF, Lo Russo L, Lo Muzio L, Blandamura S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases. BRONJe 2007;41:942-5.
- Biricik E. (2015) İstanbul İlinde Faaliyet Gösteren Dişhekimlerinin Bifosfonat Grubu İlaçlar ve Bu İlaçların Oral Kavite Üzerine Etkileri Konusunda Farkındalıklarının Değerlendirilmesi. Bitirme Tezi, Danışman; Yrd. Doç. Dr. Onur Gönül. Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi.
- Bocci V. Does ozone therapy normalize the cellular redox balance? Med Hypotheses 1996, 46, S: 150-154.
- Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. Mediators of Inflammation 2004, 13, S: 3-11.
- Brozoski MA, Traina AA, DeBRONJi MC, Marques MM, Naclério-Homem Mda G. (2012) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rev Bras Reumatol*.52(2):265-70
- Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfaro F, Badalamenti G, Russo A, Gebbia N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management design and issues in diagnosis. Ann Oncol 2007, 18, S: 168-72.
- Carey J. J., Palomo L. (2008). Bisphosphonate and osteonecrosis of the jaw: Innocent association of significant risk? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 75:871- 879.
- Clavo B, Català L, Pèrez JL, et al. Ozone therapy on cerebral blood flow: a preliminary report. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2004, 1, S: 315-319.
- Çevik Pınar. (2009) Bifosfonat Kullanılan Hastalarda Oral Cerrahi Uygulamalarda Karşılaşılabilecek Sorunlar ve Tedavisi. Bitirme tezi, Danışman; Prof. Dr. Özen Doğan Onur. İ.Ü.Diş Hek. Fak.
- Dannemann C, Gratz KW, Zwahlen R. Clinical experiences with bisphosphonate induced osteochemonecrosis of the jaws. SWISS MED WKLY 2006;136:504-9.
- Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and

bisphosphonates. N Engl J Med 2005, 353, S: 99-102.

- Font R. F., Garcia M. L., Martinez J. M. (2008). Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments: Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 13:318-324.
- Font RF, Garcia ML, Martinez JMO. Osteochemonecrosis of the Jaws due to Bisphosphonate treatments: Update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008, 13, 318-324.
- Hellstein J. W., Marek C. L. (2005). Bisphosphonate osteochemonecrosis(bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21 st century? (Review). *J Oral Maxillofac Surg*. 63: 682-689.
- Huja, S.S.,Beck, F.M. (2008) BRONJe remodeling in maxilla, mandible, and femur of young dogs. *Anatomical record*, 291 (1), 1-5.
- Karatekin Ö. (2016) Bifosfonatlar ve Dişhekimliği. Bitirme Tezi, Danışman; Yrd. Doç. Dr. Onur Gönül Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for BRONJe and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for BRONJe and Mineral Research. J BRONJe Miner Res, 22(10):1479-91, 2007.
- Luckman SP. et al. Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit BRONJe resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J744 macrophages. J BRONJe Miner Res, 1998, 13, 1668-1678.
- Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med 2005;353: 99–102.
- Martin TJ, Grin V. Bisphosphonates – mechanisms of action. Australian Prescriber 2000, 23, 130-132.
- Marx RE, Oral and Intravenous Bisphosphonates-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, etiology, prevention and treatment,Hanover Park: Quintessence Books. 2006. 68-70.
- Marx RE, Pamidronate (29) and Zoledronate (Zometa) Induced Avascular Necrosis of The Jaws: A Growing Epidemic. J Oral Maxillofac Surg, 2003, 61, 1115-1118.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand Bisphosphonate induced exposed BRONJe (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg, 2005, 63(11),1567-1575.
- Marx RE, Stern D, editors. Oral and maxillofacial pathology: a rationale for treatment. Hanover Park, IL: Quintessence Publishing,

2002.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg, 61:1115-7, 2003.
- Marx, R.E. (2007). Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention, and Treatment. İllinois: Quintessence,2007,67-69
- Maurer P, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla and sinusitis maxillaris. Int J. Oral Maxillofac. Surg, 2011, 40, 285-291.
- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac 2007, 65, S: 15-23.
- McCauley, L.K.,Li, X. (2007) Distinguishing features of the oral cavity and its predisposition to osteonecrosis. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, 7 (4), 356-357.
- Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P: Jaw BRONJe necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. J Oral Pathol Med 2005, 34, S: 613-761.)
- Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular BRONJe necrosis. J Clin Oncol, 21:4253-4, 2003.
- Montebugnolo L., Felicetti L., Gıssı D. B., Pızzıgallo A., Pelliccioni G. A., Marchetti C. (2007). Biphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 104: 473-4
- Niinikoski JH. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. World J Surg, 2004, 28, S: 307- 311.
- O'Ryan F.S, et al. Intraoral bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws; BRONJe scintigraphy as an early indicator. J Oral Maxillofac Surg, 2009, 67, 1363-1372.
- Onur Ö, Kurtuluş B, Çevik P: Bifosfonat kullanan hastalarda oral cerrahi uygulamalarda karşılaşılabilecek sorunlar ve tedavisi. İ.Ü.Diş Hek Fak Derg, 2009, 43, 113-122.
- Onur Ö, Sofuyev N. Çenelerde Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Osteonekrozdan Korunma ve Tedavi Yöntemleri. Dergi Bilimsel, 2011, 62-68.
- Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, Pautke C. (2012)Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg.* 40(4):303-9.
- Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Am J

Neuroradiol, 2007, 28(6), 1139-1145.

- Pozzi S., Raje N. (2011). The role of bisphosphonates in multiple myeloma: mechanisms, side effects, and the future. *Oncologist*. 16:651-662.
- Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? BRONJe. 2007, 41, 318-320.
- Rocha GC, Jaguar GC, Moreira CR, Neves EG, Fonseca FP, Pedreira EN. (2012) Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, MarxRE, Mehrotra B. Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis ofthe Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw 2009 update. Aust Endod J 2009, 35, S: 119-30.
- Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background guidelines for diagnosis, staging and management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006, 102, S: 33-41.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 527–34.
- Ruggiero SL, Mehrotra B. (2009) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management *Annu Rev Med.;*60:85-96.
- Scoletta M, et al. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study.Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod 2010, 110, 46-53.
- Sedghizadeh, P.P.K., S.K.S. Gorur, A. Schaudinn, C. Shuler, C.F. Costerton, J.W. (2008) Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg Volume 66, Issue 4, April 2008, Pages 767-775* 66, 767–775.
- Shannon J, Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA. (2011) Bisphosphonates and
- osteonecrosis of the jaw.*J Am Geriatr Soc*. 59(12):2350-5.
- Song K, Min Y, Lee J, Lee KB, Joo HJ, Kwack K, Chung Y. A Probable Case of Oral Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw and recovery with Parathyroid Hormone Treatment. Current Therapeutic Research. 2008, 69, S: 356-362.
- Soydan SS, Şenel F, Araz K. Bifosfonata Bağlı Olarak Çene

Kemiklerinde Gelişen Osteonekrozun Patogenezi ve Tedavisi. Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2009, 33(3), 61-68. 1998;

- Stumpe MR, Chandra RK, Yunus F, Samant S. (2009) Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws *Head Neck*.31(2):202-6.
- Şahin S ve Ark. Bifosfonat Kullanımına Bağlı Olarak Maksillada Kemik Nekrozu Oluşumu: Bir Olgu Sunumu. Cumhuriyet Dental Journal, 2010, 13(1), 4-8.
- Treister N, Sheehy N, Bae EH, Friedland B, Lerman M, Woo S. (2009) Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis.* 15(1):88-92.
- Üstün Y, Erdoğan Ö. Çene kemiklerinin bisfosfanatlara bağlı ostenekrozunda teşhis ve tedavi yaklaşımları. ADO Klinik Bilimler Dergisi 2007, 1, S: 37-42.
- Wipff J., Adamsbaum C., Kahan A., Job-Deslandre C. (2011). Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Joint BRONJe Spine*. (Article in press)
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 2006, 144, S: 53-61.
- Yoneda, T., Hagino, H., Sugimoto, T., Ohta, H., Takahashi, S., Soen, S. Et al. (2010) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for BRONJe and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *Journal of BRONJe and mineral metabolism*, 28 (4), 365-383.
- Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. Br J Haematol 2006, 134, S: 20-30.

Bölüm 29

GÖMÜLÜ 3. MOLAR DİŞİ ÇEKİM KOMPLİKASYONLARI VE PLAZMADAN ZENGİN FİBRİN KULLANIMININ PROGNOZA ETKİSİ

Onur ATALI[1], Onur GÖNÜL[2], Faysal UĞURLU [3]

1 Arş. Gör. Dr. , Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, atalionur@gmail.com

2 Doç. Dr. , Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı,

3 Doç. Dr. , Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı,

Giriş

Sürme zamanı gelmesine rağmen dental arkta yerini alamayan, kemik veya yumuşak doku içerisinde kısmen veya bütünüyle kalmış dişler "gömük dişler" olarak tanımlanmaktadır. Dişlerin gömük kalmasına lokal ve sistemik olarak birçok faktör neden olabilmektedir.

Gömük dişin sürme pozisyonunda olmayışı, travma hikayesi, dişin çevresinde normalden daha yoğun kemik mevcudiyeti, lokal enfeksiyonlar, kistik yada tümöral dokuların varlığı, travma, gelişim anomalisi, çenelerde yer darlıkları, uzun süren kronik enflamasyon gibi durumlar lokal faktörler olarak bilinir (Coulthard et al., 2014; Ghaeminia et al., 2020).

Endokrin hastalıklar, konjenital sifiliz, raşitizm, anemi, progeria, oksisefali, kleidokraniyal dizostoz gibi durumlar ve doğum sonrası yetersiz beslenme gibi nedenler de sistemik faktörlerdendir.

Retansiyon şekillerine gore gömülü dişler kemik, mukoza ve kısmen kemik/ kısmen mukoza retansiyonlu olarak sınıflandırılabilir. Bununla birlikte literatüde çok daha detaylı sınıflama şekilleri vardır.

Oral cerrahide cerrahların en sık uyguladığı prosedürlerden birisi gömülü 3. molar dişlerinin çekimidir.

Dişin çekimi sırasında yada sonrasında birçok komplikasyon gelişebilmektedir. Operasyon esnasında diş komşu localara kaçabilmekte, komşu dişte hasara neden olabilmekte, yumuşak dokuda laserasyonlar, kanama, lokal anesteziye bağlı olarak amfizem, sinir dokuda yaralanmalar, çene kemiğinde fraktür ve temporomandibular eklem hasarı olabilmektedir. Dişi çektikten sonra ise ödem, ağrı, trismus, enfeksiyon, postoperatif dönemde gelişebilecek travmalara bağlı fraktürler, temporomandibular eklem disfonksiyonları ve parestezi gelişebilmektedir (Bouloux, Steed, & Perciaccante, 2007).

Bu bölümde diş çekimi sonrasında karşılaşılabilecek komplikasyonlardan kısaca bahsedilip bu komplikasyonların daha az yaşanması adına klinisyenlere destek olması amacıyla plazmadan zengin fibrin (PRF) kullanımının literatür destekli anlatımı yapılacaktır.

Diş Çekimi Sonrası Oluşabilecek Komplikasyonlar:

Ağrı

Ağrı, kişiden kişeye çok değişken olan, sinirsel ve humoral bir mekanizmayla termal, mekanik, elektriksel ve kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan subjektif bir duygudur. Duyusal sinir uçlarına gelen impuls, santral sinir sisteminde ağrı hissi şeklinde algılanır. Alt gömülü 3. büyük azı dişlerinin çekimi çoğu zaman zorluk derecesi olarak hekimi zorlamakta ve

uğraştırıcı olmaktadır. Böyle bir operasyon sonrası oluşan ödem ve ödeme bağlı artan doku basıncının ağrıyı oluşturmada yeri olduğu görüşü hakimdir. Bununla birlikte K^+ iyonlarının birikimi, eksüdanın pH derecesinin asidik tarafa kaymış olması ve bradikinin gibi kimyasal mediatörlerin de ağrı oluşumunda etkisi olduğu bilinmektedir. Diş çekimi sonrasında lokal anestezi etkisi geçtiğinde hastanın ağrı eşiğine bağlı olarak ağrı başlar ve ilk 6-12 saatte his olarak en üst seviyeye ulaşır. Ortaya çıkan ağrı, gömülü dişin operasyon öncesindeki zorluk derecesine, dişin çıkarılma şekline, operasyon süresine ve hekimin el becerisine bağlıdır (Baqain et al., 2008).

Ödem

Gömülü diş operasyonlarından sonra oluşan şişlik özellikle travmatik ve uzun süren işlemlerden sonra oluşması beklenen ve sıklıkla karşılaşılan bir komplikasyondur. İşlemin zorluk derecesi ile çok yakın ilişkisi vardır. Operasyonun 48 ile 72 saat sonrasında en fazla düzeye ulaşmakta ve dördüncü günden itibaren azalmaya başlamaktadır. Genellikle ilk haftanın sonunda tamamen geçer. Dış görüntüyü bozması nedeniyle düzelene kadar sosyal ortamda estetik yönünden rahatsız edici bir komplikasyondur. Ödem, otokoid maddelerin damar endotelini etkilemeleri sonucu oluşan doku reaksiyonudur. Kapiller geçirgenlik artışı ve vazodilatasyon nedeniyle proteinler ve plazma sıvısı ekstraselüler aralığa geçerek bu komplikasyona neden olmaktadır. Ödemin şiddeti cinsiyet, operasyonun zorluk derecesi ile süresi, cerrahi travmanın büyüklüğü, hastanın yaşı, sistemik durum, preoperatif ve postoperatif dönemde kullanılan ilaçlara göre değişkenlik göstermektedir (Chuang, Perrott, Susarla, & Dodson, 2008; Halpern & Dodson, 2007).

PRF kullanılan ve kullanılmayan vakaların karşılaştırıldığı gömülü diş operasyonlarından sonra postoperatif ödemin değerlendirildiği klinik çalışmalarda PRF ve control grupları arasında postop ilk günde PRF yönünde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az ödem geliştiği görülmekle beraber bu değerler postop 3. günde anlamlı görülmemiştir (Bilginaylar & Uyanik, 2016; Dutta et al., 2016; Ozgul et al., 2015; Uyanik, Bilginaylar, & Etikan, 2015).

Trismus

Trismus, gömülü 3. molar dişlerin çekiminde operasyon sonrasında sıklıkla görülebilen bir komplikasyondur. Bu hastalarda ağız açıklığı kısıtlanmakta ve fizyolojik ağız açıklığı azalmaktadır. Anestezik maddeler enjekte edilirken iğne ucunda bozukluğa bağlı kaslara gelen yaralanmalar ve cerrahi travma gibi nedenlerle en başta masseter kası olmak üzere çiğneme kaslarında spazm gelişip trismusa neden olabilir. Trismus şiddeti ile ağrı ve ödem arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. Ağız açma esnasında ağrısı olan

hastalarda bu komplikasyona ek olarak ödem de var ise psikolojik nedenler ile trismusu daha şiddetli olarak deneyimlemektedir. Gömülü alt 3. büyük azı dişlerin cerrahi çekim operasyonundan sonra 2. günün sonunda en üst düzeye ulaşır ve 7-10 gün süreyle devam edebilir (Gulnahar & Kupeli, 2018; Tenglikar et al., 2017).

PRF kullanılan ve kullanılmayan vakaların karşılaştırıldığı gömülü diş operasyonlarından sonra trismusun değerlendirildiği klinik çalışmalarda ilk gün, 3. Ve 7. Günlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Bilginaylar & Uyanik, 2016; N. Kumar et al., 2015; Uyanik et al., 2015).

Postoperatif enfeksiyon ve lokalize alveoler osteitis

Gömülü 3. molar dişin çekimiden sonra postoperatif dönemde enfeksiyona neden olan birçok faktör vardır. Preoperatif varolan enfeksiyon işlem sonrası ameliyat sahası ve çevresine yayılabilmektedir. Bu yüzden operasyon esnasında bütün granülasyon dokularının temizlenmiş olması gerekmektedir. Operasyon sahasının büyüklüğüne bağlı olarak suturasyon önem arz etmektedir. Eğer normalden az yada fazla suture edilirse besin artıklarının birikimi yada çekim boşluğuna kaçması gibi durumlarla karşılaşılabilir. Yara bölgesinde yetersiz kanlanmaya bağlı olarak dokunun beslenmesinde yetersizlik olabilir. Hastada immün yetmezlik olduğunda bakteriyel invazyon daha kolay olmaktadır. Ayrıca normalden çok fazla ödem yada hematom gelişirse ve hatalı antibiyotik kullanımı olursa postoperatif enfeksiyon tablosu ile karşılaşılabilir. Cerrahi operasyon sonrasında enfeksiyona neden olan bakteriler çoğunlukla konakçının oral florasında bulunan endojen bakterilerdir. Oral florada bulunan mikroorganizmalar yaşadığı konakçının geçirdiği cerrahi zorluk derecesi yüksek yada preoperatif enfekte bölgede işlem görme gibi savunmasının bozulabileceği anlarda bir anda patojenite kazanır. Bu mikroorganizmalar intraoral bölgede masseterik, submandibular, sublingual, temporal, bukkal ve kanin gibi birçok locaya yayılıp postoperatif enfeksiyon ortaya çıkmasına neden olabilir. Daha da ileriye giderse sinüzit, osteomyelit, hava yolunun tıkanması, menenjit, beyin absesi, kavernöz sinüs trombozu, septisemi, mediastinit yada uzak metastazlı infeksiyon odağı gibi ölümcül olabilecek komplikasyonlara neden olabilmektedir (Braimah, Ndukwe, Owotade, & Aregbesola, 2017; Calvo et al., 2012; Halpern & Dodson, 2007).

Yapılan farklı çalışmalarda alt 3. büyük azı dişi çekimi sonrası enfeksiyon ve alveoler osteotitis görülme insidansının %1.2 ile %14.8 yada %10 ile %30 arasında değiştiği gösterilmiştir. Fakat bundan daha düşük alveoler osteotitis görülme insidansı alt 3. büyük azı cerrahisi sonrası %5 ile %10 arasında değişmektedir (Bouloux et al., 2007) (Calvo et al., 2012; Halpern & Dodson, 2007). Bu oranın terapötik grupta %21.9, profilaktik

grupta ise %7.1 olarak rapor edildiği başka bir çalışma da mevcuttur. Dokuya maksimum yumuşak yaklaşım, iyi bir hemostaz ve kemik dokusunun steril serum fizyolojik ile yıkanması, alt çenede ağrılı bir komplikasyon olan alveolar osteitis oluşumunu azaltacağı ileri sürülmektedir (Al-Khateeb & Bataineh, 2006).

Postoperatif Komplikasyonlara Karşı Alınabilecek Önlemler

Oral ve maksillofasiyal cerrahlar tarafından yapılan gömülü 3. molar diş cerrahisinin birçok zorluğu vardır ve çevre dokularda travmaya sebep olmaktadır. İlgili operasyon sahasında Doku yaralanması miktarı büyüdükçe ve ameliyat süresi uzadıkça ödem ihtimali önemli ölçüde artmaktadır. Tecrübeli ellerle yapılan ve dikkatli bir cerrahi teknik ile doku hasarı ve şişlik sınırlanacağından dolayı postoperatif komplikasyon yaşanma ihtimali azalacaktır.

3. molar dişlerin çekiminden sonra ağrıyı ve enflamasyonu azaltmak için ilaç kullanımı çok büyük önem arzetmektedir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve narkotik analjezikler postoperatif ağrı ve ödem kontrolünde rol almaktadır. Gömülü 3. molar dişlerinin cerrahi çekiminden sonra en sık görülen komplikasyonlar ağrı, ödem ve trismustur. Bu komplikasyonları önlemek için analjezikler, antienflamatuvarlar ve antibiyotikler rutin olarak kullanılmaktadır (Arora et al., 2014).

Diş çekim yarasını ve çevre dokuları enfekte edebilecek bakteri plağının fazlalığı ve kötü ağız hijyeni postoperatif prognozu olumsuz etkilemektedir. Gömülü 3. molar diş çekimi sonrası postoperatif komplikasyonların oluşma ihtimali bakteriyel plağı azaltmak için yapılan ağız hijyeni eğitimi ve mekanik temizlik sayesinde mümkün olduğunca azalmaktadır. Bu amaçla hastalara önerilen antiseptik solüsyonlar, postoperatif dönemde komplikasyonların azaltılmasında çok fayda sağlamaktadır.

Gargara Kullanımı

Birçok çalışmada, preoperatif dönemde ağız gargarası kullanılmasının, basit diş çekimleri ve 3. molar dişlerin cerrahi çekimi sonrası alveolit görülme insidansını azalttığını ve komşu dişler etrafında dişeti enflamasyonu oluşmadığı gözlemlenmiştir (Almendros-Marques, Berini-Aytes, & Gay-Escoda, 2006) (Fotos, Koorbusch, Sarasin, & Kist, 1992).

Yapılan birçok çalışmada gömülü 3. molar diş çekimi öncesi 1 hafta süreyle klorheksidin ile yapılan ağız gargarasının postoperatif komplikasyonları azalttığı bildirilmektedir (Ragno & Szkutnik, 1991).

Birçok çalışmada gömülü 3. molar diş cerrahisi sonrası postoperatif ağrı ve ağız hijyenini incelediği çalışmasında, çekim sonrası oluşan postoperatif ağrının, kötü ağız hijyeniyle ilişkili olduğunu savunmaktadır (Lar-

razabal, Garcia, Penarrocha, & Penarrocha, 2010; Penarrocha, Sanchis, Saez, Gay, & Bagan, 2001).

Yapılan bir çalışmada araştırıcılar gömülü 3. molar diş cerrahisi sonrasında, %0,2'lik klorheksidin glukonatı, klavulanik asitle güçlendirilmiş amoksisilinle karşılaştırmış; klorheksidin solüsyonunun, betalaktamaz inhibitörü içeren antibiyotik ile birlikte uygulandığında alveolit komplikasyonunu engellemede daha etkili olabileceğini bildirmişlerdir (Delilbasi, Saracoglu, & Keskin, 2002; Tuna, Delilbasi, Arslan, Gurol, & Tazegun Tekkanat, 2012).

Bir başka çalışmada, gömülü 3. molar diş çekimi sonrasında, alveolit insidansı üzerine 2 ayrı klorheksidin gargara protokolünün etkilerini karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada bir grup operasyondan bir hafta önce başlayarak operasyon sonrası bir hafta boyunca günde 2 defa 15 ml klorheksidin gargarayı 30 saniye süreyle uygulamıştır. Diğer grup ise sadece operasyon sonrası 1 hafta boyunca günde 2 defa 15 ml klorheksidin gargarayı 30 saniye süreyle uygulamıştır. İki grup karşılaştırıldığında alveolit insidanslarında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Metin, Tek, & Sener, 2006).

Antibiyotik Kullanımı

Gömülü 3. molar diş cerrahisi için rutin olarak preoperatif ve/veya postoperatif sistemik antibiyotik kullanımı üzerinde araştırıcılar arasında kesin bir görüş birliğine varılamamıştır. Genellikle diş hekimleri dentoalveolar cerrahi operasyonlarının sonrasında olası enfeksiyonların engellenmesi için antibiyotik profilaksisini reçete etmektedirler. Dentoalveolar minör cerrahi uygulamalarının, majör cerrahilere kıyasla enfeksiyon geliştirme oranı %5'in altındadır. Bu nedenle birçok diş hekimi de oral cerrahilerde işlem öncesinde ilgili sahada enfeksiyon bulgusu yoksa hastalarına antibiyotik yazmamaktadır. Ayrıca operasyon süresinin kısa olmasına ve minimum doku hasarı oluşturmaya azami dikkat edilmelidir (Braimah et al., 2017; Calvo et al., 2012).

Özellikle diş çekimi öncesinde çevre dokularında perikoronit olan vakalarda, cerrahi işlem sonrasında antibiyotik kullanımının postoperatif komplikasyonları belirgin ölçüde azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Bununla beraber, bazı yazarlar 3. molar diş cerrahisi sonrasında alveolit komplikasyonu dışında enfeksiyon görülme insidansının %1'den az olduğunu bildirmektedir (Krekmanov & Nordenram, 1986).

Çeşitli antibiyotiklerin cerrahi diş çekim yarasına topikal uygulamasının yara iyileşmesi ve enfeksiyonun kontrolü üzerine etkilerinin incelendiği birçok araştırma vardır. Diş soketlerine lokal antibiyotik kullanımının, alveolit insidansını azalttığı görüşü hakimdir (Monroig et al., 2020).

Mandibular 3. molar diş çekimi sonrası 112 hasta üzerinde yapılan çalışmada, profilaktik olarak %0,2'lik klorheksidin ile penisilin V'nin kombine uygulanımının, sadece preoperatif gargara kullanan grupla karşılaştırıldığında postoperatif semptomları azalttığını savunmuşlardır (Krekmanov & Nordenram, 1986).

Bir çalışmada, gömülü 3. molar diş cerrahisi sonrasında postoperatif iyileşme incelenmiş ve postoperatif dönemde antibiyotik profilaksisi uygulanan grup ile antibiyotik profilaksisi uygulanmayan grup arasında, ağrı ve ödem oluşumu üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca varılmamıştır (Capuzzi, Montebugnoli, & Vaccaro, 1994).

Yapılan bir başka çalışmada 3. molar diş çekimi öncesi tek doz antibiyotik kullanan hastalar ile çekim sonrası 5 gün antibiyotik kullanan hastaların, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında postoperatif komplikasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı rapor edilmiştir (Calvo et al., 2012).

Bazı çalışmalarda ise 3. molar diş cerrahisinde antibiyotik profilaksisinin tartışmalı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda diş çekimi sonrası istenmeyen komplikasyonların oluşmasını rutin antibiyotik kullanımının engellediğini kanıtlayan verilerin bulunmadığı savunulmuş. Bu nedenle 3. molar diş çekimi sonrası antibiyotik profilaksisine hiç gerek olmadığı görüşüne varılmıştır (Ataoglu, Oz, Candirli, & Kiziloglu, 2008).

Gömülü 3. molar dişinin çekim ameliyatından sonraki erken postoperatif günlerde ağrı, yüz şişmesi ve trismus hastanın yaşam kalitesini düşürmektedir. Gömülü 3. molar dişinin ameliyatından sonra iyileşme sürecini hızlandırmak ve postoperatif komplikasyonları azaltmak için çeşitli cerrahi teknikler ve materyaller tanımlanmıştır. Bu enflamatuar komplikasyonların tedavisine hakim olmak, komplikasyon riskini azaltmak ve postoperatif iyileşmeyi arttırmak için hastalar ve cerrahlar için çok önemlidir. Trombositten zengin plazma uygulaması, preoperatif ve postoperatif antibiyotikler, kriyoterapi, yara bögesinden drenaj, farklı tipte fleplerin kullanımı ve yüksek veya düşük hızlı döner aletler, postoperatif buz paketleri, analjezikler, kortikosteroidler ve lazer kullanılarak yapılan osteotomiler 3. molar dişinin çıkarılmasının ameliyat sonrası olumsuzluk yaratan komplikasyonlarını azaltmada kullanılmaktadır (Chuang et al., 2008).

Plazmadan Zengin Fibrin Kullanımının Etkileri

Lökosit ve trombosit açısından zengin fibrin (L-PRF), hastanın kendi kanından elde edilen ve yara iyileşmesi ve bağışıklıkta rol oynayan tüm kan bileşenlerini içeren bir trombosit konsantresidir. İçeriğinde yüksek miktarda büyüme faktörü ve trombosit türevi büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü β-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü gibi diğer

sitokinleri içerir. Birçok hayvan ve insan çalışması, diş çekim soketine uygulanan trombosit konsantrelerinin ameliyat sonrası komplikasyonları azaltabileceğini ve iyileşmeyi arttırabileceğini göstermiştir. Trombosit açısından zengin fibrin (PRF), diş çekimi ve rezidüel kist kemiği oluşumunu hızlandırmak ve yara epitelizasyonunun arttırmak için kullanılabilecek trombositleri trombinsiz hazırlama prosesi ile konsantre etmek için kullanılan yeni bir stratejidir. PRF, santrifüjleme sırasında oluşan yavaş, kademeli polimerizasyondan kaynaklanıp elde edilmektedir. Cihazdan çıkan ürün kan örneğinin tek lif membran protein bileşenleri olarak toplanan ikinci nesil immün trombosit konsantresidir. Yapılan çalışmalarda tüm kültür koşullarında osteoblastların proliferasyonunu indükleyebilip uyarabilmiştir. Çeşitli çalışmalar L-PRF kullanımının ameliyat sonrası yumuşak doku ve kemiği iyileştirmede iltihabı azaltıcı ve ağrıyı giderici etkisiyle birlikte etkin olduğunu göstermiştir (Ritto et al., 2019).

PRF, 3. molar cerrahisinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte ameliyat sonrası komplikasyonlar üzerindeki potansiyel etkisi belirsizdir (Alissa, Esposito, Horner, & Oliver, 2010; Hoaglin & Lines, 2013; Ozgul et al., 2015). L-PRF kullanımının cerrahi işlem başına hala net bir standart protokolü yoktur ve sistematik bir incelemeye dahil edilen tüm çalışmalarda soketi doldurmak için sadece bir adet

L-PRF pıhtısı veya membranı kullanılmıştır (Canellas, Ritto, & Medeiros, 2017).

L-PRF'nin doza bağlı olduğu iyi bilinmekle birlikte osteoblastların ve endotel hücrelerinin göçünü stimule etmek için tek membranın yeterli olup olmayacağı kesin olarak bilinemez (Dohan Ehrenfest, Del Corso, Diss, Mouhyi, & Charrier, 2010). Birçok makalede L-PRF'nin kemik iyileşmesini desteklemek için doğal pıhtı veya trombosit açısından zengin plazmaya göre istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü bulunmamasına ragmen, bazı çalışmalarda anlamlı derecede üstün bulunmuştur (Dutta et al., 2016; Y. R. Kumar et al., 2016; Varghese, Manuel, & Kumar, 2017) (Yelamali & Saikrishna, 2015).

Gömülü 3. molar dişinin çekiminden sonra postoperatif komplikasyonları kontrol etmek için lokal PRF uygulamasının etkinliği birçok meta-analiz ile araştırılmıştır. L-PRF pıhtısı 2 düz steril yüzey arasında basınç altında membran fibrin membran elde etmek için kullanılabilmektedir. Böylelikle L-PRF yara soketini ağız boşluğundan korumak için flep altına uygulanabilmektedir. Böylece, L-PRF hem bariyer membran hem de diş çekim soketini dolduran stabilize bir greft erken kan pıhtısı görevi olmaktadır (Dohan et al., 2006; Dohan Ehrenfest et al., 2010).

L-PRF uygulaması sonrası kemiği değerlendiren birçok sistematik derlemede ameliyat sonrası iyileşmenin çok iyi olduğu, alveoler sırt ve

bukkal kemik rezorpsiyonunu azalttığını, kemik kalitesini ve yoğunluğunu koruyabildiği gösterilmiştir (Canellas et al., 2017; Castro et al., 2017; Miron et al., 2017).

Gömülü diş çekimlerinden sonra en yaygın karşılaşılan komplikasyon alveoler osteittir (Fridrich & Olson, 1990). Değerlendirilen bir meta-analizde 145 hastadan 226 mandibular üçüncü azı dişi çekiminde L-PRF'nin doğal pıhtı üzerine alveolar osteitis azaltılmasında daha faydalı etkisi olduğu bulunmuştur. L-PRF'nin trombositler ve lökositler ile güçlü fibrin matriksinden oluşan bir rezervuar ile pıhtı oluşumunu destekleyen ve parçalanmasını önleyen bir yapıda olduğu görülmüştür. (Choukroun et al., 2006; Dohan et al., 2006).

Referanslar:

Al-Khateeb, T. H., & Bataineh, A. B. (2006). Pathology associated with impacted mandibular third molars in a group of Jordanians. *J Oral Maxillofac Surg, 64*(11), 1598-1602. doi: 10.1016/j.joms.2005.11.102

Alissa, R., Esposito, M., Horner, K., & Oliver, R. (2010). The influence of platelet-rich plasma on the healing of extraction sockets: an explorative randomised clinical trial. [Randomized Controlled Trial]. *Eur J Oral Implantol, 3*(2), 121-134.

Almendros-Marques, N., Berini-Aytes, L., & Gay-Escoda, C. (2006). Influence of lower third molar position on the incidence of preoperative complications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 102*(6), 725-732. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.01.006

Arora, A., Roychoudhury, A., Bhutia, O., Pandey, S., Singh, S., & Das, B. K. (2014). Antibiotics in third molar extraction; are they really necessary: A non-inferiority randomized controlled trial. *Natl J Maxillofac Surg, 5*(2), 166-171. doi: 10.4103/0975-5950.154821

Ataoglu, H., Oz, G. Y., Candirli, C., & Kiziloglu, D. (2008). Routine antibiotic prophylaxis is not necessary during operations to remove third molars. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Br J Oral Maxillofac Surg, 46*(2), 133-135. doi: 10.1016/j.bjoms.2006.11.005

Baqain, Z. H., Karaky, A. A., Sawair, F., Khraisat, A., Duaibis, R., & Rajab, L. D. (2008). Frequency estimates and risk factors for postoperative morbidity after third molar removal: a prospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg, 66*(11), 2276-2283. doi: 10.1016/j.joms.2008.06.047

Bilginaylar, K., & Uyanik, L. O. (2016). Evaluation of the effects of platelet-rich fibrin and piezosurgery on outcomes after removal of impacted mandibular third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg, 54*(6), 629-633. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.03.016

Bouloux, G. F., Steed, M. B., & Perciaccante, V. J. (2007). Complications

of third molar surgery. [Review]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 19*(1), 117-128, vii. doi: 10.1016/j.coms.2006.11.013

Braimah, R. O., Ndukwe, K. C., Owotade, J. F., & Aregbesola, S. B. (2017). Impact of oral antibiotics on health-related quality of life after mandibular third molar surgery: An observational study. [Observational Study Randomized Controlled Trial]. *Niger J Clin Pract, 20*(9), 1189-1194. doi: 10.4103/1119-3077.183235

Calvo, A. M., Brozoski, D. T., Giglio, F. P., Goncalves, P. Z., Sant'ana, E., Dionisio, T. J., Santos, C. F. (2012). Are antibiotics necessary after lower third molar removal? [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 114*(5 Suppl), S199-208. doi: 10.1016/j.oooo.2011.10.022

Canellas, J., Ritto, F. G., & Medeiros, P. J. D. (2017). Evaluation of postoperative complications after mandibular third molar surgery with the use of platelet-rich fibrin: a systematic review and meta-analysis. [Meta-Analysis Review Systematic Review]. *Int J Oral Maxillofac Surg, 46*(9), 1138-1146. doi: 10.1016/j.ijom.2017.04.006

Capuzzi, P., Montebugnoli, L., & Vaccaro, M. A. (1994). Extraction of impacted third molars. A longitudinal prospective study on factors that affect postoperative recovery. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 77*(4), 341-343. doi: 10.1016/0030-4220(94)90194-5

Castro, A. B., Meschi, N., Temmerman, A., Pinto, N., Lambrechts, P., Teughels, W., & Quirynen, M. (2017). Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. [Review Systematic Review]. *J Clin Periodontol, 44*(2), 225-234. doi: 10.1111/jcpe.12658

Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M. O., Schoeffler, C., Dohan, S. L., . . . Dohan, D. M. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 101*(3), e56-60. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.011

Chuang, S. K., Perrott, D. H., Susarla, S. M., & Dodson, T. B. (2008). Risk factors for inflammatory complications following third molar surgery in adults. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Oral Maxillofac Surg, 66*(11), 2213-2218. doi: 10.1016/j.joms.2008.06.067

Coulthard, P., Bailey, E., Esposito, M., Furness, S., Renton, T. F., & Worthington, H. V. (2014). Surgical techniques for the removal of mandibular wisdom teeth. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review Systematic Review]. *Cochrane Database Syst Rev*(7), CD004345. doi: 10.1002/14651858.CD004345.pub2

Delilbasi, C., Saracoglu, U., & Keskin, A. (2002). Effects of 0.2%

chlorhexidine gluconate and amoxicillin plus clavulanic acid on the prevention of alveolar osteitis following mandibular third molar extractions. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 94*(3), 301-304. doi: 10.1067/moe.2002.125200

Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 101*(3), e45-50. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.009

Dohan Ehrenfest, D. M., Del Corso, M., Diss, A., Mouhyi, J., & Charrier, J. B. (2010). Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Periodontol, 81*(4), 546-555. doi: 10.1902/jop.2009.090531

Dutta, S. R., Passi, D., Singh, P., Sharma, S., Singh, M., & Srivastava, D. (2016). A randomized comparative prospective study of platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and hydroxyapatite as a graft material for mandibular third molar extraction socket healing. *Natl J Maxillofac Surg, 7*(1), 45-51. doi: 10.4103/0975-5950.196124

Fotos, P. G., Koorbusch, G. F., Sarasin, D. S., & Kist, R. J. (1992). Evaluation of intra-alveolar chlorhexidine dressings after removal of impacted mandibular third molars. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 73*(3), 383-388. doi: 10.1016/0030-4220(92)90140-l

Fridrich, K. L., & Olson, R. A. (1990). Alveolar osteitis following surgical removal of mandibular third molars. [Review]. *Anesth Prog, 37*(1), 32-41.

Ghaeminia, H., Nienhuijs, M. E., Toedtling, V., Perry, J., Tummers, M., Hoppenreijs, T. J., . . . Mettes, T. G. (2020). Surgical removal versus retention for the management of asymptomatic disease-free impacted wisdom teeth. [Review]. *Cochrane Database Syst Rev, 5*, CD003879. doi: 10.1002/14651858.CD003879.pub5

Gulnahar, Y., & Kupeli, I. (2018). Effect of preemptive intravenous ibuprofen on postoperative edema and trismus in third molar tooth extraction: A randomized controlled study. *J Dent Anesth Pain Med, 18*(3), 161-167. doi: 10.17245/jdapm.2018.18.3.161

Halpern, L. R., & Dodson, T. B. (2007). Does prophylactic administration of systemic antibiotics prevent postoperative inflammatory complications after third molar surgery? [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Oral Maxillofac Surg, 65*(2), 177-185. doi: 10.1016/j.joms.2006.10.016

Hoaglin, D. R., & Lines, G. K. (2013). Prevention of localized osteitis

in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *Int J Dent, 2013*, 875380. doi: 10.1155/2013/875380

Krekmanov, L., & Nordenram, A. (1986). Postoperative complications after surgical removal of mandibular third molars. Effects of penicillin V and chlorhexidine. [Clinical Trial Controlled Clinical Trial]. *Int J Oral Maxillofac Surg, 15*(1), 25-29. doi: 10.1016/s0300-9785(86)80007-2

Kumar, N., Prasad, K., Ramanujam, L., K, R., Dexith, J., & Chauhan, A. (2015). Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical study. [Comparative Study Randomized Controlled Trial]. *J Oral Maxillofac Surg, 73*(6), 1042-1049. doi: 10.1016/j.joms.2014.11.013

Kumar, Y. R., Mohanty, S., Verma, M., Kaur, R. R., Bhatia, P., Kumar, V. R., & Chaudhary, Z. (2016). Platelet-rich fibrin: the benefits. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Br J Oral Maxillofac Surg, 54*(1), 57-61. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.10.015

Larrazabal, C., Garcia, B., Penarrocha, M., & Penarrocha, M. (2010). Influence of oral hygiene and smoking on pain and swelling after surgical extraction of impacted mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg, 68*(1), 43-46. doi: 10.1016/j.joms.2009.07.061

Metin, M., Tek, M., & Sener, I. (2006). Comparison of two chlorhexidine rinse protocols on the incidence of alveolar osteitis following the surgical removal of impacted third molars. [Randomized Controlled Trial]. *J Contemp Dent Pract, 7*(2), 79-86.

Miron, R. J., Zucchelli, G., Pikos, M. A., Salama, M., Lee, S., Guillemette, V., . . . Choukroun, J. (2017). Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. [Review Systematic Review]. *Clin Oral Investig, 21*(6), 1913-1927. doi: 10.1007/s00784-017-2133-z

Monroig, K., Ghosh, K., Marquez, J. E., Medrano, C., Marmor, W. A., McAuliffe, P., . . . Bui, D. (2020). Do Postoperative Prophylactic Antibiotics Reduce Highly Virulent Infections?: An Analysis of 660 Tissue Expander Breast Reconstructions. *Ann Plast Surg*. doi: 10.1097/SAP.0000000000002325

Ozgul, O., Senses, F., Er, N., Tekin, U., Tuz, H. H., Alkan, A., Atil, F. (2015). Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: randomized multicenter split-mouth clinical trial. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial]. *Head Face Med, 11*, 37. doi: 10.1186/s13005-015-0094-5

Penarrocha, M., Sanchis, J. M., Saez, U., Gay, C., & Bagan, J. V. (2001). Oral hygiene and postoperative pain after mandibular third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 92*(3), 260-264. doi: 10.1067/moe.2001.115722

Ragno, J. R., Jr., & Szkutnik, A. J. (1991). Evaluation of 0.12% chlorhexidine

rinse on the prevention of alveolar osteitis. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 72*(5), 524-526. doi: 10.1016/0030-4220(91)90487-w

Ritto, F. G., Pimentel, T., Canellas, J. V. S., Junger, B., Cruz, M., & Medeiros, P. J. (2019). Randomized double-blind clinical trial evaluation of bone healing after third molar surgery with the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. [Randomized Controlled Trial]. *Int J Oral Maxillofac Surg, 48*(8), 1088-1093. doi: 10.1016/j.ijom.2019.01.020

Tenglikar, P., Munnangi, A., Mangalgi, A., Uddin, S. F., Mathpathi, S., & Shah, K. (2017). An Assessment of Factors Influencing the Difficulty in Third Molar Surgery. *Ann Maxillofac Surg, 7*(1), 45-50. doi: 10.4103/ams.ams_194_15

Tuna, A., Delilbasi, C., Arslan, A., Gurol, Y., & Tazegun Tekkanat, Z. (2012). Do antibacterial mouthrinses affect bacteraemia in third molar surgery? A pilot study. [Clinical Trial]. *Aust Dent J, 57*(4), 435-439. doi: 10.1111/adj.12003

Uyanik, L. O., Bilginaylar, K., & Etikan, I. (2015). Effects of platelet-rich fibrin and piezosurgery on impacted mandibular third molar surgery outcomes. [Comparative Study]. *Head Face Med, 11*, 25. doi: 10.1186/s13005-015-0081-x

Varghese, M. P., Manuel, S., & Kumar, L. K. S. (2017). Potential for Osseous Regeneration of Platelet-Rich Fibrin-A Comparative Study in Mandibular Third Molar Impaction Sockets. [Comparative Study Randomized Controlled Trial]. *J Oral Maxillofac Surg, 75*(7), 1322-1329. doi: 10.1016/j.joms.2017.01.035

Yelamali, T., & Saikrishna, D. (2015). Role of platelet rich fibrin and platelet rich plasma in wound healing of extracted third molar sockets: a comparative study. *J Maxillofac Oral Surg, 14*(2), 410-416. doi: 10.1007/s12663-014-0638-4

Bölüm 30

OBEZİTE CERRAHİSİNDE PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME

Oya BOZKURT [1]

1 Doktor Öğretim Üyesi, İstanbul Yeniyüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, oyabozkurt2000@yahoo.com

GİRİŞ

İnsanlarla etkileşimimizde belki de ilk imgemiz olan dış görünüşümüze verdiğimiz önemin, 21. yüzyılda özellikle popüler kültürün de etkisiyle güzellik ve beğenilme arzularımızla pekişerek artmakta olduğnu söyleyebilriz. Zarif ve formda görünmek toplumsal beğeni ve kabul için önemlidir. Bir yandan beden imajının bugünkü anlamıyla güzelliği için estetik çabalar sarfedilirken diğer yandan biyopsikososyal çok yönlü bir etkileşimle obezite riskiyle karşı karşıya gelinmektedir. Günümüzde obezite artık estetik bir sorun olmanın ötesinde yaşamı tehdit eden önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. (Alyakut, 2016)

Harcanandan daha fazla kalori alımıyla yağ dokusunda artma sonucu gelişen obezite bir çok etkenden kaynaklanabilir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ,2018). Obezite ve psikiyatrik hastalık birlikteliğiyle ilgili araştırmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Depresif bozukluk, anksiyete bozuklukları, alkol bağımlılığı, yeme bozukluğu , kişilik bozukluklarının, beden algı bozukluğu, agorafobi, düşük benlik saygısı, yüksek dürtüsellik gibi bozuklukların sıklıkla obeziteye eşlik ettiği belirtilmektedir (Özdel ve ark., 2011; Deveci ve ark., 2005; McCrea ve ark.,2012; Sarısoy ve ark., 2013) . Bu sonuçların tam tersine obezitenin ruh sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğunu ileri süren araştırmalar da vardır (Li ve ark, 2004)

Obezitenin psikodinamiğinde; bağımlılık ihtiyacı ile ilgili çatışmalar, psikoseksüel gelişim sürecinde oral dönem fiksasyonu ileri sürülen görüşlerdendir (Odağ, 1999). Bu döneme ait takılmaların bir göstergesi olarak oburluk obezitenin gelişiminde yer alabilir (Wilson, 1992).

Obezite kişide hareket kısıtlılığı yaratmak gibi olumsuz psikososyal yönleri dışında birçok hastalığı da beraber getirmesi nedeniyle dünyada önlenebilir ölümler arasında ciddiye alınması gereken bir risk oluşturmaktadır. Örneğin hipertansiyon, diyabet, koroner kalp hastalıklar, uyku apnesi, bazı kanser türleri gibi. Diğer yandan sağlık siteminde bu ek hastalıklarla birlikte artı bir yük oluşturduğu da bir gerçektir. Son yıllarda diyet, egzersiz ve ilaçla tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda etkin bir tedavi yöntemi olarak obezite cerrahisi dikkat çekmektedir (Sjöström, 2013).

Obezite cerrahisi invaziv bir tedavi girişimi olması, opereasyon sırasındaki riskleri, maliyeti, operasyon sonrasında gelişebilecek komplikasyonlar ve yaşam şekli değişikliğine uyum yönünden iyi yönetilmesi gereken bir süreci gerektirir. Bu tedaviyi tercih eden ve obezite düzeyi olarak ameliyata uygunluğu tıbbi olarak kanıtlanan her hasta gerçekte böyle bir girişime psikiyatrik açıdan hazır olmayabilir. Başvuran kişilerin yeterli bilgi ve eğitimle güven içinde ameliyata hazırlanması, oluşabilecek komplikasyonlar için bilgilendirilmesi ve sonrasında psikososyal olarak

desteklenmesi önemlidir. Bu makale obezite cerrahisinde psikiyatrik değerlendirmenin önemi ve özelliklerine açıklamalar getirerek cerrahiye aday hastaların biopsikososyal sağaltımında problem yaratabilecek durumlara dikkat çekmeyi amaçlamıştır.

Programla ilgili bilgilendirme ve ön tarama:

Ameliyata uygunluğu kesinleşmiş ve ameliyata karar veren hastalarla ilk psikiyatrik görüşmede hastanın yapılacak işlem hakkında yeterli bilgisinin olup olmadığı psikiyatri uzmanı tarafından netleştirilmelidir. Operasyon ve sonrası yapılması gerekenler konusunda bilgi- eğitimin yeterli olup olmadığı kontrol edilmelidir. Çünkü bu tedavi sadece ameliyat olmakla bitmiş olmayacaktır. Ameliyat sonrası; diyet-ilaç kullanımı, yiyecek kısıtlaması ve kontrollere gelme gibi tedavi başarısını kaçınılmaz bir şekilde etkileyecek kurallara hastanın uyması gerekecektir. Uyum sorunu yaşayabilecek hastalar ve yeterli baş etme stratejileri geliştiremeyeceği düşünülen hastalar dikkate alınmalıdır.

Eğer gerekli ise operasyonla ilgili bilgi eksikliği ya da korkuları olan hastalara yeniden eğitim ve danışmanlık verilmesi için yönlendirilmelidir. Obezite cerrahisine güvensizlikle bakan operasyonun kendisi ve sonuçlarından endişe duyan hastalar da olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada obezite cerrasine uygun olup da operasyon isteyen kişilerin en çok operasyon sonrası diyet ve operasyonun güvenirliği ile ilgili endişeler taşıdıkları anlaşılmıştır (Keeton ve ark., 2020) .

Tedaviden beklentilerin belirlenmesi ve gerçekçiliği:

Hastanın bu ameliyattan ne beklediği önemlidir. Kilolarınadan dolayı yapamadığı sportif aktiviteleri gerçeklertirme arzusu geçeğe uygundur. Ancak metabolik sendromu olup operasyon sonrası özgürce yemek yiyebileceğini söyleyen bir hastanın beklentileri çok gerçekçi olmayacaktır.

Yaşam tarzı, alışkanlıkları ve kilo bilgisi:

Obezite gelişiminde davranışlarımızla pekişen alışkanlıkların bir diğer anlamıyla koşullanmaların da etkisi vardır. Örneğin masa başında çalışırken atıştırma yemeyi alışkanlık haline getiren bir kimse bir süre sonra atıştırma ihtiyacından bağımsız olarak bu eylemi yaptığında kendini atıştırırken bulabilir. (Collins ve Bentz, 2009) . Bu nedenle yaşam tarzı ve alışkanlıkların belirlenmesi ve üzerinde çalışılması cerrahi sonrası kilo kaybında yardımcı olabilir.

Kilo ne zaman bir problem olmaya başladı, daha önce diyet, fizksel aktivite, ilaç kullanımı gibi yöntemlerle kilo vermeye çalıştı mı? Çalıştıysa sonuç ne oldu? Örneğin daha önceki kilo verme girişimlerinin evde yemekleri yapan kişinin seçimlerinden kaynaklandığı anlaşılabilir ya da

iş gereği sık dışarıda yemek yediğini belirtebilir. O zaman bu durumları düzenlemeye yönelik bilişsel davranışçı yöntemler eğitimler önerilebilir. Ya da genelde mutsuz olduğunda yemek yiyerek kendini iyi hissettiğini belirten birine yaklaşımımz farklı olacaktır. Ki emosyonel yeme problemi olanlarda obezite cerrahisiin başarısının olumsuz etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır (Walfish, 2004).

Psikososyal stresörler:

Güncel ya da uzun zamana yayılmış olumsuz yaşam olaylarının olup olmadığı öğrenilmelidir. Çünkü bu tür stresörler tedavi başarısını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Örneğin işyerinde ciddi sıkıntılar yaşamakta olan bir hastanın ameliyat zamanını planlama konusunda hassas olması ameliyat sonrası sorunlarla baş etmesine katkıda bulunabilir.

Genel tıbbi duruma bağlı hastalık öyküsü

Hipotiroidi, Cushing Sendromu, Polykistik over sendromu gibi hastalıklardan kaynaklanan obezitede kişinin desteklenmesi gereken alanlar hastalığının özelliklerini de dikkate alarak yapılmalıdır. Ya da ailesel genetik yatkınlığın olduğu obezitede yine farklı psikososayal yaklaşımlar gerekli olabilir. Ya da ilaç yan etkisine bağlı kilo alımlarında hastaya yaklaşım önlem ve öneriler farklı olacaktır.

Kişilerarası destek :

Ameliyat sonrası bakım gerektirecek durumlarla karşılaşılabilir, erken dönemde hastanın ihtiyaçlarının karşılanmasında yardımcı olabilecek kişilerin varlığı önemlidir.

Ruhsal durum muayenesi:

Ruhsal durum muaynesinde aktif psikiyatrik hastalık olup olmadığı, bilişsel yetilerinin yeterli olup olmaması, önerilere uyum sağlayıp sağlamayacağı önemlidir. Muayene sırasında saptanan Demans, Psikoz, Mental retardasyon gibi durumlar bu tür cerrahi girişimler için konrendikasyon oluşturur. Diğer yandan ciddi bir panik bozukluk ya da ağır bir depresyon geçirmekte olan bir hastaya önce psikiyatrik sağaltımın yapılması daha sonra cerrahi girişimin planlanması doğru olacaktır.

Psikiyatrik hastalık öyküsü*:* Psikiyatrik hastalıkların obezite cerrahisinden önce tanımlanması tedavi başarısı ve tedaviye uyumu etkileyebileceğinden önemlidir (Konuk ve Bozkurt, 2014).

Bir çalışmada obezite cerrahisi öncesi depresyon tanısı alanların operasyondan sonra kilo kaybının depresyon öyküsü olmayanlara göre daha az olduğu bulunmuştur (Pedro ve ark., 2020).

Diğer yandan eşlik eden bir psikiyatrik hastalık için kullanılmakta olan antidepresan, antipsikotik ve antiepleptik ilaçların yan etkisi olarak kilo alımı olabilir.

Tıkınırcasına yeme bozukluğu, Gece yeme sendromu, Uykuda yeme sendromu gibi psikiyatrik bir yeme bozukluğu öyküsünün olup olmadığına da bakılmalıdır. Bu hastalıkların tedavi edilmemesi ameliyat sonrası kilo kontrolünde ciddi sorunlar yaratabilir. Coşkun ve arkadaşları tıkınırcasına yeme bozukluğu tanısının obezite cerrahisine olumsuz etkileri olduğunu göstermişlerdir (Coşkun ve ark., 2020).

Cerrahi sonrası psikiyatrik destek:

Cerrahi sonrası özellikle erken dönemde su alımının artırılması, diyet kısıtlaması, başlangıçta çok az miktarlarda yemek yiyebilme, protein ve vitaminler gibi ilaçların kullanımı, ameliyata bağlı olarak hemen aktif hayata dönememe gibi durumlara hastaların uyum sağlamasında güçlükler yaşanabilir. İlerleyen süreçte ise etkin kilo kaybının gerçekleşmemesi, daha da ileri dönemlerde tekrar kilo alma ya da kilo kaybına bağlı deri sarkmalarıyla ilgili estetik sorunlarla mücadelede psikiyatrik destek gerekli olabilir.

Cerrahi sonrası hastalarda psikiyatrik bozukluklar gelişebileceği unutulmamalıdır. Obezite cerrahisi sonrası kısa ve orta dönemde depresyonun azalırken uzun dönemde arttığını işaret eden çalışmaların olduğu bildirilmiştir (Müller ve ark., 2019). Bunun tam tersine obezite cerrahisinin uzun dönemde depresyon ve anksiyete üzerine olumlu etkileri olduğunu belirten çalışmalar da vardır (Gill ve ark.2018).

Obezite cerrahisi sonrası özellikle gastrik bypass uygulama sonrası alkol kullanım bozuklukları geliştiğine işaret eden araştırmalar vardır (Smith ve ark., 2018).

Sonuç olarak; obezite cerrahisi etkin ve yaşam kurtarıcı bir tedavi olmakla birlikte bu tedaviye uygun bulunan hastalarda psikiyatrik değerlendirmenin önemi büyüktür. Olası psikososyal risklerin tanınması, önleyici tedbirlerin alınması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesine katkılarıyla psikiyatrik değerlendirme obezite cerrahisinin başarısında etkin bir yol göstericidir.

Kaynaklar:

Alyakut Ö. Postmodern Toplumda Kadın Kimliğinin Bedeni Üzerinden İnşası. Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi, Cilt: 9 Sayı: 47 Aralık 2016, 696-708.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU © • 2018 ISBN: 978-605-4011-31-5 6. Baskı: Mayıs 2018 (Güncellenmiş baskı), 11-12

Özdel O, Sözeri-Varma G, Fenkçi S, Değirmenci T, Karadağ F, Kalkan-Oğuzhanoğlu N, Ateşçi F. Obez Kadınlarda Psikiyatrik Tanı Sıklığı .Klinik Psikiyatri 2011;14:210-217

Deveci A, Demet, MM, Özmen B, Özmen E, Hekimsoy Z. Obez hastalarda psikopatoloji, aleksitimi ve benlik saygısı. Anatolian Journal of Psychiatry, 2005, 6, 84-91

McCrea RI, Berger YG, King KB. Body mass index and common mental disorders: exploring the shape of the association and its moderation by age, gender and education. Int J Obes. 2012;36:414–21

Sarısoy G, Atmaca A, Ecemiş G, Gümüş K, Pazvantoğlu O. Obezite hastalarında dürtüsellik ve dürtüselliğin beden algısı ve benlik saygısı ile ilişkisi Anadolu Psikiyatri Derg 2013; 14:53-61

Li, ZB, Ho SY, Chan, WM, Ho KS, Li MP, Leung GM ,Lam TH. (2004) Obesity and Depressive Symptoms in Chinese Elderly, Int J Geriatr Psych, 19: 68–74.

Odağ C. Nevrozlar 1. Halime Odağ Psikanaliz ve Psikoterapi Vakfı Yayınları. 1999, 1, s.27-36

Wilson CP, Personality Structure and Psychoanalitic Treatment of Obesity, Ed:WilsonCP,Hogan CC,Mintz I,Psychodynamic Technique in the Treatment of the Eatig Disorders,Northvale, New Jersey, London, 1992:81-95

Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Intern Med. 2013;273:219–234.

Keeton J, Ofori A, Booker Q, Schneider B, McAdams C, Messiah SE. Psychosocial Factors that Inform the Decision to Have Metabolic and Bariatric Surgery Utilization in Ethnically Diverse Patients. Obes Surg. 2020 Jun;30(6):2233-2242.

Collins, J. C., & Bentz, J. E. (2009). Behavioral and Psychological Factors in Obesity. The Journal of Lancaster General Hospital 4(4), 124-127

Walfish S. Self-assessed emotional factors contributing to increased weight gain in pre-surgical bariatric patients. Obes Surg. 2004;14:1402-5

Konuk N, Bozkurt S. Bariatrik Cerrahinin Psikiyatrik ve Psikososyal Yönleri Psychiatric and Psychosocial Aspects of Bariatric Surgery. Published 2014 .Medicine

Pedro J, Neves JS, Ferreira MJ, Guerreiro V, Salazar D, Viana S, Mendonça F, Silva MM, Brandão I, Belo S, Freitas P, Varela A, Carvalho D. Impact of Depression on Weight Variation after Bariatric Surgery: A Three-Year Observational Study; AMTCO Group. Obes Facts. 2020;13(2):213-220. Epub 2020 Mar 31

Coşkun E, Deveci E, Başak İ. Tıkınırcasına Yeme Bozukluğunun Obezite Cerrahisi Tedavi Sürecine Etkisi. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. Year 2020, Volume 12 , Issue 3, Pages 409 – 420

Müller A, Hase C, Pommnitz M, de Zwaan M. Depression and Suicide After Bariatric Surgery. Curr Psychiatry Rep. 2019 Aug 13;21(9):84.

Gill H, Kang S, Lee Y, Rosenblat JD, Brietzke E, Zuckerman H, McIntyre RS. The long-term effect of bariatric surgery on depression and anxiety. J Affect Disord. 2019 Mar 1;246:886-894. doi: 10.1016/j.jad.2018.12.113. Epub 2018 Dec 28.

Smith KE, Engel SG, Steffen KJ, Garcia L, Grothe K, Koball A, Mitchell JE. Problematic Alcohol Use and Associated Characteristics Following Bariatric Surgery. Obes Surg. 2018 May;28(5):1248-1254.

Bölüm 31

ROTAVİRÜS AŞILARI

Önder KILIÇASLAN [1]

1 Doktor Öğretim Üyesi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, dronderklcsln@gmail.com

İlk Sözler

Aşılar temiz su kullanımından sonra enfeksiyona bağlı hastalıklardan korunmak için en önemli ve etkili yoldur. Günümüze kadar mortalite ve morbiditeye neden olmuş birçok amansız hastalığa karşı insanoğlunun yanında mücadele etmiş aşıların tarihi 6. yüzyıla kadar dayanmaktadır ve çiçek hastalığını hafif geçirmiş kimselerin kurutulmuş lezyonları ile sağlam kişilerin aşılanması ile başlamıştır. 11. yüzyılda Hindistan'da, 18. yüzyılda Osmanlı İmparatorluğu'nda sağlam kişilerin aşılandıkları bilinmektedir. Ancak günümüzün aşı kavramı ile aşıların ilk temeli 1700'lü yılların sonunda Edward Jenner tarafından atıldığı bilinmektedir (1).

Neden aşı?

Aşı etkinliği denilince akla direkt hastaneye yatış veya ölüm gibi klinik durumların önlenmesi gelir (2). Halbuki aşıların önemi bu kadar sığ bir faydadan ibaret değildir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2018 verilerine göre tüm dünyada aşılama ile her yıl 2-3 milyon ölüm engellenmektedir (3). Aşılar sayesinde çiçek hastalığı, neonatal ve maternal tetanoz ile vahşi çocuk felci (polio tip 2) görülmemektedir. Rubella enfeksiyonu geçiren anneden doğan bebekte oluşabilecek konjenital rubella sendromundan, kızamık enfeksiyonu sonrası görülebilen subakut sklerozan panensefalitten (SSPE) ve hapatit B enfeksiyonu sonrası ortaya çıkabilecek siroz veya karaciğer kanseri gibi komplikasyonlardan korumaktadır. Suçiçeği, rotavirüs (RV) gibi enfeksiyonların daha hafif geçmesini sağlamaktadır. Hepatit A virüsü, Human papilloma virüs (HPV), meningokok gibi mikroorganizmalar nedeniyle oluşabilecek enfeksiyonları engellemektedir. Hepatit B, boğmaca, polio, pnömokok, suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, kabakulak gibi birçok enfeksiyona karşı toplumsal koruma sağlamaktadır. Pnömokok veya hemafilus influenza tip b gibi bakteriyel enfeksiyonları ve komplikasyonlarını ortadan kaldırarak gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında bilmekteyiz ki aşılar bu hastalıklara karşı salgınların önüne geçerek, gereksiz yatışları, tedavileri, morbidite ve mortaliteyi azaltarak ülke ekonomilerine de büyük katkılarda bulunmaktadır (4).

Türkiye'de Aşı

Aşıların bireysel ve toplumsal öneminin anlaşılmasından sonra dünya genelinde yoğun bağışıklama programları başlamıştır. Ülkemizde de 1981 yılında başlatılan "Genişletilmiş Bağışıklama Programı" günümüzde de etkin bir şekilde devam etmektedir. 1937 yılında difteri, boğmaca aşılaması ile başlanan serüven 2013 yılında suçiçeği aşısının eklenmesi ile 13 hastalığa karşı bağışıklamayı hedefleyen ulusal çocukluk dönemi aşı takvimini oluşturmaktadır.

Ülkemiz rutin aşı programında yer almayan ancak insanlığın başına bela olabilecek bazı hastalıklara karşı da geliştirilmiş aşılar mevcuttur. Aile

hekimleri veya çocuk sağlığı ve hastalıkları doktorları tarafından önerilerek ücretlerinin aileler veya özel sigortalar tarafından karşılanan bu aşılar rotavirüs, meningokok, influenza (grip) ve HPV aşısıdır (5, 6).

Rotavirüs Enfeksiyonu

Rotavirüs dünya genelinde 5 yaş altı akut viral gastroenteritlerin en yaygın nedenidir (7). 2013 yılında ishale bağlı tüm ölümlerin %37'sinden (215000 çocuk) sorumlu olduğu raporlanmıştır (8). Yakın zamanda ise dünya genelinde 125 milyon çocuğun RV ile enfekte olduğu, yaklaşık 27000-60000 çocuğun ise RV nedenli ölümü bildirilmiştir (9). Yıllar geçtikçe vaka ve ölüm sayıları azalsa da istenen düzeye inememiştir.

İnsanda saptanan en yaygın G genotipleri G1, G2, G3, G4, G9 ve G12, en yaygın P genotipleri ise P[4], P[6] ve P[8]'dir. Dünya çapında insanları enfekte eden en yaygın G/P genotip kombinasyonları G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] ve G12P[8]'dir. Bu genotipler, dünya genelinde neredeyse %90 RV enfeksiyonundan sorumludur (10, 11).

RV serotiplerinin mevsimsel ve coğrafi dağılımında büyük farklılıklar vardır. En yaygın hastalık yükü kış aylarında görülürken, endemik ve sporadik vakalar yıl boyunca herhangi bir ayda görülebilir. Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Asya, Kore ve Japonya'da yılın en soğuk kış aylarında yüksek oranda RV enfeksiyonu görülürken, Afrika ülkelerinde kurak mevsimde hastalık riski daha baskındır (10, 12).

Semptomlar genellikle bir kişinin RV'ye maruz kalmasından yaklaşık 2 gün sonra başlar. Kusma ve sulu ishal 3 ila 8 gün sürebilir. Erişkinler ve büyük çocuklar da dahil tüm yaş gruplarında görülebilen RV, bebekler ve küçük çocuklar için özellikle tehlikeli olabilecek ciddi iştah kaybına, ağır dehidratasyona, asidoza ve elektrolit dengesizliklerine neden olabilmektedir (13). Hastaların üçte birinde 39°C ve üstü ateş saptanmaktadır. Özelikle ağır klinik tablonun aşılanmamış 3-35 ay arası çocuklarda görüldüğü bilinmektedir. Oldukça bulaşıcı olan RV 100'den az virüs partikülü ile çevreye yayılabilmektedir (14).

Rotavirüs Aşıları

İlk Jenerasyon Aşılar

Rotavirüs 1973 yılında keşfedildikten sonra ilk jenerasyon aşı çalışmaları 1980 ve 1990 yılları arasında olmuştur (15). Canlı, oral, Rhesus-Human Rotavirüs Reassortant-Tetravalent aşı (RRV-TV-RotaShield) 31 Ağustos 1998'de ABD'de kullanım için lisanslanmıştır. Ekim 1998'de dağıtımı başlanan aşı 1999 Temmuz ayına kadar 15 invajinasyon vakası bildirilmesi üzerine 1999 Ekim ayında aşı üreticisi tarafından gönüllü olarak piyasadan çekilmiştir. Özelikle Aşının birinci ve ikinci dozun alın-

masını takip eden ilk 1-2 hafta içinde artmış bir invajinasyon riskinden bahsedilmiştir (16).

İkinci Jenerasyon Aşılar

Bilim insanlarının umudu kırılsa da RV'nin yol açacağı bireysel ve toplumsal etkileri düşünerek aşı bulma çalışmalarına devam edildi. Bu çerçevede 2006 yılında yeni jenerasyon 2 oral–canlı RV aşısı (Rotarix, GSK Biologicals ve RotaTeq, Merck & Co) dünya çapında 100'ün üstünde ülkede lisans almıştır. 2009 yılında, DSÖ tüm ülkelerin, özellikle de çocuklarda ishal mortalitesi yüksek olan ülkelerin, ulusal aşılama programlarına RV aşılarını eklemelerini önerdi (8). 2018 yılında DSÖ 2 aşıya daha yeterlilik vermiştir. Bu aşılar ise Rotavac (Bharat Biotech, Hyderabad, Hindistan; 2018) ve ROTASIIL (Serum Institute of India PVT. LTD., Pune, Hindistan; 2018) adını almaktadır (17).

Bugüne kadar, 92'den fazla ülke, rutin aşılama programlarında RV aşılarını benimsemiş, bu da ishale bağlı yatış ve ölümlerde büyük düşüş yaşanmasında ve toplumun korunmasının sağlanmasında büyük önem kazanmıştır (15, 17).

Rotarix (RV1) Aşısı

Rotarix (RV1) (GSK, Biologicals Belgium,); G1P1[8] genotipini içeren tek değerli bir aşıdır ve insan bağırsağında etkili bir şekilde replike olur (10). Tek bir suş içermesi nedeniyle monovalan insan attenüe aşı olarak da adlandırılan RV1'in, çapraz reaksiyon ile tüm RV serotiplere karşı koruyucu olduğu saptanmıştır. Önerilen doz bebeklerde 2 doz ve oral olarak uygulanır. Ancak bebeğin durumuna göre 6 haftalıktan itibaren, 2 doz arasında en az 4 hafta bırakarak uygulanabileceği de bilinmektedir (10, 18). Buzdolabından çıkardıktan sonra hemen kullanılması önerilen RV1, 2-8°C'de saklanmalı ve aşının raf ömrü 36 aydır (18).

Rotateq (RV5) Aşısı

RotaTeq (RV5) (Merck & Co, Inc, United States); G1, G2, G3, G4 ve P genotiplerini içeren pentavalan bileşenli, human-bovine reassortant rotavirüs aşısı diye de bilinen bir aşıdır. İki doz arası en az 4 hafta olacak şekilde oral yol ile 3 doz önerilmektedir (18). Raf ömrü 24 ay olan aşının buzdolabında 2-8°C'de saklanması gerekmektedir (19).

Yeni Rotavirüs Aşıları

Rotavac (Bharat Biotech, Hyderabad, Hindistan; 2018) ve ***ROTASIIL*** (Serum Institute of India PVT. LTD., Pune, Hindistan; 2018) (20). Bu aşılar 3 doz şeklinde ve şu anda sadece Hindistan'da (her iki aşı) ve Filistin'de (sadece Rotavac) kullanılmaktadır. ***Rotavac*** G9P[11], ***ROTASIIL*** G1, G2,

G3, G4, G9 serotiplerini içermektedir (17).

Aşı Uygulaması İle İlgili Bilinmesi Gereken Önemli Noktalar

Günümüzde yaygın olarak uygulanan 2 aşı RV1 ve RV5'tir. Bu aşılar canlı aşı olup oral yol ile uygulanmaktadır. DSÖ bu 2 aşı arasında seçim yapmayıp, tercihi sağlık çalışanları ve ailelere bırakmaktadır (19).

Aşının ilk dozu bebek 6 haftasını doldurduktan sonra en kısa zamanda yapılmalıdır. Kolay hatırlanabilmesi ve tekrarlayan başvurulara gerek olmaması nedeniyle Difteri-Tetanoz-Boğmaca (DTB) dozları ile beraber yani RV1 için 2 ve 4. aylarda, RV5 için ise 2.,4. ve 6. aylarda uygulanmasının yerinde olacağı DSÖ tarafından vurgulanmıştır (21).

İlk dozun bebek 15 hafta olmadan önce (14 hafta 6 gün) verilmesi, son dozun ise 32 haftadan önce tamamlanması gerekmektedir. İlk dozun yanlışlıkla bahsi geçen süreden sonra verilmesi durumunda programa devam edilmesi önerilmektedir (22, 23).

RV aşısı, antikor içeren kan ürünleri de dahil olmak üzere herhangi bir kan ürününün uygulanmasından önce, eşzamanlı veya sonrasında herhangi bir zamanda uygulanabilir (22).

Aşı doz şemasını tamamlamamış çocuklar o zaman diliminde RV ile doğal enfeksiyon geçirseler bile eksik kalan RV aşısı dozlarını tamamlamaları gerekmektedir (19).

Aşı uygulaması sonrası bebeğin kusması veya tükürmesi durumunda doz tekrarına gerek yoktur (22).

RV aşıları aynı dönemde yapılan intramuskuler aşılar aynı anda veya istenen aralıklarda yapılabilmektedir. Oral polio aşısı (OPA) ile birlikte uygulanması için ise farklı görüşler vardır. Birinci görüşte; her 2 RV aşısının da ilk dozlarının OPA ile beraber yapılması durumunda, RV aşısına karşı oluşacak imun yanıtta azalma olacağı ve bu durumun sonraki dozlar için ise geçerli olmadığı düşünülmektedir (21). Bu düşünce ile Avrupa Pediatrik Bulaşıcı Hastalıklar Derneği ve Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği rotavirüs aşılarının ve OPV'nin aynı anda uygulanmamasını önermektedir (24). Amerikan Pediatri Akademisi ise farklı bir görüşle RV aşısının yapılış yolu fark etmeksizin diğer bütün çocukluk çağı aşılarıyla aynı anda uygulanabileceğini önermektedir (25).

Yan Etkiler

Her 2 aşı için de ciddi yan etki ve ölüm riski olmadığı sadece hafif ve tedavi gerektirmeyecek düzeyde ishal ve kusma görülebileceği bildirilmiştir (22).

İnvajinasyon İle İlişki?

Dünyanın birçok ülkesinde RV aşıları ile invajinasyon arasında ilişki olup olmadığını saptamak amacıyla geniş çaplı katılımlarla çok sayıda klinik araştırma gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak aşıların güvenli olduğu, invajinasyon riskini arttırmadığı vurgulanarak, RV aşılarının yapılmasında endişe verici bir durumun olmadığı sonucuna varılmıştır (10, 26-28).

Kontrendikasyonlar, Önlemler ve Özel Durumlarda Aşılama

Önceki RV aşı dozlarından herhangi birinde meydana gelen ciddi alerjik belirtilerde veya hipersensitivite reaksiyonlarında bir sonraki dozlar yapılmaz. Daha öncesinde invajinasyon geçirme hikâyesi olan veya invajinasyona yatkınlık yapabilecek barsak malformasyonu olan bebeklerde ve immun yetmezlik gibi durumlarda RV aşısı yapılamaz (21).

Hafif gastroenterit veya hafif ateşli enfeksiyon geçiren bebeklere yapılmasında sakınca yoktur. Ancak orta-ağır gastroenterit varlığında veya ateşli orta-ağır enfeksiyon durumunda aşı yapılmasının ertelenmesi düşünülmelidir (19).

Prematüre bebekler kronolojik yaşlarına göre yani doğumdan 6 hafta sonra en erken aşılanabilirler veya term bebeklerde önerilen aşı şeması ile aşılamaları tamamlanabilir. Ancak bebek klinik olarak stabil olmalı ve ilk doz hastaneden çıktıktan sonra yapılmalıdır (29, 30).

RV aşısı canlı aşı olması sebebiyle bulaş riski akla gelmektedir. İlk dozdan sonra ve aşı sonrası ilk 7 gün içinde dışkıda RV salınımı olmaktadır. Bunun önüne geçmek için özelikle bebeğin bezini değiştiren bakım verenin elini iyi yıkaması önerilmektedir. İleri derecede immün sistemi baskılanmış kişilerin (kombine primer immün yetmezlikler, kemoterapi almak, son 2 ay içinde solid organ nakli olanlar, HİV enfeksiyonu geçirip CD4 düzeyi <%15'in altında saptananlar, 14 günün üstünde 10 kg altı için >2 mg/kg/gün; 10 kg üstü için ≥20 mg/gün yüksek doz steroid alanlar) aşıdan sonra ilk 4 hafta bebeğin dışkısı ile bez aracılığı ile bile olsa temas etmemelidir (31). Evde immün yetmezlikli birey bulunması veya aynı evde gebe bulunması durumunda önlemler alınmak kaydıyla aşı yapılmasına engel bir durum söz konusu değildir (22).

Dünyada sıklıkla kullanılan RV1 ve RV5 aşılarının karşılaştırılmalı özelikleri Tablo 1'de özetlenmiştir (19, 22, 29, 31).

Tablo 1: RV1 ve RV5 Aşılarının Karşılaştırılmalı Özelikleri

	Rotateq	Rotarix
Aşı tipi	Zayılatılmış, Canlı	Zayılatılmış, Canlı
Veriliş yolu	Oral	Oral
Bileşim	Pentavalan, Sığır-insan reassortant aşı	Monovalan, İnsan attenüe aşı (RİX4414)
G-P Serotip	G1, G2, G3, G4, P1[8]	G1P[8]
Doz Sayısı	3	2
2 Doz Arası Minimum Süre	4 hafta	4 hafta
İlk Doz İçin Minimum Yaş	6. hafta	6. hafta
İlk Doz İçin Maksimum Yaş	14 hafta 6 gün	14 hafta 6 gün
Son Doz İçin Maksimum Yaş	32 hafta (Amerika Birleşik Devletleri) 24 hafta (Avrupa)	32 hafta (Amerika Birleşik Devletleri) 24 hafta (Avrupa)
Önerilen Ay	2-4-6	2-4
Doz Volümü (ml)	2	1
Formül	Sulandırma gerekmeyen sıvı	Sulandırılması gereken toz
Saklama	2-8°C	2-8°C
Raf Ömrü	24 ay	36 ay
Prezervatif	İçermez	İçermez
Thiomersal	İçermez	İçermez
İnvajinasyon İle İlişki	Yok	Yok
Rota Gastroenteriti	%74↓	%87↓
Ciddi Rota Gastroenteriti	%98↓	%85-96↓
Hastane Yatışı	%96↓	%96↓
Acil Başvurusu	%94↓	%94↓
Doktor Başvurusu	%86↓	%84↓

Son Söz

RV aşısı ülkemizde çocukluk çağı rutin aşı takvimi içinde henüz yer almamaktadır. RV'nin özelikle süt çocuğu çağındaki çocukları etkilediğini düşünürsek, meydana gelecek enfeksiyon ile çocuklarda değişik derecelerde bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, ateş, hatta tablonun ilerlemesi ile gelişebilecek orta-ağır dehidratasyon, şok, belki de ölüm. Tüm bu sorunların tedavisi için aileler çocukları ile hastaneye başvuracak, intravenöz sıvı tedavisi alacak, şayet tedaviye rağmen çocuğun kliniğinde düzelme olmaması durumunda ise hastaneye yatırılarak takibine devam edilecektir. Bu süre yaklaşık 1 hafta kadar sürebilecek, ailenin ve özelikle çocuğun bedenen ve ruhen bu süreçten etkilenmesi kaçınılmaz olacaktır. Tüm bu

olumsuzluklardan korunabilmenin yolu ise aşıdan geçmektedir. Yan etkisi göz ardı edebilecek kadar az olup güvenli olduğu kanıtlanan RV aşılarının, hastalığın bireysel, ailesel, toplumsal etkileriyle beraber bu etkilerin sağlık sistemine ve devlete yükü düşünüldüğünde; rutin aşı takvimine alınması gerektiğini düşünmenin zamanının geldiğini belirtmeliyiz.

Kaynakça

1. Töreci K. Aşı Kitabı. Bakır M. Badur S. Aşıların Tarihçesi, İstanbul: Akademi Yayınevi, 2012;3-12.
2. Doherty M., Buchy P., Standaert B., Giaquinto C., Prado-Cohrs D. Vaccine İmpact: Benefits for Human Health. Vaccine 2016;34(52):6707-14. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.10.025.
3. Gür E. Aşı Kaarsızlığı-Aşı Reddi: Turk Pediatri Ars 2019;54(1):1–2. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.79990.
4. https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/27-asininyararlari. Erişim: 04.04.2020.
5. Gülcü S, Arslan S. Çocuklarda Aşı Uygulamaları: Güncel Bir Gözden Geçirme. DÜ Sağlık Bil Enst Derg, 2018;8(1):34-43.
6. Akdeniz M, Kavukçu E. Çocuklarda Aşılama. Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi, 2016;8(2):49-58.
7. Dong JX, Li AF, Li RQ, Chao S, Yang S, Zhao XY. Epidemiological and Clinical Features of Rotavirus and Adenovirus Related Gastroenteritis in Beijing: A Retrospective Case-control Study in Pediatric Patients. Biomedical and Environmental Sciences 2020;33(3):196-200. doi: 10.3967/bes2020.027.
8. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD; World Health Organization–Coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. Global, Regional and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000-2013. Clin Infect Dis 2016;62(suppl 2):96-105. doi: 10.1093/cid/civ1013.
9. Acute Diarrhea with Rotavirus in Children. Nedelcuţă R., Călin G., Şerban RC., Iana O., Pascal AR., Bãleanu VD. Research and Science Today 2020;1(19):147-153.
10. Sadiq A, Bostan N, Yinda KC, Naseem S, Sattar S. Rotavirus: Genetics, Pathogenesis and Vaccine Advances. Rev Med Virol 2018;28(6):E2003. doi: 10.1002/rmv.2003.
11. Li K, Lin X-D, Huang K-Y, Zhang B, Shi M, Guo WP at al. Identification of Novel and Diverse Rotaviruses in Rodents and İnsectivores, and Evidence of Cross-Speciestransmission into Humans. Virology 2016;494:168-77. doi: 10.1016/j.virol.2016.04.017.
12. Luchs A, Cilli A, Morillo SG. Rotavirus in Adults, Brazil, 2004–2011:G2P[4] Dominance and Potential İmpact on Vaccination. Braz J

Infect Dis 2014;18(1):53-9. doi: 10.1016/j.bjid.2013.05.010.
13. https://www.cdc.gov/rotavirus/about/symptoms.html. Erişim: 07.04.2020.
14. Payne DC, Parashar UD. VPD Surveillance Manual. Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 13 Rotavirus.
15. Jiang B, Patel M, Glass RI. Polio Endgame: Lessons for the Global Rotavirus Vaccination Program. Vaccine 2019;37(23):3040-49. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.023.
16. Zanardi LR, Haber P, Mootrey GT, Niu MT, Wharton M. Intussusception Among Recipients of Rotavirus Vaccine: Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. Pediatrics 2001;107(6):E97. doi:10.1542/peds.107.6.e97.
17. Burke RM, Tate JE, Kirkwood CD, Steele AD, Parashar UD. Current and New Rotavirus Vaccines. Curr Opin Infect Dis 2019;32(5):435-44. doi: 10.1097/QCO.0000000000000572.
18. Kurugöl Z. Rotavirüs Aşıları. J Pediatr Inf 2009; 3 (Suppl 1): 1-7.
19. Kocabaş E, Dayar GT. Rota Virüs Aşıları. J Pediatr Inf 2015; 9:166-74. doi: 10.5152/ced.2015.2180
20. WHO Prequalified Vaccines. https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/ Erişim: 07.04.2020.
21. Rotavirus Vaccines WHO Position paper. https://www.who.int/immunization/position_papers/PP_rotavirus_january_2013_summary.pdf?ua=1. Erişim: 05.04.2020.
22. Committee on Infectious ve Pediatrics, American Academy of Pediatrics. Prevention of Rotavirus Disease: Updated Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine. Pediatrics 2009 123(5):1412-20. doi: 10.1542/peds.2009-0466.
23. Lee PI, Chen PY, Huang YC, Lee CY, Lu CY, Chang MH at al. Recommendations for Rotavirus Vaccine. Pediatr Neonatol 2013;54(6):355-9. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.03.019.
24. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Dagan R, Guarino A, Szajewska H at al. European Society for Paediatric Infectious Diseases Consensus Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe: Update 2014. Pediatr Infect Dis J 2015;34(6):635-43. doi: 10.1097/INF.0000000000000683.
25. Rotavirus infections. American Academy of Pediatrics. s. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. p.700.
26. Fathima P, Moore HC, Blyth CC, Snelling TL. Association Between Rotavirus Vaccination and İntussusception in Australian Children: A Record Linkage Study. Paediatr Perinat Epidemiol 2020 doi: 10.1111/ppe.12669. [Epub ahead of print].

27. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. 1, 2006, N Engl J Med 2006;354(1):23-33. DOI: 10.1056/NEJMoa052664
28. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine Against Severe Rotavirus Gastroenteritis. N Engl J Med 2006 354(1):11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa052434
29. Kurugöl Z. Aşı Kitabı. Bakır M. Badur S. Rotavirüs Aşısı. İstanbul: Akademi Yayınevi, 2012;525-35.
30. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI ve Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among İnfants and Children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006; 55(RR-12):1-13.
31. O'Ryan MG. Rotavirus Vaccines for İnfants. https://www.uptodate.com/contents/rotavirus-vaccines-for-infants. Last updated:02.2020, Erişim: 06.04.2020.

Bölüm 32

İNEKLERDE FERTİLİTE ÜZERİNE POSTPARTUM SİTOKİN DÜZEYLERİNİN ETKİLERİ

Öznur YILMAZ[1], Ali RİŞVANLI[2]

1 Arş. Gör., Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, oznur.yilmaz@siirt.edu.tr
2 Prof. Dr., Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, arisvanli@firat.edu.tr

GİRİŞ

Son elli yılda süt sığırcılığı endüstrisinde üreme fizyolojisindeki değişiklikler nedeniyle (Wiltbank ve ark., 2006), süt verimi artarken gebelik oranları hızla düşmekte (Walsh ve ark., 2011) ve gebelik başına tohumlama sayısı artmaktadır (Lucy, 2001). Normal şartlarda bir inekten yılda bir buzağı alınması temel reprodüktif amaçtır. Bunun sağlanabilmesi için başarılı bir doğum (0. gün), sorunsuz bir pp dönem (0-42. gün) ve ilerleyen dönemde (42-90. gün) gebeliğin elde edilmesi gereklidir. Ancak çoğu sütçü inek işletmesinde yaşanan birtakım sorunlara bağlı olarak infertilite oranı yüksek seyreder. Buna bağlı olarak da doğum-gebe kalma aralığı daha uzun ve gebelik başına düşen tohumlama sayısı daha fazla olmaktadır. Dolayısıyla gebelik başına maliyetin artması ve ineğin damızlık değerinin düşmesi günümüz süt sığırı işletmelerinin en önemli ekonomik sorunu haline gelmiştir (Perez-Marin ve ark., 2012). Endometritis, anöstrüs ve repeat breeder gibi reprodüktif sorunlar nedeniyle süt sığırı yetiştiriciliğinde etkinlik azalmakta ve yetiştiriciler için ciddi ekonomik kayıplar ortaya çıkmaktadır (Dutta, 1988). Bu tür sorunların çözülebilmesi için sığırların üreme fizyolojisi ve immünolojisi gibi konuların özelliklede pp süreçte çok iyi bilinip yorumlanması gereklidir.

Bu derlemede de sığırlardaki infertilite sorunun daha iyi anlaşılabilmesi için reprodüktif immünolojinin en önemli bileşenlerinden biri olan sitokinlerin hem normal düzeyleri hem de değişik infertilite problemlerindeki durumları hakkındaki bilgilerin derlenmesi amaçlanmıştır.

1. SIĞIRLARDA POSTPARTUM DÖNEMDE NORMAL SİTOKİN DÜZEYLERİ

Oluşan büyük fizyolojik ve psikolojik değişiklikler göz önüne alındığında, gebelik ve doğum ineklerde çok büyük baskılara yol açmaktadır. Oluşan bu baskı kendini çoğunlukla stresle göstermektedir. Oluşan bu stres immunosupresyona sebep olarak pp dönemdeki immün parametrelerde özellikle de sitokin konsantrasyonlarda değişimlere sebep olmaktadır. Ortaya çıkan bu durum kendini çoğunlukla pp problemler olarak göstermektedir. Bu sebeple ineklerde pp dönemdeki sorunların daha iyi anlaşılabilmesi için sitokinlerin bu dönemdeki düzeylerinin daha iyi bilinmesi ve takip edilmesi gerekmektedir.

CD4+ yardımcı T hücreleri, farklı sitokin türleri üreten ve dolayısıyla farklı görevleri olan Th_1, Th_2, Th_{17} ve Treg (Düzenletici) gibi alt hücre tiplerine farklılaşmaktadır. Bu farklılaşmada sitokinler rol alır. Th_1 hücreleri ürettiği sitokinler (örn: IFN-γ, IL-2, TNF) ile özellikle intrasellüler patojenlere karşı fagositleri aktive ederek hücresel savunmada, Th_2 hücreleri ise ürettiği sitokinler (örn: IL-4, IL-5, IL-13) aracılığı ile B hücrelerinden

IgE salgılatarak ve eozinofilleri uyararak alerjenlere ve parazitlere karşı hümoral yanıtta görev alırlar. Genel olarak Th_1 hücrelerin inflamatuvar, Th_2 hücrelerin de antiinflamatuvar olduğu kabul edilmektedir. Enfeksiyöz bir ajana karşı Th1 ve Th2 hücrelerin oranı enfeksiyonun sonucunu belirlemektedir (Abbas ve Lichtman, 2007; Zhu ve Paul, 2008).

Normal doğumu takiben 48 saat içinde bulaşıcı mikroorganizmalarla birlikte uterus lümeninde şekillenen lökosit birikimi, normal temizlenme ve involüsyon sürecinin başladığının bir göstergesidir (Dhaliwal ve ark, 2001). Yeterli miktarda fonksiyonel olarak aktif nötrofilin uterusa göçü doğum sonrası bakterilerin ve loşyanın uzaklaştırılması, sonrasında da endometritis gelişiminin engellenmesi için kritik öneme sahiptir (LeBlanc ve ark, 2011). Ancak doğum sonrası sığırların büyük çoğunluğunda nötrofillerin fagositik aktivitesi zayıflamakta (Zerbe ve ark, 2000) ve bu durum uterus enfeksiyonlarının oluşumuna predispozisyon oluşturabilmektedir (Lewis, 1997).

Uterusa invaze olan mikrobiyal etkenlere karşı ilk savunma basamağı endometriyumda başlatılır (Galvao ve ark, 2011b). Patojen uyarımına karşı immun hücreler ve endometriyumda bulunan Toll benzeri reseptörler (TLR) aktive olarak patojenlere özgü moleküler kalıpları bağlar. Bu durum kademeli bir sinyal oluşumuna neden olarak IL-1β, IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokin ve IL-8 gibi kemokin mediyatörlerin hücrelerden sentez ve salınımına neden olur. Bu sitokin ve kemokinler mikrobiyal etkenlerin ve hasarlı dokuların fagositoz yoluyla ortadan kaldırılması amacıyla özellikle nötrofil ve makrofajların oluşturduğu immun hücrelerin dolaşımdan yangı bölgesine çekilmesi için pozitif geri bildirim oluşturur ve aktivasyonunu sağlar. Ayrıca endometriyal hücrelerden antimikrobiyal peptidlerin üretimini uyarırlar (Sheldon ve ark, 2014; Fischer ve ark, 2010; Dadarwal ve ark, 2017).

Adenosin deaminaz (ADA), gebe olmayan ineklerde gözlemlenen enzimatik stabiliteyi açıklayan, gebelik sırasında bağışıklık yanıtının önemli bir hücresel markeri olarak işlev gören, hem bağışıklık hücreleri hem de plasenta tarafından üretilir (Gopi ve ark., 2007; Lee ve ark., 2007). Süt ineklerinde gebelik sırasında adenosin seviyeleri artış göstermektedir ve bu enzim aşırı seviyeleri katalize ederek fetüsü zehirlenmeye karşı korumaktadır (Lee ve ark., 2007; Rivkees ve ark., 2001). Postpartum (pp) dönemde artan serum ADA aktivitesi, güçlü antiinflamatuvar özelliklere sahip bir molekül olan daha düşük serum adenosin seviyelerine dikkat çekildiği için proinflamatuvar bir etki olarak düşünülebilir (Fröde ve Medeiros, 2011). Doğum sonrası serum ADA aktivitesinde bir artışla indüklenen hücre dışı adenosin seviyelerinde olası bir azalma, bağışıklık hücreleri tarafından uyarılan proinflamatuvar yanıt ile A1 reseptör aktivasyonunun uyarılmasına yol açar (Cronstein, 1994). Adenosinin tip 1 pürin reseptörleri ile et-

kileşime girerek ve IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarmaktadır (Borowiec ve ark., 2006).

Proinflamatuvar sitokin olan TNF-α, gebeliğin ikinci ve üçüncü dönemlerinde düşük seviyelerde seyrederken pp dönemde artış göstermiştir. Bu durumda doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklendiğini ve düzenlendiğini gösterir. Ayrıca, bu sonuçların serum ADA aktivitesinde gözlenen bazı değişikliklerle bağlantılı olabileceğini vurgulamak önemlidir, serum ADA aktivitesindeki artış (adenosin seviyelerinde olası azalma) proinflamatuvar mediatörde bir artışa ve dolayısıyla buzağılamadaki inflamatuvar sürece katkıda bulunur. Postpartum dönemde artmış serum ADA aktivitesi, proinflamatuvar bir etki olarak düşünülebilir. Ayrıca, pp serum ADA aktivitesinin inflamatuvar sürece katkıda bulunduğu hipotezini de destekleyen pp serum IL-10 düzeylerinde önemli bir azalma gözlenmiştir (Fröde ve Medeiros, 2011). Bu nedenle serum ADA aktivitesi, pp dönemde proinflamatuvar etkiler uygular (Favero ve ark., 2018).

Favero ve ark., (2018) yaptıkları çalışmada IL-6'nın serum seviyeleri doğum öncesi dönemde daha düşük iken, pp dönemde Ishikawa ve ark. (2004) sağlıklı süt ineklerinde yaptıkları çalışmayı destekleyecek şekilde daha yüksek bulunmuştur. Doğumun bağışıklığın baskılanması ile bağlantılı bir stres verici durum olduğunu vurgulamak önemlidir ve IL-6'nın artış göstermesinin stres tepkisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, birçok çalışma stres ve fizyolojik kaygılarla IL-6 seviyelerinin artmasını ilişkilendirmiştir (Bob ve ark., 2010; Rohleder ve ark., 2012).

2. REPEAT BREEDER İNEKLERDE SİTOKİN DÜZEYLERİ

En az bir defa doğum yapmış, on yaşından küçük, seksüel siklusları düzenli olan (18-24 gün), anormal vajinal akıntısı olmayan, genital organlarında klinik bir bozukluk belirlenmeyen, 3 kez veya daha fazla suni tohumlama veya fertilitesi belirlenmiş boğa ile doğal aşım yapıldığı halde gebe kalmayan ineklere "repeat breeder inek" denilmektedir (Noakes ve ark., 2009; Ptaszynska, 2009; Alaçam, 2010).

Repeat breederın nedenleri arasında; uterus, serviks ve vajina enfeksiyonları, anatomik defektler, endokrin ve ovulasyon bozuklukları, tohumlama zamanının yanlışlığı, östrüslerin belirlenmesindeki yetersizlikler, düşük fertiliteli sperma seçimi, ovum kalitesi, enfeksiyöz hastalıklar, hijyen koşulları, beslenme bozuklukları gibi birçok faktör yer almaktadır (Bilby 2008). Ancak repeat breederin oluşumunda çok fazla faktör etkili olmasına rağmen en önemli iki nedenin; fertilizasyonun şekillenmemesi ve erken embriyonik ölümlerin olduğu bildirilmektedir (Bilby 2008; Alaçam 2010).

Repeat breeder, ineklerde süt sığırcılığında gebe kalma aralığının uzaması ve bu ineklerin sürüden çıkarılmasından dolayı büyük ekonomik kayıplara neden olan önemli bir fertilitedir (Inchaisri 2010).

Uterus ortamı, normal bir embriyonik gelişim için olumlu/olumsuz etki oluşturabilmektedir. Bundan dolayı uterusta meydana gelen herhangi bir sorun embriyonun hayatta kalmasını olumsuz yönde etkilemekte ve repeat brederın oluşumuna sebep olmaktadır. Yapılan birçok çalışmada repeat breeder ile endometriyal bozukluklar arasında bir korelasyon belirlenmiştir (Perez-Marin ve ark.,2012; Pothman ve ark., 2015).

Repeat Breeder ineklerde, klinik endometritis (KE) ve subklinik endometritis (SE) insidansı sırasıyla %54,15 ve %1,40 olarak bildirilmiştir (Thakur ve ark., 2006a). Salasel ve ark., (2010) yaptıkları çalışmada, repeat breeder ineklerde polimorfnükleer (PMN) lökosit oranı >%3 aldıklarında SE prevalansını %52,7 olarak belirlemişlerdir. Aynı araştırmacılar SE'nin reprodüktif performansı azalttığını ve repeat breeder insidansını artırdığını ifade etmektedirler. Yapılan başka bir çalışmada ise; repeat breeder ineklerde PMN oranı >%5 alındığında SE prevalansı %12,7 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada SE ve uterus enfeksiyonuna sebep olan yaygın patojenlerin, repeat breeder oluşumunda minör rol oynadıkları ileri sürülmektedir (Pothman ve ark., 2015). Subklinik endometritisli repeat breeder ineklerde, subklinik endometritis olmayan (noSE) repeat breeder inekler karşılaştırıldığında daha yüksek bir interlökin-1 alfa (IL-1α) ve IL-1 beta (β) mRNA ekspresyonu gösterdiği ileri sürülmektedir. Bu bulgular, erken puerperiumda SE ineklerde benzer bir şekilde artan IL-1α (Gabler ve ark., 2009) ve IL-1β (Fischer ve ark., 2010) mRNA ekspresyonunu gözlemleyen önceki çalışmaları tamamlayıcı niteliktedir. Ayrıca, repeat breeder inekler ile ilk doğumd an sonra gebe kalan inekler karşılaştırıldığında, erken doğum sonrası dönemde (pp yedi gün) sitokinlerin IL-1α ve IL-1β'nin mRNA ekspresyonunda artış gözlenmiştir (Herath ve ark., 2009). IL-1α ve IL-1β mRNA ekspresyonunun pp dönemin başlangıcında sonraki döneme göre SE veya KE'li ineklerde daha yüksek olduğu bulgusu oluşan bu inflamatuvar yanıtın SE ile repeat breeder ineklerde infertiliteye katkıda bulunabileceği hipotezini desteklemektedir (Peter ve ark., 2015).

3. ENDOMETRİTİSLİ SIĞIRLARDA SİTOKİN DÜZEYLERİ

Endometritis; uterusun endometriyum katmanının yangısını ifade eder ve sistemik hastalık belirtileri olmaksızın pp ilk 21 gün veya daha fazla süren, uterusu etkileyen her türlü bakteriyel, viral, mekanik, termik, kimyasal ve toksik etkenlere karşı verdiği yangısal bir cevaptır. Bu yangısal cevap doğum, çiftleşme, suni tohumlama ve uterusa irritan maddelerin infüzyonunu takiben şekillenebilmektedir (Sheldon ve ark., 2006; Youngquıst ve Threlfall, 2007). Klinik ve subklinik endometritis yüksek verimli

sütçü ineklerde endometriyum hasarı oluşturan, doğum sonrası ovaryumlarda aktiviteyi geciktiren, lüteal dönemi uzatan ve fertiliteyi düşüren yaygın bir enfeksiyondur (Kasımanıckam ve ark., 2013).

Klinik endometritis, pp ilk 21 günde purulent vajinal mukusun veya servikal çapın 7,5 cm'den büyük olması veya doğumdan 26 gün sonra, vajinada mukopurulent (yaklaşık%50 irin, %50 mukus) mukusun bulunmasıyla karakterizedir. Subklinik endometritis ise genellikle sitoloji yöntemi ile nötrofillerin oranı ölçülerek belirlenebilen, pp 20-33. günlerde toplanan uterus sitolojisi örneklerinde >%18 oranında nötrofil veya yine pp 34-47. günlerde >%10 nötrofil varlığı, klinik belirti olmaması ve vajinada purulent mukusun bulunmaması ile karakterize uterusun endometriyum katının yangısıdır Kasimanickam ve ark., 2004).

Yangı sürecinin temel ürünleri olan ve bu süreçte aktif bir şekilde rol oynayan sitokinler, embriyonal gelişimin farklı aşamalarında da görev almaktadırlar (Zerbe ve ark., 2003). Uterus ve embriyo arasındaki iletişim endometriyumda üretilen sitokin ve büyüme faktörleri aracılığıyla gerçekleşmektedir (Kauma, 2000). İnterlökin-1beta, Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF-α) ve interferon (IFN) implantasyonda önemli rolü olduğu bilinen anahtar sitokinlerdir. Bu nedenle pro ve antiinflamatuvar sitokinler arası denge, olumlu ya da olumsuz bir gebelikte anahtar rol üstlenmektedirler (Kasimanickam ve ark., 2014). Postpartum involüsyon sürecinde uterusta PMN infiltrasyonu eşliğinde ortaya çıkan sağlıklı yangısal reaksiyonlar proinflamatuvar sitokin ve Akut Faz Protein'lerde (AFP) pp 2-3. haftalarda normal düzeye dönecek bir artışa neden olmaktadır (Huzzey ve ark., 2009; Sheldon ve ark., 2009a).

Uterus endometriyum dokusunda veya serumda proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin artması, ineklerde endometritis gelişiminin tanısal ve prognostik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Galvao ve ark., 2011; Ghasemi ve ark., 2012; Islam ve ark., 2013; Kasimanickam ve ark., 2013). Ayrıca, müsin-1 (MUC-1) olarak bilinen endometriyal yüzey epitelyal antimikrobiyal peptitler, mikrobiyal enfeksiyona karşı savunmada önemli bir rol oynamakta ve endometriyal etkiler sırasında seviyeleri artış göstermektedir (Davies ve ark., 2008). Benzer şekilde, kortikosteroidler (örn. adrenal kortizol), hayvan vücudundaki herhangi bir inflamatuvar duruma antiinflamatuvar bir yanıt olarak önemli bir rol oynar (Cronstien ve ark.,1992), ancak fertilite ve üreme üzerindeki zararlı etkileri de bilinmektedir (Daley ve ark.,1999).

İnterlökin-1, uterusta miyometriyal kontraksiyonları uyararak ve doku atıklarının uzaklaştırılmasını sağlayarak kalsiyumun (Ca) plazma düzeylerini yükselterek prostaglandin (PG) sentezini uyarmaktadır. Bu nedenle doğum anında ve uterus kontraksiyonlarının şekillenerek atıkların

uterustan atıldığı dönemde IL-1'in serum düzeylerinin yükseldiği rapor edilmiştir. Doğum anında serum IL-1 düzeyinde meydana gelen artış endometriyumda vazodilatasyonu artırarak lökosit yüzdesinin artışına da neden olmaktadır (Davidson ve ark., 1995). Uterusta gen ekspresyon düzeylerinin değerlendirildiği araştırmalarda, IL-1β'nın endometritislere paralel bir şekilde artış gösterdiği belirtilmektedir (Fischer ve ark., 2010; Loyi ve ark., 2013; Kasimanickam ve ark., 2014; Salehi ve ark., 2017). İnfertil inekler üzerinde yapılan bir araştırmada KE'ye bağlı olarak uterusta IL-1β ekspresyonunun pp 7 günde önemli ölçüde yüksek olduğu, devam eden süreçte ise istatistiki fark oluşturmayan artışlar görüldüğü saptanmıştır (Herath ve ark., 2009). Lokal olarak protein düzeyinde servikal mukus örneklerinin incelenmesinde de mandalarda SKE (Boby ve ark., 2017) ve pp 7 ve 21. günde ineklerde KE'ye (Adnane ve ark., 2017a) bağlı olarak IL-1β'nin sağlıklı hayvanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle ineklerde KE'ye bağlı olarak servikal mukusta ilk 7 günde meydana gelen 3 katlık IL-1β artışının tanı amacıyla kullanılabileceği belirtilmiştir (Adnane ve ark., 2017a). Sistemik olarak kan serumunda yapılan başka bir araştırmada ise pp 30. günde KE ve SE'li ineklerde ölçülen IL-1β düzeylerinin aynı dönemde bulunan sağlıklı ineklere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (Kasimanickam ve ark., 2013). Islam ve ark., (2013a) yine aynı dönemde serum IL-1β düzeylerinin sağlıklı ineklere göre KE'li ineklerde daha yüksek olduğunu saptamış, pp 4. haftada endometritislerin izlenmesinin zor olduğu büyük sürülerde diyagnostik bir tanı aracı olarak kullanılabilceğini belirtmişlerdir. Ayrıca aynı araştırmada doğum öncesi ve sonrası 15. günler arasında KE'li ineklerdeki serum IL-1β düzeylerinin sağlıklı ineklerden düşük olduğu görülmüş ve bu durumun immünitenin aksaması ve enfeksiyon gelişimiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bir başka araştırmaya göre ise KE ve SE'ye bağlı olarak IL-1β düzeyinde görülen değişimlerin sistemik olarak kan serumunda değil, yalnızca uterustan alınan lokal yıkantılarda ortaya çıktığı belirtilmektedir (Kim ve ark., 2014).

İnflamatuvar sitokinlerin (TNF-α dahil) foliküler granüloza hücreleri tarafından steroidogenezi bozabileceği (Sheldon ve ark., 2009) ve spesifik olarak TNF-α'nın, inflamasyonda embriyo implantasyonu için endometriyal preparasyonu inhibe edilmesi veya buna müdahale edilmesinde büyük bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (Pampfer ve ark., 1997; Gabler ve ark., 2009).

Tümör nekrozis faktör-alfa'nın yangısal olaylardaki görevlerinin yanında, Prostaglandin E_2 (PGE_2) ve Prostaglandin F_2 alfa ($PGF_2\alpha$) salgısında güçlü bir düzenleyici olduğu ve Progesteron (P_4) salgısını etkilediği, bu yolla lüteolizis mekanizmasında lokal düzenleyici olarak rol aldığı belirtilmektedir (Murakami ve ark., 2001). Bu etkisini doza bağımlı şekilde

gösterdiği belirtilen TNF-α'nın, düşük düzeyleri endometriyal hücrelerden $PGF_2\alpha$ salınımını artırarak korpus lüteumun (CL) regresyonunu uyarmakta ve sığırlarda lüteolizisin başlamasında rol almaktadır. Yüksek düzeylerinin ise P_4 ve PGE_2 sekresyonunu uyararak sığırlarda siklusun lüteal dönemini uzattığı belirtilmektedir (Miyamoto ve ark., 2000; Skarzynski ve ark., 2003; Okuda ve Sakumoto, 2006). Önceki yapılan çalışmalar, SE'li hayvanların uterus lavajında TNF-α düzeylerindeki önemli artışı açıklayabilmektedir, çünkü TNF-α, fagositik hücreleri teşvik etmek için enfeksiyon veya inflamasyona yanıt olarak üretilen proinflamatuvar sitokinlerin bir üyesidir (Butterfield ve ark., 2006; Singh ve ark., 2008; Kim ve ark., 2014).

Endometritislerin TNF-α düzeylerine olan etkisinin protein seviyesinde incelendiği araştırmalar da bulunmaktadır. Kasimanickam ve ark., (2013) pp 5. haftada KE ve SE'li ineklerin serum TNF-α düzeylerinin sağlıklı ineklere oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmiştir. Kim ve ark., (2005) rektal muayenede kirli uterus akıntısı veya genişlemiş uterus bulgularını KE olarak değerlendirdikleri araştırmalarında, pp 3 ile 4. haftalarda serum TNF-α düzeylerinin enfeksiyonla birlikte önemli bir artış gösterdiğini bildirmiştir. Ancak aynı araştırmacılar bir başka çalışmalarında pp 4, 6 ve 8. haftalarda uterus yıkantısında TNF-α düzeylerinin KE'li ineklerde SE ve sağlıklı ineklerden daha yüksek iken, kan serumundaki TNF-α düzeylerinin pp ilk 8 haftalık dönem boyunca sağlıklı ve endometritisli ineklerde benzer olduğunu gözlemlemiştir (Kim ve ark., 2014). Serum ve uterus yıkantısı örneklerinde TNF-α düzeylerinin birlikte değerlendirildiği farklı iki araştırmada ise erken (pp 22 ve 40. günler) ve geç (pp 60. gün) pp dönemde SE'ye bağlı olarak TNF-α düzeylerinin uterustan alınan yıkantı örneklerinde değil de sadece kan serumunda önemli düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (Brodzki ve ark., 2015a; 2015c). Postpartum dönemde yapılan araştırmalarda uterusta lokal TNF-α mRNA ekspresyon düzeylerinin KE veya SE'li ineklerde sağlıklı ineklere oranla önemli düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (Fischer ve ark., 2010; Ghasemi ve ark., 2012; Kasimanickam ve ark., 2014; Patra ve ark., 2014; Johnson ve ark., 2015; Salehi ve ark., 2017). Loyi ve ark., (2013) endometriyal TNF-α ekspresyonunun SE tanısında uygun bir belirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürmüştür. Uterustaki TNF-α gen ekspresyonunun üreme performansı ile de ilişkili olduğu belirtilmektedir (Heppelmann ve ark., 2016). Uterusta pp 55. günde TNF-α ekspresyonunun sağlıklı ineklerde artış göstermesi doğum gebe kalma aralığının kısalmasıyla ilişkilendirilirken, uterus enfeksiyonlu ineklerde artış göstermesi ise doğum gebe kalma aralığının ve gebelik başına tohumlama sayısının artması ile ilişkilendirilmektedir. Ancak bu etkinin doğrulanabilmesi için daha fazla sayıda hayvanda araştırmaların tekrarlanmasının gerektiği de belirtilmektedir (Heppelmann ve ark., 2016).

İnterlökin-6 büyüme faktörü olarak fonksiyon göstermekte ve miyometriyal hücrelerde oksitosin yanıtının artmasını sağlayan oksitosin reseptörlerinin ekspresyonunu uyarmaktadır (Singh ve ark., 2008). Endometritisler üzerine uterustaki lokal örneklerden yapılan araştırmalarda (Herath ve ark., 2009; Kasimanickam ve ark., 2014; Salehi ve ark., 2017) ve kandan izole edilen monosit kültürlerinde (Galvao ve ark., 2012) IL-6 gen ekspresyonlarının sağlıklı ve endometritisli hayvanlarla benzer olduğu rapor edilmiştir. Yine bir başka araştırmada da KE, SE ve sağlıklı hayvanlarda uterustaki IL-6 mRNA ekspresyon düzeyleri benzer olarak bulunmuştur (Fischer ve ark., 2010). Buna karşın KE veya SE gelişimi ile uterusta IL-6 ekspresyonunun artış gösterdiğini rapor eden araştırmalar da bulunmaktadır (Ghasemi ve ark., 2012; Loyi ve ark., 2013; Johnson ve ark., 2015). Brodzki ve ark., (2015a; 2015c) endometritislerin tanımlandığı pp 21. gün ve sonrasında uterus yıkantısı ve kan serumu örneklerindeki IL-6 düzeylerinin SE'li ineklerde endometritis şekillenmeyen sağlıklı ineklere oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmektedir. Kasimanickam ve ark., (2013) pp 5. haftada serum IL-6 düzeylerinde her iki endometritis tipine bağlı olarak önemli bir artış şekillendiğini belirtirken, Ishikawa ve ark., (2004) önemli bir farklılık saptayamamıştır. Bu ve daha önce yapılan araştırmalar incelendiğinde endometritislere bağlı olarak IL-6'da meydana gelen lokal ya da sistemik değişimlerin tutarlılık göstermediği görülmektedir. Ayrıca IL-6 yağ dokudaki adipositler tarafından da üretilerek sistemik dolaşıma salınmakta (Mohamed-Ali, 1997) ve dolaşımdaki miktarının vücut kondüsyonundaki farklılıklardan etkilenebildiği belirtilmektedir (Salehi ve ark., 2017).

İnterlökin-8 için ise yapılmış çok sayıda araştırmada KE (Fischer ve ark., 2010; Loyi ve ark., 2013; Kasimanickam ve ark., 2014) ve SE'lerde (Fischer ve ark., 2010; Ghasemi ve ark., 2012; Walker ve ark., 2015; Salehi ve ark., 2017) sağlıklı hayvanlara kıyasla endometriyal IL-8 mRNA ekspresyonunun önemli düzeyde yüksek olduğu rapor edilmiştir. Endometriyal IL-8 ekspresyonu uterustaki PMN oranı (Gabler ve ark., 2010; Peter ve ark., 2015; Salehi ve ark., 2017) ve bakteri yoğunluğuyla (Walker ve ark., 2015) da paralel bir artış göstermektedir. Ghasemi ve ark., (2012)'na göre endometritislerde diğer sitokinlere göre PMN oranı ile en güçlü ilişki IL-8'de bulunmakta ve uterusta şekillenecek yangısal bir değişimi en güvenilir olarak IL-8'in yansıtabileceğini rapor etmektedirler. Bu nedenle pp 1. ayda uterustaki inflamasyonu belirlemede IL-8'in tek başına güvenilir bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu bulgulara karşın SE'lerde IL-8 ekspresyonunun değişmediğini bildiren araştırmalar da mevcuttur (Galvao ve ark., 2012; Kasimanickam ve ark., 2014).

İnterlökin-10'un çeşitli T hücrelerinden üretildiği ve uterus dokularını, düzenleyici baskılayıcı T CD8 + hücrelerinin rolü ile inflamatuvar

hücrelerin ve aracıların virülant aktivitesinden korumak için bir antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır (Brodzkive ark., 2014b). İnterlökin-10 nötrofil ve doğal öldürücü hücrelerdeki sitokin üretimini, monosit ve makrofajlardan köken alan TNF-α, IL-6, IL-1, IL-8, IL-12 ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) üretimini inhibe etmektedir (Opal ve Depalo, 2000). İnterlökin-10'un SE'li ineklerin uterus yıkamalarında artış gösterdiği bildirilmiştir (Brodzki ve ark., 2014a; Kim ve ark., 2014). Bununla birlikte, IL-10'un uterus lokal direncinin zayıflaması, pp enfeksiyon ve inflamasyonun kalıcılığından sorumlu olduğu kanıtlanmıştır, bu nedenler topluca bu inflamatuvar aracıların (TNF-α ve IL-10) SE'nin ineklerde reprodüktif performansı nasıl etkilediğini açıklayabilir (Brodzki ve ark., 2015). Brodzki ve ark., (2015a; 2015c) erken ve geç pp dönemde kan serumu ve uterusun lokal yıkantı örneklerindeki IL-10 düzeylerinin SE'li ineklerde sağlıklılardan önemli derecede yüksek olduğunu gözlemlemiştir. Bu çalışmada, IL-10 düzeyinin yüksek olması, yangısal reaksiyonları baskılayıcı fonksiyona sahip olan ve IL-10'u salgılayan CD8+ T lenfositlerin oranının endometritis sırasında uterusta artmasına bağlanmıştır. İnterlökin-10'daki bu artışında uterusun lokal direnç mekanizmalarını zayıflatabileceği ve persiste uterus enfeksiyonu gelişimine yol açabileceği de ileri sürülmektedir (Brodzki ve ark., 2015c). Islam ve ark., (2013b) serum IL-10 düzeylerinin doğum öncesi ve sonrası 15 günlük dönemde sağlıklı ve KE'li ineklerde benzer olduğunu, pp 30. günde ise KE'li ineklerde önemli bir artış meydana geldiğini rapor etmiştir. Kim ve ark., (2014) endometritisli ineklerde pp 4. haftada uterus yıkantısından lokal olarak elde ettikleri vasatlarda IL-10 düzeylerinin KE, SE ve sağlıklı ineklerde benzer olduğunu belirtmektedir. Gen seviyesinde yapılan araştırmalarda pp 24-26. günlerde sitobraş sitolojisinde elde edilen sonuçlar dışında (Salehi ve ark., 2017), kan monositleri (Galvao ve ark., 2012) ya da endometriyal biyopsi (Galvao ve ark., 2011b) örneklerindeki IL-10 mRNA ekspresyonlarının pp dönem boyunca SE'li ve sağlıklı inekler arasında benzer olduğu belirtilmiştir. Herath ve ark., (2009) pp 7 haftalık süreç boyunca persiste uterus enfeksiyonu bulunan infertil ineklerin, sağlıklı fertil ineklerle benzer IL-10 düzeyinde olduğunu bildirmiştir.

Gabler ve ark., (2010)'na göre uterus endometriyumundaki sitokin ve AFP ekspresyonu zamanla ilişkili bir değişim göstermektedir. Uterusta sitokin gen ekspresyonlarının incelendiği bir çalışmada, IL-1β ve IL-8 ekspresyonu pp ilk 7 hafta SE'li ineklerde zamana bağlı önemli bir değişim göstermezken, sağlıklı ineklerde önemli ölçüde bir azalma göstermiştir. Tümör nekrozis faktör-alfa, IL-6 ve IL-10 ekspresyonlarında ise sağlıklı ve SE'li inekler arasında önemli bir değişim görülmemiştir (Galvao ve ark., 2011b). Serum TNF-α düzeylerinin incelendiği başka bir çalışmada ise prepartum birinci haftadan başlayarak pp 4. haftaya kadar sağlıklı inekle-

rde doğrusal bir azalma şekillendiği, endometritislilerde ise yüksek seyretmeye devam ettiği görülmüştür (Kim ve ark., 2005). Kim ve ark., (2014) bir diğer çalışmada uterus yıkantısında pp 4, 6 ve 8. haftalarda ölçülen IL-1β, IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeylerinin sağlıklı ve SE'li ineklerde benzer seyrettiğini ancak KE'li ineklerde ise IL-1β ve IL-6 düzeylerinde enfeksiyonun kendiliğinden iyileşmesiyle ilişkilendirilebilecek ani bir düşüş meydana geldiğini gözlemlemiştir. Aynı çalışmada kan serumunda değerlendirilen tüm sitokinlerin (TNF-α, IL-1β ve IL-6) ise pp ilk 8 haftalık süreçte sağlıklı, KE ve SE'li ineklerde benzer şekilde seyrettiği bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada da plazma IL-8 düzeylerinin uterusun enfeksiyon durumundan etkilenmeksizin ilk 3 hafta boyunca benzer şekilde seyrettiği belirtilmektedir (Galvao ve ark., 2012).

4. OVARYUM KİSTLİ SIĞIRLARDA SİTOKİN DÜZEYLERİ

Süt ineklerinde infertiliteye sebep olabilen ovaryum üzerindeki kistik yapılar foliküler kistler, lüteal kistler ve lüteinize foliküler kistlerdir. Bu hayvanlardaki ovaryum kistleri anovulatuar foliküllerden kaynaklanır ve fertilitede ciddi düşüşlere neden olarak zamanla süt üretiminin de azalmasına yol açarlar. İneklerde görülen infertilitenin %23'ü kistik ovaryum hastalığından (KOD) kaynaklanmaktadır (Nelson, 2010). Kistik ovaryum hastalığı, ovulasyon bozukluğu ile ilişkili en sık görülen ovaryum hastalığıdır. İnsidansı sürü ve ırk koşullarına bağlı olarak %1-30 arasında değişebilmektedir (Peter, 2004; Rizzo ve ark., 2011; Cattaneo ve ark., 2014).

Ovaryumlardaki sitokinlerin varlığı, ovaryumlarda meydana gelen sağlıklı bir ovaryumun döngüsünü bozan patolojik ve fizyolojik değişikliklerin tanısında kullanılabilir. Ancak doğru bir teşhisin zorluğu, sitokinlerin lokal üretimlerinin ve hızlı metabolizmalarının foliküler sıvı veya CL'daki yüksek konsantrasyonlarına rağmen bu moleküllerin serum konsantrasyonlarının düşük olması teşhis amaçlı kullanımlarını sınırlamaktadır (Kasum, 2010). İnflamasyonun aracılarından biri IL-1 sistemidir, IL-1α ve IL-1β'dan oluşan iki farklı proinflamatuvar sitokini içerir (Dinarello, 1998). İnterlökin-1 sistemi ovaryumlarda birkaç sentez bölgesine sahiptir ve ovulasyon sırasında insan, at ve domuz foliküler sıvısında IL-1 benzeri biyoaktivite bildirilmiştir (Hurwitz ve ark., 1992; Terranova and Rice, 1997). İnterlökin-1, proteazların sentezi, plazminojen aktivatör aktivitesinin düzenlenmesi ve PG ve nitrik oksit üretimi gibi ovulasyonla ilgili çeşitli olaylarda yer alabilir. Ayrıca IL-1 ovaryumlarda steroidogenezisi de düzenler (Gerard ve ark., 2004).

İnterlökin-6, endokrin ve bağışıklık sistemleri arasında fizyolojik bir bağlantıyı temsil edebilen ve ovaryumların fonksiyonunun bir modülatörü olan inflamasyon ve bağışıklık düzenleyicisidir (Buyalos ve ark., 1992). İnterlökin-6, ovaryum fonksiyonunun otokrin ve parakrin regülasyonun-

da görev aldığı, granüloza hücrelerinde üretildiği rat, domuz ve sığırlarda gösterilmiştir. Olgunlaşmamış rat granüloza hücrelerinin, in vitro olarak IL-6 salgıladıkları ve bu sitokinin, steroidogenezin potansiyel bir regülatörü olduğu ileri sürülmektedir. Yine IL-6'nın, folikül uyarıcı hormonun (FSH) salınımını ve FSH'nin neden olduğu P_4 sentezini inhibe ettiği de belirtilmektedir (Gorospe ve Spangelo, 1993). İnterlökin-6 ayrıca ovulasyon sırasında preovülatör foliküllerde insan granüloza hücreleri tarafından üretildiği de bilinmektedir (Kawasaki ve ark., 2003).

Tümör nekroz faktör (TNF)-α, erken yanıtın bir aracısıdır ve ovaryumlarda hücre çoğalmasını uyarabilir. Farklılaşmamış ovaryum hücrelerinde TNF- α, steroidogenezi inhibe ederken, farklılaşmış hücrelerde P_4 sentezini uyarır (Terranova ve Rice, 1997; Bornstein ve ark., 2004). Bununla birlikte, over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) olan kadınların kan serumunda vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-α gibi sitokinlerin önemli bir artış gösterdiği ileri sürülmektedir (Kasum, 2010). Benzer şekilde, polikistik over sendromu (PCOS) olan kadınlarda da serum IL-6 ve TNF-α düzeylerinde artış gözlenmiştir (Wu ve ark., 2004). Yapılan bu çalışmaların yazarları, sitokinlerin kadınlarda ovaryumlardaki patolojik bir durumun gelişiminin belirteçleri olarak kullanılabileceğini belirtmektedir.

Brodzki ve ark., (2019) yaptıkları bir çalışmada foliküler ve lüteal ovaryum kistleri olan süt ineklerinde sitokinlerin (TNF-α, IL-6 ve IL-10), AFP'lerin (Serum Amiloid A (SAA) ve Haptoglobülin'in (Hp) serum konsantrasyonlarını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, foliküler fazda olan ineklerde, lüteal fazda kaydedilenlere oranla IL-6 ve IL-10 serum seviyelerinin, sırasıyla önemli ölçüde daha yüksek ve daha düşük bir konsantrasyon gösterdiği bildirilmiştir. IL-6 konsantrasyonunun daha yüksek olmasının bir nedeni, ovulasyon öncesi dönemde olgun bir ovaryum folikülü yoluyla salgılanması olduğu belirtilmiştir (Bränström ve ark., 1994; Büscher ve ark., 1999). Ovaryum folikülündeki sitokinler lokal olarak lökositler, granüloza hücreleri ve gelişen kan damarlarının endotel hücreleri tarafından üretilir. Her ne kadar sitokinlerin ovaryumlardaki aktivitesi lokal bir süreç olarak kabul edilse de periferik dolaşıma katılmaları göz ardı edilemez. Ovulasyon için ovaryum folikülünün hazırlanmasında IL-6'nın düzenleyici işlevi göz önüne alındığında, IL-6 seviyeleri bu dönemde önemli ölçüde artış göstermektedir (Bränström ve ark., 1994). Foliküler kist nedeniyle oluşan kalıcı bir anovulatör durumunda aynı şekilde foliküler gelişimin fazla olduğu durumda da IL-6 değerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. IL-6 seviyesi foliküler kistlerin ortaya çıkması sırasında, ovaryum döngüsünün foliküler fazındaki seviyelere kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir. Birçok araştırmacı, IL-6'nın anjiyogenezde de rol oynamasından dolayı konsantrasyonunun ovaryum

döngüsünün lüteal fazında da benzer şekilde artması gerektiğini savunmaktadır (Machelon ve ark., 1994). Hem fizyolojik hem de patolojik açıdan çok ilginç bir bulgu olarak, ovaryum döngüsünün foliküler fazı sırasında diğer ovaryum yapılarının oluşumu sırasında kaydedilene kıyasla düşük IL-10 konsantrasyonunun olması gözükmektedir. Bu interlökin, bir antiinflamatuvar sitokin olarak kabul edilir ve görevi, dokuların otoimmün reaksiyona karşı koruyarak lokal inflamatuvar reaksiyonu inhibe etmektir (Büscher ve ark., 1999). Ovulasyon inflamatuvar bir süreç olarak ta kabul edildiğinden, ovulasyon öncesi dönemde proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve ovulasyona aktif olarak katılan enzimlerin salınması ile birlikte ovaryum folikülünün içine lökosit girişi de gözlenmektedir (Wu ve ark., 2004). İnterlökin-10'un varlığı immünosüpresif aktiviteyi etkileyebilir ve ovulasyon sürecini engelleyebilir. Brodzki ve ark., (2019) yaptıkları çalışmada, anovulasyonun bir sonucu olarak gelişen foliküler kistlerde bu interlökin değerinde önemli bir artış gözlenmiştir. Ayrıca, OHSS'lu kadınlarda yüksek IL-10 seviyeleri tespit edilmiştir (Shi ve ark., 2015). Benzer şekilde IL-10, CL'daki lökositlerin de aktif olarak katıldığı lüteolizi önlemede önemli bir rol oynamaktadır. Antiinflamatuvar IL-10 seviyesindeki artış, inflamatuvar reaksiyonları inhibe eden baskılayıcı fonksiyonlara sahip düzenleyici CD4 + Foxp3 + ve CD8 lenfositlerinin sayısının artmasından kaynaklanabilir (Poole ve Pate, 2012). Bu lenfositler, IL-10 salgılanmasıyla daha sonra otoimmün reaksiyonları zayıflatan immünokompetan efektör hücreleri üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle ovaryum dokuları için koruyucu bir işleve sahiptir (Park ve ark., 2004; Banos ve ark., 2013). Poole ve Pate (2012) tarafından yapılan bir araştırmaya göre, düzenleyici hücreler tarafından salgılanan IL-10, erken lüteolizi önlerken, IL-10 konsantrasyonundaki bir azalma, CL'un lüteolizisinin başlatılmasına izin verir.

Sığırlarda IL-8, ovulasyondan sonra (Shimizu T ve ark., 2012; Shimizu T ve ark., 2013) lüteinizasyonu teşvik eder ve nötrofillerin aktivasyonuyla güçlü bir ovulasyon aracısı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, IL-8 proliferasyon ve anjiyogenezin düzenlenmesinde rol oynar (Kitaya ve ark., 2011). Bu iki süreç folikülogenezin son aşamalarında normal foliküler büyüme için önemlidir ve kistik foliküllerin gelişiminde etkilidir (Díaz ve ark., 2015). Kalıcı lokal IL-8 ekspresyonu ve nötrofil invazyonu folikülogenezi ve ovaryum rezervini bozabilir (Kitaya ve Yamada, 2011). İnterlökin-8'in foliküler gelişimin durmasına ve dolayısıyla foliküler gelişmeye müdahale ederek KOD'nın nüksüne katkıda bulunduğunu da bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Stassi ve ark., 2017).

Tümör nekrozis faktör alfa, sığır granüloza hücreleri tarafından salınır, foliküler faz sırasında kademeli olarak artar ve ovulasyona neden olan olaylarda rol oynayan prostanoid sekresyonundaki artışlarla birlikte ovulasyon zamanında zirveye ulaşır (Loret de Mola ve ark., 1996). Ovaryumun fo-

liküler fazında serum TNF-α düzeyinde bu dönemde bir işlevi olmadığından herhangi bir artış gözlenmemiştir. Benzer şekilde, lüteal dönemde de TNF-α serum konsantrasyonu düşük olarak bildirilmiştir, ancak bu sitokin hem luteogenezde hem de lüteolizisde yer alan en önemli aracılardan biri olarak kabul edilmektedir (Korzekwa ve ark., 2008a; Walusimbi ve Pate, 2013). Tümör nekrozis faktör alfa sadece lüteal hücreler tarafından değil, aynı zamanda makrofajlar ve T lenfositleri tarafından da üretilebilir. (Sakumoto ve ark., 2011; Walusimbi ve Pate, 2013). Sakumoto ve ark., (2000) TNF-α konsantrasyonunun CL'un oluşumundan gelişimine kadar ki süreç boyunca saptanabildiğini bildirmişlerdir. Korpus luteumdaki en yüksek TNF-α konsantrasyonu, lüteoliz işlemi başladığında ovaryum döngüsünün 13 ve 18. günleri arasında gerçekleşir. Bununla birlikte, kronik lüteal kistler sırasında, TNF-α'nın serum seviyeleri, ovaryum döngüsünün lüteal fazındaki seviyelere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum, TNF-α'nın aktif olarak katılımıyla eşzamanlı proliferatif süreçlerin ve beraberindeki anjiyogenezin ayrıca lüteolitik süreçlerin kanıtı olabilir (Korzekwa ve ark., 2008b; Galvão ve ark., 2013).

Brodzki ve ark.,'nın (2019) yaptığı bir çalışmada, östrus döngüsünün foliküler fazındaki ineklerde AFP'lerin konsantrasyonunda herhangi bir artış görülmemiştir. Ovaryum kistleri olan ineklerde ise AFP'lerin serum konsantrasyonunda önemli bir artış görülmüştür (Brodzki ve ark., 2019). Mevcut literatürde ovaryum kistleri olan ineklerin serumundaki AFP'lerin konsantrasyonu hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle yazarlar bu çalışmanın sonuçlarını diğer yazarların sonuçlarıyla karşılaştıramadıklarını ve yaptıkları çalışmanın sonuçlarını PCOS ve OHSS'li kadınlarda yapılan çalışmalarla doğrulanabildiğini ifade etmişlerdir. (Nasiek ve ark., 2007; Levin ve ark., 2005).

5. SONUÇ

Endometritis, ovaryum kistleri ve repeat breeder gibi pp dönemde rastlanan reprodüktif sorunlar nedeniyle süt sığırı yetiştiriciliğinde etkinlik azalmakta ve yetiştiriciler için ciddi ekonomik kayıplar oluşmaktadır. Bu ekonomik zararları ortadan kaldırmak için pp dönemdeki ineklerde infertilite sorununun daha iyi anlaşılıp mücadele edilmesi gerekmektedir. Bunun için reprodüktif immünolojinin en önemli bileşenlerinden biri olan sitokin konsantrasyonlarının takip edilmesi bu problemlerinin gelişiminin anlaşılmasında önemli yer tutmaktadır. Ayrıca bu sitokinler, fertilite ile ilgili bu sorunların teşhis, tedavi ve koruma-kontrolünde de etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Sonuç olarak, endometritis, ovaryum kistleri ve repeat breeder gibi fertilite üzerine olumsuz etkileri olan pp dönem sorunlarının çözümünde sitokinlerden daha etkin bir şekilde yaralanılmasının faydalı olacağı kanatine varıldı.

6. KAYNAKLAR

Abbas AK , and Lichtman AH. İmmün Sistemin Fonksiyonları ve Bozuklukları. Temel İmmünoloji Ed: Camcıoğlu Y. Deniz G. 1.Baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007.

Adnane M, Chapwanya A, Kaidi R, Meade KG, O'Farrelly C. Profiling inflammatory biomarkers in cervico-vaginal mucus (CVM) postpartum: Potential early indicators of bovine clinical endometritis?. Theriogenology 2017a; 103: 117-122.

Alaçam E. İnekte infertilite sorunu. In: Evcil hayvanlarda doğum ve infertilite. Ed: Alaçam E. 7. Baskı. Ankara: Medisan. 2010: 267-291.

Arntzen KJ, Lien E, Austgulen R. Maternal serum levels of IL-6 and clinical characteristics of normal delivery at term. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76: 55–60.

Banos G, Wall E, Coffey MP, et al. Identification of immune traits correlated with dairy cow health, Reproduction and productivity. PLoS One 2013; 8: 657–666.

Baravalle ME, Stassi AF, Vel_azquez MML, et al. Altered expression of proinflammatory cytokines in ovarian follicles of cows with cystic ovarian disease. J Comp Pathol 2015; 153: 116-130.

Bersinger NA, Kollmann Z, Von Wolff M. Serum but not follicular fluid cytokine levels are increased in stimulated versus natural cycle IVF: a multiplexed assay study. J Reprod Immunol 2014; 106: 27-33.

Bilby TR. Getting those repeat breeders bred. Western Dairy News 2008; 8 (7): 145-146.

Bob P, Raboch J, Mae M, et al. Depression, traumatic stress and interleukin-6. J Affect Disord 2010; 120: 231–234.

Boby J, Kumar H, Gupta HP, et al. Endometritis increases pro-inflammatory cytokines in follicular fluid and cervico-vaginal mucus in the buffalo cow. Anim Biotechnol 2017; 28(3): 163-167.

Bornstein SR, Rutkowski H, Vrezas I. Cytokines and steroidogenesis. Mol Cell Endocrinol 2004; 215: 135-141.

Borowiec A, Lechward K, Tkacz-Stachowska K, Skladanowski AC. Adenosine as a metabolic regulator of tissue function: Production of adenosine by cytoplasmic 50-nucleotidases. Acta Biochim Pol 2006; 53: 269–278.

Bränström M, Wang L, Norman RJ. Ovulatory effect of interleukin-1b on the perfused rat ovary. Endocrinol 1993; 132: 399-404.

Brodzki P, Kostro K, Brodzki A, Lisiecka U. Determination of selected parameters for non-specific and specific immunity in cows with subclinical endometritis. Anim Reprod Sci 2014a; 148: 109-114.

Brodzki P, Kostro K, Brodzki A, et al. Phenotyping of leukocytes and granulocyte and monocyte phagocytic activity in the peripheral blood

and uterus of cows with endometritis. Theriogenology 2014b; 82: 403-410.

Brodzki P, Kostro K, Brodzki A, Zieztek J. The Concentrations of Inflammatory Cytokines and Acute-Phase Proteins in the Peripheral Blood and Uterine Washings in Cows with Pyometra. Reprod Dom Anim 2015; 50: 417-422.

Brodzki P, Kostro K, Brodzki A, Wawron W, Marczuk J. Inflammatory cytokines and acute-phase proteins concentrations in the peripheral blood and uterus of cows that developed endometritis during early postpartum. Theriogenology 2015a; 84(1): 11-18.

Brodzki P, Kostro K, Krakowski L, Marczuk J. Inflammatory cytokine and acute phase protein concentrations in the peripheral blood and uterine washings of cows with subclinical endometritis in the late postpartum period. Vet Res Commun 2015c; 39(2): 143-149.

Brodzki P, Brodzki A, Krakowski L, et al. Levels of selected cytokines and acute–phase proteins in the serum of dairy cows with cystic ovarian disease and those in follicular and luteal phases of normal ovarian cycle. Res Vet Sci 2019; 123: 20–25.

Butterfield TA, Best TM, Merrick MA. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair. J Athl Train 2006; 41: 457-465.

Buyalos RP, Watson JM, Martinez-Maza O (1992) Detection of interleukin-6 in human follicular fluid. Fertil Steril 1993; 57: 1230-1234.

Büscher U, Chen FCK, Kentenich H, Schmiady H. Cytokines in the follicular fluid of stimulated and non-stimulated hunan ovaries; is is ovulation a suppressed inflammatory reaction? Hum Reprod 1999; 14: 162–166.

Cattaneo L, Signorini ML, Bertoli J, et al. Epidemiological description of cystic ovarian disease in Argentine dairy herds: risk factors and effects on the reproductive performance of lactating cows. Reprod Domest Anim 2014; 49: 1028-1033.

Corwin EJ, Bozoky I, Pugh LC, Johnston N. Interleukin-1β elevation during the postpartum period. Ann Behav Med 2003; *25*(1): 41–47.

Cronstein BN. Adenosine, an endogenous anti-inflammatory agent. J App Physiol 1994; 76: 5–13.

Cronstien BN, Kimmeli SC, Levin RI, Martinuk F, Geissmann GW. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids:The glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. Proc Nadl Acad Sci USA 1992; 89: 9991- 9995.

Dadarwal D, Palmer C, Griebel P. Mucosal immunity of the postpartum bovine genital tract. Theriogenology 2017; 104: 62-71.

Daley CA, Macfarlane MS, Sakurai H, Adems TE. Stress-like concentrations of cortisol block or delay the preovulatory surge of LH in sheep. J Reprod Fertil 1999; 117: 11-16.

Dantzer R, Aubert A, Bluthe RM, et al. Mechanisms of the behavioural effects of cytokines. Adv Exp Med Biol 1999; 461: 83–105.

Davidson JA, Tiemann U, Betts JG, Hansen PJ. DNA synthesis and prostaglandin secretion by bovine endometrial cells as regulated by interleukin-1. Reprod Fertil Dev 1995; 7(5): 1037-1043.

Davies D, Meade KG, Herath S, et al. Toll-like receptor and antimicrobial peptide expression in the bovine endometrium. Reprod Biol Endocrinol 2008; 6(1): 53.

Dhaliwal GS, Murray RD, Woldehiwet Z. Some aspects of immunology of the bovine uterus related to treatments for endometritis. Anim Reprod Sci 2001; 67(3-4): 135-152.

Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. Int Rev Immunol 1998; 16: 457-499.

Díaz PU, Stangaferro ML, Gareis NC, et al. Characterization of persistent follicles induced by prolonged treatment with progesterone in dairy cows: an experimental model for the study of ovarian follicular cysts. Theriogenology 2015; 84: 1149-1160.

Dutta JC, Baruah RN, Dutta L, Talukdar SC. Blood biochemical studies in anoestrous and normal cyclic cattle. Indian Vet J 1988; 65: 239-241.

Fávero JF, Da Silva AS, Bottari NB, et al. Physiological changes in the adenosine deaminase activity, antioxidant and inflammatory parameters in pregnant cows and at postpartum. J Anim Physiol Anim Nutr 2018; 102: 910–916.

Fischer C, Drillich M, Odau S, et al. Selected pro-inflammatory factor transcripts in bovine endometrial epithelial cells are regulated during the oestrous cycle and elevated in case of subclinical or clinical endometritis. Reprod Fertil Dev 2010; 22(5): 818-829.

Fröde TS, Medeiros YS. Myeloperoxidase and adenosine deaminase levels in the pleural fluid leakage induced by carrageenan in the mouse model of pleurisy. Mediators Inflamm 2011; 10: 223–227.

Gabler C, Drillich M, Fischer C, et al. Endometrial expression of selected transcripts involved in prostaglandin synthesis in cows with endometritis. Theriogenology 2009; 71: 993-1004.

Gabler C, Fischer C, Drillich M, Einspanier R, Heuwieser W. Time-dependent mRNA expression of selected pro-inflammatory factors in the endometrium of primiparous cows postpartum. Reprod Biol Endocrinol 2010; 8(1): 152.

Galvão KN, Santos NR, Galvão JS, Gilbert RO. Association between endometritis and endometrial cytokine expression in postpartum Holstein cows. Theriogenology 2011b; 76(2): 290-299.

Galvao KN, Santos NR, Galvao JS, Gilbert RO. Association between endometritis and endometrial cytokine expression in postpartum Holstein cows. Theriogenology 2011; 76: 290- 299.

Galvão KN, Felippe MJB, Brittin SB, et al. Evaluation of cytokine expression by blood monocytes of lactating Holstein cows with or without postpartum uterine disease. Theriogenology 2012; 77(2): 356-372.

Gerard N, Caillaud M, Martoriati A, Goudet G, Lalmanach AC. The interleukin-1 system and female reproduction. J Endocrinol 2004; 180: 203-212.

Ghasemi F, Gonzalez-Cano P, Griebel PJ, Palmer C. Proinflammatory cytokine gene expression in endometrial cytobrush samples harvested from cows with and without subclinical endometritis. Theriogenology 2012; 78: 1538-1547.

Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculosis pleural effusion in 2006. Ches 2007; 131: 880–889.

Gorospe WC, Spangelo BL. Interleukin-6 production by rat granulosa cells in vitro: effects of cytokines, follicle-stimulating hormone, and cyclic 3',5'-adenosine monophosphate. Biol of Reprod 1993; 48: 538-543.

Heppelmann M, Weinert M, Brömmling A, et al. The effect of puerperal uterine disease on histopathologic findings and mRNA expression of proinflammatory cytokines of the endometrium in dairy cows. Theriogenology 2016; 85(7): 1348-1356.

Herath S, Lilly ST, Santos NR, et al. Expression of genes associated with immunity in the endometrium of cattle with disparate postpartum uterine disease and fertility. Reprod Biol Endocrinol 2009; 7(1): 55.

Hurwitz A, Loukides J, Ricciarelli E, et al. Human intraovarian interleukin-1 (IL1) system: highly compartmentalized and hormonally dependent regulation of the genes encoding IL1, its receptor, and its receptor antagonist. J Clin Invest 1992; 89: 1746-754.

Huzzey JM, Duffield TF, LeBlanc SJ, et al. Haptoglobin as an early indicator of metritis. J Dairy Sci 2009; 92(2): 621-625.

Inchaisri C, Jorritsma R, Vos PLAM, Van der Weijden GC, Hogeveen H. Economic consequences of reproductive performance in dairy cattle. Theriogenology 2010; 74: 835-846.

Ishikawa Y, Nakada K, Hagiwara K, et al. Changes in interleukin-6 concentration in peripheral blood of pre-and post-partum dairy cattle and its relationship to postpartum reproductive diseases. J Vet Med Sci 2004; 66(11): 1403-1408.

Islam R, Kumar H, Nandi S, Rai RB. Determination of antiinflammatory cytokine in periparturient cows for prediction of postpartum reproductive diseases. Theriogenology 2013; 79: 974- 979.

Johnson H, Torres CG, Carvallo F, Duchens M, Peralta OA. Endometrial

expression of selected transcripts in postpartum of primiparous Holstein cows with clinical and subclinical endometritis. Anim Reprod Sci 2015; 156: 34-39.

Kasum M. New insights in mechanisms for development of ovarian hyperstimulation syndrome. Coll Antropol 2010; 34: 1139–1143.

Kasimanickam R, Duffield T, Foster R, et al. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. Theriogenology 2004; 62(1): 9-23.

Kasimanickam RK, Kasimanickam VR, Olsen JR, et al. Associations amon serum pro- and anti-inflammatory cytokines, metabolic mediators, body condition, and uterine disease in postpartum dairy cows. Reprod Biol Endocrinol 2013; 11: 103.

Kasimanickam R, Kasimanickam V, Kastelic JP. Mucin 1 and cytokines mRNA in endometrium of dairy cows with postpartum uterine disease or repeat breeding. Theriogenology 2014; 81(7): 952-958.

Katagiri S. A new approach to repeat breeding in cows: treatments targeting the endometrial growth factor-cytokine network. Thai J Vet Med 2011; 41: 51-53.

Kauma SW. Cytokines in implantation. J Reprod Fertil Suppl 2000; 55: 31-42.

Kawasaki F, Kawano Y, Kosay Hasan Z, Narahara H, Miyakawa I. The clinical role of interleukin-6 and interleukin-6 soluble receptor in human follicular fluids. Clin Exp Med 2003; 3: 27-31.

Kim IH, Na KJ, Yang MP. Immune responses during the peripartum period in dairy cows with postpartum endometritis. J Reprod Dev 2005; 51(6): 757-764.

Kim IH, Kang HG, Jeong JK, Hur TY, Jung YH. Inflammatory cytokine concentrations in uterine flush and serum samples from dairy cows with clinical or subclinical endometritis. Theriogenology 2014; 82(3): 427-432.

Kitaya K, Yamada H. Pathophysiological roles of chemokines in human reproduction: an overview. Am J Reprod Immunol 2011; 65: 449-459.

Korzekwa AJ, Jaroszewski, JJ, Wocławek-Potocka I, Bah MM, Skarżyński D. Luteolytic effect of prostaglandin F2α on bovine corpus luteum depends on cell composition and contact. Reprod Domest Anim 2008a; 43: 464–472.

Korzekwa A, Murakami S, Wocławek-Potocka I, et al. The influence of tumor necrosis factor α (TNF) on the secretory function of bovine corpus luteum: TNF and its receptors expression during the estrous cycle. Reprod Biol 2008b; 8: 245–262.

LeBlanc SJ, Osawa T, Dubuc J. Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cows. Theriogenology 2011; 76(9): 1610-1618.

Lee SJ, Hwang HS, Kim BNR, et al. Changes in serum adenosine deaminase

activity during normal pregnancy. JKMS 2007; 22: 718–721.
Levin I, Gamzu R, Pauzner D, et al. Elevated levels of CRP in ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognised potential hazard? BJOG 2005; 112: 952–955.
Lewis GS. Uterine health and disorders. J Dairy Sci 1997; 80(5): 984-994.
Loret de Mola JR, Baumgardner GP, Goldfarb JM, Fried- lander MA. Ovarian hyperstimulation syndrome: preovulatory serum concentrations of interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor alpha cannot predict its occurrence. Hum Reprod 1996; 11: 1377-1380.
Loyi T, Kumar H, Nandi S, et al. Differential expression of pro-inflammatory cytokines in endometrial tissue of buffaloes with clinical and sub-clinical endometritis. Res Vet Sci 2013; 94(2): 336-340.
Lucy MC. Reproductive loss in high-producing dairy cattle: Where will it end. J Dairy Sci 2001; 84: 1277-1293.
Machelon V, Emilie D, Lefevre A, et al. Interleukin-6 biosynthesis in human preovulatory follicles: some of its potential roles at ovulation. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 633–642.
Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. Adv Exp Med Biol 1999; 461: 25–46.
Maes M, Lin AH, Ombelet W, et al. Immune activation in the early puerperium is related to postpartum anxiety and depressive symptoms. Psychoneuroendocrinology 2000; 25: 121–137.
Miyamoto Y, Skarzynski DJ, Okuda K. Is tumor necrosis factor α a trigger for the initiation of endometrial prostaglandin F2α release at luteolysis in cattle?. Biol Reprod 2000; 62(5): 1109-1115.
Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-α, in vivo. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(12): 4196-4200.
Murakami S, Miyamoto Y, Skarzynski DJ, Okuda K. Effects of tumor necrosis factor-α on secretion of prostaglandins E2 and F2α in bovine endometrium throughout the estrous cycle. Theriogenology 2001; 55(8): 1667-1678.
Nasiek M, Kos-Kudła B, Ostrowska Z, et al. Acute phase protein: C-reactive protein and fibrinoge in young women with polycystic ovary syndrome. Pathophysiolog 2007; 14: 23–28.
Nelson ST, Martin AD, Osteras O. Risk factors associated with cystic ovarian disease in Norwegian dairy cattle. Acta Vet Scand 2010; 52: 60–64.
Noakes DE. Arthur's veterinary reproduction and obstetrics. 9nd Edition, Saunders: Elsevier. 2009.
Okuda K, Sakumoto R. Regulation of uterine function by cytokines in cows: Possible actions of tumor necrosis factor-α, interleukin-1α and

interferon-τ. Anim Sci J 2006; 77(3): 266-274.
Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. Chest 2000; 117(4): 1162.
Pampfer S, Vanderheyden I, McCracken JE, Vesela J, De Hertogh R. Increased cell death in rat blastocysts exposed to maternal diabetes in utero and to high glucose or tumor necrosis factor-alpha in vitro. Develop 1997; 124(23): 4827-4836.
Park.,YH, Joo YS, Park.,JY, et al. Characterization of lymphocyte subpopulations and major Histocompatibility complex haplotypes of mastitis-resistant and susceptible cows. J Vet Sci 2004; 5: 29–39.
Patra MK, Kumar H, Nandi S, Loyi T, Islam R. Upregulation of TLR-4 and proinflammatory cytokine transcripts as diagnostic indicator of endometritis in buffaloes. JAAR 2014; 42(3): 256-262.
Perez-Marin CC, Moreno LM, Calero GV. Clinical approach to the repeat breeder cow syndrome. In: A bird's-eye view of veterinary medicine. Ed: Perez-Marin CC. 1nd Edition. Rijeka: Intech. 2012: 337-362.
Peter AT. An update on cystic ovarian degeneration in cattle. Reprod Domest Anim 2004; 39: 1-7.
Peter S, Michel G, Hahn A, et al. Puerperal influence of bovine uterine health status on the MRNA expression of proinflammatory factors. J Physiol Pharmacol 2015; 66: 449-462.
Poole DH, Pate JL. Luteal microenvironment directs resident T lymphocyte function in cows. Biol Reprod 2012; 86: 1–10.
Pothmann H, Prunner I, Wagener K, et al. The prevalence of subclinical endometritis and intrauterine infections in repeat breeder cows. Theriogenology 2015; 83(8): 1249-1253.
Ptaszynska M. Compendium of animal reproduction. 8nd Edition, Intervet: International Bv. 2009.
Rivkees SA, Zhao Z, Porter G, Turner C. Influences of adenosine on the fetus and newborn. Mol Genet Metab 2001; 74: 160–171.
Rizzo A, Campanile D, Mutinati M, et al. Epidural vs intramuscular administration of lecirelin, a GnRH analogue, for the resolution of follicular cysts in dairy cows. Anim Reprod Sci 2015; 126: 19-22.
Rohleder N, Aringer M, Boentert M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue. Ann N Y Acad Sci 2012; 1261: 88–96.
Sakumoto R, Berisha B, Kawate N, Schams D, Okuda K. Tumor necrosis factor-α and receptor in bovine corpus luteum throughout the estrous cycle. Biol Reprod 2000; 62: 192–199.
Sakumoto R, Vermehren M, Kenngott RA, Okuda K, Sinowatz F. Localization of gene and protein expressions of tumor necrosis factor-a and tumor necrosis factor receptor types I and II in the bovine corpus luteum during the estrous cycle. J Anim Sci 2011; 89: 3040–3047.
Salehi R, Colazo MG, Gobikrushanth M, Basu U, Ambrose DJ. Effects

of prepartum oilseed supplements on subclinical endometritis, pro- and anti-inflammatory cytokine transcripts in endometrial cells and postpartum ovarian function in dairy cows. Reprod Fertil Dev 2017; 29(4): 747-758.

Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO. Defining postpartum uterine disease in cattle. Theriogenology 2006; 65(8): 1516-1530.

Sheldon IM, Price SB, Cronin J, Gilbert RO, Gadsby JE. Mechanisms of Infertility Associated with Clinical and Subclinical Endometritis in High Producing Dairy Cattle. Reprod Dom Anim 2009; 44(3): 1-9.

Sheldon IM, Cronin J, Goetze L, Donofrio G, Schuberth HJ. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. Biol Reprod 2009a; 81(6): 1025-1032.

Sheldon IM, Cronin JG, Healey GD, et al. Innate immunity and inflammation of the bovine female reproductive tract in health and disease. Reprod 2014; 148(3): R41-R51.

Shi SL, Peng ZF, Yao GD, et al. Expression of CD11c+HLA-DR+dendritic cells and related cytokines in the follicular fluid might be related to pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. Int J Exp Pathol 2015; 8: 15133–15137.

Shimizu T, Kaji A, Murayama C, et al. Effects of interleukin-8 on estradiol and progesterone production by bovine granulosa cells from large follicles and progesterone production by luteinizing granulosa cells in culture. Cytokine 2012; 57: 175-181.

Shimizu T, Imamura E, Magata F, Murayama C, Miyamoto A. Interleukin-8 stimulates progesterone production via the MEK pathway in ovarian theca cells. Mol Cell Biochem 2013; 374: 157-161.

Shımaoka Y, Yoh Hıdaka, Hısato Tada, et al. Changes in Cytokine Production During and After Normal Pregnancy. Am J Reprod Immunol 2000; 44: 143–147.

Singh J, Murray RD, Mshelia G, Woldehiwet Z. The immune status of the bovine uterus during the peripartum period. Vet J 2008; 175(3): 301-309.

Skarzynski DJ, Bah MM, Deptula KM, et al. Roles of tumor necrosis factor-α of the estrous cycle in cattle: an in vivo study. Biol Reprod 2003; 69(6): 1907-1913.

Stassi AF, Baravalle ME, Belotti EM, et al. Altered expression of cytokines IL-1α, IL-6, IL-8 and TNF-α in bovine follicular persistence. Theriogenology 2017; 97: 104-112 .

Terranova P, Rice V. Cytokine involvement in ovarian processes. Am J Reprod Immunol 1997; 37: 50-63.

Thakur S, Singh M, Vasishta NK. Study on etiology of repeat breeding in Himchal Pradesh. Punjab Vet J 2006a; 4: 27-29.

Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. Blood 1994; 83: 113-118.

Vassiliadis S, Ranella A, Papadimitriou L, Makrygiannakis A, Athanassakis I. Serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in non-pregnant women, during pregnancy, labour and abortion. Mediators Inflamm 1998; 7: 69–72.

Walker CG, Meier S, Hussein H, et al. Modulation of the immune system during postpartum uterine inflammation. Physiol Genomics 2015; 47(4): 89-101.

Walsh SW, Williams EJ, Evans ACO. A review of the causes of poor fertility in high milk producing dairy cows. Anim Reprod Sci 2011; 123: 127-138.

Walusimbi SS, Pate JL. Physiology and endocrinology symposium: role of immune cells in the corpus luteum. J Anim Sci 2013; 91: 1650–1659.

Watkins LR, Nguyen KT, Lee JE, Maier SF. Dynamic regulation of proinflammatory cytokines. Adv Exp Med Biol 1999; 461: 153–178.

Wiltbank M, Lopez H, Sartori R, Sangsritavong S, Gumen A. Changes in reproductive physiology of lactating dairy cows due to elevated steroid metabolism. Theriogenology 2006; 65: 17-19.

Wu R, Van der Hoek KH, Ryan NK, Norman RJ, Robker RL. Macrophage contributions to ovarian function. Hum Reprod Update 2004; 10: 119–133.

Youngquıst RS, Threlfall WR. Current Therapy in Large Animal Theriogenology. 2nd Edition. Philadelphia: Saunders. 2007.

Zerbe H, Schneider N, Leibold W, et al. Altered functional and immunophenotypical properties of neutrophilic granulocytes in postpartum cows associated with fatty liver. Theriogenology 2000; 54(5): 771-786.

Zerbe H, Schuberth HJ, Engelke F, et al. Development and comparison of in vivo and in vitro models for endometritis in cows and mares. Theriogenology 2003; 60(2): 209-223.

Zhu J, and Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. Blood 2008; 112: 1557-1569.