Sağlık Bilimleri
Alanında Yeni Ufuklar

2019

Editörler

Dr. Öğr. Üyesi Levent Albayrak
Dr. Öğr. Üyesi Özgür Açıkgöz
Dr. Öğr. Üyesi Emre Gökçen

Gece Akademi

Sağlık Bilimleri

Alanında Yeni Ufuklar

GECE AKADEMİ

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Gece Kitaplığı
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Doç. Dr. Atilla ATİK
Editörler/Editors •
Dr. Öğr. Üyesi Levent Albayrak
Dr. Öğr. Üyesi Özgür Açıkgöz
Dr. Öğr. Üyesi Emre Gökçen
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Didem S. KORKUT
Sosyal Medya / Social Media • Arzu Betül ÇUHACIOĞLU

Birinci Basım / First Edition • ©EKİM 2019

ISBN • 978-605-7749-12-3

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

Gece Akademi Gece Kitaplığının yan kuruluşudur.

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
ABD Adres/ USA Address: 387 Park Avenue South, 5th Floor,
New York, 10016, USA
Telefon / Phone: +1 347 355 10 70
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
+90 555 888 24 26
web: www.gecekitapligi.com
e-mail: geceakademi@gmail.com

GECE AKADEMİ

Baskı & Cilt / Printing & Volume
Sertifika / Certificate No:29377

Sağlık Bilimleri

Alanında Yeni Ufuklar

GECE AKADEMİ

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

PARAZİTOLOJİDE KULLANILAN MOLEKÜLER TEŞHİS YÖNTEMLERİ
Adnan Ayan.....9

BÖLÜM 2

DENTAL İMPLANTOLOJİDE STRES ANALİZ YÖNTEMLERİ
Ahmet ÇALIŞKAN 25

BÖLÜM 3

BATI NİL VİRÜSÜ ENFEKSİYONU
Aslı Haykır Solay.....49

BÖLÜM 4

LYME HASTALIĞI
Aslı Haykır SOLAY.....61

BÖLÜM 5

NOZOKOMİYAL ENFEKSİYONLAR VE KONTROLÜNE YÖNELİK GENEL ÖNLEMLER: LİTERATÜRE GENEL BİR BAKIŞ
Gülşen GONCAGÜL, Dilek YILMAZ 73

BÖLÜM 6

BESLENMENİN HAFIZA VE ÖĞRENME ÜZERİNE ETKİSİ
Elif Adanur UZUNLAR.....97

BÖLÜM 7

DOĞUM EYLEMİNİN İNDÜKSİYONU VE AUGMENTASYONUNDA OKSİTOSİNİN KULLANILMASI
Emine DEMİR, Ş. Deniz MUTLUAY..... 111

BÖLÜM 8

DNA ONARIMI VE MEKANİZMALARININ; TELOMERLER, KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ BİYOBELİRTEÇLER VE KANSER TEDAVİSİNDE (DİRENÇ ÜZERİNDEKİ) REGÜLASYON VE KORELASYONU
Mustafa Barış ZEYTUNLU, Fatma SÖĞÜTLÜ,
Burçin TEZCANLI KAYMAZ.....125

BÖLÜM 9

İNGUİNAL HERNİ
Feridun Suat GÖKCE.....161

BÖLÜM 10

DENEYSEL ÇALIŞMALAR GÖZÜYLE PARASETAMOL TOKSİSİTESİNE GÜNCEL BİR BAKIŞ
Gülname FINDIK GÜVENDİ 175

BÖLÜM 11

HAYVANLARDA BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU
Mehmet BAŞBUNAR, Hidayet TUTUN 187

BÖLÜM 12

HEMŞİRELİK İLE İLGİLİ YASAL DÜZENLEMELER
Hilal KUŞCU KARATEPE, Ulviye ÖZCAN YÜCE 209

BÖLÜM 13

MANEVİ BAKIMDA HEMŞİRELİK BAKIM SÜRECİ
İlyas KÜÇÜK , Abdullah DADAK.....229

BÖLÜM 14

İNTRAVENÖZ ANESTEZİK İLAÇLAR
Abdullah DADAK, İlyas KÜÇÜK 237

BÖLÜM 15

ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE PİEZO-ELEKTRİK CİHAZLARIN KULLANIMI
Muammer Çağrı BURDURLU, Volkan Çağrı DAĞAŞAN, Fatih CABBAR.....249

BÖLÜM 16

OBEZİTE CERRAHİSİ VE SAĞLIKLI YAŞAM KILAVUZU
Muhammed Raşid AYKOTA 265

BÖLÜM 17

TENDO CALCANEUS (AŞİL TENDONU)
Mustafa CANBOLAT 279

BÖLÜM 18

İNSÜLİN HORMONU VE İLİŞKİLİ KRONİK HATALIKLAR
Nazal BARDAK 287

BÖLÜM 19

TİP 1 DİABETES MELLİTUS GELİŞİMİ VE İNTERLÖKİN-18 GEN VARYASYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ
Nevra ALKANLI, Arzu AY 295

BÖLÜM 20

TÜMÖR BELİRTEÇLERİNE GENEL BİR BAKIŞ
Özlem COŞKUN 305

BÖLÜM 21

PROBİYOTİKLERİN GELECEĞİ VE BİYOMEDİKAL UYGULAMALARI
Özlem ÖZTOPUZ.....317

BÖLÜM 22

PROBİYOTİKLERİN VE BAZI FERMENTE ÜRÜNLERİN GLİSEMİK KONTROLE ETKİLERİ
Reyhan İRKİN, Zehra BATU 335

BÖLÜM 23

POSTOPERATİF KALICI KALP PİLİ İMPLANTASYONU
A. Savaş ÇELEBİ 351

BÖLÜM 24

KEMOTERAPİ VERİLEN KANSER HASTALARIN YAKINLARINDA BAKIM VERME YÜKÜ DEĞERLENDİRMESİ
Selim YALÇIN.....369

BÖLÜM 25

ADİPOZ DOKU VE OKSİDATİF STRES ADİPOSE TİSSUE AND OXİDATİVE STRESS
Suat ÇAKINA, Şamil ÖZTÜRK, İlhan ÖZDEMİR.....377

BÖLÜM 26

ÇALIŞMA HAYATINDA ENGELLİ BİREYLER: TÜRKİYE'DE ENGELLİ İSTİHDAMI VE ENGELLİLERİN İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ
Şerafettin ERTEN, İsmail Can ATAŞ 391

BÖLÜM 27

PANKREAS NÖROENDOKRİN LEZYONLARINA GÜNCEL KLİNİK YAKLAŞIMLAR
Uğur TOPAL 421

BÖLÜM 28

NÖROLOJİK HASTALIKLAR VE D VİTAMİNİ
Zehra BATU, Reyhan İRKİN.....457

BÖLÜM 29

DENTİNİN YAPISI VE MATURASYONU
Zekiye EFE, ...481

BÖLÜM 30

ALZHEİMER HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN TIBBİ VE AROMATİK BİTKİLER
Emine Eda KAHRAMANOĞULLARI,
Arash Alizadeh YEGANİ 493

BÖLÜM 31

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR
Ceylan HEPOKUR 519

PUBERTAL DÖNEM DİYABET HASTALARINDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR KONUSUNDA TÜRKİYE'DE YAPILAN ÇALIŞMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ
Perihan GÜRBÜZ 577

PARAZİTOLOJİDE KULLANILAN MOLEKÜLER TEŞHİS YÖNTEMLERİ

Adnan AYAN[1]

1 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Genetik Anabilim Dalı, Van, Türkiye

PARAZİTOLOJİDE KULLANILAN MOLEKÜLER TEŞHİS YÖNTEMLERİ

Adnan AYAN[1]

GİRİŞ

Teşhis, hastalığın yönetiminde, hem bireysel hasta bakımı düzeyinde hem de popülasyonlardaki hastalık kontrolü düzeyinde önemli bir unsurdur. Kullanılan teşhis yöntemleri basit, hızlı, spesifik ve son derece hassas olmalarının yanısıra ideal olarak neden oldukları hastalık bakımından ilişkili olan parazitler arasında ayrım yapmalıdır. (Nantulya, 1991). Parazitler insanlarda doğrudan etkili olabildiği gibi besin kaynakları olan hayvanlarda verim kayıplarına neden olarak dolaylı olarak etkileyebilmektedir. Son yıllarda moleküler biyolojide ki gelişmeler veteriner parazitoloji alanında da yer bulmuştur. Bu gelişmeler sayesinde paraziter hastalıkların kontrolü daha da kolaylaşmıştır (Gasser, 2006). Parazitlerin ayrımı ve tanımlanması biyoteknolojik gelişmelerden önce morfolojik yapılarına, patolojik etkilerine, konak spesifitelerine ve coğrafik orjinlerine göre yapılmaktaydı ama bunlar genelde yetersiz kalmaktaydı. Moleküler parazitolojideki nükleik asit tabanlı teknikler özgüllüğü ve duyarlılığı arttırarak yeni ve daha iyi tanı araçları olmuştur (McPherson ve Moller, 2000). Günümüzde, parazit enfeksiyonlarının tespiti ve teşhisi, klinik semptomlar, klinik öykü, seyahat öyküsü ve hastanın coğrafi konumuna ek olarak birçok laboratuvar yöntemine dayanmaktadır (Ndao ve ark., 2009). Parazitolojide rutin laboratuvar teşhisi, parazitlerin morfolojik tanımlanmasında kullanılan optik mikroskopi gibi geleneksel yöntemleri içermektedir (Kompalic-Cristo ve ark., 2005; Ayan ve ark., 2019b). Bununla birlikte, zaman zaman bu parazit yapılarını tanımlamanın zorluğu bu tür yöntemlerin duyarlılığını azaltabilir. Günümüzde, bu zorluklar nedeniyle, paraziter hastalıklardan sorumlu parazitleri saptamak için moleküler biyoloji teknikleri kullanılmaktadır (Jardim ve ark., 2006). Bu tekniklerle çalışılan parazitler arasında insan Plasmodia, Leishmania, trypanosomlar, *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia, Trichomonas vaginalis*, *Cryptosporidium parvum*, Taenia, Echinococcus, *Brugia malayi*, *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa* ve *Onchocerca volvulus* vardır (Singh, 1997). Ayrıca çiftlik hayvanlarındaki *Giardia duodenalis* ile bal arılarında bulunan *Varroa destructor* vardır. (Ayan ve ark., 2017; Ayan ve Aldemir, 2018; Ayan ve ark., 2019a). Parazitlerin tanımlanması için mevcut laboratuvar teşhis yöntemleri şunları içerir: rasgele çoğaltılmış polimorfik DNA (RAPD), çoğaltılmış parça uzunluğu polimorfizmi (AFLP) (Blears ve ark., 2000), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), kısıtlama parçası uzunluk polimorfizmi (RFLP) (Quan

1 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Genetik Anabilim Dalı, Van, Türkiye

ve ark., 2008), mikrosatellite marker yöntemi (Temperley ve ark., 2009), Luminex xMAP bazlı teknoloji (multianalit profilleme alanları) (Dunbar, 2006), loop aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP) (Parida ve ark., 2008) ve yeni eklenen gerçek zamanlı PCR'dır.

Rasgele Çoğaltılmış Polimorfik DNA (RAPD)

Genomik DNA fragmanlarının rastgele tasarlanan kısa primerlerle rastgele amplifikasyonuna dayanan rastgele çoğaltılmış polimorfik DNA (RAPD) analizi, çekici bir alternatiftir ve diğer tekniklerle karşılaştırıldığında tüm genom boyunca polimorfizmi tespit etme potansiyeline sahiptir (Gürakan ve ark., 2008). Bitkilerin ve insanların parazitik nematodları üzerine yapılan araştırmalar, amplifikasyon profillerinin farklılaşmasında ve mikroorganizmalar arasındaki polimorfizmleri ayırt etme kabiliyetinde yüksek etkinliğini göstermiştir (Martinez ve ark., 2003). Diğer genotipleme tekniklerinin aksine RAPD, genomun rasgele amplifikasyonlarından faydalanır (Monis, 1998). Teknik genellikle düşük seçiciliğe sahip bir PCR protokolünde on baz primerin kullanılmasını içerir; bu primerler, sonraki amplifikasyonlarla çok sayıda DNA parçası üretmek için genomdaki sayısız homolog bölgeye yerleştirilir (Lupchinski Jr, 2006). Rasgele primerler seçilip PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yapılır ve böylelikle nükleotit dizinin bilgisi olmadan polimorfizm belirlenir. Primerlerde çoğunlukla G-C nükleotitleri yoğundur (Temizkan ve Arda, 2004). Fragmanlar jel elektroforezi ile ayrılır ve elde edilen bantlama deseni genomik profillemede kullanılırak polimorfizm hakkında bize bilgi verir (Monis, 1998). Genotipleme PCR'sinin jel görüntüsü, numunenin bireysel şeridini ve ana jelden kesileceği alanı tanımlayan şerit oluşturma, her bir bandın pozitifliğinin gücünü tespit eden densitometrik eğrilerin hesaplanması, bir referans marker koymamızı sağlayan jel görüntüsünün normalleştirilmesi ve jel üzerindeki her bir referans marker ve bantların karşılaştırılmasını sağlayan bantların saptanması olarak dört aşamada gerçekleşmektedir (Shekhawat ve ark., 2019). RAPD teknolojisinin kullanılabilirliği, verimliliği ve düşük maliyeti gibi belirgin avantajları vardır (Nandani ve Thakur, 2014). Özel dezavantajları; spesifik olmayan bantların üretimi (Sudan ve ark., 2017) ve sadece 10bp uzunluğunda ve yüksek GC içeriğine sahip primerlerin kullanımıdır (Kumari ve Thakur, 2014). Ek olarak, kullanılan primerlerin sayısı arttıkça, elde edilen bantların sayısının da arttığı bildirilmiştir (Rivas ve ark. 2001).

Çoğaltılmış Parça Uzunluğu Polimorfizmi (AFLP)

Amplifiye edilmiş fragman uzunluğu polimorfizmi (AFLP) teknolojisi, temel olarak tüm genomun önceden sıra bilgisi olmadan rasgele bir

DNA polimorfizminin tespitine dayanan bir tekniktir. Bu teknik, genomun geniş kapsama alanıyla birlikte, çok sayıda bandı aynı anda analiz etme olasılığı nedeniyle oldukça etkilidir (Buttow ve ark., 2010). AFLP genetik çeşitliliğin ve intraspesifik varyasyonun hızlı taraması için PCR bazlı bir markerdir. Herhangi bir orijinli veya karmaşık olan genomik DNA'lar için güçlü bir parmak izi tekniği olmasının yanısıra çok hızlı bir şekilde yüksek çözünürlüklü genotiplemeye izin vererek bir dizi yüksek oranda kopyalanabilir marker oluşturur (Kumar ve ark., 2013). Bu yöntem, genomun tamamına rastgele dağıtılmış birden fazla markerin eşzamanlı taranmasına izin verir ve genomik dizilerin bulunmadığı organizmalara uygulanabilir. Bu nedenle, bütün genom sekanslamasına iyi bir alternatif sunar ve organizmalar arasındaki fenotipik farklarla ilişkili olabilecek eşsiz bölgeleri tanımlamak için kullanılır (Odiwuor ve ark., 2011). AFLP, tüm genom boyunca rasgele dağılmış genetik polimorfizmlerin karşılaştırılmasını ve tanımlanmasını da sağlar (Meudt ve ark., 2007). Bu moleküler tanı yöntemi, tamamen sindirilmiş genomik sınırlama parçaları gruplarını seçici olarak büyütmek için PCR kullanır. AFLP; DNA kesimi, ligasyon, amplifikasyon ve jel görüntüsünün analizi olmak üzere dört adımdan oluşmaktadır (Blears ve ark., 2000). Toplam genomik DNA, iki restriksiyon (kesim) enzimi kullanılarak kesilir. Çift sarmallı nükleotit adaptörleri PCR büyütmesi için primer bağlanma bölgesi olarak görev yapmak üzere DNA fragmanlarına bağlanır. 3′ ucunda ek nükleotitlerle birlikte adaptör ve kesilme bölgesi dizisine tamamlayıcı primerler, ligasyonlanmış fragmanların bir alt kümesini büyütmek için seçici ajanlar olarak kullanılır (Blears ve ark., 1998). Polimorfizmler de, poliakrilamid jel analizi ile DNA fragmanlarının varlığına veya yokluğuna dayanarak tanımlanır (Blears ve ark., 2000). Bu tekniğin avantajları polimorfizmler için bütün bir genomun araştırılması, yöntemin tekrar üretilebilirliği ve daha önce genetik bilgi bulunmayan parazitlere karşı kullanılma olasılığıdır (Bonin ve ark., 2007). Polimorfik AFLP markerlerine dayanan bu analiz, çoğu parazit türlerinin genomları arasında ayrım yapmak için baya yüksek genetik çeşitliliği ortaya çıkarmıştır (Kumar ve ark., 2010).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

PCR, hastalık etkenleri olan parazitlere ait hedef baz zincirlerinin primerler (spesifik komplementer oligonükleotitler) ve Tag adı verilen polimeraz kullanılarak hedef gen bölgesinin invitro ortamda çoğaltılmasını sağlayan moleküler bir yöntemdir (Persing, 1991). Bu yöntemde çift iplikli DNA üzerinde; denatürasyon, primerlerin bağlanması ve uzama evresi olmak üzere 3 aşamada gerçekleşmektedir (Prichard ve Tait, 2001). Bu yöntem, karmaşık genomlardan seçici amplifikasyon yapılmasını sağlamaktadır. Bu teknikte, ısı kullanarak çift sarmallı bir genomik DNA zincirinin

denatüre (94-97°C) edilir. Sonra ısı düşürülerek primerlerin bağlanması (anneling) (50-65°C) sağlanır. Daha sonra Tag polimeraz ile iki taraftan primerler vasıtasıyla dNTP'ler bağlanmaya başlanır ve uzama (72°C) evresiyle ürünler çoğalmaya başlar ve her döngüde olanın iki katına çıkar (Gasser, 2006). Gerçekleşen bu 3 aşama 25-30 kez tekrarlanır ve hedef bölgenin milyonlarla tabir edilen kopyası oluşur. Oluşan ürünler ise polakrilamid veya agaroz jelle yapılan elektroferez yapılır ve etidyum bromide boyası ile görünür hale getirilerek ayrıştırılır (Ütük, 2008). PCR'nin tespit duyarlılığı, ışık mikroskopisinden daha yüksektir; Bu nedenle, bu teknik dışkı örneklerinde düşük sayıda parazit tespit etmek için kullanışlıdır (Guy ve ark., 2004). Bazı parazitleri tespit etmek için yüksek özgüllük ve duyarlılık gibi PCR tabanlı teknolojilerin faydalarına rağmen, bu yöntemlerin temel dezavantajı çok zaman alıcı olmaları ve nicel veri sağlamamalarıdır. Bu teknik, tüm bu uygulamalardan elde edilen faydalı sonuçlarla patojenleri, genlerin ekspresyonunu ve düzenlenmesini ve alel ayrımcılığını saptamak için kullanılmıştır (Lin ve ark., 2000). Yapılan çalışmalarda bu yöntemin parazit türlerini ayırmada spesifik olduğu ortaya koyulmuştur (Gomes ve ark., 2007). Real Time-PCR kullanarak da, parazitik nükleik asitleri çevresel numunelerden veya dokulardan ölçmek ve ayrıca parazitlerin enfeksiyon yoğunluğunu veya yaşayabilirliğini tahmin etmek mümkündür (Gasser, 2006). RT-PCR da normal PCR'ın özgüllüğü ve duyarlılığı korunmuş ve eskisi gibi beklemeden direk yaparken sonuçların tespiti sağlanmıştır. Florasan etkili primerler, problar veya boyalar bir dizi döngü boyunca florasan sinyal gönderir. Bu sinyalleride ölçmek için reaksiyon tüpüne dijital kamera ve florometre bağlanır ve sinyallerin derecesine göre de ayrım yapılır (Gasser, 2006). Amplifiye edilmiş hedef sekans yukarıda tarif edildiği gibi problarla tespit edilir veya DNA ürünü doğrudan jel elektroforezi ile de analiz edilebilir (Weiss, 1995). Multipleks PCR da ise yapılan iki veya daha fazla PCR amplifikasyonun aynı anda gerçekleştirilmesidir. Bu da gösteriyor ki kısa bir sürede daha fazla hedef bölgenin amplifikasyonu yapılabilmektedir (Markoulatos ve ark., 2002). Parazit türleri arasında yapılan bir çalışmada paraziter enfeksiyonlara karşılık yapılan epidemiyolojik çalışmalarında multipleks PCR'ın basit, hızlı ve güvenilir olduğunu bidirirken (Alhassan ve ark., 2005), başka bir çalışmada teşhis yapmının yüksek duyarlılıkta olduğdur (Magalhaes ve ark.,2008).

Kısıtlama Parçası Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)

Restriksiyon enzimleri DNA'nın özel bölgelerinden kesim yaparak DNA'da istenilen gen bölgesini çıkarılmasında aktif rol alan enzimleridir (Ütük ve ark., 2005). RFLP, PCR ürünlerini sindirmek için kesme (restrikiyon) enzimleri veya endonükleazlarla yapılan bir tekniktir. Bu enzimler, DNA'yı belirli boyutlarda parçalanmasını sağlayan belirli bir bölgede par-

çalar ve sonra agaroz veya poliakrilamid jel üzerinde yürütülerek analiz edilir ve bu da türlere göre farklı desenler (farklı ebatlar da fragmanlara ayırarak) ortaya çıkarıp ürünlerin tanımlanmasını sağlar (Ryan ve ark., 2014). Kesilen ürünlerin belirlenmesi için etidyum bromide boyaları kullanılır ve çıkan ışık miktarına göre parazitler arasında ayrım yapılır (Yağcı, 2001). Bu teknik ilk olarak DNA seviyesinde ki varyasyonları tespit etmek için kullanılmıştır (Carpentieri-Pípolo ve ark., 2008). RFLP tekniği çevresel numuneler için uygundur, çünkü aynı numunede çoklu genotiplerin tespitini sağlar (Monis, 1998).

Loop Aracılı İzotermal Amplifikasyon (LAMP)

LAMP, tek nükleotid farklılıklarını ayırt etmek için son derece yüksek hassasiyet ve özgüllüğü ile bir nükleik asit amplifikasyon yöntemidir (Parida ve ark., 2008). Polimeraz zincir reaksiyonu ve diğer amplifikasyon yöntemlerinin yüksek maliyet, geri dönüş süresi ve teknik özelliklerini azaltarak moleküler biyolojide bir devrimi temsil eder (Abdul-Ghani ve ark., 2012). Loop aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP) bulaşıcı hastalıkların hızlı, doğru ve uygun maliyetli teşhisini sunan yerleşik bir nükleik asit amplifikasyon yöntemidir. Bu teknoloji parazitler, bakteri ve virüslerin çeşitli patojenleri için ticari olarak temin edilebilen tespit kitleri halinde geliştirilmiştir (Mori ve Notomi, 2009). Parazitlerin teşhislerinde yeni bir gelişme, loop (döngü) aracılı izotermal reaksiyonun (LAMP) gelişimi olmuştur. Bu nükleik asit amplifikasyon tekniği hedef gen üzerindeki altı farklı sekansı tanımak için özel olarak tasarlanmış inhibitörlere karşı düşük duyarlılığa ve altı primer grubuna sahip olan bir DNA polimeraz (Bst) kullanımı ile karakterize edilmesinin yanı sıra (Paris ve ark., 2007), karmaşık primerlerin tasarımı ve oto-iplik değiştirme DNA sentezi ile büyük miktarlarda DNA'yı 30-60 dakika içerisinde 'a kadar yükseltebilir. Amplifikasyon sadece tüm pirimerlerin bağlanması durumunda bir ürün oluşturur. LAMP izotermal koşullarda yüksek özgüllük ve hasasiyette olduğundan bu izotermal koşulları sağlamak için inkübatörler (su banyosu veya blok ısıtıcı) kullanılır (Notomi ve ark., 2000). Reaksiyonun birçok avantajı vardır; ilk olarak, reaksiyon 60 ila 65 °C arasında gerçekleşir ve bu nedenle bir termosiklin kullanılmadan tamamlanabilir. İkincisi, altı primerin tasarımından dolayı reaksiyonun özgüllüğü yüksektir. Üçüncü olarak, ürün basit algılama yöntemleri kullanılarak doğrudan görselleştirilebilir (Thekisoe ve ark., 2009). Elde edilen amplikonlar, gerçek zamanlı bir termosikerde SYTO-9 floresans boyası, SYBR Green I ilavesinden sonra görsel gözlem ve jel elektroforezi kullanılarak tespit edilir (Nijiru ve ark., 2008).

Luminex X-Map Bazlı Teknoloji

Luminex® xMAP ™ sistemi, tek bir reaksiyon kabında 100 farklı reaksiyonu analiz edebilen ve raporlayabilen çok katlı bir mikrosfer bazlı süspansiyon dizisi platformudur. Bu teknoloji, yüksek verimli nükleik asit tespiti için yeni bir platform sağlamaktadır (Dunbar, 2006). Luminex, akış sitometrisini, flüoresan mikroküreleri (boncuklar), lazerleri ve dijital sinyal işlemeyi birleştiren ve aynı anda tek bir numunede 100 farklı analit ölçüm yapabilen bir sistem olan boncuk bazlı bir xMAP teknolojisidir (multianalit profilleme) (Luminex Corporation, 2010). Luminex xMAP Teknolojisi, çok sayıda biyolojik testin hızlı, düşük maliyetli ve doğru bir şekilde yapılmasını ve analiz edilmesini sağlar. Luminex xMAP Teknoloji platformu, proteinler ve nükleik asitler için çoklu analit profili elde etmek için aynı büyüklükte farklı şekilde boyanmış mikro küreler kullanan ilk ticari platformdur. Luminex xMAP Teknolojisi platformu, mikro küresel tabanlı biyo-tahlilleri gelişmiş dijital sinyal işleme ve tescilli tanımlama teknikleriyle birleştirerek gerçek zamanlı olarak 500'e kadar özelliğin çoklu analit testini gerçekleştirir (Dunbar ve Li, 2010). Belirli bir biyo-tahlil için özel olarak tasarlanmış bir reaktif kullanılarak her bir mikro küre boncuk setinin kaplanması mümkündür. Bu prosedür, belirli bir numuneden belirli analitlerin yakalanmasını ve algılanmasını sağlar. Mikroküreler, tahlilde prob görevi gören antijenlere, antikorlara veya oligonükleotitlere kovalent olarak bağlanabilir (Dunbar, 2006).

Mikrosatellite Marker Yöntemi

Mikrosatellitler (Mikro uydular), yaklaşık yüz tekrar ile 1-6 nükleotit arasında çift tekrarlardan oluşan kısa DNA dizileridir (yaklaşık 300 baz çifti) (Oliveira ve ark., 2006). Aynı zamanda basit sıra tekrarları (SRS'ler, Simple Sequence Repeat) veya kısa tandem tekrarları (STR'ler, Short Tandem Repeats) olarak da adlandırılır (Gadgil ve ark., 2017). Aynı türler arasında ki genetik farklılıkları değerlendirmek için bu tandem tekrarlı ve çoklu lokuslu mikro uydular kullanılır (Casulli ve ark., 2009). Mikrosatellitler parazitolojide tanımlanmış ve hem insan hem de hayvanların bazı parazitlerinde kullanılmıştır (Monis, 1998). Mikrosatellitlerin geniş çeşitlilikteki uygulamaları temel olarak sık polimorfizm, eşlik eden kalıtım, yüksek tekrarlanabilirlik ve yüksek çözünürlük gösterdikleri için basit tipleme yöntemleri gerektirir ve PCR ile tespit edilebilir (Oliveira ve ark., 2006). Mikrosatelitler genellikle genetik çeşitliliğin tespiti ve gen haritalamalarında kullanılmaktadır. Bu yöntemde amaç, iki allel arasındaki tekrar sayılarının farkını karşılaştırarak iki canlı arasında ki farkı ortaya koymaktır. Daha az DNA ile yapılabilmesi, polimorfizm oranının daha yüksek olması, tekrarlanbilr olması ve daha fazla bilgi içermesiyle diğer tekniklere göre daha avantajlıdır. (Powell ve ark., 1996).

Parazit türlerinde DNA dizilemesinde kullanılmak üzere GAAA mikrosatelit bölgesinin karekterizasyonu için primerler üretilir (De Luca ve ark., 2002). Sonra çalışılan parazit türlerinin bütün genomlarında 1 ila 6 baz çifti uzunluğunda mikrosatelitler belirlenir (Castagnone-Sereno ve ark., 2010). Daha sonra ise bu türlerin mikrosatelit lokusları kullanılarak genetik varyasyonları arasında ki farklar karşılaştırılarak ayrım yapılır (Jung ve ark., 2010). Genom üzerinde ki mikrosatelit lokusları primerler kullanılarak PCR ile çoğaltılır.Bu çoğaltılan ürünler daha sonra jel elektroferezde yürütülür ve bant sayısına göre homozigot (bir bant) ya da heterozigotluğu (iki bant) değerlendirilerek ayrım yapılması sağlanır (Ağaoğlu ve ark., 2010).

DNA Dizi Analizi

Araştırılan etkenlerin DNA'sında seçilen hedef bölgenin nükleotid dizilerinin belirlenmesinde kullanılan bir tekniktir. DNA dizi analizi, ayrım yapabilme sebebi bir ucu aynı olan ama farklı uzunluktaki oligonükleotitleri ayırması ve aralarındaki nükleotid farklılıklarını gösterebilmesidir (Monis ve ark., 2002). Mikrodiziler, transkriptomikler ve proteomikler gibi diğer teknolojilerin yanı sıra, genom dizisi verileri parazit biyolojisinin çeşitli yönlerini anlamak için muazzam bir güç sağlar (Koziol ve Brehm, 2015). Oligonükleotidleri dizilemek için geliştirilen başka bir yöntemde hedef dizinin belirlenmesinde enzimatik teknikleri ve 2, 3' dideoksinükleotidtrifosfatları (ddNTP) hedef bölgenin belli nükleotidlerde sonlandırlması için kullanarak ayrım yapmaktadır (Sanger ve ark., 1977). Kullanılan başka bir yöntem olan yeni nesil dizilemede ise DNA restriksiyon (kesim) enzimleriyle kesilip parçalara ayrılır ve kütüphane oluşturulur. Sonra bu kütüphaneleri oluşturan DNA parçaları çoğaltılır. Daha sonra milyonlarca parça aynı anda paralel olarak dizilenir ve genomdaki her bir baz okunup varyasyonlar belirlenir ve ayrım yapılır (Buermans ve Den Dunnen, 2014).

SONUÇ

Sonuç olarak, moleküler biyoloji alanındaki tekniklerin geliştirilmesi parazitoloji alanında protozoon ve helmint etkenlerinin teşhisi ilk sırayı alırken, parazitlerin yaşam döngüleri ve gelişimleri gibi bilinmeyen bazı durumların açıklanmasında çok fazla uygulama alanı bulmuşlardır. Yine bu yöntemler, bilinen mevcut parazitlerin alt tür ya da farklı genotipik farklılıklarının yanısısra bu zamana kadar bilinmeyen bir sürü parazit türününde tanımlanmalarına önemli katkıları olmuştur. Bu yöntemlerde genellikle parazit türleri arasında ayrımı DNA dizilimlerindeki farklılıklardan yani varyasyon ve polimorfizlerden yaralanmaktadırlar. Bu tek-

niklerin kullanışlı hale gelmesindeki en büyük etken ise devrim niteliğinde ki PCR ile hedef bölgenin milyonlarca kez çoğaltılıp kullanılabilmesi ve jel elektroferez ile bantlaşmalara bakılıp analizinin yapılarak ayrımın kolayca belirlenmesi olmuştur. Yapılan çalışmalar da göstermiştir ki yöntemlerin güvenilir olmasının yanında basit, tekrar uygulanabilir ve ucuz olduğu da anlaşılmıştır.

KAYNAKLAR

Abdul-Ghani, R., Al-Mekhlafi, A. M., & Karanis, P. (2012). Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for malarial parasites of humans: would it come to clinical reality as a point-of-care test?. *Acta tropica,* 122(3), 233-240.

Ağaoğlu, Ö. K., Kul, B. Ç., Akyüz, B., Özkan, E., Ertuğrul, O., & Erol, H. (2010). Keçi Türünde Mikrosatellit Polimorfizminin Belirlenmesinde Farklı Çoklu-PZR (Multipleks PCR) Sistemleri. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 81(2), 21-27.

Alhassan, A., Pumidonming, W., Okamura, M., Hirata, H., Battsetseg, B., Fujisaki, K., & Igarashi, I. (2005). Development of a single-round and multiplex PCR method for the simultaneous detection of *Babesia caballi* and *Babesia equi* in horse blood. *Veterinary parasitology*, 129(1-2), 43-49.

Ayan, A., & Aldemir, O. S. (2018). Genetic characterization of *Varroa destructor* (Family: Varroidae) prevalent in honeybees (*Apis mellifera*) in the province of Aydın in Turkey. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(1), 26-32.

Ayan, A., Alıç Ural, D., Erdoğan, H., Orunç Kilinc, O., Gültekin, M., & Ural, K. (2019a). Prevalance and Molecular Characterization of *Giardia duodenalis* in Livestock in Van, Turkey. *International Journal of Ecosystems and Ecology Science*. 9 (2), 289-296.

Ayan, A., Ural, K., Aldemir, O. S., & Tutun, H. (2017). Van Bölgesindeki Bal Arılarında (*Apis mellifera*) Görünen *Varroa destructor*'un Genetik Karakterizasyonunun Belirlenmesi. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(2), 78-84

Ayan, A., Yaman, T., Keleş, Ö. F., & Tutun, H. (2019b). Examination of Some Endoparasites Prevalence in Romanov Sheep Imported. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 8 (1), 99-103.

Blears, M. J., De Grandis, S. A., Lee, H., & Trevors, J. T. (1998). Amplified fragment length polymorphism (AFLP): a review of the procedure and its applications. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 21(3), 99-114.

Blears, M. J., Pokorny, N. J., Carreno, R. A., Chen, S., Stephanie, A., Lee, H., & Trevors, J. T. (2000). DNA fingerprinting of Cryptosporidium parvum isolates using amplified fragment length polymorphism (AFLP). *Journal of Parasitology*, 86(4), 838-842.

Bonin, A., Ehrich, D., & Manel, S. (2007). Statistical analysis of amplified fragment length polymorphism data: a toolbox for molecular ecologists and evolutionists. *Molecular Ecology*, 16(18):3737-58.

Buermans, H. P. J., & Den Dunnen, J. T. (2014). Next generation sequencing technology: advances and applications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1842(10), 1932-1941.

Buttow, M. V., Castro, C. M., Schwartz, E., Tonietto, A. D. I. L. S. O. N., & Barbieri, R. L. (2010). Caracterização molecular de populações de Butia capitata (Arecaceae) do Sul do Brasil através de marcadores AFLP. *Revista Brasileira de Fruticultura*, 32(1).

Carpentieri-Pípolo, V., Gallo-Meagher, M., Dickson, D. W., Gorbet, D. W., de Lurdes Mendes, M., & de Souza, S. G. H. (2008). Comparação entre métodos de marcação da sonda de RFLP R2430E utilizada na seleção de cultivares de amendoim resistente à Meloidogyne arenaria. Semina: Ciências Agrárias, 29(4), 783-787.

Castagnone-Sereno, P., Danchin, E. G., Deleury, E., Guillemaud, T., Malausa, T., & Abad, P. (2010). Genome-wide survey and analysis of microsatellites in nematodes, with a focus on the plant-parasitic species Meloidogyne incognita. *BMC genomics*, 11(1), 598.

Casulli, A., Bart, J. M., Knapp, J., La Rosa, G., Dusher, G., Gottstein, B. & Pozio, E. (2009). Multi-locus microsatellite analysis supports the hypothesis of an autochthonous focus of Echinococcus multilocularis in northern Italy. *International journal for parasitology*, 39(7), 837-842.

De Luca, F., Reyes, A., Veronico, P., Di Vito, M., Lamberti, F., & De Giorgi, C. (2002). Characterization of the (GAAA) microsatellite region in the plant parasitic nematode Meloidogyne artiellia. *Gene*, 293(1-2), 191-198.

Dunbar, S. A. (2006). Applications of Luminex® xMAP™ technology for rapid, high-throughput multiplexed nucleic acid detection. *Clinica chimica acta*, 363(1-2), 71-82.

Dunbar, S. & Li, D. (2010). Introduction to Luminex® xMAP® technology and applications for biological analysis in China. *Asia Pacific Biotech*, 14, 26-30.

Gadgil, R., Barthelemy, J., Lewis, T., & Leffak, M. (2017). Replication stalling and DNA microsatellite instability. *Biophysical chemistry*, 225, 38-48.

Gasser, R. B. (2006). Molecular tools—advances, opportunities and prospects. *Veterinary parasitology*, 136(2), 69-89.

Gomes, A. H., Ferreira, I. M., Lima, M. L., Cunha, E. A., Garcia, A. S., Araújo, M. F., & Pereira-Chioccola, V. L. (2007). PCR identification of Leishmania in diagnosis and control of canine leishmaniasis. *Veterinary parasitology*, 144(3-4), 234-241.

Guy, R. A., Xiao, C., & Horgen, P. A. (2004). Real-time PCR assay for detection and genotype differentiation of *Giardia lamblia* in stool specimens. *Journal of clinical microbiology*, 42(7), 3317-3320.

Gürakan, G. C., Aksoy, C., Ögel, Z. B., & Ören, N. G. (2008). Differentiation of *Salmonella typhimurium* from Salmonella enteritidis and other Salmonella serotypes using random amplified polymorphic DNA analysis. *Poultry science*, 87(6), 1068-1074.

Jardim, E. A. G. D. V., Linhares, G. F. C., Torres, F. A. G., Araújo, J. L. D. B., & Barbosa, S. M. (2006). Diferenciação específica entre *Taenia saginata* e *Taenia solium* por ensaio de PCR e duplex-PCR.

Jung, J., Han, H., Ryu, S. H., & Kim, W. (2010). Microsatellite variation in the pinewood nematode, Bursaphelenchus xylophilus (Steiner and Buhrer) Nickle in South Korea. *Genes & Genomics*, 32(2), 151-158.

Kompalic-Cristo, A., Britto, C., & Fernandes, O. (2005). Diagnóstico molecular da toxoplasmose: revisão. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 41(4), 229-235.

Koziol, U., & Brehm, K. (2015). Recent advances in Echinococcus genomics and stem cell research. *Veterinary parasitology*, *213*(3-4), 92-102.

Kumar, A., Misra, P., & Dube, A. (2013). Amplified fragment length polymorphism: an adept technique for genome mapping, genetic differentiation, and intraspecific variation in protozoan parasites. *Parasitology research*, 112(2), 457-466.

Lin, M. H., Chen, T. C., Kuo, T. T., Tseng, C. C., & Tseng, C. P. (2000). Real-time PCR for quantitative detection of *Toxoplasma gondii*. *Journal of clinical microbiology*, 38(11), 4121-4125.

Luminex Corporation [Internet]. "In: xMAP Technology." (2010, 1 haziran) Alındığı URL: https://www.luminexcorp.com/xmap-technology/

Lupchinski Jr, E., Vargas, L., Ribeiro, R. P., Moreira, H. L. M., Valentim, M., & Povh, J. A. (2006). A importância da utilização da técnica RAPD para a identificação de dactilogirídeos em tilápias do Nilo (Oreochromis niloticus). Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoología da UNIPAR, 9(1).

Magalhaes, K. G., Jannotti-Passos, L. K., Caldeira, R. L., Berne, M. E. A., Muller, G., Carvalho, O. S., & Lenzi, H. L. (2008). Isolation and detection of *Fasciola hepatica* DNA in Lymnaea viatrix from formalin-fixed and paraffin-embedded tissues through multiplex-PCR. *Veterinary parasitology*, 152(3-4), 333-338.

Markoulatos, P., Siafakas, N., & Moncany, M. (2002). Multiplex polymerase chain reaction: a practical approach. *Journal of clinical laboratory analysis*, 16(1), 47-51.

Martinez, E. M., Correia, J. A. S., Villela, E. V., Duarte, A. N., Ferreira, L. F., & Bello, A. R. (2003). Random amplified polymorphic DNA analysis of DNA extracted from Trichuris trichiura (Linnaeus, 1771) eggs and its prospective application to paleoparasitological studies. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 98, 59-62.

McPherson, M. J., & Moller, S. G. (2000). The Basics.

Meudt, H. M., & Clarke, A. C. (2007). Almost forgotten or latest practice? AFLP applications, analyses and advances. *Trends in plant science*, 12(3), 106-117.

Monis, P. T. (1998). Molecular epidemiology: assumptions and limitations of commonly applied methods. *International journal for parasitology*, 28(6), 981-987.

Monis, P. T., Andrews, R. H., & Saint, C. P. (2002). Molecular biology techniques in parasite ecology. *International Journal for Parasitology*, *32*(5), 551-562.

Mori, Y., & Notomi, T. (2009). Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): a rapid, accurate, and cost-effective diagnostic method for infectious diseases. *Journal of infection and chemotherapy*, 15(2), 62-69.

Nandani, K., & Thakur, S. K. (2014). Randomly amplified polymorphic DNA-a brief review. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 9(1), 6-13.

Nantulya, V. M. (1991). Molecular diagnosis of parasites. *Experientia*, 47(2), 142-145.

Ndao, M. (2009). Diagnosis of parasitic diseases: old and new approaches. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*, 2009.

Njiru, Z. K., Mikosza, A. S. J., Armstrong, T., Enyaru, J. C., Ndung'u, J. M., & Thompson, A. R. C. (2008). Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method for rapid detection of Trypanosoma brucei rhodesiense. *PLoS neglected tropical diseases*, 2(2), e147.

Notomi, T., Okayama, H., Masubuchi, H., Yonekawa, T., Watanabe, K., Amino, N., & Hase, T. (2000). Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic acids research*, 28(12), e63-e63.

Odiwuor, S., Vuylsteke, M., De Doncker, S., Maes, I., Mbuchi, M., Dujardin, J. C., & Van der Auwera, G. (2011). Leishmania AFLP: paving the way towards improved molecular assays and markers of diversity. *Infection, Genetics and Evolution*, 11(5), 960-967.

Oliveira, E. J., Pádua, J. G., Zucchi, M. I., Vencovsky, R., & Vieira, M. L. C. (2006). Origin, evolution and genome distribution of microsatellites. *Genetics and Molecular Biology*, 29(2), 294-307.

Parida, M., Sannarangaiah, S., Dash, P. K., Rao, P. V. L., & Morita, K. (2008). Loop mediated isothermal amplification (LAMP): a new generation of innovative gene amplification technique; perspectives in clinical diagnosis of infectious diseases. *Reviews in medical virology*, 18(6), 407-421.

Parida, M., Sannarangaiah, S., Dash, P. K., Rao, P. V. L., & Morita, K. (2008). Loop mediated isothermal amplification (LAMP): a new generation of innovative gene amplification technique; perspectives in clinical diagnosis of infectious diseases. *Reviews in medical virology*, 18(6), 407-421.

Paris, D. H., Imwong, M., Faiz, A. M., Hasan, M., Yunus, E. B., Silamut, K., & Dondorp, A. M. (2007). Loop-mediated isothermal PCR (LAMP) for the diagnosis of falciparum malaria. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 77(5), 972-976.

Persing, D. H. (1991). Polymerase chain reaction: trenches to benches. *Journal of Clinical Microbiology*, 29(7), 1281.

Powell, W., Machray, G. C., & Provan, J. (1996). Polymorphism revealed by simple sequence repeats. *Trends in plant science*, 1(7), 215-222.

Prichard, R., & Tait, A. (2001). The role of molecular biology in veterinary parasitology. *Veterinary Parasitology*, 98(1-3), 169-194.

Quan, J. H., Kim, T. Y., Choi, I. U., & Lee, Y. H. (2008). Genotyping of a Korean isolate of *Toxoplasma gondii* by multilocus PCR-RFLP and microsatellite analysis. *The Korean journal of parasitology*, 46(2), 105.

Rivas, R., Velázquez, E., Valverde, A., Mateos, P. F., & Martínez-Molina, E. (2001). A two primers random amplified polymorphic DNA procedure to obtain polymerase chain reaction fingerprints of bacterial species. Electrophoresis, 22(6), 1086-1089.

Ryan, U. N. A., Fayer, R., & Xiao, L. (2014). Cryptosporidium species in humans and animals: current understanding and research needs. *Parasitology*, 141(13), 1667-1685.

Sanger, F., Nicklen, S., & Coulson, A. R. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the national academy of sciences*, *74*(12), 5463-5467.

Shekhawat, S. S., Gaurav, A., Joseph, B., Kumar, H., & Kumar, N. (2019). Random amplified polymorphic DNA-based molecular heterogeneity analysis of *Salmonella enterica* isolates from foods of animal origin. *Veterinary world*, 12(1), 146.

Singh, B. (1997). Molecular methods for diagnosis and epidemiological studies of parasitic infections. *International Journal for Parasitology*, 27(10), 1135-1145.

Sudan, V., Shanker, D., Jaiswal, A., Singh, A., & Pandey, V. (2017). Standardization and validation of simple PCR, duplex PCR and RAPD in comparison to blood smear examination for diagnosing bovine tropical theileriosis. *Biologicals*, 46, 88-91.

Temizkan G, Arda N, 2004. Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler. 2.baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul

Temperley, N. D., Webster, L. M., Adam, A., Keller, L. F., & Johnson, P. C. (2009). Cross-species utility of microsatellite markers in Trichostrongyloid nematodes. *Journal of Parasitology*, 95(2), 487-490.

Thekisoe, O. M., Bazie, R. S., Coronel-Servian, A. M., Sugimoto, C., Kawazu, S. I., & Inoue, N. (2009). Stability of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) reagents and its amplification efficiency on crude trypanosome DNA templates. *Journal of Veterinary Medical Science*, 71(4), 471-475.

Ütük AE, Şimşek S, Köroğlu E. (2005). Echinococcus cinsinin moleküler genetik karakterizasyonu. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 29, 171-176.

Ütük, A. E. (2008). *Echinococcus granulosus*' un Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi izolatlarının moleküler ayrımı. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Doktora Tezi), Elazığ.

Weiss, J. B. (1995). DNA probes and PCR for diagnosis of parasitic infections. Clinical Microbiology Reviews, 8(1), 113-130.

Yağcı, A. (2001). Restriction fragment length polymorphism ve polimeraz zincir reaksiyon bazlı tipleme yöntemleri. Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji, 2, 149-60.

DENTAL İMPLANTOLOJİDE STRES ANALİZ YÖNTEMLERİ

Ahmet ÇALIŞKAN

BÖLÜM 2

DENTAL İMPLANTOLOJİDE STRES ANALİZ YÖNTEMLERİ

Ahmet ÇALIŞKAN

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

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

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

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

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

1. Kırılgan Vernik Tekniği

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

2. Holografik İnterferometri ile Stres Analizi Yöntemi

Holografik interferometri cihazlarında lazer ışını kullanılarak cismin 3 boyutlu görüntüsü holografik film üzerine kaydedilir. Optik özellikteki bu yöntemde, hologram filminin birden fazla çekim için kullanılması mümkün olup; en çok tercih edileni çift poz holografik interferometredir. Analizi yapılacak materyale referans lazer ışını gönderildikten sonra model kaydı holografik filmde elde edilir. Materyale kuvvet uygulanmasının ardından da inceleme ışını gönderilerek aynı holografik filmde kayıt oluşturulur. Lazer ışını üçüncü defa gönderilerek iki kayıt arasındaki fark incelenir. Bu stres analizi yönteminin avantajları materyallerin yüzeylerindeki deformasyonları nanometre düzeyinde algılaması, incelenen materyal üzerinde hasar oluşturmaması ve materyalin çoğu zamam gerçek boyutlarında incelenebilmesi sayılabilir.

3. Termografik Stres Analizi Yöntemi

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

4. Dijital Görüntü Korelasyonu (DIC)

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

5. Radyotelometri ile Stres Analizi Yöntemi

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

6. Gerilim Ölçerle (Strain Gauge) Stres Analiz Yöntemi

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

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

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

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

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

7. Sonlu Elemanlar Stres Analizi

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

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

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

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

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

7.1. Sonlu Eleman Stres Analizi Yöntemi ile İlgili Temel Kavramlar

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

Eleman (Element): Sonlu elemanlar stres analizinde modeller ‘eleman (element)’ adı verilen basit geometrik şekiller olarak parçalara ayrılır. Analizi yapılacak model ne kadar fazla sayıda elemana sahipse, o kadar doğru sonuçlar elde edilir. Elemanlar geometrisinde ve boyutlarına göre sınıflandırılır. Geometrisine göre; üçgen, paralelkenar ve dörtgen elemanlar olarak ayrılırlar. Boyutlarına göre ise tek boyutlu, iki boyutlu, üç boyutlu ve izoparametrik elemanlar olarak adlandırılır. Literatürde eleman ve düğüm sa-

yısının en az 30.000-200.000 arasında, eleman boyutunun ise 150-300 µm olması gerektiğini vurgulanmıştır; 300 µm'den daha büyük boyutta eleman kullanımının ise hatalı sonuçlara sebep olabileceği belirtilmektedir.

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

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

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

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

7.2. İki ve Üç Boyutlu Modeller

Sonlu elemanlar analizinin niteliği oluşturulan modellere bağlıdır. Boyut ve materyal özellikleri gerçek yapıyla aynı olmalıdır. 2 boyutlu veya 3 boyutlu modeller oluşturma kararı, ele alınan problemin karmaşıklığına, gereken doğruluk seviyesine, sonuçların uygulanabilirliğine ve analize dahil olan yapılara bağlıdır. Genellikle 3 boyutlu modellerin daha gerçekçi olduğu, yani insan anatomisini, restorasyonları ve implant bileşenlerini biyomekanik etkileşimlerini 2 boyutlu modellerden daha iyi temsil ettiği düşünülür. Ancak böyle bir avantajın yanında 2 boyutlu modellere kıyasla modelleme, çözme ve çıktı yorumlama ile ilgili zorluk seviyesi artmaktadır (Freitas et al., 2010).

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

7.3. Bir Modelin Geometrisi

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

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

Posterior maksiller bölgedeki gibi zayıf bir kemik simülasyonu yapılacaksa, kortikal kemiğin tamamı ihmal edilebilir. Yoğunluğa bağlı kemiğin özellikleri, araştırma protokolüne bağlı olarak yumuşaktan yoğun kemiğe kadar değişecek şekilde kalibre edilir; Çoğu çalışmada, kortikal ve süngersi kemik için tekdüze yoğunluk değerleri varsayılmaktadır. Bununla birlikte, süngersi kemik tekdüze değildir ve anizotropiktir ve yüklendikten sonra

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

7.4. Kemik Ve İmplant Özelliklerinin Tanımlanması

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

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

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

Kortikal kemik için bu sınırsız simetri ekseni, elastik izotropinin düzlemi olan bukkolingual düzlem ile mezio-distal doğrultudadır. Dişsiz mandibula'nın süngersi kemiği için eşsiz simetri ekseni, anatomik enine düzlem ile elastik izotropi düzlemi olan infero-superior doğrultudadır (Geng et al., 2001).

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

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

7.5. Kemik-İmplant Arayüzüne Karar Vermek

Orijinal Branemark protokolü, implant kemik ara yüzünde iyileşme olgunlaşana kadar beklemek ve kesin bir "bağlanma" oluşmasını beklemek üzerine yazılmıştır. Sonlu elemanlar analizinin en önemli aşamalarından biri, kemik implant arayüzünde oluşturulacak koşullara karar vermektir (Papavasiliou, Kamposiora, Bayne, & Felton, 1997). Günümüzde tipik bir

dental implant press fit olarak değil, kemiğe vidalanarak yerleştirilir, böylece yerleşme torku artar. Klinisyenler duruma bağlı olarak, implant yerleştirildikten hemen sonra, osseointegrasyonun tamamlanmasından önce implantı yükleyebilirler. Böyle bir yükleme protokolü "immediat yükleme" olarak isimlendirilir ve uygun koşullarda güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu ispatlanmıştır. Sürtünmeli temas elemanları, implant ile kemik arasında küçük yer değiştirmelere izin veren entegre olmayan bir kemik implant arayüzünü (immediat yükleme protokollerinde) simüle etmek amacıyla kullanılır. İmplant ve kemik arasındaki göreceli hareketin oluşması, sonlu elemanlar analizinde doğrusal olmayan bir kaynağın ortaya çıkmasına neden olur, çünkü yük esnasında temas koşulları değişecektir. Ani yükleme senaryoları modellendiğinde sürtünme katsayısı genellikle 0,3 değerine ayarlanır, böylece temas bölgesi sürtünme ve basıncı aktarır ancak gerilim yoktur (Chu et al., 2012).

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

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

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

7.6. Sınırların Belirlenmesi

İdeal şartlarda, belirli bir implant sisteminde kolektif kuvvet aktarma ünitesini simüle etmek için tüm çene, bağlar, kaslar, tendonlar ve diğer destekleyici doku ile birlikte modellenmelidir. Ancak, bu pratik bir yaklaşım değildir ve hesaplamaları kolaylaştırmak için model yeterli ölçüde doğru olacak miktarda küçük tutulur. Stres ve gerilim sadece yükleme alanında etkili olduğu için örneğin çalışmanın amacı sadece periimplant bölgesinde veya kortikal üçte birinde meydana gelen gerilmelerin ölçülmesi ise, tüm çenenin modellenmesi gerekli değildir. Ayrıca Teixeira ve ark. bir sonlu elemanlar analizi çalışmasıyla gösterdi ki mandibulanın implanttan mesial veya distal olarak 4.2mm›den daha büyük olarak modellenmesi, doğrulukta anlamlı bir artış sağlamaz (Teixeira, Sato, Akagawa, & Shindoi, 1998). Modelin çevresi için dengeli bir çözümü garanti etmek için sınırları sıfır yer değiştirme ya da sıfır rotasyonda ilgili bölgeden makul bir mesafede olan düğümlerde tutmak zorunludur böylece uygulanan reaksiyon kuvvetlerine bağlı stres ve gerilim alanları arasında çakışma olmaz.

7.7. Yükleme Koşullarının Seçimi

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

Isırma kuvveti çalışmaları, kuvvetlerin büyüklüğünün ağzın bir bölgesinden diğerine farklı olduğunu göstermektedir. Cinsiyet, kas büyüklüğü ve tonusu, parafonksiyonel alışkanlıklar, yaş ve dişsizlik derecesi gibi değişkenler de vardır. Premolar bölgede, ısırma kuvvetinin bildirilen değerleri 40-600 N arasında değişmektedir (Olmsted, Wall, Vinyard, & Hylander, 2005). Gençler için molar bölgede ortalama 50-400 N büyüklüğünde değerler kaydedilmiştir. İnsizal bölgede 25-170N arasında daha küçük kuvvetler ölçülmüştür (Olmsted et al., 2005). Klinik çalışmalar implanta

iletilen ortalama ısırma kuvvetinin, kullanılan yer, çap, implant uzunluğu ve kullanılan abutment türüne bağlı olarak 90-280N arasında değiştiğini göstermektedir (Rangert, Jemt, & Jorneus, 1989). Bu kuvvet aralıkları çeşitli sonlu elemanlar analizi çalışmalarında kullanılmıştır (Mericske-Stern, Piotti, & Sirtes, 1996).

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

7.8. Yakınsama Testi

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

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

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

7.9. Analiz

Bir kuvvet veya moment uygulamak için sonlu elemanlar analizlerinde kullanılan yollar, tek bir noktada veya belirli bir düğümdeki yük konsantrasyonlarını, bir çizgi, bir ara yüzey veya bir kenar boyunca kuvvetleri, bükme ve torku içerir. Bir sonlu elemanlar analizinde elde edilen sonuçlar, bileşenler ve etraftaki kemik içindeki stres dağılımını gösterir. Sonlu elemanlar analizi, başarısızlığa yol açabilecek gerçek sürece bir öngörü sağlar. Aslında, bir sonlu elemanlar analizinin sonuçlarının bir klinik senaryoya uygulanması zordur. Bununla birlikte, çalışmanın amacı gerçek durumu mümkün olduğu kadar yakın taklit etmek olmalıdır. Modeller izotropik ve homojen olarak tanımlanırsa, sonlu elemanlar analizi sonuçları, klinik duruma uygulanabilmesi konusunda dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Sonlu Elemanlar Analizinden elde edilen değerler genellikle von Mises gerilimi, maksimum ve minimum ana stresler veya maksimum ve minimum ana gerilimler olarak tanımlanır. Daha önce yayınlanan çalışmaların çoğu, von Mises stresini, alüminyum veya çelik gibi eşit basınç ve çekme mukavemetine sahip olan esnek malzemelerle ilgilenen bir analiz ölçütü olarak kullanmıştır. Kemik, seramik veya çimento gibi kırılgan materyalleri ele alırken, maksimum ana stres, gerilme konsantrasyonlarının ve dağılımlarının büyüklüğünü daha iyi gösterir, çünkü bu, gerilme ve basma gerilmelerini pozitif ve negatif işaretler ile ayırt edilebilme seçeneği sunar (Ciftci & Canay, 2000). Ayrıca yer değiştirme noktaları, deformasyonları gösterir ve sonuçların yorumlanmasına yardımcı olur. Bir sonlu elemanlar analizinden elde edilen maksimum gerilme değerleri, bir malzemenin sıkıştırma ve maksimum gerilme dayanımları ile karşılaştırılabilir (Ciftci & Canay, 2000). Bununla birlikte, esnek yapılar olan vida, abutment ve implant gibi titanyum komponentler incelendiğinde; σvM, önerilen bir analiz kriteridir ve gerinim enerjisini belirlemek için kullanılabilir (Cattaneo, Dalstra, & Melsen, 2005). Von Mises stres kriterleri, x, y ve z boyutlarında etki eden gerilmelerin eşdeğer bir değerde birleştirilmesi için bir formül anlamına gelir.

7.10. Sonlu Elemanlar Sonuçlarının Doğrulanması

SE modellerinden elde edilen sonuçlarının klinik / biyolojik etkileri olacağından doğrulamak önemlidir (Hsu, Chen, Kao, & Cheng, 2007). Konu ile ilgili mevcut literatür verileriyle sonlu elemanlar analizi sonuçları karşılaştırılarak doğrulama yapılabilir. Doğrulama, doğru modellerin oluşturulup oluşturulmadığına ve varsayımların ve tahminlerin haklı olup olmadığını değerlendirerek yapılır. Sonlu elemanlar analizinden elde edilen sonuçların doğrulanmasının yollarından biri de aynı çalışma konusu üzerinde paralel invitro veya vivo deneyler yapmaktır (Hsu et al., 2007). Sonlu elemanlar analizinde başlangıçta yeni bir alanda daha derin bir bil-

gi oluşturmak için açık hedefler belirlenmeli; Bir eğilim belirlemek ve ya mutlak cevaplar üretme iddiasında bulunmadan, sonuçların gelecekteki kontrol çalışmaları ile doğrulanması önerilebilir.

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

8. Fotoelastik Stres Analizi

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

Bir prizmadan geçirilen polarize ışık altında, fotoelastik ya da optik anlamda anizotropik olan materyale yük uygulandığında, malzeme içindeki gerilimle doğru orantılı olacak şekilde renkli yapılar gözlemlenir. Bunun sebebi, polarize ışık demetini oluşturan farklı dalga boyundaki ışınların yük uygulanan fotoelastik malzemeden farklı hızlarda geçmesidir. Bu olaya "fotoelastik etki" denir ve bir polarize filtre ya da polariskop aracılığıyla incelenir (Caputo, 1987).

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

8.1. Fotoelastisite Çalışma Prensibi

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

- Stres (veya gerilim) ile indüklenen çift kırılma, normal olarak ortaya çıkan polarize ışık, ışık yayılma yönüne dik bir düzlemde temel

stres yönleri boyunca iki bileşene ayrılır ve yalnızca bu düzlemde model boyunca iletilir.

- Bu yönler boyunca ışık iletim hızları, ilgili ana gerilmelerin yoğunlukları ile doğru orantılıdır.

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

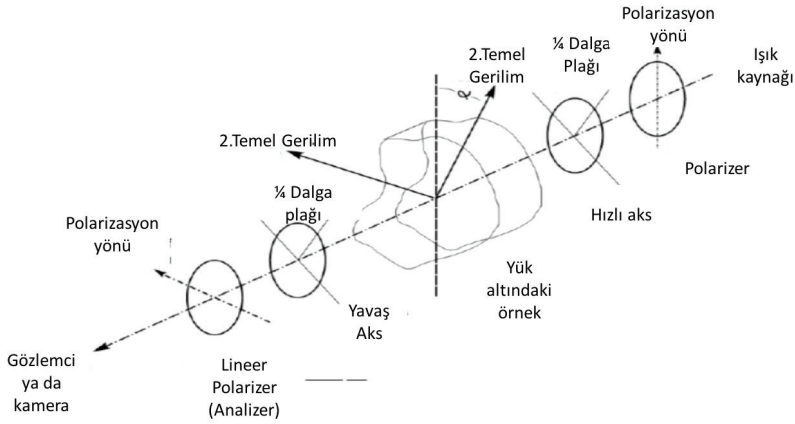
$$\frac{\alpha\lambda}{2\pi l}\frac{1}{C}=\left(\sigma_1-\sigma_2\right)$$

İki komponent arasındaki faz farkı α ,λ ışığın dalga boyu, C göreceli stres optik katsayısı; model boyunca l ışık çizgilerinin mesafesi, σ1 ve σ2 iki temel stres bileşenidir. Fringe sayısı N şu şekilde hesaplanabilir:

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

Gerekli faz farkı ya da fringe çizgisi şekil 1. 8 de şematize edildiği gibi çift kırılmalı model dairesel polariskoba yerleştirilerek tanımlanır. Fringe deseni, ışık yoğunluğunun sıfır olduğu noktalarda izoklinik adı verilen koyu çizgiler gösterir ve renkli çizgilere ise izokromatik adı verilir. İzoklinik çizgiler, model boyunca gerilimlerin temel yönleri hakkında bilgi verir. İzokromatikler sabit temel stres farkı çizgilerine denk gelir (aynı renkteki çizgiler).

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



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

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

Fotoelastik stres analizinin avantajları ;

1. Model düzleminde normal gerilmeler arasındaki farkın güvenilir tam alan değerlerini gösterir.

2. Gerilmelerin genellikle en büyük olduğu modelin çevresi boyunca ilerleyen temel stresin değerini sağlar.

3. Temel stres yönlerinin tam alan değerlerini gösterir.

4. Hem statik hem de dinamik araştırmalara uyarlanabilir.

5. Teçhizat ve malzemeler için mütevazı bir yatırım yeterlidir.

6. Kullanımı kolaydır.

Dezavantajları;

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

Sonlu elemanlar ve fotoelastik stres analizlerinin karşılaştırılması.

Sonlu elemanlar stres analizi;

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

Fotoelastik stres analizi;

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

KAYNAKLAR

Akca, K., Cehreli, M. C., & Iplikcioglu, H. (2002). A comparison of three-dimensional finite element stress analysis with in vitro strain gauge measurements on dental implants. *Int J Prosthodont, 15*(2), 115-121.

Akyuz, E., Braun, J. T., Brown, N. A., & Bachus, K. N. (2006). Static versus dynamic loading in the mechanical modulation of vertebral growth. *Spine (Phila Pa 1976), 31*(25), E952-958. doi:10.1097/01.brs.0000248810.77151.22

Arisan, V., Karabuda, Z. C., Avsever, H., & Ozdemir, T. (2013). Conventional multi-slice computed tomography (CT) and cone-beam CT (CBCT) for computer-assisted implant placement. Part I: relationship of radiographic gray density and implant stability. *Clin Implant Dent Relat Res, 15*(6), 893-906. doi:10.1111/j.1708-8208.2011.00436.x

Bayraktar, M. *The influence of crown-implant ratio and dental implant parameters on implant and peri-implant bone: A finite element analysis.*, Istanbul University, Institute of Health Science,,

Burak Ozcelik, T., Ersoy, E., & Yilmaz, B. (2011). Biomechanical evaluation of tooth- and implant-supported fixed dental prostheses with various nonrigid connector positions: a finite element analysis. *J Prosthodont, 20*(1), 16-28. doi:10.1111/j.1532-849X.2010.00654.x

Cahoon, P., & Hannam, A. (1994). An Interactive Modeling Environment for Craniofacial Reconstruction. *Visual Data Exploration and Analysis, 2178*, 206-215. doi:Doi 10.1117/12.172072

Caputo, A. A. a. S., J.P. (1987). Biomechanics in clinical dentistry. *Quintessence Publishing Co., Inc., Chicago,*, 123-149.

Carvalho, L., Roriz, P., Simoes, J., & Frazao, O. (2015). New Trends in Dental Biomechanics with Photonics Technologies. *Applied Sciences-Basel, 5*(4), 1350-1378. doi:10.3390/app5041350

Cattaneo, P. M., Dalstra, M., & Melsen, B. (2005). The finite element method: a tool to study orthodontic tooth movement. *J Dent Res, 84*(5), 428-433. doi:10.1177/154405910508400506

Cehreli, M. C., Iplikcioglu, H., & Bilir, O. G. (2002). The influence of the location of load transfer on strains around implants supporting four unit cement-retained fixed prostheses: in vitro evaluation of axial versus off-set loading. *J Oral Rehabil, 29*(4), 394-400.

Cerqueira, N. M., Ozcan, M., Goncalves, M., da Rocha, D. M., Vasconcellos, D. K., Bottino, M. A., & Yener-Salihoglu, E. (2012). A strain gauge analysis of microstrain induced by various splinting methods and acrylic resin types for implant impressions. *Int J Oral Maxillofac Implants, 27*(2), 341-345.

Chu, C. M., Huang, H. L., Hsu, J. T., & Fuh, L. J. (2012). Influences of internal tapered abutment designs on bone stresses around a dental implant: three-di-

mensional finite element method with statistical evaluation. *J Periodontol, 83*(1), 111-118. doi:10.1902/jop.2011.110087

Chun, H. J., Cheong, S. Y., Han, J. H., Heo, S. J., Chung, J. P., Rhyu, I. C., . . . Kim, M. H. (2002). Evaluation of design parameters of osseointegrated dental implants using finite element analysis. *J Oral Rehabil, 29*(6), 565-574.

Ciftci, Y., & Canay, S. (2000). The effect of veneering materials on stress distribution in implant-supported fixed prosthetic restorations. *Int J Oral Maxillofac Implants, 15*(4), 571-582.

Cowin, S., & R. Nachlinger, R. (1978). *Bone remodeling III: Uniqueness and stability in adaptive elasticity theory* (Vol. 8).

Craig, R. G., & Peyton, F. A. (1967). Measurement of strains in fixed bridges with electronic strain gauges. *J Dent Res, 46*(3), 615-619. doi:10.1177/00220345670460032701

Davies, J. E. (2003). Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ, 67*(8), 932-949.

Eraslan, O., Inan, O., & Secilmis, A. (2010). The Effect of Framework Design on Stress Distribution in Implant-Supported FPDs: A 3-D FEM Study. *European journal of dentistry, 4*(4), 374-382.

Fontijn-Tekamp, F. A., Slagter, A. P., van't Hof, M. A., Geertman, M. E., & Kalk, W. (1998). Bite forces with mandibular implant-retained overdentures. *J Dent Res, 77*(10), 1832-1839. doi:10.1177/00220345980770101101

Freitas, A. C., Rocha, E. P., dos Santos, P. H., Ko, C. C., Martin, M., & de Almeida, E. O. (2010). Mechanics of the maxillary central incisor. Influence of the periodontal ligament represented by beam elements. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, 13*(5), 515-521. doi:Pii 926878424

10.1080/10255840903273175

Frost, H. M. (1987). Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anat Rec, 219*(1), 1-9. doi:10.1002/ar.1092190104

Geng, J. P., Tan, K. B., & Liu, G. R. (2001). Application of finite element analysis in implant dentistry: a review of the literature. *J Prosthet Dent, 85*(6), 585-598. doi:10.1067/mpr.2001.115251

Glantz, P. O., Nyman, S., Strandman, E., & Randow, K. (1984). On functional strain in fixed mandibular reconstructions. II. An in vivo study. *Acta Odontol Scand, 42*(5), 269-276.

Glantz, P. O., Rangert, B., Svensson, A., Stafford, G. D., Arnvidarson, B., Randow, K., . . . Hulten, J. (1993). On clinical loading of osseointegrated implants. A methodological and clinical study. *Clin Oral Implants Res, 4*(2), 99-105.

Hasan, I., Rahimi, A., Keilig, L., Brinkmann, K. T., & Bourauel, C. (2012). Computational simulation of internal bone remodelling around dental implants:

a sensitivity analysis. *Comput Methods Biomech Biomed Engin, 15*(8), 807-814. doi:10.1080/10255842.2011.561793

Hsu, M. L., Chen, F. C., Kao, H. C., & Cheng, C. K. (2007). Influence of off-axis loading of an anterior maxillary implant: a 3-dimensional finite element analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants, 22*(2), 301-309.

Huang, H. L., Hsu, J. T., Fuh, L. J., Tu, M. G., Ko, C. C., & Shen, Y. W. (2008). Bone stress and interfacial sliding analysis of implant designs on an immediately loaded maxillary implant: a non-linear finite element study. *J Dent, 36*(6), 409-417. doi:10.1016/j.jdent.2008.02.015

Inan, Ö., Sevimay, M., Eraslan, O., Eskitaşçıoğlu, G. (2009). Comparison of Finite Element and Photoelastic Stress Analysis Methods. *Turkiye Klinikleri J Dental Sci, 15*(2), 93-101.

Mahler, D. B., & Peyton, F. A. (1955). Photoelasticity as a research technique for analyzing stresses in dental structures. *J Dent Res, 34*(6), 831-838. doi:10.1177/00220345550340060601

Mericske-Stern, R., Piotti, M., & Sirtes, G. (1996). 3-D in vivo force measurements on mandibular implants supporting overdentures. A comparative study. *Clin Oral Implants Res, 7*(4), 387-396.

Morin, D. L., Douglas, W. H., Cross, M., & DeLong, R. (1988). Biophysical stress analysis of restored teeth: experimental strain measurement. *Dent Mater, 4*(1), 41-48.

Noonan, M. A. (1949). The use of photoelasticity in a study of cavity preparations. *J Dent Child, 16*(4), 24-28, illust.

Okumura, N., Stegaroiu, R., Kitamura, E., Kurokawa, K., & Nomura, S. (2010). Influence of maxillary cortical bone thickness, implant design and implant diameter on stress around implants: a three-dimensional finite element analysis. *J Prosthodont Res, 54*(3), 133-142. doi:10.1016/j.jpor.2009.12.004

Olmsted, M. J., Wall, C. E., Vinyard, C. J., & Hylander, W. L. (2005). Human bite force: the relation between EMG activity and bite force at a standardized gape. *American Journal of Physical Anthropology*, 160-161.

Papavasiliou, G., Kamposiora, P., Bayne, S. C., & Felton, D. A. (1997). 3D-FEA of osseointegration percentages and patterns on implant-bone interfacial stresses. *J Dent, 25*(6), 485-491.

Pérez-González, A., González-Lluch, C., Sancho-Bru, J. n. L., Rodríguez-Cervantes, P. J., & Iserte-Vilar, J. L. (2011). Biomechanical Models of Endodontic Restorations. In *Theoretical Biomechanics*.

Pesqueira, A. A., Goiato, M. C., Filho, H. G., Monteiro, D. R., Santos, D. M., Haddad, M. F., & Pellizzer, E. P. (2014). Use of stress analysis methods to evaluate the biomechanics of oral rehabilitation with implants. *J Oral Implantol, 40*(2), 217-228. doi:10.1563/AAID-JOI-D-11-00066

Pessoa, R. S., Muraru, L., Junior, E. M., Vaz, L. G., Sloten, J. V., Duyck, J., & Jaecques, S. V. (2010). Influence of implant connection type on the biomechanical environment of immediately placed implants - CT-based nonlinear, three-dimensional finite element analysis. *Clin Implant Dent Relat Res, 12*(3), 219-234. doi:10.1111/j.1708-8208.2009.00155.x

Ramoğlu, S. v. O. u., O. (2014). DiĢ hekimliğinde sonlu elemanlar stres analiz yöntemi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 9*, 175-180.

Rangert, B., Jemt, T., & Jorneus, L. (1989). Forces and moments on Branemark implants. *Int J Oral Maxillofac Implants, 4*(3), 241-247.

Rubo, J. H., & Capello Souza, E. A. (2010). Finite-element analysis of stress on dental implant prosthesis. *Clin Implant Dent Relat Res, 12*(2), 105-113. doi:10.1111/j.1708-8208.2008.00142.x

Saab, X. E., Griggs, J. A., Powers, J. M., & Engelmeier, R. L. (2007). Effect of abutment angulation on the strain on the bone around an implant in the anterior maxilla: a finite element study. *J Prosthet Dent, 97*(2), 85-92. doi:10.1016/j.prosdent.2006.12.002

Sagat, G., Yalcin, S., Gultekin, B. A., & Mijiritsky, E. (2010). Influence of Arch Shape and Implant Position on Stress Distribution Around Implants Supporting Fixed Full-Arch Prosthesis in Edentulous Maxilla. *Implant Dentistry, 19*(6), 498-508. doi:10.1097/ID.0b013e3181fa4267

Sahin, S., Cehreli, M. C., & Yalcin, E. (2002). The influence of functional forces on the biomechanics of implant-supported prostheses--a review. *J Dent, 30*(7-8), 271-282.

Sevimay, M., Turhan, F., Kilicarslan, M. A., & Eskitascioglu, G. (2005). Three-dimensional finite element analysis of the effect of different bone quality on stress distribution in an implant-supported crown. *J Prosthet Dent, 93*(3), 227-234. doi:10.1016/j.prosdent.2004.12.019

Shunmugasamy, V. C., Gupta, N., Pessoa, R. S., Janal, M. N., & Coelho, P. G. (2011). Influence of clinically relevant factors on the immediate biomechanical surrounding for a series of dental implant designs. *J Biomech Eng, 133*(3), 031005. doi:10.1115/1.4003318

Sonugelen, M., Artunç, C. (2002). *Ağız Protezleri ve Biomekanik*: Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları.

Tada, S., Stegaroiu, R., Kitamura, E., Miyakawa, O., & Kusakari, H. (2003). Influence of implant design and bone quality on stress/strain distribution in bone around implants: a 3-dimensional finite element analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants, 18*(3), 357-368.

Teixeira, E. R., Sato, Y., Akagawa, Y., & Shindoi, N. (1998). A comparative evaluation of mandibular finite element models with different lengths and elements for implant biomechanics. *J Oral Rehabil, 25*(4), 299-303.

Tiossi, R., de Torres, E. M., Rodrigues, R. C., Conrad, H. J., de Mattos Mda, G., Fok, A. S., & Ribeiro, R. F. (2014). Comparison of the correlation of photoelasticity and digital imaging to characterize the load transfer of implant-supported restorations. *J Prosthet Dent, 112*(2), 276-284. doi:10.1016/j.prosdent.2013.09.029

Tiossi, R., Vasco, M. A., Lin, L., Conrad, H. J., Bezzon, O. L., Ribeiro, R. F., & Fok, A. S. (2013). Validation of finite element models for strain analysis of implant-supported prostheses using digital image correlation. *Dent Mater, 29*(7), 788-796. doi:10.1016/j.dental.2013.04.010

Wakabayashi, N., Ona, M., Suzuki, T., & Igarashi, Y. (2008). Nonlinear finite element analyses: advances and challenges in dental applications. *J Dent, 36*(7), 463-471. doi:10.1016/j.jdent.2008.03.010

Yavuzyılmaz, H., Ulusoy, M.M. (Ed.) (2003) Protetik Diş Tedavisi Terimleri Sözlüğü Türk Prostodonti ve İmplantoloji Derneği Ankara Şubesi Yayınları.

Zak, B. (1935). Photoelastic analysis in der orthodontischen mechanik. *Oesterr. Z Stomatol., 35*, 22-37.

BATI NİL VİRÜSÜ ENFEKSİYONU

Aslı HAYKIR SOLAY

BATI NİL VİRÜSÜ ENFEKSİYONU

Aslı HAYKIR SOLAY

GİRİŞ

Flavivirus cinsinden olan Batı Nil Virüsü (BNV), Japon ensefaliti virüs antijenik kompleksinin bir üyesidir (Monath et al, 1996). Vektör kaynaklı bulaşır ve neden olduğu klinik belirtiler asemptomatik hastalıktan ciddi menenjit-ensefalite kadar geniş bir yelpazede olabilir. Orta Doğu ve Afrika gibi ülkelerin dışına; Avrupa ve Amerika'ya da yayılmaktadır (Khabbaz et al, 2015). Hastalığın tropik ülkeler dışında da yayılması ve nöroinvaziv tutulum yapması dikkat çekmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Virüs ilk kez 1937 yılında Uganda'da sağlıklı görünen bir kadında tespit edildi ve isim olarak virüsün elde edildiği bölgenin adı olan 'Batı Nil' konuldu (Smithburn et al, 1940). Uzun bir dönem Afrika ve Orta Doğu'da endemik olan, bazen salgınlarla seyreden benign seyirli, ateşli bir hastalık olarak bildindi (Khabbaz et al, 2015). Nöroinvaziv hastalık yapabildiği ilk kez Kuzey Amerika'da görülen yedi olgu ile bildirildi (Nash et al, 2001). Ardından tüm Amerika, Kanada ve ve Güney Arjentina'da endemik hale geldi (Khabbaz et al, 2015). Avrupa'da 2017 yılında 300'den az olgu bildirilmişken bu sayı 2018 yılında 90'ı ölümle sonuçlanan 1300'den fazla olguya ulaştı (Burki et al, 2018). Kısa bir sürede değişik bölgelere yayıldığı için dünyada en hızlı yayılan arbovirus olarak tanımlandı (Kramer et al, 2008).

Ülkemizde ise ilk kez 1964 yılında Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsünde yapılan çalışmada ülkemizde arboviral hastalığın olduğu bildirilmiştir. Sonrasında Ege üniversitesinde Serter tarafından 1966 yılında yapılan çalışmada menengial bulgularla getirilen hastaların 1/3'ünün viral olduğu ve bunların çoğunluğunun da arbovirusler tarafından oluşturulduğu klinik ve laboratuvar kanıtlarıyla bildirilmektedir (Alp-Meşe ve ark, 2019). 1970-80 yılları arasında yapılan hemaglütinasyon inhibisyon testi ile tarama yapılan seroprevelans çalışmalarında pozitiflik oranı %0,9-42,8 olarak bildirilmektedir (Arı ve ark, 1972; Meço ve ark, 1977; Serter ve ark, 1980). Yine Ege bölgesinde 2012 yılında 47 olguluk bir salgın raporlanmıştır (Kalaycioglu ve ark, 2012). Ülkemizde klinik ve seroepidemiyolojik veriler kısıtlı olsa da sivrisinek sürveyans çalışmaları ile BNV için endemik bir bölge olduğumuz görülmektedir (Ergunay ve ark, 2014; Gunay ve ark, 2015; Akıner ve ark, 2019).

VEKTÖR ÖZELLİKLERİ VE BULAŞ YOLLARI

Özellikle at ve insan olmak üzere çeşitli memeliler ve kuş türleri virüse duyarlıdır. Enfekte olmuş kuşlar doğal konaktır ve virüsün uzun mesafelerde yayılımında önemli rol oynarlar. Enfekte kuşu ısıran sivrisinek enfekte olur, virüs yaşam döngüsünü burada tamamlar ve sivrisineğin ısırdığı diğer canlılara bulaşır (Bilgili ve ark, 2016). Enfeksiyon, özellikle Culex cinsi sivrisinekler tarafından taşınır. Kuzey Yarım kürenin ılıman kesimlerinde sivrisinek hareketlerinin en yoğun olduğu Ağustos-Ekim aylarında görülmesine rağmen, subtropik bölgelerde ise bu periyot daha uzun olmakta, hatta yıl boyu salgınlar meydana gelebilmektedir. Kurak ve sıcak aylarda enfeksiyon sıklığı artmaktadır (Bilgili ve ark, 2016). Çünkü sıcak havada hem sivrisinekler daha kolay çoğalmakta hem de virüs replikasyonu daha hızlı olmaktadır. Ayrıca insanlar sıcak havada daha çok dışarı çıktığından sivrisinek ısırığına maruz kalma ihtimali ve dolayısıyla hastalık sıklığı da artmaktadır (Burki et al, 2018). **C**iddi salgınlarla ortaya çıkan virüsün artarak yayılım göstermesi göçmen kuşların Afrika'dan Avrupa'ya gerçekleşen hareketi ile açıklanmaktadır. Göçmen kuşların Afrika'da kışı geçirdikleri yerlerde virüs ile enfekte olduktan sonra Avrupa'ya göçleri ile birlikte virüsün kuzeye doğru taşınmasını ve göç yolları üzerinde bulunan bölgelerde vektör-rezervuar gibi eş zamanlı bulunması gereken faktörleri barındıran alanlarda salgınlara yol açmaktadır (Rappole et al, 2003).

İnsandan insana bulaş ise enfekte kan ürünü ve solid organ transplantasyonu ile olur (Iwamoto et al, 2003; Pealer et al, 2003). Kan ürünü ile bulaş ilk kez 2002 yılında 23 olguda gösterilmiştir (Hollinger et al, 2003; Pealer et al, 2003). Anne sütü ile de bulaştığı gösterilmiştir (Hayes et al, 2004).

BNV'NİN MORFOLOJİK VE GENETİK YAPISI

Batı Nil virüsü vektör aracılı bulaşan, Flaviviridea aliesi ve Flavivirus cinsinden tek sarmallı bir RNA virüsüdür (Khabbaz et al, 2015). Nörotropik bir arbovirustur. Aynı zamanda Japon ensefalit virusu ile aynı serokompleks içerisindedir (Monath et al, 1996).

Virion zarflıdır ve dış ortama oldukça duyarlıdır. BNV izolatlarının zarf proteinlerindeki aminoasit dizilimleri ile beş farklı genetik kökende gruplandırılır. Köken 1; Asya, Avrupa, Amerika, Avustralya ve Afrika'dan izole edilmiştir ve insanlarda önemli hastalıklara neden olur. Köken 2; Madagaskar ve Güney Afrika, köken 3; Avustralya, köken 4; Rusya, köken 5; Hindistan kaynaklıdır. Köken 1 diğer kökenlere göre daha virulandır. Kökenlerin patojenitesindeki farklılıklarının virusun E, prM ve yapısal olmayan proteinlerdeki nükleotid dizilimlerindeki farklılıklardan kaynak-

landığı tahmin edilmektedir (Dinç ve ark, 2016). Virüste üçü yapısal (kapsid, zarf, premembran/membran), yedisi yapısal olmayan 10 tane protein bulunmaktadır (Petropoulou et al, 2005). Hücre içinde virüsün çoğalması yapısal olmayan proteinler ile yürütülürken, en önemli virülans faktörü yapısal protein olan zarf proteinidir. Hemaglütinasyon ve hücreye tutunmayı sağlar (Rossi et al, 2010).

PATOGENEZ

Enfekte sivrisinek, kan emme sırasında virüsü deriye enjekte eder. Virus, oradan langerhans, dentritik ve keratinosit hücrelerine yayılım gösterir; lenf nodlarında replike olur, lenfatik kanallarla dolaşıma katılır. Böylelikle virüs, makrofajlar, dalak, böbrek gibi iç organlara ve epitel hücrelere yayılır ve oradan da vireminin şiddetine bağlı olarak kan-beyin bariyerini aşarak meningoensefalit tablosu oluşturabilir (Lim et al, 2011). Virüsün merkezi sinir sisteminde toll-like reseptörleri uyarması ve tümör nekrozis faktör-α düzeyinin artması ile merkezi sinir sitemine penetre olduğu düşünülmektedir. Bu şekilde nöronlarda direk enfeksiyona neden olmaktadır. İmmunitenin oluşan doku hasarına katkısı olduğu düşünülmektedir (Kılınç, 2019).

KLİNİK BULGULARI

BNV enfeksiyonu olgularının çoğu asemptomatiktir. Ateşli hastalık %25 kadarında görülür. 150-250 olguda bir nöroinvaziv hastalık gelişir. Akut ateşli hastalık gelişimi için yüksek viremi ve kadın cinsiyet risk faktörüdür (Zou et al, 2010). Bu hastalarda ateş 2-14 gün sürer. İmmunsüpreselerde bu süre daha uzundur (Winston et al, 2014). Üç-altı gün süren baş ağrısı, miyalji ya da artralji görülür (Sejvar et al, 2003). Klinik olarak Dengue ateşinden ya da diğer akut viral ateşli hastalıklardan ayırt edilemez. Bunun yanında BNV enfeksiyonu ateşsiz olarak da seyredebilir; göz ağrısı, farenjit, bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı da görülebilir (Zou et al, 2010). Akut enfeskiyondan sonra çoğu hastada yorgunluk, unutkanlık, zayıflama, baş ağrısı ve dönmesi şikayetleri devam eder (Loeb et al, 2008). Hatta bir çalışmada hastaların %40'ında yorgunluk, baş ağrısı, depresyon, sırt/bacak ağrısı gibi belirtilerin sekiz yıla kadar uzadığı gösterilmiştir (Murray et al, 2014). Hastalık geçirildikten sonra bağışıklık gelişir ve koruyuculuğun ömür boyu sürdüğü düşünülmektedir. Reenfeksiyon oldukça nadirdir (Loeb et al, 2008).

Nöroinvaziv hastalık gelişimi için risk faktörleri ise şunlardır: ileri yaş, malignite (özellikle hematolojik malignite), kemoterapi, organ transplantasyonu, diyabet, hipertansiyon, alkolizm, böbrek hastalığı ve erkek cinsiyet (Petersen, 2019). Nöroinvaziv hastalık sıklıkla ensefalit, meningoense-

falit ve akut flask paralizi ile seyretmektedir (Sejvar et al, 2006). Menenjit daha çok çocuklarda görülürken, ensefalit yaşlı bireylerde görülür (Lindsey et al, 2009). Akut flask paralizi, bacaklarda ani olarak (48sa) gelişen asimetrik güç kaybı ile seyreder. Polio hastalığı ile karışır (Sejvar et al, 2003). Nöroinvaziv hastalıkta mortalite oranı ise %10 kadardır. Sekel oranı ve şiddeti ise değişiklik göstermektedir. En yüksek ölüm riski akciğer tutulumu olan paralitik hastalıkta görülmektedir (CDC, 2008).

Klinik bulguların bu kadar değişken olmasının nedeni bilinmemektedir. Konağın immun yanıtı ya da virüsün patojenitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Burki, 2018).

Konjenital enfeksiyon: gebeliği sırasında BNV enfeksiyonu geçiren kadınların bebeklerinde enfekiyon belirtisi ve konjenital anomali saptanmadığı yönünde kanıtlar bulunmakla birlikte transplesental geçiş olabileceğini düşündüren olgular da bildirilmiştir (O'Leary et al, 2006).

Göz tutulumu: BNV enfeksiyonu sırasında görülen göz tutulumları sıklıkla koryoretinit, retinal hemoraji ve viterit şeklinde görülür (Garg et al, 2005).

AYIRICI TANI

Nöroinvaziv BNV enfeksiyonu düşünülen olgularda diğer virüslerin (herpes simpleks virüs ve enterovirüs) ve flavivirüslerin (Japon ensefaliti, Tick-borne ensefalit, St. Louis ensefaliti) neden olduğu ensefalitler, bakteriyel, kriptokokal ve tüberküloz menenjitler, Chikugunya Ateşi, Sarı Humma, sıtma, beyin tümorü, beyin absesi, Gullain–Barre Sendromu, lyme hastalığı göz önünde bulundurulmalıdır (Alp-Meşe ve ark, 2019).

LABORATUVAR TANI

Sivrisineklerin aktif olduğu sıcak aylarda başvuran, açıklamayan ateşli hastalık, menenjit/ensefalit, akut flask paralizi olgularında BNV enfeksiyonu araştırılmalıdır. BNV enfeksiyonlarının tanısı için hücre kültüründe virüs izolasyonu, viral antijen tayini ya da moleküler yöntemler ile nükleik asidin saptanması ve virüse karşı oluşan özgül antikorların gösterilmesi gibi serolojik yöntemler kullanılmaktadır. Virüs izolasyonu altın standart olmasına rağmen insanlarda viremi düşük düzeyde olduğundan sıklıkla saptanamaz (Uyar ve ark, 2016). Bu nedenle viral kültür ya da nükleik asit saptama testleri istenecekse şikayetlerin ilk birkaç günü (maruziyet sınrası ilk 7 gün) numune alınmalıdır (Alp-Meşe ve ark, 2019). Akut enfeksiyon şüphesinde IgM bakılması önerilmektedir. Pozitif sonuç görülen olgularda diğer flavivirüs çeşitlerinin ayırt edilebilmesi için Plak Redüksiyon Nötro-

lizasyon Testi yapılmalıdır. Başlangıç IgM testi negatif bulunan hastalarda şüphe kuvvetli ise 10 gün sonra tekrar edilmelidir. İkinci testinde negatif saptanması halinde tanı dışlanabilir. İmmünsüprese hastalarda antikor yanıtı alınamayabileceği ve vireminin uzun süreceği göz önünde bulundurulmalıdır. Akut enfeksiyonda IgG bakmanın yararı yoktur (Petersen, 2019).

Ülkemizde BNV enfeksiyonu şüphesi olan olguların laboratuvar doğrulaması, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı Ulusal Arbovirüs ve Viral Zoonotik Hastalıklar Laboratuvarı'nda yapılmaktadır (Alp-Meşe ve ark, 2019).

Görüntüleme yöntemleri: Beyin bilgisayarlı tomografide bulgu saptanmazken, magnetik rezonans incelemesinde -ensefalit olgularında- anormal bulgular saptanabilir. Fakat tanıda yeri yoktur (Petropoulou et al, 2005).

TEDAVİ VE KORUNMA YÖNTEMLERİ

BNV enfeksiyonu için onaylanmış özgün bir tedavi veya aşı yoktur. Sadece destekleyici bakım önerilmektedir. Nöroinvazif hastalıkta ise nöronal ölüme yol açan immünobiyokimyasal olayların seyrini değiştirebilecek bazı ilaçlar potansiyel olarak yararlı olabilir. Bu ajanlar arasında, minosiklin (tetrasiklin yarı-sentetik bir türevi), interferon alfa ve yüksek doz kortikosteroidler, insan deneyimi sınırlı olsa da aday tedavilerdir. Ek olarak, BNV'ye özgü antikorlar içeren intravenöz immün globulin ile pasif immünizasyon, olgu sunumlarına dayanarak umut verici görünmektedir (Leis et al, 2005). Ribavirinin invitro etkinliği gösterilse de henüz hayvan deneyi yapılmamıştır (Morrey et al, 2004).

Amerika'da tespit edilen BNV suşları ile yapılan çalışmalarda aşı üretimine engel olacak antijenik değişim saptanmamıştır (Petersen et al, 2012) Fakat sadece atlarda kullanılabilecek aşı üretilebilmiştir. İnsanlarda Faz 3 çalışması henüz yoktur. BNV insidansının yüksek olduğu bölgede küçük bir popülasyonda yapılabilir (Amanna et al, 2014).

Hastalığın önlenmesi çalışmaları sivrisinek, kuş ve insanda hastalık sürveyansı ile yürütülebilir. Sivrisinek kontrolü ve kişisel koruyucu önlemlerin alınması gerekir. Endemik bölgelerde kan donörlerinde virüs taraması yapılması ile önerilir. Etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (Davis et al, 2006).

KAYNAKLAR:

Akıner, M.M., Ozturk, M., Başer, A.B., Gunay, .F, Hacıoğlu, S., Brinkmann, A., Emanet, N., Alten, B., Özkul, A., Nitsche, A., Linton, Y.M., Ergünay, K., Arboviral screening of invasive Aedes species in northeastern Turkey: West Nile virus circulation and detection of insect-only viruses, (2019), *PLoS Negl Trop Dis,* 13(5): e0007334. Doi:10.1371/ journal.pntd.0007334.

Alp-Meşe, E., Kara, F., İlter, H., Topluoğlu, S., (2019). Batı Nil Virus Enfeksiyonu. Doğanay, M., Şahin, M., Topluoğlu, S. (Ed) *Türkiye Zoonotik Hastalıklar Eylem Planı* (s.150-5)

Amanna, I.J., Slifka, M.K., Current trends in West Nile virus vaccine development, (2014),*Expert Rev. Vaccines*, 13(5):589–608

Ari, A., Studies on activity and ecology of arboviruses in Turkey. (1972), *Turk Hij Tecr Biyol Der*, 32:134-43

Bilgili, İ., Mamak, N., Batı Nil Virus Enfeksiyonu, (2016), *MAE Vet Fak Derg*, 1(2):31-38.

Burki, T.,Increase of West Nile virus cases in Europe for 2018, (2018), *The Lancet*, 392(10152): 1000.doi:10.1016/s0140-6736(18)32286-4 .

Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. West Nile virus activity United States, 2007, (2008), *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 57:720-723.

Davis LE, DeBiasi R, Goade, D.E., Haaland, K.Y., Harrington, J.A., Harnar, J.B., Pergam, S.A., King, M.K., DeMasters, B.K., Tyler, K.L., West Nile virus neuroinvasive disease , (2006), *Ann Neurol*, 60(3):286-300.

Dinç, E., Yıldırım, Y., Batı Nil Virüs Enfeksiyonu (2016), *Etlik Vet Mikrobiyol Derg*, 27 (2): 139-148.

Ergunay, K., Gunay, F., Erisoz Kasap, O., Oter, K., Gargari, S., Karaoglu, T., Tezcan, S., Cabalar, M., Yildirim Y., Emekdas, G., Alten, B., Ozkul, A., Serological, molecular and entomological surveillance demonstrates widespread circulation of West Nile virus in Turkey, (2014), *PLoS Negl Trop Dis*, 24;8(7):e3028. Doi: 10.1371/journal.pntd.0003028

Garg, S., Jampol, L.M., Systemic and intraocular manifestations of West Nile virus infection, (2005), *Surv Ophthalmol* 50:3.

Gunay, F., Alten, B., Simsek, F., Aldemir, A., Linton, Y.M., Barcoding Turkish Culex mosquitoes to facilitate arbovirus vector incrimination studies reveals hidden diversity and new potential vectors (2015), *Acta Trop*, 143:112-20.

Hayes, E.B., O'Leary, D.R., West Nile virus infection: a pediatric perspective, (2004), *Pediatrics*, 113 (5): 1375-81.

Hollinger, F.B., Kleinman, S., Transfusion transmission of West Nile virus: a merging of historical and contemporary perspectives, (2003), *Transfusion,* 43(8):992.

Iwamoto, M., Jernigan, D.B., Guasch, A., Trepka, M.J., Blackmore, C.G., Hellinger, W.C., Pham, S.M., Zaki, S., Lanciotti, R.S., Lance-Parker, S.E., DiazGranados, C.A., Winquist, A.G., Perlino, C.A., Wiersma, S., Hillyer, K.L., Goodman, J.L., Marfin, A.A., Chamberland, M.E., Petersen, L.R.; West Nile Virus in Transplant Recipients Investigation Team, Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients, (2003), *N Engl J Med*. 348:2196-2203.

Kalaycioglu, H., Korukluoglu, G., Ozkul, A., Oncul, O., Tosun, S., Karabay, O., Gozalan, A., Uyar, Y., Caglayık, D.Y., Atasoylu, G., Altas, A.B., Yolbakan, S., Ozden, T.N., Bayrakdar, F., Sezak, N., Pelıtlı, T.S., Kurtcebe, Z.O., Aydın, E., Ertek, M. Emergence of West Nile virus infections in humans in Turkey, 2010 to 2011, (2012), *Euro Surveill*, 24:17-21.

Khabbaz R., Bell B.P., Schuchat A., Stephen M., Moseley O.R., Levitt A. and Hughes J. M. (2015). Emerging and Reemerging Infectious Disease Threats. Bennett J. E., Dolin R., Blaser M. J. (Ed) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infestious Diseases. Eight edition* (p:159-177) *Philadelphia*: Elsevier

Kılınç, A., Batı Nil Virüsü, (2019), *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi,* 4(1):80-87.

Kramer, L.D., Styer, L.M., Ebel, G.D., A global perspective on the epidemiology of West Nile virus, (2008), *Ann Rev Entomol.* 53:61-81.

Leis, A.A., Stokic, D.S., Neuromuscular Manifestations of Human West Nile Virus Infection, (2005), *Curr Treat Options Neurol*., 7(1):15-22.

Lim SM, Koraka P, Osterhaus AD, Martina BE. West Nile Virus immunity and pathogenezis. Viruses. 2011; 3(6): 811-28.

Lindsey, N.P., Hayes, E.B., Staples, J.E., Fischer, M., West Nile virus disease in children, United States, 1999-2007, (2009), *Pediatrics*, 123:e1084.

Loeb M, Hanna S, Nicolle L, Eyles, J., Elliott, S., Rathbone, M., Drebot, M., Neupane, B., Fearon, M., Mahony, J., Prognosis after West Nile virus infection (2008), *Ann Intern Med,* 19;149(4):232-41.

Meço, O., West Nile arbovirus antibodies with hemagglutionin inhibition (HI) in residents of Southeast Anatolia, (1977), *Mikrobiyol Bul*, 11:3-17.

Monath, P.T., Heinz, X.F. (1996). Flaviviruses. Pields NB, Knipe DM, Howley MP, Chanock RM, Melnick LJ, Monath PT, Poizman B, Strauss ES (Ed). *Fields Virology*, 3 rdedition, (p: 961-1034) Philedelphia: Lippincott-Raven.

Morrey, J.D., Day, C.W., Julander, J.G., Blatt, L.M., Smee, D.F., Sidwell, R.W., Effect of interferon-alpha and interferon-inducers on West Nile virus in mouse and hamster animal models, (2004), *Antivir Chem Chemother*, 15:101.

Murray KO, Garcia MN, Rahbar MH, Martinez, D., Khuwaja, S.A, Arafat, R.R., Rossmann, S., Survival analysis, long-term outcomes, and percentage of recovery up to 8 years post-infection among the Houston West Nile vi-

rus cohort, (2014), *PLoS One*, 23;9(7):e102953. Doi: 10.1371/journal.pone.0102953.

Nash, D., Mostashari, F., Fine, A., Miller, J., O'Leary, D., Murray, K., Huang, A., Rosenberg, A., Greenberg, A., Sherman, M., Wong, S., Layton, M., 1999 West Nile Outbreak Response Working Group. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area, 1999, (2001) *N Engl J Med*., 344:1807-1814.

O'Leary, D.R., Kuhn, S., Kniss, K.L., Hinckley, A.F., Rasmussen, S.A., Pape, W.J., Kightlinger, L.K., Beecham, B.D., Miller, T.K., Neitzel, D.F., Michaels, S.R., Campbell, G.L., Lanciotti, R.S., Hayes, E.B., Birth outcomes following West Nile Virus infection of pregnant women in the United States: 2003-2004, (2006), *Pediatrics,* 117(3):e537-45.

Pealer, L.N., Marfin, A.A., Petersen, L.R., Lanciotti, R.S., Page, P.L., Stramer, S.L., Stobierski, M.G., Signs, K., Newman, B., Kapoor, H., Goodman, J.L., Chamberland, M.E.; West Nile Virus Transmission Investigation Team. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. (2003), *N Engl J Med*. 349:1236-1245.

Petersen, L.R., Fischer, M., Unpredictable and difficult to control the adolescence of West Nile virus, (2012), *N Engl J Med*, 367:1281-1284.

Petersen, L.R., (2019), Clinical manifestations and diagnosis of West Nile virus infection. In: Up To Date [online]. Available at: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-west-nile-virus-infection?search=west%20nile%20virus&source=search_result&selectedTitle=1~81&usage_type=default&display_rank=1 Accessed August 26, 2019.

Petropoulou, K.A., Gordon, S.M., Prayson, R.A., Ruggierri, P.M., West Nile virus meningoencephalitis: MR imaging findings, (2005), *AJNR Am J Neuroradiol*, **26:1986.**

Rappole, J.H., Hubálek. Z., Migratory birds and West Nile virus, (2003), *J Appl Microbiol*, 94:47-58.

Rossi, S., Ross, T.M., Evans, J.D., West Nile virus, (2010), *Clin. Lab. Med*. 30, 47-65.

Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, Campbell, G.L., Marfin, A.A., Van, Gerpen, J.A., Fleischauer, A., Leis, A.A., Stokic, D.S., Petersen, L.R., Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection (2003), *JAMA*, 290:511-515.

Sejvar, J.J., Bode, A.V., Marfin, A.A., Campbell, G.L., Pape, J., Biggerstaff B.J., Ptersen, L.R., West Nile virus–associated flaccid paralysis outcome, (2006), *Emerg Infect Dis.* 12:514-516.

Serter, D., Present status of arbovirus sero epidemiology in the Aegean region of Turkey (1980), *Zbl Bakt S*, 9:155-61.

Smithburn K, Hughes T, Burke A. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda, 1940, *Am J Trop Med*; 20: 471–92.

Uyar, Y., Bakır, E., Batı Nil Virüsü (BNV) ve Türkiye'de Batı Nil Virüsü'nün güncel durumu, (2016), Turk Hij Den Biyol Derg, 73(3): 279-292. Doi:10.5505/TurkHijyen.2016.32757.

Winston, D.J., Vikram, H.R., Rabe, I.B., Dhillon, G., Mulligan, D., Hong, J.C., Busuttil R.W., Nowicki, M.J., Mone, T., Civen, R., Tecle, S.A., Trivedi, K.K., Hocevar, S.N.; West Nile Virus Transplant-Associated Transmission Investigation Team.Donor-derived West Nile virus infection in solid organ transplant recipients: report of four additional cases and review of clinical, diagnostic, and therapeutic features, (2014), *Transplantation,* 97(9):881-9, Doi:10.1097/TP.0000000000000024.

Zou, S., Foster, G.A., Dodd, R.Y., Petersen, L.R., Stramer, S.L., West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening (2010), *J Infect Dis,* 202(9):1354.

LYME HASTALIĞI

Aslı Haykır SOLAY

LYME HASTALIĞI

Aslı Haykır SOLAY

GİRİŞ

Lyme hastalığı *Ixodes* cinsi kenelerin ısırması ile bulaşan spiroketal bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada ve Avrupa'da kene ısırması ile bulaşan en sık enfeksiyon hastalığıdır (Stanek et al, 2011). *Borreliaceae* ailesinin altı türü ile oluşur *(Doğancı, 2008)*. Ülkemizde hastalık endemik değildir. Fakat, etken mikroorganizma ve insana geçişi için gerekli olan vektörler bulunmaktadır. Bu nedenle kene ısırma öyküsü olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

EPİDEMİYOLOJİ

ABD'nin Connecticut eyaletindeki Old Lyme köyünde juvenil romatoid artrit tanısı ile takip edilen çocuklarda artritin kene ısırığı sonrası geliştiği gözlenerek 1977 yılında lyme artriti tanımı yapıldı (Steere et al, 1977). Etken ilk kez Willy Burgdorfer tarafından izole edildi ve *Borrelia burgdorferi* adı verildi (Burgdorfer et al, 1982). ABD'de 1991 yılında bildirimi zorunlu hale geldikten sonra ülkedeki sıklık ve yayılımının arttığı görüldü (CDC, 1989). Avrupa'da hastalık sıklığındaki artışın da aynı sebepten kaynaklandığı düşünülmektedir (Smith et al, 2006). Avrupa ve Kanada'daki iklim değişikliği nedeniyle Ixodes türü keneler yayılmaya devam etmektedir; buna bağlı olarak da Lyme hastalığı görülmeye devam edilmektedir (Lindgren et al, 2000; Eisen et al,2016).

ABD'de 2006-2017 yılları arasında 262,481 olgu bildirilmiştir (CDC, 2017). Bütün olguların bildirilemediği, bu sayının 300,000 olduğu tahmin edilmektedir (Hinckley et al, 2014). Lyme hastalığı bildirimi yapılan olgular vektör aracılı bulaşan hastalıkların %63'ünü oluşturmaktadır (Rosenberg et al, 2018). Görülme sıklığı en fazla olan şehirler ise Boston, New York ve Philadelphia gibi ormanlık ve kırsal alanların çok olduğu bölgelerdir (Steer, 1994).

Avrupa'da hastalık 1983 yılında görülen akrodermatitis kronika atrofikans (Lyme hastalığının Avrupa'da görülen cilt tutulumu) ile tanındı (Buchwald, 1983). ABD'de olduğu gibi Avrupa'da da ormanlık alanların fazla olduğu bölgelerde daha fazla olgu tespit edildi (Gern et al, 2002). Austria, Estonia, Lithuania, the Netherlands, and Slovenia hastalığın en çok görüldüğü bölgeler oldu (Mead, 2015).

Hastalık aynı zamanda Rusya, Japonya ve Çin'de de görülmektedir (Steer, 2001; Hao et al, 2011; Takano et al, 2011).

Ülkemizde 2010 yılına kadar 60 klinik bildirim yapılmıştır (Öncel, 2018). Etken izolasyonu yapılan ilk bildirim ise 2010 yılında üç olgu ile yapılmıştır (Polat ve ark, 2010). Bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıklar listesine 2011 yılında eklenmiştir. 2014-17 yıllarında toplam 49 Lyme hastalığı bildirimi yapılmıştır. Ölüm bildirilen olgu olmamıştır (Alp-Meşe ve ark, 2019). Çeşitli çalışmalarda ülkemizde Lyme seropozitifliği %2-44 arasındadır (Öncel, 2018). Fakat epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır.

VEKTÖR ÖZELLİKLERİ VE BULAŞ YOLLARI

Borrelia türü spiroketler insana *Ixodes* cinsi kenelerle bulaşır. Yaygın görülen türler ABD'de

Ixodes scapularis ve *I. pacificus*, Asya'da *I. persul- catus* ve Avrupa'da *I. ricinus*'tur (Beard et al, 2018). Türkiye'de ise Karadeniz Bölgesi, Marmara Bölgesi'nin Karadeniz iklimine açık kesimlerinde, lyme hastalığını bulaştırma potansiyeli olan *Ixodidae ricinus* türü keneler görülmektedir (Yukarı et al, 2002). Bu keneler, -10°C ila +35°C arasındaki sıcaklıklarda, havadaki nem oranının %80 olduğu ortamlarda yaşayabilirler (Braks et al, 2016).

Enfekte kemirgen veya kuşu kene ısırdığı zaman *Borrelia* spiroketleri keneye ulaşır. Fakat enfekte geyikten keneye *Borrelia* geçmez. Üç gün beslenen ve kanla şişen kene toprağa düşer. Larvalar nimfaya dönüşür ve sonbaharda erişkin hale gelen enfekte kene, ısırdığı insan, kemirgen, kuş ya da geyiği enfekte edebilir. *Borrelia*, enfekte kenenin orta bağırsağında çoğalır, ısırdığı canlıyı enfekte etmesi için spiroketin orta bağırsaktan tükrük bezine gelmesi 36-48 saat sürmektedir. Bu nedenle kene ısırmasında kenenin ilk 24 saat içerisinde çıkarılması enfeksiyon riskini önemli derecede azaltır (Öncel, 2018).

İnsandan insana bulaş olmamaktadır. Anne sütü, cinsel yol ve ortak bardak/tabak kullanımı ile geçiş bildirilmemiştir (Hu, 2019a).

BORRELİA TÜRLERİNİN ÖZELLİKLERİ

Lyme hastalığı, *Borreliaceae* ailesinden olan *Borrelia* türlerinin neden olduğu bir hastalıktır. Borrelia, 5-40 µm boy ve 0,2-0,5µm eninde, Giemsa ve Wright ile boyanan bir spirokettir. Gram boyama ile boyanmazlar. Aksiyal flamentleri ile sarmal ve titreşim şeklinde hareket eder. Çift membranlıdır. Hücre duvarı ve sitoplazmik memran arasında protoplazmik silindir ve

her uçtan çıkan 7-29 periplazmik flagellası vardır. Mikroaerofiliktir. Kelly besiyerinde üreyebilir. Replikasyon süresi 10-26 saattir. Spiroket keneden izole edildiğinde üretilmesi nispeten daha kolayken, kan ve diğer vücut sıvılarından üretmek, bakteri yoğunlu az olduğu için, oldukça zordur (Doğancı, 2008).

Lyme hastalığına neden olan altı tür bulunmaktadır. Kuzey Amerika'da *B. burgdorferi*, daha az sıklıkla *B. mayonii* türleri; Avrupa ve Asya'da *B. afzelii* or *B. garinii*, daha az sıklıkla *B. burgdorferi*, ve nadiren *B. spielmanii* ya da *B. bavariensis* görülmektedir (Stanek et al, 2011). *B. spielmanii* varlığı ülkemizde de gösterilmiştir (Gargili ve ark, 2010). Boğaziçi Üniversitesi tarafından yapılan çalışmada Trakya ve İstanbul çevresinde *B. afzelii, B. garinii, B. burgdorferi* tespit edilmiştir (Şen, 2008).

En sık etken olarak görülen *B. burgdorferi*'nin altı tane yüzey lipoproteinleri vardır: Osp A-F (Osp: Outer surface protein). Osp A ve B majör proteinledir. Osp A; virulansı ve organotropizmi belirlediği, Osp E ve F'nin ise serolojik yanıttan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Doğancı, 2008).

PATOGENEZ

Borrelia türleri, türleri zorunlu parazitlerdir; bilinen serbest yaşayan form yoktur. Solunum salgıları, idrar, dışkı ile bulaşmaz. Kene ısırması ile deriye inoküle olur ve bir haftalık inkübasyon sonrasında hematojen yolla organlara yayılabilir. Güçlü toksinler üretmez. Yükşek ateş mononükleer fagositlerden salınan Intelökin-1 ve spiroketlerden salınan endotoksik olmayan ekzojen pirojen ile olur. *Borrelia*'ya karşı gelişen antikorların aglütine edici, öldürücü ya da opsonize edici etkileri vardır. Opsonizasyon yapılabildiğinde fagositoz hızlı olur. Bu nedenle spiroketle kandaki antikorlardan kaçarlar ve karaciğer, dalak ve kemik iliğine yerleşirler; kandaki yoğunluk azalır.

Spesifik antikorlarla kandaki spiroketler temizlenebilir. Ancak spiroket, özellikle *B. hernsii*, dış membran proteinlerini değiştirerek immun yanıttan kaçar ve relaps görülür (Doğancı, 2008).

KLİNİK BULGULAR

Lyme hastalığı erken lokalize, erken dissemine, geç hastalık olarak üç fazda görülür.

Erken lokalize hastalık: hastalığın tipik cilt bulgusu olan eritem migrans (EM) görülür. Beraberinde konstitusyonel semptomlar olabilir. EM, kene ısırmasından genellikle bir ay sonra ortaya çıkar (Hu, 2019a).

EM; hastaların %80'inde görülür. Kenenin ısırdığı yerde kırmızı, yuvarlak bir döküntü ile başlar. Gittikçe genişleyen lezyonun ortası soluklaşır ve genişler; 20 cm çapa ulaşabilir. Çok nadiren lezyonların ortası veziküler ya da nekrotik olabilir. EM lezyonlarının çok sayıda olması, çok sayıda kene ısırmasını değil spiroketemiyi gösterir (Hu, 2019a).

Erken dissemine hastalık: çok sayıda EM lezyonları ve/veya nörolojik ve/veya kardiyak bulgular ile karakterizedir. EM lezyonları genellikle enfeksiyondan günler-haftalar sonra, kardiyak bulgular haftalar-aylar sonra ortaya çıkar. Bazı hastalarda erken lokalize hastalık öyküsü yoktur (Hu, 2019a).

Hem erken lokalize hem de erken dissemine hastalıkta viral hastalıkları düşündüren spesifik olmayan semptom ve bulgular görülebilir. Bunlar sıklık sırası ile; yorgunluk, iştahsızlık, baş ağrısı, ense sertliği, miyalji, artralji, bölgesel lenfadenopati ve ateştir (Hu, 2019a).

Erken dissemine hastalıkta görülebilecek nörolojik tutulumlar lenfositik menenjit, tek ya da çift taraflı kranial sinir felci (özellikle fasial sinir), radikülopati (Bannwarth sendromu), periferal nöropati, mononöropati multipleks, nadiren serebellar ataksi ve ensefalomyelit şeklinde prezente olabilir (Hu, 2019a).

Kardiyak tutulum olarak atrioventriküler blok ya da myoperikardit görülebilir. Myoperikardit sıklıkla hafif seyirli olsa da Avrupa'da kronik myokardit sonrası kalp yetmezliği olguları bildirilmiştir (Hu, 2019a).

Göz tutulumu erken dissemine hastalıkta görülebilir. Konjunktivit, keratit, iridosiklit, retinal vaskülit, koroidit, optik nöropati ve üveit şeklinde ortaya çıkar. Konjuktivit %10 oranında görülürken diğer bulgular nadir görülür (Hu, 2019a).

Geç hastalık: Tipik olarak, başta diz olmak üzere birkaç eklemi tutan, intermitan ve persistan artritle seyreder. Beraberinde ciddi nörolojik tutulumlar olan polinöropati, ensefalopati olabilir (Hu, 2019a).

Geç hastalıkta görülen nörolojik tutulum, erken dissemine hastalık döneminde görülenden farklıdır. Hafif kognitiv fonksiyon bozukluğu olan ensefalopati olabildiği gibi aksonal polinöropati, spinal radiküler ağrı ya da parestezi şeklinde de ortaya çıkabilir.

Avrupa'da görülen *B. garinii* türü spiroketler nadiren kronik enseflomyelit, spastik paraparezi, kranial nöropati ya da kognitive bozuklukla prezente olan nörolojik tutulum yapabilir. Bu olgularda spirokete karşı intratekal antikor saptanır (Hu, 2019a).

Akrodermatitis kronika atrofikans Avrupa'da görülen *B. afzelii* türü ile enfeksiyon sonrası tanımlanmıştır. Kene ısırmasından yıllar sonra ortaya çıkabilir (0,5-8 yıl). Sıklıkla 40 yaş üstü kadınlarda görülür, daha gençlerde de görülebilir. Lezyonlar tipik olarak el ve ayakların ekstansör yüzündedir. Lezyon, erken evrede, kırmızı-mavi renk değişikliği ile seyreden şişlik şeklindedir. Aylar-yıllar içerisinde bu lezyon büyür, sonrasında ödem çözülür ve atrofi bırakarak iyileşir. Bunun sonucunda cilt altı vasküler yapı belirgin hale gelir. Lezyonlar sıklıkla tek taraflıdır, fakat zaman içerisinde iki taraflı da olabilir (Hu, 2019a).

Yine Avrupa'da görülen geç lyme hastalığı diz ve dirsekler üzerine endurasyon ve nodül ile seyredebilir. Sklerotik lezyon gelişen hastalar olabilir. Bu lezyonlar periferik sinir ve/veya eklemlerde hasara neden olabilir (Hu, 2019a).

Baş ağrısı, yorgunluk, eklem ağrısı gibi spesifik olmayan bazı belirtilerin tedavi sonrası aylarca sürebildiği görülmektedir. Fakat bu bulguların aktif enfeksiyonu işaret ettiğine dair kanıt yoktur ve antibiyotik tedavisini uzatmanın yararı gösterilememiştir. Unutulmaması ve ayırımının yapılması gereken konu ise reenfeksiyondur. Tam tedavi edilen olgularda dahi reenfeksiyon görülebilir. Kalıcı bağışıklık bırakmaz. Ayrıca kene ile bulaşan diğer hastalıklarla koenfeksiyon görülebilir. Uygun tedaviye rağmen spesifik olmayan şikayetlerin uzaması halinde koenfeskiyon ve reenfeksiyon mutlaka değerlendirilmelidir (Hu, 2019a).

Mevcut kanıtlar ile gebeliği sırasında lyme hastalığı tanısı alanların bebeklerinde konjenital lyme hastalığı sendromu tanımı yapılmamıştır. Gebelikte geçirilen enfeksiyonun tanı ve tedavi yaklaşımı (dokisisiklin dışında) gebe olmayanlarla aynıdır (Hu, 2019a).

LABORATUVAR TANI

Laboratuvar tanının temelleri klinik bulgulara dayanmalıdır. Lyme hastalığı düşündüren bulguları olan hastalarda sıklıkla serolojik testler çalışılır. Spiroketin izolasyonu altın standart olsa da hastalık seyrinde spiroketemi kısa sürdüğü için kan ve diğer vücut sıvılarından alınan örneklerde üretilebilmesi oldukça zordur ve günlük pratikte tercih edilmez. Diğer yandan serolojik testler klinik bulgular olduğunda tanıyı desteklemek için kullanılmalıdır. Tek başına tanı koydurmaz ya da ekarte ettirmez (Hu, 2019b).

Endemik bölgede yaşayan ya da yakın zamanda bu bölgelere seyahat öyküsü olan bireylerde EM görüldüğünde lyme hastalığı tanısı konulabilir. Erken hastalık dönemi olduğu için serolojik konfirmasyon gerekmez. Çünkü bu dönemde adaptif immün yanıt henüz oluşmamıştır ve antikor sapta-

namaz. Bu dönemde uygun antibiyotik verilen hastalarda serokonversiyon gelişmeyebileceği unutulmamalıdır (Hu, 2019b).

Endemik olmayan bölgelerde olguların tanınabilmesi daha sordur. Hastalık, böcek ırığı ya da piyojenik bakterilerin neden olduğu selülit olarak değerlendirilebilir. Hastaların seyahat öyküsü iyi sorgulanmalıdır (Hu, 2019b).

Erken dissemine veya geç lyme hastalığı döneminde Ig G pozitif saptanır. Bu hastalarda endemik bölgede yaşama ya da bu bölgelere seyahat öyküsü varsa tanı konulur. Bu dönemlerde cilt bulguları gözden kaçabilir. Dikkatli bir dermatolojik muayene yapılmalıdır (Hu, 2019b).

Hangi durumlarda serolojik testler istenir?

Endemik bölgede yaşama veya yakın zamanda seyahat öyküsü ve kene teması risk faktörünün olması ve erken yayılmış/geç lyme hastalığı ile uyumlu semptomlar (örneğin, menenjit, radikülopati, nörit, kraniyal sinir felci, artrit, kardit) olması halinde serolojik testler istenir (Hu, 2019b).

Hangi durumlarda serolojik testler istenmez?

Erken hastalık hastalık döneminde, endemik bölgelerde sağlıklı popülasyonu taramak için ve yorgunluk, kas ağrısı gibi spesifik olmayan belirtilerin tanısında kullanılmamalıdır. Çünkü böyle durumlarda yanlış pozitiflik oranı artmaktadır (Hu, 2019b).

Geleneksel testlerin kullanımı

ELISA (Enzyme Linked İmmunosorbent Assay) ile IgM and IgG testleri ve IFA (immunofluorescent assay). IgM 1/320 ve üzeri, IgG 1/160 ve üzeri pozitif kabul edilir *(Şen, 2008).*

- ELISA veya IFA negatif ise testin tekrarına gerek yoktur. Lyme hastalığı dışlanır.
- ELISA veya IFA testlerinden biri pozitif gelirse Western Blot çalışılır. Westnern Blot negatif gelirse tanı dışlanabilir; pozitif olarak sonuçlanırsa *B. burgdorferi* ile karşılaşmanın kanıtı olarak kabul edilir.

ELISA testi ile yanlış pozitif sonuç görülebilecek durumlar:

- Diğer borrelial hastalıklar ile enfeksiyon
- Diğer spiroketlere bağlı enfeksiyon (sifiliz, leptospiroz)

- Diğer bakteriyel hastalıklar (ör; enfeksitf endokardit)
- Viral hastalıklar
- Otoimmun hastalıklar (romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozus) (Hu, 2019b).

TEDAVİ

Lyme hastalığının tedavisi doksisiklin (2x100 mg, po), amoksisilin (3x500 mg, po) ya da sefuroksim aksetil (2x500 mg, po) ile yapılabilir. Kene ile geçebilecek koenfeksiyonların tedavisi hem de santral sinir sistemine iyi penetre olduğu için doksisiklin ilk seçenektir. Erken dissemine hastalıkta dahi etkinliği intavenöz olarak verilen seftriakson tedavisi ile aynıdır. Tedavi süresi, klinik yanıta göre karar verilmek üzere doksisiklinde 10-21, amoksisilin ve sefuroksim aksetilde 14-21 gündür. Tedavi ile EM lezyonlarının beş-altı günde kaybolması beklenir (Hu, 2019c).

Makrolidler, amoksisilinden daha az etkilidir; önerilmez. Fakat diğer tedavileri tolere edemeyen hastalarda verilebilir fakat etkin tedavi süresi bilinmemektedir (Hu, 2019c).

Jarisch-Herxheimer reaction: Lyme tedavisi sıklıkla iyi tolere edilen bir tedavidir. Fakat multiple EM varlığında tedavinin ilk 24 saatinde ölü spiroketlerin immun reaksiyona neden olabilir. %15 oranında görülür (Hu, 2019c).

Tedaviyi parenteral alması gereken nörolojik tutulumu olan hastalarda seftriakson (2x1 gr, iv), sefotaksim (3x2 gr, iv) veya penisilin G (6x4 milyon ünite, im) verilmelidir. Menenjit veya radikulopati olan hastalarda parenteral tedavi 28 güne kadar uzatılabilir (Hu, 2019c).

Kardit olguları hastaneye yatırılarak parenteral antibiyotik tedavisi verilmelidir. Tedavi süresi ile ilgili kontrollü bir çalışma ve öneri bulunmamaktadır.

Gebe olgularda doksisiklin verilmemelidir. Diğer tedavi seçenekleri kullanılabilir (Hu, 2019c).

KORUNMA YÖNTEMLERİ

Kene temasından korunmak için kişisel koruyucu önlemler alınmalıdır. Yüksek riskli bölgelere giderken kol ve bacakları örten giysiler giyilmeli, böcek ısırıklarından korunmak için DEET (N,N-diethyl-meta-toluamide)

sürülmeli, kene ısırması olması halinde hemen çıkarılmalı ve banyo yapılmalı, kene olan bölgelerden uzak durmalıdır (Conally et al, 2009).

Profilaksi: Ixodes türü kene ısırdığında antibiyotik profilaksisi verilmesi olgu sunumları ile sıırlıdır. Rutin kullnanımda önerilmemektedir (Eisen et al, 2009).

Aşı: Dış membran proteini Osp kullanılarak 1998 yılında aşı üretildi. Fakat yetersiz satış nedeniyle üretimden kaldırıldı (Poland, 2011).

KAYNAKLAR:

Alp-Meşe, E., Kara, F., İlter, H., Topluoğlu, S., (2019). Kene Kaynaklı Bakteriyel Enfeksiyonlar. Doğanay, M., Şahin, M., Topluoğlu, S. (Ed) *Türkiye Zoonotik Hastalıklar Eylem Planı* (s.205-15).

Beard, C.B. Epidemiology of Lyme disease. (2018) *UpToDate*, Post, T.W. (Ed). Waltham, Massachusetts.

Braks, M., Wieren, S., Takken, W., et al. Ecology and prevention of lyme borreliosis. 2016, In: Ecology and control of vector-borne diseases (Volume 4). Wageningen, Wageningen Academic Publishers.

Buchwald, A. Ein Fall von diffuser idiopathishcer Haut-Atrophie. (1983) *Archiv fur Dermatologie und Syphilis*, 10:419.

Burgdorfer, W., Barbour, A.G., Hayes, S.F., et al. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? (1982) *Science* 216:1317.

Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. National Notifiable Diseases Surveillance System, 2016. Annual Tables of Infectious Disease Data. Atlanta, GA. CDC Division of Health Informatics and Surveillance, 2017. https://wwwn.cdc.gov/nndss/infectious-tables.html (Accessed on June 29, 2019).

Centers for Disease Control (CDC). Lyme disease--United States, 1987 and 1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989; 38:668.

Connally, N.P., Durante, A.J., Yousey-Hindes, K.M., Meek, J.I., Nelson, R.S., Heimer, R., Peridomestic Lyme disease prevention: results of a population-based case-control study. (2009), *Am J Prev Med*, 37:201.

Doğancı. L. *Borrelia* Türleri. (2008). Wilke Topçu, A., Söyletir, G., Doğanay, M. (Ed) *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2,* (s. 2378-85) İstanbul: Nobel.

Eisen, R., Mead, P. Prevention of Lyme disease. (2019). *UpToDate*, Steer, A.C. (Ed).

Eisen, R.J., Eisen, L., Ogden, N.H., Beard, C.B.. Linkages of Weather and Climate With Ixodes scapularis and Ixodes pacificus (Acari: Ixodidae), Enzootic Transmission of Borrelia burgdorferi, and Lyme Disease in North America, (2016) *J Med Entomol*, 53:250.

Gargili A, Midilli K, Ergin S ve ark. First record of *Borrelia spielmani* in Turkey, (2010) *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 16:167-169

Gern, L., Pierre-Francois, H. Ecology of Borrelia burgdorferi sensu lato in Europe. (2002) In: Lyme borreliosis: Biology, epidemiology and control, Kahl O, Gray JS, Lane RS, Stanek G (Eds), CABI Publising, Oxford (p.149).

Hao, Q., Hou, X., Geng, Z., Wan, K. Distribution of Borrelia burgdorferi sensu lato in China. (2011), J Clin Microbiol, 49:647.

Hinckley, A.F., Connally, N.P., Meek, J.I., et al. Lyme disease testing by large commercial laboratories in the United States, (2014), *Clin Infect Dis*, 59:676.

Hu, L. Clinical manifestations of Lyme disease in adults. (2019a) *UpToDate*, Steer, A.C. (Ed).

Hu, L. Diagnosis of Lyme disease. (2019c). *UpToDate*, Steer, A.C. (Ed).

Hu, L. Treatment of Lyme disease. (2019b). *UpToDate*, Steer, A.C. (Ed).

Lindgren, E., Tälleklint, L., Polfeldt, T. Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting European tick Ixodes ricinus, (2000), *Environ Health Perspect* 108:119.

Mead, P.S., Epidemiology of Lyme disease, (2015), *Infect Dis Clin North Am* 29:187.

Öncel, S., Türkiye'de Lyme Hastalığı, (2018), *KOU Sag Bil Derg*, 4(3):103-106.

Poland, G.A., Vaccines against Lyme disease: What happened and what lessons can we learn? (2011) *Clin Infect Dis,* 52(3):253.

Polat, E., Turhan, V., Aslan, M. et al. First report of three culture confirmed human Lyme cases in Turkey, (2010), *Mikrobiyol Bült.* 44(1):133-139

Rosenberg, R., Lindsey, N.P., Fischer, M., et al. Vital Signs: Trends in Reported Vectorborne Disease Cases - United States and Territories, 2004-2016, (2018), *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67:496.

Smith, R., Takkinen, J. Lyme borreliosis: Europe-wide coordinated surveillance and action needed? (2006) *Euro Surveill*, 11:E060622.1.

Stanek, G., Reiter, M. The expanding Lyme Borrelia complex--clinical significance of genomic species? (2011) *Clin Microbiol Infect* 17(4):487.

Stanek, G., Reiter, M., The expanding Lyme *Borrelia* complex--clinical significance of genomic species? (2011), *Clin Microbiol Infect*, 17(4):487.

Steere, A.C., Lyme disease: a growing threat to urban populations. (1994) *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91:2378.

Steere, A.C., Malawista, S.E., Snydman, D.R., et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities, (1997) Arthritis Rheum 20:7.

Steere, A.C.. Lyme disease. (2011), *N Engl J Med*, 345:115.

Şen, E. Lyme Hastalığının Laboratuvar Tanısı. (2008). *II.Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu Kene Kaynaklı Enfeksiyonlar* (s.93-110) Ankara: Medisan.

Takano, A., Nakao, M., Masuzawa, T., et al. Multilocus sequence typing implicates rodents as the main reservoir host of human-pathogenic Borrelia garinii in Japan, (2011), *J Clin Microbiol* 49:2035.

Yukarı, B.A., Umur, Ş., The prevalance of tick species (Ixodoidea) in cattle, sheep and goats in the Burdur region, Turkey, (2002), *Turk J Vet Anim Sci*. 26(6):1263-1270.

NOZOKOMİYAL ENFEKSİYONLAR VE KONTROLÜNE YÖNELİK GENEL ÖNLEMLER: LİTERATÜRE GENEL BİR BAKIŞ

Gülşen GONCAGÜL[1], Dilek YILMAZ[2]

BÖLÜM 5

1 Bursa Uludağ Üniversitesi, Mennan Pasinli Atçılık MYO, Bursa
2 Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Bursa

NOZOKOMİYAL ENFEKSİYONLAR VE KONTROLÜNE YÖNELİK GENEL ÖNLEMLER: LİTERATÜRE GENEL BİR BAKIŞ

Gülşen GONCAGÜL[1], Dilek YILMAZ[2]

GİRİŞ

Nozokomiyal terimi Latince nosos (hastalık) ve komein (bakım) kelimelerinden oluşur. Hastane enfeksiyonları ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından hastane enfeksiyonu tanımı şu şekilde yapılmaktadır; hastanın hastaneye başvurduğu anda veya hastaneye yattığında henüz inkübasyon döneminde olmayan, daha sonra gelişen ve hatta bazen hasta taburcu olduktan sonra ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Bir başka deyişle hastane enfeksiyonları hastaneden alınan mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlardır. Hasta hastaneye yattığında zaten var olan bir enfeksiyon hastane enfeksiyonu olarak kabul edilemez. Hastane enfeksiyonları kuluçka süresine bağlı olarak genellikle hasta yattıktan 48-72 saat sonra ve taburcu edildikten sonra 10 gün içinde gelişen enfeksiyonlardır (Dağlı, 2006; Vincent, 2003).

Son zamanlarda hastane enfeksiyonları, bütün sağlık bakımı ortamlarında görülme oranının ve riskin artması nedeniyle "sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar" olarak da adlandırılmaktadır. Sağlık bakım kurumlarında verilen sağlık hizmetinin sonucunda gelişen bu enfeksiyonlar, invaziv uygulamalar, antibiyotik uygulama, ilaca dirençli mikroorganizmaların varlığı sonucunda veya enfeksiyon kontrol ve önleme aktivitelerinin bozulduğu durumlarda gelişebilmektedir (Karabacak, 2012).

Hastane enfeksiyonlarını birkaç şekilde sınıflandırılabilmek mümkündür;

a. Mikroorganizmaların kaynaklarına göre:

- Endojen: Gastro İntestinal Sistem (GİS) florası vb.

- Ekzojen: Sağlık personeli, kontamine biomedikal cihazlar, cansız hastane ortamı vb.

b. Enfeksiyon kliniğine göre:

- Kolonizasyon

- Subklinik enfeksiyon

1 Bursa Uludağ Üniversitesi, Mennan Pasinli Atçılık MYO, Bursa
2 Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Bursa

c. Oluşum şekline göre:

- Endemik: Hastane enfeksiyonlarının %90'dan fazlasını oluşturur ve enfeksiyon kontrol çalışmalarının ana hedefidir.

- Epidemik: Hastane enfeksiyonlarının %2-4'ünü oluşturur; önlenebilir ve önlenemez enfeksiyonlara sebep olur (Kaya, 2006).

NOZOKOMİYAL ENFEKSİYONLARIN ÖNEMİ

Nozokomiyal enfeksiyonları bilimsel olarak ilk defa 1847 yılında Prof. Dr. Ignaz Philipp Semmelweis öne sürmüştür. Çalışmış olduğu obstetri servisinde lohusalık hummasından sonra meydana gelen ölümleri tıp fakültesi stajyerlerinin otopsi ve vajinal muayeneleri peş peşe yapmalarının sebep olduğunu saptamıştır (Özkaya, 2018).

Nozokomiyal enfeksiyonlar, sağlık kuruluşlarının hizmet kalitesinin bir göstergesidir. CDC'nin tahminlerine göre, Amerika'da her yıl 1.7 milyon nozokomiyal enfeksiyonlar gelişmekte ve bunların 99.000'i ölümle sonuçlanmaktadır. (Weber ve ark., 2007). Bazı çalışmalarda, nozokomiyal enfeksiyonların görülme sıklığının %3.1-14.1 arasında değiştiği bildirilmektedir (Özçetin ve ark., 2009).

Konuyla ilgili yapılan bir çalışmada; yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda, hastane enfeksiyon hızı %49.7 olarak saptanırken, dahili yoğun bakım ve cerrahi yoğun bakımlardaki hastane enfeksiyon hızları ise sırasıyla %46.2 ve %53.3 olarak bildirilmiştir (Dağlı, 2006). Yapılan başka bir çalışmada da; bir yıllık sürede çocuk hastanesinde yatan 148 hastada hastane enfeksiyonu tespit edilmiş ve enfeksiyon hızı % 2.4 olarak hesaplanmıştır (Yıldırım, 2007).

Nozokomiyal enfeksiyonlar, günümüzde tüm dünyada, hem hasta, hem de sağlık çalışanlarının sağlığını tehdit eden ciddi bir sorun olarak önemini korumaktadır. Türkiye'de yaygın olarak görülen nozokomiyal enfeksiyonlar sağlık sektörü açısından, hasta ve hastanelerin maliyetlerini ciddi oranda artırmasının yanında, birçok sakatlık ve ölüm gibi istenmeyen sonuçları da doğurmaktadır.

Hastane enfeksiyonlarının görülme sıklığı ve toplam sağlık sektörüne olan maliyeti de ülkeden ülkeye değişmektedir. ABD›de hastane enfeksiyonları görülme sıklığı %4.5, Medicare sistemine maliyeti yıllık 6.7 milyar dolar, AB ülkelerinde ise görülme sıklığı ortalama %9, maliyeti ise yıllık 7 milyar euro olarak hesaplanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre hastane enfeksiyonlarının Türkiye'de görülme sıklığı %13.4 olarak bildirilmektedir (http://www.hta.gov.tr/pdf/HE_TASLAK%20RAPOR_V_01.

pdf, 2019). National Foundation for Infectious Diseases (NFID) ise dirençli mikroorganizmalarla gelişen hastane enfeksiyonlarının sağlık sistemine yıllık 4-4.5 milyar dolar ek maliyet getirdiğini tahmin etmektedir (Henderson ve Fischman, 2008).

Ayrıca hastane enfeksiyonları; yaşam kalitesini bozmakta, hastanelerde mortaliteyi artırmakta ve büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır (İlgün ve Ovayolu, 2005; Parlar ve ark., 2003). Bunun yanında hastane enfeksiyonları; hastalarda fonksiyonel bozukluklara, duygusal strese, hastanede yatış süresinin uzamasına, iş kaybının ortaya çıkmasına, antibiyotiklere karşı direnç artışı, ilaç kullanımının artması, ekstra laboratuvar ya da diğer tanı yöntemlerinin kullanımı gibi nedenlerle ekonomik yükün artışına da sebep olmaktadır (Gümüş ve Üçer, 2005; Kara, 2012).

Hastanelerin yoğun bakım üniteleri (YBÜ), hastane geneline göre invaziv girişimlerin daha sık uygulandığı dirençli mikroorganizmaların daha çok izole edildiği birimler olması nedeniyle hastane enfeksiyonlarına daha sık rastlanmaktadır. Hastane genelinde hastane enfeksiyon insidansı % 5-10 iken YBÜ'nde bu oran % 20-25 olarak bildirilmektedir (Platt ve Goldman, 1992; Orucu ve Geyik, 2008).

RİSK FAKTÖRLERİ

a. Hastaya Ait Risk Faktörleri

Hastanın yaşı, altta yatan hastalığı, birden çok hastalık varlığı (DM, renal yetmezlik, kalp yetmezliği gibi), hastanın immün yanıtı (malignansi, nötropeni, steroid kullanımı gibi), hastada gelişen komplikasyonlar (akut böbrek yetmezliği, erişkin solunum sıkıntısı sendromu, dissemine intravasküler koagülasyon, sepsis gibi) enfeksiyon gelişmesi ve prognoz nozokomiyal enfeksiyonlar için önemli faktörler olarak kabul edilmektedir (Biberoğlu, 1997; Temiz, 2010).

Yaşlı hastalar gençlere göre daha duyarlıdır. Zayıf beslenme ve kronik debilite konak savunmasının zayıflaması ile ilişkilidir. Çeşitli organ fonksiyonlarında ve klirens mekanizmalarında da yaşa bağlı bozulmalar meydana gelir (Kollef, 1993). Mevcut hastalığın ciddiyeti de nozokomiyal enfeksiyon gelişme riskini etkiler. Travma veya yanıklı hastalar artmış riske sahiptir (Appelgren ve ark., 2001). Travmalı hastalarda immünsüpresyon sonucu (nötrofil kemotaksisi, fagositoz ve hücre içi öldürme fonksiyonlarında bozulma, monosit-makrofaj fonksiyonlarında azalma) bakteriyel kaynaklı nozokomiyal enfeksiyonlara yol açabilir (Temiz, 2010).

b. Uygulanan Tedavi ve İnvaziv Girişimler

Uygulanan tedavi ve invaziv girişimler, hastaları nozokomiyal enfeksiyonlara daha duyarlı hale getirmektedir. İnvaziv girişimler; intravenöz ve intraarteriyel kateter uygulamaları, entübasyon, nazogastrik sonda uygulaması, üriner kateterizasyon ve çeşitli cerrahi girişimlerdir. Konuyla ilgili yürütülen bir çalışmada nozokomiyal pnömonilerinin %83'ünün mekanik ventilasyon ile nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarının % 97'sinin üriner kateterlerle, nozokomiyal primer kan dolaşımı enfeksiyonlarının %87'sinin santral kateterlerle ilişkili olduğu bulunmuştur (İnan ve ark., 2004). Farklı bir çalışmada da dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri olarak mekanik ventilasyon, trakeostomi, santral venöz kateter ve total parenteral nütrisyon varlığı olarak belirlenmiştir (Kaya, 2006).

ENFEKSİYON ETKENİ

Pseudomonas aeruginosa, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden hastane enfeksiyonlarına neden olan bir mikroorganizmadır. Fırsatçı bir patojen olan bakteri, özellikle vücut direncinin zayıf olduğu bireylerde hastalık oluşturur. P. aeruginosa, yoğun bakım ünitelerinde gelişen pnömonilerin en sık nedeni olup, hastane enfeksiyonu etkeni Gram negatif bakteriler arasında önemli bir yere sahiptir (Carmeli ve ark., 1999). P.aeruginosa birçok antibiyotiğe karşı doğal direncinin olmasının yanı sıra yüksek oranda kazanılmış direnç geliştirebilme yeteneğine de sahiptir. Bu nedenle tedavisi zor olan ve hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara neden olmuştur (Defez ve ark., 2004).

Acinetobacter baumannii yoğun bakım ünitelerinde görülen sık izole edilen bir diğer Gram negatif bakteridir (Özkaya, 2018). Hastane enfeksiyonlarının %3-20'sinden Acinetobacter türleri sorumludur (Karslıgil ve Balcı, 2000). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten Gram negatif bakteriler birçok ülkede önemli bir sorun haline gelmiştir. GSBL üreten Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae yaşamı tehdit eden hastane enfeksiyonu kökenli bakteriyemi, pnömoni, postoperatif menenjit ve cerrahi alan enfeksiyonlarına neden olan etkenlerdir (Özkaya, 2018).

Yalçın (2009)'ın aktardığına göre; Kuzey Amerika'da 2001 yılında yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir çalışmada E. Coli'lerin %11,2; Klebsiella türlerinin %16,2 oranında GSBL ürettiği ortaya konmuştur. Enterobacter türlerinde karbapenemaz üreten suşlar nedeniyle karbapenem grubunda yer alan antibiyotiklere direnç gelişimi de giderek artmaktadır (Yalçın, 2009). Dağlı (2006)'nın yaptığı bir çalışmada; yoğun bakım ünitelerinde en sık izole edilen ilk üç mikroorganizmanın sırasıyla P. aeruginosa

(%19.1), Acinetobacter spp. (%15.7) ve S.aureus (%14.3) olduğu bildirilmiştir. Yapılan farklı bir çalışmada da en sık izole edilen etken Gram-negatif basiller olup, P.aeruginosa, E.coli, non-fermentatif bakteriler ve Enterobacter spp. ilk sıralarda saptanan etkenler olarak bildirilmiştir (Kaya, 2006).

YAYGIN GÖRÜLEN NOZOKOMİYAL ENFEKSİYONLAR VE KONTROLÜNE YÖNELİK GENEL ÖNLEMLER

Nozokomiyal enfeksiyonların görülme sıklığı farklılık gösterse de ilk sıralarda hastane içi pnömoniler, üriner sistem ve cerrahi alan enfeksiyonları ve bakteriyemiler yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada nozokomiyal enfeksiyonların sistemlere göre dağılımı incelenmiş; üriner sistem enfeksiyonu (%27.6), ventilatör ilişkili pnömoni (%23.8) ve kan dolaşımı enfeksiyonu (%21.9) en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlar olarak belirlenmiştir (Dağlı, 2006). Başka bir benzer çalışmada en sık saptanan nozokomiyal enfeksiyonların sırasıyla; bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonu, cerrahi alan enfeksiyonu ve pnömoniler olduğu saptanmıştır (Kaya, 2006). Özkaya (2018) ise çalışmasında yoğun bakım ünitesindeki nozokomiyal enfeksiyonların dağılımının; %45.23'ünün bakteriyemi, %34.12'sinin ventilatör ilişkili pnömoni ve % 16.6'sının üriner sistem enfeksiyonları olduğunu bildirmiştir.

a. Nozokomiyal Pnömoni

Pnömoni, diğer alt solunum yolları enfeksiyonlarından ayrı olarak tanımlanır. Özellikle yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, pnömoni artan morbidite ve mortaliteyle seyreden önemli bir nozokomiyal enfeksiyondur (İlgün ve Ovayolu, 2005). Tüm hastane enfeksiyonlarının %20'sini, yoğun bakım ünitelerinde gözlenilenlerin ise %40'ını oluşturmaktadır. Hastane kökenli pnömoni özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların dörtte birinde görülmekle birlikte, yoğun bakım ünitesi dışında da bilinç sorunu olan hastalarda sık karşılaşılan enfeksiyonlardandır. Nozokomiyal pnömoni oldukça yüksek mortalite riskine sahiptir. Pnömoninin bilateral olması, solunum yetersizliğinin bulunması, hastanın ileri yaş olması ve altta yatan hastalığın malignite olması, mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli faktörler arasındadır (Dağlı, 2006; Torres ve ark., 1999).

Aşağıda nozokomiyal pnömonilere neden olabilecek eksojen ve endojen faktörler belirtilmiştir;

Ekzojen faktörler: Abdominal veya torasik cerrahi girişim, uygulanan aspirasyon yöntemi, immobilizasyon, uzamış mekanik ventilasyon, antibiyotik kullanımı, H_2 blokerleri ve antiasit kullanımı, immünsupresif ajan kullanımı, atıklara ilişkin protokol yetersizliği vb.

Endojen faktörler: 70 yaşın üzerinde olma, kardiyopulmoner hastalık, bilinç düzeyinde bozukluk, diabetes mellitus, altta yatan hastalıklar, malnutrisyon, alkolizm, sigara kullanımı ve obesitedir (Çelik ve Aksoy, 2001).

Kontrolüne Yönelik Girişimler

- Kurum içinde yaygın olarak görülen patojenlerin özellikleri ve bulaşma yolları konusunda sağlık çalışanları eğitilmeli

- Hastalar trakeostomi alanının çevresindeki drenaj ya da kızarıklık, sekresyonun rengi ya da miktarı, akciğer seslerinde değişiklik yönünden değerlendirilmeli

- Solunum tedavisi ekipmanlarından ve hastalardan kültür almak amacıyla sık örnek alımı engellenmeli

- Trakeal tüplere, solunum tedavisi ekipmanlarına ve hasta bireylere dokunmadan önce ve sonra eller yıkanmalı

- Mümkünse tek kullanımlık malzemeler tercih edilmeli, tekrar kullanılabilenler ise 24-48 saatte bir değiştirilmeli ve sterilizasyon ya da yüksek düzeyde dezenfeksiyonunun sağlanmalı

- Nazogastrik tüp ve enteral beslenmeye bağlı oluşabilecek pnömoniyi en aza indirmek için tüpün yerleşimi ve açıklığı değerlendirilmeli ve mikroorganizmaların akciğerlere reflüsünü önlemek amacıyla yatak başı 30 derece kaldırılmalı

- Endike olmadığı sürece sık aspirasyondan kaçınılmalı, aspirasyon sırasında asepsi ilkelerine uyulmalı (Çelik ve Aksoy, 2001; İlgün ve Ovayolu, 2005).

- Entübasyon tüpleri ve trakeostomi kanülünün günlük olarak bakım ve pansumanı yapılmalı

- Nebülizatorler yalnızca steril suyla doldurulmalı ve 24 saatte bir değişimi sağlanmalı

- Nazotrakeal entübasyon yerine oral entübasyon tercih edilmeli

- Kurumlar tarafından, ağız bakım protokolleri oluşturulmalı, ağız bakımı, antiseptikli bir solüsyonla 2- 4 saat aralıklarla diş, yanak ve dili kapsayacak şekilde yapılmalı, ağız ve oral mukoza nemli tutulmalı

- Postoperatif hastalara, derin nefes alma egzersizi yaptırılmalı ve tıbbi kontrendikasyon yoksa yataktan en kısa sürede çıkması ve hareket etmesi sağlanmalı

-Tanımlanmış veya şüphe edilen bulaşıcı hastalığı olanlarda veya epidemiyolojik olarak önemli bir patojenle bulaşma yolunu engellemeye yönelik olarak izolasyon önlemleri alınmalıdır (Kapucu ve Özden, 2014).

b. Nozokomiyal Üriner Sistem Enfeksiyonu

Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları, en sık görülen sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlardan biridir. Tüm hastane enfeksiyonlarının % 30'unu oluşturmakla birlikte, bu enfeksiyonlarında %80-95'i üretral kateter kaynaklı olduğu bildirilmektedir (Leblebicioğlu, 2007). Hastaneye yatan hastaların %1-2'sinde nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu gelişmektedir (Çağlayan, 2010).

ABD'de her yıl yaklaşık 5 milyon üriner kateter kullanıldığı bildirilmektedir. Hastaneye yatan hastaların %12-25'ine endikasyon olmamasına karşın, hastanede yattığı süre boyunca üriner kateter uygulanmaktadır. Hastaya üriner kateter takıldığında kateterin kaldığı her gün için risk %3-7 artmaktadır. Kateter hastada bir hafta kaldığında, bakteriüri riski %25 iken bir ay kaldığında bakteriüri gelişme riski oranı %100'dür (Ak ve Kandemir, 2018; Institute for Healthcare Improvement, 2011). Kara (2012)'nın yaptığı bir çalışmada; üriner katateri olan dahili servislerinde yatan hastaların %47.3'ünde, yoğun bakım ünitesinde bulunan hastaların %18.2'sinde ve cerrahi serviste yatan hastaların %10'unda mikroorganizma ürediği saptanmıştır.

Açık drenaj uygulanan kateterizasyonlarda ikinci günden sonra %90, kapalı drenaj uygulananlarda onuncu günden sonra %80 oranında bakteriüri saptanabilmektedir. Mesanede bakteri kolonizasyonu; normal idrar yapma sırasında sağlanan üretranın mekanik yıkanmasının ortadan kalkması, kateterin bağlantı yerinde kontaminasyonu, toplayıcı torbadan mikroorganizmaların retrograt akışı sonucunda görülür (Cairns ve ark., 2010; Rosenthal ve ark., 2008).

Konuyla ilgili yapılan bir çalışmada; nozokomiyal üriner sistem enfeksiyon oranı %38 olarak bulunmuştur (Soysal ve ark., 2007). ABD'de ise bir nozokomiyal bakteriüri atağının hastane maliyetlerine 500-1000 dolar

eklediği tahmin edilmektedir (Foxman, 2003; Çağlayan, 2010). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları için günlük ortalama maliyet 52.37 dolar olarak hesaplanmıştır (Çağlar, 2010; Kara, 2012).

Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarında en önemli etken ise Escherichia coli olduğu bilinmektedir (İlgün ve Ovayolu, 2005). Yapılan bir çalışmada; üriner sistem enfeksiyonlarında etken olarak en sık E.coli, sonrasında P.aeruginosa, A.baumannii, Enterococcus spp. ve Klebsiella spp. olduğu belirtilmiştir (Ak ve ark., 2011).

Üretral kateterin kalış süresi nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonun en güçlü risk faktörü olarak belirtilmektedir (Köşgeroğlu ve Çelik, 2004). Ayrıca, kadınlarda üretranın kısa olması nedeniyle üriner sistem enfeksiyonu erkeklerden daha fazla görülmektedir (Gümüş ve Üçer, 2007). Tissot ve arkadaşları (2001)'nın kateterle ilişkili risk faktörlerini inceledikleri bir çalışmada; kateterizasyon süresinin 11 günden fazla olmasının üriner sistem enfeksiyonu riskini 20 kat arttırdığını, Colau ve arkadaşları (2001) ise transüretral prostat rezeksiyonu uygulanan hastalarda kateter kalış süresinin 3 günü geçmesinin bakteriüri gelişimi açısından önemli bir risk oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Kontrolüne Yönelik Girişimler

- Kapalı sistem kateterizasyonu uygulanmalı
- Kateterizasyon mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalı
- Kapalı sistem bozulmamalı ve idrar drenaj musluğundan boşaltılmalı
- Drenaj torbası mesane düzeyi altında tutulmalı
- Drenaj torbası yere değmemeli
- İdrar örneği alırken aseptik şartlara uyulmalı (Bakır, 2003; Maki ve Tambyah, 2001; Kara, 2012).
- Kateterizasyon ve irrigasyon sırasında asepsi ilkelerine uyulmalı
- Kateteri uygun şekilde sabitleyerek, sondanın kaldığı süre boyunca kapalı drenaj sisteminin korunması sağlanmalı
- Kateterin kıvrılıp bükülmemesine dikkat edilmeli

- İdrar toplama torbaları düzenli aralıklarla (idrar torbanın 2/3'sini geçmeden) boşaltılmalı,
- İdrar boşaltma işlemi gerektiğinde ve mümkün olan en az sıklıkta yapılmalı
- Her hasta için ayrı idrar boşaltma kabı kullanılmalıdır, musluk ile boşaltma kabının temas etmemesine dikkat edilmeli
- Kateterde irrigasyon ile geçmeyen obstrüksiyon yoksa idrar kateteri rutin olarak değiştirilmemeli
- Belirtilen işlemler sırasında mutlaka eldiven giyilmeli, işlem öncesi ve sonrası eller mutlaka yıkanmalı (Güven, 2010; Tsuchida ve ark., 2008; Yüceer ve Demir, 2009).
- Kateterin bağlantı yerinden ayrılırsa, sızıntı olursa ya da aseptik teknikte bozulma meydana gelirse, kateter-tüp birleşim yeri dezenfekte edildikten sonra aseptik teknik kullanılarak toplama sistemi değiştirilmeli
- Hastanın transferi sırasında torba boşaltılmış ve bağlantılar kapalı olmalı
- Kateter bakımı yapan hastane personeli ve kişilerin kateterizasyon için gerekli olan uygun teknikler ve muhtemel komplikasyonları konusunda eğitilmeli (Kara, 2012).
- Kateter çıkarma protokolü kullanılmalı ve yaygınlaştırılmalıdır (Ak ve Kandemir, 2018). Helber- Cassady (2015), kanıta dayalı kateter çıkarma protokolü kullanımının kateter kalış süresini 2846 günden 2383 güne, enfeksiyon oranını da %6.32'den %2.52'ye düşürdüğünü saptamıştır (Helber- Cassady 2015).

Ak ve Kandemir (2018) tarafından yürütülen bir sistematik çalışmada ise hemşire yönetimli kateter çıkarma protokollerinin kullanımının kateter kalış süresi ve kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının hızını azalttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesi amacıyla; üriner kateterlerin uygunsuz kullanımını ve hastada uzun süre kalmasını önlemek için kateter çıkarma protokollerinin geliştirilmesi, uygulamaya yansıtılması ve kanıta dayalı uygulamaların hasta bakımına yansıtılmasında önemli role sahip olan hemşireler tarafından kateter çıkarma protokollerinin kullanımının yaygınlaştırılması önerilmiştir.

c. Cerrahi Alan Enfeksiyonu

Cerrahi alan enfeksiyonları, asepsi ve antisepsi uygulamalarında, sterilizasyon metotlarında, ameliyathane koşullarında ve cerrahi teknik, yoğun bakım imkanlarındaki ilerleme ve gelişmelere ve profilaktik antibiyotik uygulamalarına rağmen hâlâ modern cerrahinin çok önemli ve ciddi bir problemi olmaya devam etmektedir (Uzunköy, 2005).

Operasyonu takip eden ilk 30 gün içinde kesi yerinde ve cerrahi girişimde bulunulan veya girişim sırasında manipüle edilen organ ve alanlarda gözlenen enfeksiyonlara cerrahi alan enfeksiyonu denir. Vücut içine yabancı cisim (implant, protez) konulan olgularda bu süre bir yıla çıkmaktadır (Uzunköy, 2005). Cerrahi alan enfeksiyonu genellikle postoperatif 5. günden sonra ortaya çıkar, ancak klostrodiyal enfeksiyonlar ve ekzotoksin üreten streptokok enfeksiyonları ilk 24 saatte ortaya çıkabilir (Kılıç ve Abbasoğlu, 2001).

Cerrahi alan enfeksiyonlarının ortaya çıkış zamanları çoğunlukla hastaneden taburcu olduktan sonraki zamana denk gelmektedir. Bu yüzden ikinci kez hastaneye yatışa veya hastanede yatış süresinde uzamaya, mortalitede artışa, ilave tanısal testlere, ilave antibiyotik tedavisine ve hatta cerrahi tedavilere bağlı maliyet artışına sebep olmaktadırlar (Yenilmez, 2012). Cerrahi alan enfeksiyonları, nozokomiyal enfeksiyonların %20-30'una kadar olan kısmından sorumlu olmakla birlikte hastanede yatış süresinde %57, hastane maliyetinde ise %42'ye varan artışa sebep olmaktadırlar (Fauci ve ark., 2008).

Cerrahi alan enfeksiyonlarından sorumlu mikroorganizmalar genellikle operatif alana ve cerrahi prosedüre bağımlıdır. Patojenlerin kaynakları sıklıkla hastanın cildinden, mükoz membranlarından veya intestinal sistemden kaynaklanan endojen floradır (Nathens ve Dellinger, 2000). Hastanın kendi deri ve mukozasında bulunan mikroorganizmalar, cerrahi alan enfeksiyon etkenlerinin en önemli rezervuarıdır. Eksojen flora, primer olarak aerobları içerir. Özellikle stafilokok ve streptokok gibi gram pozitif mikroorganizmalar gözlenir. Endojen ve eksojen kaynaklı funguslar da nadiren cerrahi alan enfeksiyonlarına neden olurlar. Temiz yaralarda en sık gözlenen mikroorganizma ise Staphylococcus aureus'tur ve sıklıkla hastanın cilt florasından bulaşmaktadır (Uzunköy, 2005).

Kontrolüne Yönelik Girişimler

- Ameliyatı gerçekleştirecek ekip, protokole uygun olarak ameliyat girişimine hazırlanmalı
- Cerrahi asepsi ilkelerine tam olarak uyulmalı
- Ameliyat bölgesi uygun antiseptiklerle silinmeli
- Açık ve enfekte yarası olan sağlık çalışanları ameliyathaneye alınmamalı
- Yara pansumanı öncesinde eller yıkanmalı ve pansumanı yaparken asepsi ilkelerine uyulmalı
- Enfekte yarası olan hastalar izole edilmeli (Çelik ve Aksoy, 2001; İlgün ve Ovayolu, 2005)
- Proflaktik antibiyotik uygulaması cerrahi öncesi 1 saat içerisinde yapılmalı, cerrahi sonrası 24 saat içerisinde kesilmeli
- Cerrahi zamanına kadar bölge kıllarının kesilmesi en aza indirgenmeli, bu işlem için jilet kullanılmamalı, aksi taktirde hiç kesilmemeli
- Özellikle kardiyak hastalar için normal perioperatif glukoz seviyeleri korunmalı
- Perioperatif normal vücut ısısı değerleri korunmalıdır (Yenilmez, 2012).

d. Nozokomiyal Bakteriyemi ve Kateter Enfeksiyonları

Nozokomiyal bakteriyemiler, mortalitesi yüksek olan ve hastanede kazanılan enfeksiyonlara bağlı oluşan ölümlerin en önemli nedenleri arasındadır. Nozokomiyal bakteriler, primer ve sekonder bakteriyemi olarak iki gruba ayrılırlar:

Primer bakteriyemi; aynı mikroorganizma ile vücudun başka bir anatomik bölgesinde lokalize enfeksiyon odağı olmaksızın kan kültürü pozitifliğinin olmasıdır. İntravenöz (İV) katetere bağlı bakteriyemiler primer bakteriyemi olarak sınıflandırılırlar.

Sekonder bakteriyemi; aynı mikroorganizma ile vücudun başka bir anatomik bölgesinde lokalize enfeksiyonu takiben gelişen bakteriyemi olarak tanımlanır. Postoperatif yara enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar,

üriner enfeksiyonlar ve pnömoniye bağlı bakteriyemiler sekonder bakteriyemidir. Bakteriyemilerin üçte birini sekonder bakteriyemiler oluşturmaktadır (Orucu ve Geyik, 2008).

Hastane kaynaklı bakteriyemilerin önemli kısmının (%50-60) damar içi kateterlere bağlı olduğu bildirilmektedir. Bu durum göz önüne alınırsa kateter enfeksiyonlarına karşı korunma ilkelerine uyulması ile bakteriyemilerin birçoğunu önlenmek mümkündür (Demirağ, 2005; Özkaya, 2018).

Hastaların tedavileri ve izlemleri sırasındaki uygulamalarda yaygın şekilde kullanılan İV katetere bağlı gelişen enfeksiyonlar, ciddi morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır (Polat ve Akpınar, 2014). ABD'de yapılan incelemelerde, senede yaklaşık 150 milyon İV kateter kullanıldığı tahmin edilmekte ve buna bağlı olarak yaklaşık yılda 800.000 kateterle ilişkili dolaşım sistemi enfeksiyonu oluştuğu hesaplanmaktadır (Aygün, 2008). Bu tip enfeksiyonların üç temel etmeni bulunmaktadır; mikroorganizmanın virulansı, hastayla ilişkili etmenler ve kateterin yerleştirilmesi ve bileşimidir (Uzun, 2012). Kısa süreli kullanılan periferik İV kateterlerde enfeksiyon kaynağı genellikle kateterin giriş yeridir. Buradaki mikroorganizmalar kateterin dış yüzeyi boyunca ilerlemekte ve burada enfeksiyona yol açmaktadırlar. Uzun süreli kalıcı İV kateterlerde ise enfeksiyon kaynağı genellikle kateter birleşme yeri olup, bu durumun en önemli nedeni ise dokunma ve kullanma sıklığının fazla olması nedeniyle sağlık personelinin elleri aracılığıyla bulaşan mikroorganizmaların kateterin iç yüzeyi boyunca ilerlemesi ve enfeksiyona neden olmasıdır (Çakar, 2008).

İV kateterlerle ilişkili enfeksiyonlarda lokal ve sistemik bulgulara rastlanılmaktadır. Lokal enfeksiyonlara bağlı olarak da sistemik enfeksiyonlar gelişebilmektedir (*Şimşek*, 2012). Klinik olarak; sepsis, sellülit, eritem, pürülan tromboflebit, şişlik ve ağrı gibi belirtiler ile kendini gösterir (Çelik ve Anıl, 2004). Bunun dışında; bölgede sertlik, ateş, bulantı, kusma ve hipotansiyon da görülebilmektedir (Göktepe, 2004).

İV kateter ilişkili enfeksiyonların risk faktörlerini, hastaya ait ve hastaneye ait faktörler adı altında iki grupta sınıflandırmak mümkündür. Hastaya ait risk faktörleri; yaş, immüsupresyon, altta yatan hastalığın varlığı, hastada başka bir enfeksiyonun varlığı ve deri bütünlüğünü bozan durumların bulunmasıdır. Hastaneye ait risk faktörleri ise katetere ait faktörler (kateterin cinsi, uygulama süresi, yapısı, yerleştirme şekli ve lokalizasyonu) ve sağlık çalışanlarına ait faktörlerdir (Agalar ve ark., 2004).

İV kateter ilişkili bakteriyemilerde en sık karşılaşılan patojenler ise koagülaz negatif stafilokoklar, S.aureus, enterokoklar, nozokomiyal gram negatif basiller ve kandidalardır. Özellikle stafilokoklar olmak üzere birçok

patojen kateterlere yapışmayı kolaylaştıran ve aynı zamanda antibiyotik etkisinden korunmasını sağlayan biyofilm tabakaları üretmektedir (Yenilmez, 2012).

Kontrolüne Yönelik Girişimler

İV kateter enfeksiyonlarıyla ilişkili risk faktörlerine yönelik uygulama rehberlerinin oluşturulması ve konuyla ilgili sağlık personelinin eğitilmesi en önemli kontrol önlemleri arasındadır (Çelik ve Anıl, 2004). Enfeksiyon riskini en aza indirmek için enfeksiyon kontrol stratejilerinin dikkatli bir şekilde uygulanması gerekmektedir (Uzun, 2012). Kateter seçilirken kullanım amacı, muhtemel kullanım süresi ve kateteri takan kişinin tecrübesi dikkate alınmalı ve yalnızca konuyla ilgili eğitimli personeller kateterizasyon uygulamalıdır (Çelik ve Anıl, 2004; O'Grady ve ark., 2011). Hastanelerde "İV kateter ekibi" kurulması da uygun bir strateji olarak kabul edilmektedir (Aygün, 2008). Diğer önlemlere bakıldığında;

- Gerekmedikçe çok lümenli kateter kullanmaktan kaçınılmalı
- Parenteral beslenme gereken hastalarda çok lümenli kateterin bir lümeni bu amaçla kullanılmalı
- Otuz günden uzun süreli kateter kulanımı gereken hastalarda tünelli veya implante kateter kullanılmalı
- Kateter yeri seçiminde enfeksiyon ve mekanik komplikasyon riski değerlendirilmeli
- Kontrendikasyon olmadıkça kateter juguler veya femoral bölge yerine subklavian bölgeye takılmalı
- Santral kateter yerleştirilmesi sırasında steril gömlek, eldiven ve örtü kullanılmalı (İlgün ve Ovayolu, 2005).
- Kateter uygulama, pansuman değiştirme gibi bütün işlemler sırasında el yıkama ve asepsi kurallarına mutlaka uyulmalı (Aygün, 2008; Karagözoğlu, 2001).
- Kateter ile ilişkili enfeksiyonların eksojen ve endojen kaynağı ortaya konulmalı ve uzun süreli kullanımlarda belli aralıklarla pansuman yapılmalı (Uzun, 2012).
- İV tedavinin altı günden daha uzun sürmesi gerekiyor ise periferik yoldan takılan santral kateterlerin kullanımına geçilmeli

- İnfiltrasyon ve ekstravazasyon durumunlarında doku nekrozuna neden olabilecek ilaçlar ve sıvılar için kelebek iğnelerin kullanımından kaçınılmalı (Çelik ve Anıl, 2004).

- Kateter takılmadan önce ve kateter bakımı sırasında kateter giriş yerine antibiyotikli kremler sürülmemeli

- Steril gazlı bez veya transparan örtüyle pansuman yapılmalı

- Santral venöz kateterlere düzenli olarak antikoagulan uygulanmalı

- Kateter değiştirildiği, çıkarıldığı veya pansuman kirlendiği, ıslandığı ve kapatma özelliğini kaybettiği zaman ve kanama olduğunda pansuman değiştirilmeli (İlgün ve Ovayolu, 2005).

- Her gün kateterlerin gerekli olup olmadığı sorgulanmalı (Yenilmez, 2012).

- Başka bir endikasyon olmadıkça İV kateterler belli aralıklarla değiştirilmelidir. CDC yayınlamış olduğu bildirilerde; periferik İV kateter kullanım süresine ilişkin komplikasyonlar açısından risk görülmediği sürece 72-96 saatten sık aralıklarla değiştirilmesine gerek olmadığını belirtmiştir (Aygün, 2008; O'Grady ve ark., 2011). Şimşek (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, kateterin vende kalış süresi ile tromboflebit arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuş ve periferik intravenöz kateterlerin 48-96 saatte bir değiştirilmesi önerilmiştir. Paşalıoğlu (2012) yürütmüş olduğu çalışmada ise kateter değişim aralıklarının flebit veya her hangi başka bir komplikasyon olmadığı sürece, 120 saate kadar güvenle uzatılabileceğini belirtmiştir.

Tüm bu önlemlere rağmen enfeksiyon durumu saptandığında ise hastanın yaşam bulguları kontrol edilmeli, kateter dikkatli bir şekilde uygulama yerinden çıkarılıp kültür için laboratuvara gönderilmeli ve doktor istemine göre ilaç tedavisi uygulanmalıdır (Göktepe, 2004; Uzun, 2012).

SONUÇ

Hastane enfeksiyonları olarak bilinen ve son zamanlarda "sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar" olarak da adlandırılan nozokomiyal enfeksiyonlar; hastanede yatan hastalarda morbidite, mortalite, yatış süresi ve hastane maliyetlerinde artışa sebep olması nedeni ile ülkelerin hem toplum sağlığı, hem de ekonomileri açısından büyük bir öneme sahiptir. Ayrıca sağlık kuruluşları ve sağlık personeli açısından hukuki sorunlara yol açma

ihtimali nedeniyle de önem arz etmektedir. Hasta bakımı kalitesininde en büyük göstergelerinden biridir.

Nozokomiyal enfeksiyonlarının insidansının azaltılması için aseptik teknik kullanımı, enfeksiyonları önleme ve kontrol politika ve prosedürlerin uygulanmasında eleştirel düşünme yöntemlerini kullanmak gerekmektedir. Daima hastanın enfeksiyon riskini değerlendirip, uygulanan tedavi ve bakımın riskini değerlendirip, uygulanan tedavi ve bakımın riski nasıl arttırılıp azaltılacağını önceden tahmin etmek gerekmektedir (Karabacak, 2012).

Bunun yanında; nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesinde, CDC tarafından belirlenen enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemli ölçüde etkili olduğu ve sağlık profesyonelinin bu önlemleri uygulaması ile enfeksiyonların %30 oranda azaldığı bildirilmektedir (Erden ve ark., 2015; Rosenthal ve ark., 2005). Nozokomiyal enfeksiyonlarla mücadele kapsamında yer alan enfeksiyon kontrol önlemleri; hastadan hastaya ve hastadan sağlık personeline bulaşın önlenmesi için alınması gereken birinci, ikinci ve üçüncü grup önlemlerdir. Birinci grup önlemler el yıkama, eldiven kullanımı ve aseptik teknik kullanımı gibi hastaneye yatan tüm hastaları kapsayan standart uygulamalardır. El yıkama ve el hijyenine uyulması, nozokomiyal enfeksiyonlardan korunmadaki en önemli faktördür. Nozokomiyal enfeksiyonlarının %20-40'ında kaynağın veya bulaş yolunun eller olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden, nozokomiyal enfeksiyonlarının önlenmesinde en etkili, es eski, en basit ve en ucuz tıbbi uygulama el yıkamadır (Gencer, 2008). Sadece el yıkama ile nozokomiyal enfeksiyonları %30-40 oranında azaltmak mümkündür (Kara, 2012). Gencer (2008) çalışmasında; ne kadar pahalı ve sıkı önlemler alınırsa alınsın el hijyenine uyum arttırılmadığı sürece emeğin ve paranın boşa gideceğini ve nozokomiyal enfeksiyonları kontrolünün olmazsa olmazının el hijyenine uyum olduğunu ifade etmiştir.

Nozokomiyal enfeksiyonlarla mücadelede ikinci grup önlemler ise enfekte veya kolonize hastadan bulaşın önlenmesi amacıyla standart uygulamalarla birlikte uygulanan önlemlerdir. Bu önlemler temas, damlacık ve solunum izolasyonuna yönelik eldiven, maske, önlük kullanımı, negatif basınçlı odada hasta izlemi ve personel eğitimidir. Enfeksiyon kontrol önlemleri kapsamında yer alan önlemlerden üçüncüsü ise sürekli olarak değil de, gerektiğinde uygulanabilen yöntemler olup, bunlar arasında ortam dezenfeksiyonu ve çevreden kültür alınması yer almaktadır (Erden ve ark., 2015; Yüceer ve Demir, 2009).

Diğer yandan; kliniklerden toplanacak sürveyans verileri ışığında uygun enfeksiyon kontrol yöntem ve politikalarının oluşturulması ve nozokomiyal enfeksiyonların daha ortaya çıkmadan önlenmesi için, bilimsel

çalışmalarla sonuçları kanıtlanmış, hem kurum hem de hastalar tarafından uygulanması kabul edilebilecek kanıt değeri olan girişimlerin uygulanması da nozokomiyal enfeksiyonların kontrolünde önem taşımaktadır (Kara, 2012).

Unutulmamalıdır ki nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi ve kontrol önlemlerine uyumun sağlanması sorumluluk gerektiren multidisipliner bir ekip işidir. Özellikle hemşireler, bakım ve tedavi sürecinde hasta ile sürekli temas halinde olması nedeniyle nozokomiyal enfeksiyonları önlemede kilit konumundadırlar. Yapılan bir çalışmada; hemşirelerin nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesine yönelik bilgilerinin ve uygulamalarının yetersiz olduğu, güncel olmadığı bildirilmiştir (Yüceer ve Bulut, 2010). Literatürde ise hizmet içi eğitim ve performans geribildirimleri ile nozokomiyal enfeksiyon oranlarının sürekli gerilediği vurgulanmaktadır (Coopersmith ve ark., 2002; Kanouff ve ark., 2008). Bu nedenle başta hemşireler olmak üzere sağlık personelinin güncel veriler ışığında sürekli ve düzenli hizmet içi eğitimi, nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesine büyük bir katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Agalar C, Gürdal H, Gürbüz P. İntravasküler kateter enfeksiyonlarına tanısal yaklaşım. DPÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2004;6:97-112.

Ak ES, Kandemir D. Kateter ile ilişkili üriner sistem infeksiyonları ve hemşire yönetimli kateter çıkarma protokolleri. Cumhuriyet Üniv. Sağ. Bil. Enst. Derg., 2018;3:27-32.

Ak O, Batirel A, Ozer S, Çolakoğlu S. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: a prospecive cohort study. Med Sci Monit., 2011;17: PH29-34.

Appelgren P, Hellstrom I, Weitzberg E, Soderlund V, Bindslev L, Ransjo U. Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long term prospective analysis. Acta Anaesthesiol Scand., 2001;45:710-719.

Aygün G. Damar içi kateter enfeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolü. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri-Hastane Enfeksiyonları Korunma ve Kontrol Sempozyumu Dizisi 2008;60:79-88.

Bakır M. Nozokomiyal Üriner Sistem İnfeksiyonları. Doğanay M, Ünal, S. (editörler). Hastane İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003; ss:531-550.

Biberoğlu K. Yoğun bakım enfeksiyonları: Risk faktörleri, epidemiyoloji ve korunma. Flora Dergisi, 1997;2:79-84.

Cairns S, Reilly, J., Booth, M. Prevalence of healthcare-associated infection in scottish intensive care units. J Hosp Infect., 2010;76:308-310.

Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. 1999;43:1379-1382.

Colau A, Lucet JC, Rufat P, Botto H, Benoit G, Jardin A. Incidence and risk factors of bacteriuria after transurethral resection of the prostate. European Urology, 2001;39:272-276.

Coopersmith CM, Rebmann TL, Zack JE, Ward MR, Corcoran RM, Schallom ME ve ark. Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit. Crit Care Med., 2002;30:59-64.

Çağlayan Ç. Üriner sistem enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Turkiye Klinikleri J Urology-Special Topics, 2010;3:1-7.

Çakar V. Damar içi kateterler ve periferik venöz kateterlerde enfeksiyon kontrol uygulamaları. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi 2008;5:24-33.

Çelik S, Aksoy G. Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon kontrolü. Yoğun Bakım Hemşireleri Dergisi, 2001;5:16-23.

Çelik Z, Anıl C. İntravenöz uygulama komplikasyonları. Güncel Gastroenteroloji, 2004;8:1-6.

Dağlı Ö. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Nozokomiyal Enfeksiyonların İrdelenmesi ve Enfeksiyon Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006, Gaziantep.

Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, Gouby A, Mahamat A, Daurès JP, Sotto A. Risk factors for multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa nosocomial infection. 2004;57:209-216.

Demirağ K. Yoğun Bakım Hastasında Korunma ve Kontrol. Köksal İ, Çakar N, Arman D. (Editörler). Yoğun Bakım İnfeksiyonları Kitabı, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2005, ss:161-180.

Erden S, Kahraman BB, Bulut H. Yoğun bakım ünitelerinde çalışan doktor ve hemşirelerin izolasyon önlemlerine uyumlarının değerlendirilmesi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2015;4:388-398.

Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, Harrison's Principles of Internal Medicine. Section 3, Clinical Syndromes: Health Care-Associated Infections,17th Ed: Mc Graw-Hill Companies, Inc., 2008, pp:835-842.

Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Dis Mon., 2003;49:53-70.

Gencer S. Hastane enfeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolün olmazsa olmazı: el yıkama. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri-Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol Sempozyum Dizisi, 2008;60:71-78.

Göktepe N. İntravenöz tedavi. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi, 2004;1:20-27.

Gümüş B, Üçer O. Hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonları. Sağlıkta Birikim, 2005;1:39-43.

Güven M. Hastane infeksiyon kontrolünde önlem paketi yaklaşımı: Kateter ilişkili üriner infeksiyonda. Hastane İnfeksiyonları Dergisi, 2010;14:52-55.

Helber-Cassady B. The impact of an evidence-based practice protocol on catheter-associated urinary tract infections and urinary catheter days. The Ohio State University, 2015. https://kb.osu.edu/dspace/handle/1811/68662.

Henderson HK, Fischeman N. Prevention and Control of Hospital-Acquired Infections. In: Goldman L, Ausiello D (Editors). Cecil Medicine. 23rd ed. 2008; Philadelphia: Saunders Elsevier. pp:2124-2132.

http://www.hta.gov.tr/pdf/HE_TASLAK%20RAPOR_V_01.pdf, Erişim tarihi: 06.08.2019.

Institute for Healthcare Improvement. How-to guide: prevent catheter-associated urinary tract infections. http://docplayer.net/10285056-How-to-guide-prevent-catheter-associated-urinary-tract-infections.html, 2011.

İlgün S, Ovayolu N. Yoğun bakım ünitelerinde görülen hastane enfeksiyonları ve alınması gereken önlemler. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi, 2005; 9:14-19.

İnan D, Saba R, Keskin S, Öngüt G, Ögünç D, Günseren F, Mamıkoğlu L. Akdeniz üniversitesi yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonları sürveyansı: alet kullanım ve alet ilişkili infeksiyon oranları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi, 2004;8:50-56.

Kanouff AJ, DeHaven KD, Kaplan PD. Prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. Crit Care Nurs Q., 2008;31:302-308.

Kara A. Üretral Katetere Bağlı Gelişen Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Kateter Bakımının Önemi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012, Afyonkarahisar.

Karabacak Ü. Enfeksiyonu Önleme ve Kontrol. Aştı Atabek T, Karadağ A. (editörler). Hemşirelik Esasları- Hemşirelik Bilimi ve Sanatı. Akademi Basın ve Yayıncılık, İstanbul, 2012, ss: 414-443.

Karagözoğlu Ş. İntravenöz sıvı tedavisi komplikasyonu olarak gelişen trombofilebitte hemşirelik bakımı ve sıcak-soğuk uygulamanın yeri. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi, 2001;5:18-25.

Karslıgil T, Balcı İ. Nozokomiyal acinetobacter izolatlarında antibiyotik direnci. İnfeksiyon Derg., 2000;14:511-514.

Kapucu S, Özden G. Ventilatör ilişkili pnömoni ve hemşirelik bakımı. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 2014;99-110.

Kaya S. Yoğun Bakım Ünitesinde İnfeksiyon Sürveyansı. Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006, Kahramanmaraş.

Kollef MH. Ventilator associated pneumonia: a multivariate analysis. JAMA, 1993;270:1965-1970.

Köşgeroğlu N, Çelik N. Hastane enfeksiyonları içinde üriner sistem infeksiyonlarının yeri. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2004;7:10.

Leblebicioğlu H. Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci., 2007;3:26-33.

Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk of infection with urinary catheters. Emerg Infect Dis., 2001;7:1-6.

Nathens AB, Dellinger EP. Surgical site infections. Current Treatment Options in Infectious Diseases, 2000;2:347-358.

O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, ve ark. 2011 Guidelines for the prevention of intravascular catheter-relatedinfections; 2011, http://www.cdc.gov/hicpac/BSI/BSI-guidelines-2011.html.

Orucu M, Geyik MF. Yoğun bakım ünitesinde sık görülen enfeksiyonlar. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, 2008;1:40-43.

Özçetin M, Saz EU, Karapınar B, Özen S, Aydemir Ş, Vardar F. Hastane enfeksiyonları; sıklığı ve risk faktörleri. Çocuk Enf Derg., 2009;3:49-53.

Özkaya E. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde 2015-2017 Yılları Arasında Gelişen Nozokomiyal Enfeksiyonların Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2018, Diyarbakır.

Parlar S, Ovayolu N, Bozkurt A. Yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin el hijyeni, eldiven giyme ve antiseptik kullanımı konusundaki bilgi, tutum ve uygulamaları. Hemşirelik Forumu, 2003;6:60-68.

Paşalıoğlu KB. Periferik İntravenöz Kateter Uygulamalarında Kateter Kalış Süresinin Flebit Gelişimine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012, İstanbul.

Platt R, Goldman RA, Hopkıns CC. Epidemiology of nosocomial infections. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. (Editors). Infectious Diseases. Philadelphia: WB Sounders Company, 1992, pp: 96-106.

Polat HT, Akpınar RB. İki farklı materyalle tespit edilen periferik venöz kateterlerin mikrobiyolojik kolonizasyon açısından karşılaştırılması. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2014:3:749-760.

Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in argentina. Am J Infect Control, 2005;33:392-397.

Rosenthal VD, Maki DG, Graves N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. Am J Infect Control., 2008:36:1-12.

Soysal D, Yusufoğlu MC, Karakuş V, Türkkan E, Küçükşahin O, Tatar E, Özatlı T, Uyanık Ö, Şener G, Uzun S. Yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonlarına kapsamlı bir bakış. Türkiye Klinikleri J Med Sci., 2010;30:1143-1153.

Şimşek AK. Periferik İntravenöz Kateterlerin Kalış Süresi İle Tromboflebit Arasındaki İlişki. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012, İstanbul.

Temiz E. Yoğun Bakım Hastalarında Nozokomiyal İdrar Yolu İnfeksiyonlarının Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010, Zonguldak.

Tissot E, Limat S, Cornette C, Capallier G. Risk factors for catheter associated bacteriuria in a medical intensive care unit. European Journal of Clinical Microbiology Infectious Disease, 2001;20:260-262.

Tsuchida T, Makimoto K, Ohsako S, Fujino M, Kaneda M, Miyazaki T, Fujiwara F, Sugimoto T. Relationship between catheter care and catheter-associated urinary tract infection at Japanese general hospitals: a prospective observational study. Int J Nurs Stud., 2008;45:352-361.

Uzun Ş. İntravenöz Sıvı Tedavisi. Aştı TA, Karadağ A. (Editörler). Hemşirelik Esasları-Hemşirelik Bilimi ve Sanatı, Akademi Basın ve Yayıncılık, İstanbul, 2012, ss: 812-846.

Uzunköy A. Cerrahi alan enfeksiyonları: risk faktörleri ve önleme yöntemleri. Ulus Travma Derg., 2005;269-281.

Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive care unit. Lancet, 2003;361:68-77.

Weber DJ, Sickbert-Bennett EE, Brown V, Rutala WA. Comparison of hospitalwide surveillance and targeted intensive care unit surveillance of healthcare associated infections. Infection Control Hospital Epidemiology, 2007;28:1361-1366.

Yalçın AN. Yoğun Bakım Ünitesinde Antibiyotik Kullanımı ve Direnç. Yalçın AN, Erbay RH. (Editörler). Yoğun Bakım Ünitesinde İnfeksiyonlar. Nobel Tıp Kitapevi, 2009.

Yenilmez E. Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen Sağlık Hizmeti İle İlişkili Enfeksiyonların Maliyet Analizi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, 2012, İstanbul.

Yıldırım İ. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne Bir Yılda Yatan Hastalarda Hastane Enfeksiyonu Sıklığı ve Hastane Enfeksiyonu Gelişmesiyle İlişkili Faktörler. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2007, Ankara.

Yüceer S, Demir SD. Yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi ve hemşirelik uygulamaları. Dicle Tıp Dergisi, 2009;36:226-233.

BESLENMENİN HAFIZA VE ÖĞRENME ÜZERİNE ETKİSİ

Elif Adanur UZUNLAR

BESLENMENİN HAFIZA VE ÖĞRENME ÜZERİNE ETKİSİ

Elif Adanur UZUNLAR

GİRİŞ

Öğrenme ve hatırlamanın insan başarısı ve sosyal hayatındaki yeri düşünüldüğünde hafızanın ne derecede önemli olduğu anlaşılmaktadır. Özellikle yaşla birlikte oluşan hafıza bozuklukları, demans ve Alzeimer gibi hastalıklar da günümüzde oldukça önem kazanmaktadır. Sosyal, psikolojik, yaşam tarzı ve kalıtsal faktörlerin yanı sıra özellikle beslenme alışkanlıkları hafıza mekanizması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bugün yediğimiz besinlerin insanın hafıza, zeka ve konsantrasyon gücü üzerinde oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Özellikle beyinde önemli roller üstlenen aminoasitler, B vitaminleri, yağ asitleri ve antioksidanların sinir iletiminde etkili olarak hafızayı ve öğrenmeyi kolaylaştırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

1. Hafıza ve Öğrenme

Bilginin depolanmasını ve gerektiği zaman kullanılmasını sağlayan hafıza; duyuşsal hafıza, kısa süreli hafıza ve uzun süreli hafızadan oluşan bir bilgi işlem mekanizmasıdır. Duyuşsal hafıza duyu organlarıyla alınan bilgiyi birkaç saniye saklayabilir. Kısa süreli hafızanın bilgiyi saklaması 15 saniye kadar olduğu bilinmektedir. İlgili olduğumuz konular ise hatırlanmak üzere uzun süreli hafızaya depolanır (Engin, Calapoğlu ve Gürbüzoğlu, 2008). Bilişsel gelişim tanımı içerisinde bulunan hafıza; öğrenme, algı, dikkat gibi terimlerle yakından ilişkilidir. Bilişsel gelişimin ise özellikle okul öncesi dönemde büyük ölçüde tamamlandığı bilinmektedir(Kol, 2011).

2. Hafiza ve Öğrenme ile Beslenmenin İlişkisi

Hafızayı etkileyen beslenme alışkanlıklarıyla ilgili çok fazla araştırma yapılmaktadır. Bugün beslenmenin hafıza ve öğrenme üzerinde oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Bu bölümde; literatür taramalarıyla birlikte hafıza ve öğrenme üzerinde özellikle etkisi olduğu kanıtlanan B vitaminleri, antioksidanlar, yağ asitleri ve diğer önemli besin öğeleri üzerine yoğunlaşılmıştır.

2.1. Antioksidanlar

Diyete antioksidan bileşiklerinin ilavesinin hücre membranındaki serbest radikalleri temizlediği ve doymamış yağ asitlerini lipit peroksidasyonundan koruduğu bilinmektedir (Atkinson, Epand, & Epand, 2008; Maritim, Sanders & Watkins, 2003). Artan lipit peroksidasyonu oksidatif strese yol açmaktadır. Oksidanlar yönünde oksidan/antiaksidan arasındaki denge değişikliği "oksidatif stres" olarak adlandırılır. Oksidatif stres; nörolojik bozukluklar gibi birçok patolojik duruma katkıda bulunur (Jenner, 2003).

in vitro çalışmalar E vitamini, C vitamini ve güçlü antioksidan özelliklere sahip, su organizmalarında bulunan bir karotenoid olan astaksantinin (Ghlissi ve diğerleri, 2014) lipit peroksidasyonunu engellemenin yanı sıra serbest radikal üretimini de önlediğini göstermiştir (Yoshihara, Fujiwara & Suzuki, 2010). Diyetteki antioksidanlar; nörodejenerasyona eşlik eden eraksiyonları inhibe ederek bilişsel bozuklukları önleyebilmektedir. Biyolojik araştırmalar; antioksidan tedavinin bilişsel gerileme üzerinde başarılı olabileceğini göstermektedir.

E vitamini yağda çözünebilen güçlü bir antioksidandır. Yapılan çalışmalar E vitamininin beynin lipit peroksidasyon seviyesini azalttığını ve nöronal hasara karşı koruyucu olduğunu göstermiştir (Milgram ve diğerleri, 2005; Bist & Bhatt, 2009; Thomé ve diğerleri, 2011). Yaşları 30-64 olan 1274 yetişkin (541 erkek, 733 kadın) üzerinde yapılan bir çalışmada hafıza üzerine antioksidanların etkisi araştırılmıştır. Katılımcıların 24 saatlik hatırlatma yöntemiyle besin tüketimleri belirlenerek karotenoid, A, C ve E vitamini alımları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak özellikle gençler arasında yüksek miktarda E vitamini alımının (~ 2.02 mg/1000 kcal) sözel hafıza üzerine daha yüksek bir skora sahip olduğu görülmüştür (Beydoun ve diğerleri, 2015). Ratlar kullanılarak yapılan bir çalışmada; 56 rat önce öğrenme ve hafıza bozukluğuna yol açtığı bilinen kronik kurşuna maruz bırakılmıştır. Çalışmada; ratlara verilen E vitamininin bozulmuş öğrenme ve hafıza işlevlerini iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak yapılan araştırma; E vitamini gibi antioksidanların kurşuna maruz ratlardaki öğrenme ve hafıza bozukluklarını inhibe ettiğini göstermiştir (Khodamoradi, Komaki, Salehi, Shahidi & Sarihi, 2015).

C vitamininin hafıza bozukluğuna etkisini araştıran bir çalışmada; öncelikle ratlar 6 haftalık bir süre için 8 saat/gün özel bir cihaza yerleştirilerek kronik uykusuzluk oluşturulmuş ve hafıza bozukluğu elde edilmiştir. Daha sonra ratlara 150 ve 500 mg/kg/gün dozlarında C vitamini uygulanmıştır. Tedaviden 6 hafta sonra bellek performansı test edilmiş ve oluşturulan hafıza bozukluğunun C vitamini takviyesiyle düzeldiği görülmüştür. Bunun hipokampusun düzelen antioksidan savunma mekanizmasıyla başarıldığı

düşünülmektedir (Mhaidat, Alzoubi, Khabour, Tashtoush, Banihani & Abdul-razzak, 2015).

Diyete ek yapılan E ve C vitamini genç farelerin bilişsel fonksiyonlarında anlamlı bir değişiklik yapmazken, yaşlı farelerin bilişsel fonksiyonlarında anlamlı düzelmelerin oluşmasını sağlamıştır (Arzi, Hemmati & Razian, 2004). Monteiro ve arkadaşları (2005), E ve C vitamini ile ön tedavinin ovariektomi kaynaklı hafıza kayıplarını Morris su labirent testinde (MWM) önlediğini rapor etmiştir. Hasanein ve Shahidi (2010), E ve C vitamininin birlikte tedavisinin diyabetik ratlar ve kontrol grubunun hafızasında gelişmeye yardımcı olduğunu pasif kaçınma testinde (PAL) göstermiştir. Ayrıca immatür ratlarda bilişsel performansın astaksantin tedavisiyle arttırıldığı gösterilmiştir. Dahası astaksantin normal yaşlanan ratlarda hafızayı geliştirmiştir. Hem olgunlaşmamış (4 aylık) hem de yaşlı ratlarda (18 aylık) astaksantin tedavisi Morris su labirent testinde (MWM) değerlendirilen hafızada ilerlemeler göstermiştir (Katagiri, Satoh, Tsuji & Shirasawa, 2011). Wistar ratlar üzerinde yapılan bir araştırmada yüksek yağlı diyetle ratlarda oluşturulan hafıza kayıplarının antioksidan özellik gösteren E vitamini, C vitamini ve astaksantinin birlikte verilmesiyle pasif kaçınma testindeki (PAL) eksiklikleri düzelttiği rapor edilmiştir (Komaki, Karimi, Salehi, Sarihi, Shahidi & Zarei, 2015).

2.2. B vitaminleri

B vitaminleri homosistein metabolizmasında önemli rollere sahiptir. Özellikle B_6, B_{12} ve folat vitaminlerinin homosistein metabolizmasında önemli işlevlere sahip olduğu bilinmektedir. Hiperhomosisteinemi olarak da bahsedilen artmış plazma homosistein düzeyinin Alzheimer hastalığı ve Demans riskini arttırmasının yanı sıra bilişsel bozukluklar ve nörodejeneratif bozukluklarla anlamlı ilişkisi vardır (Zhuo, Wang & Praticò, 2011). Hindistan'da yapılan bir çalışmada; iki alt bölgeden farklı yaş gruplarında 639 katılımcının plazma homosistein, B_{12} vitamini ve folat düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca hafıza testleriyle beraber bilişsel fonksiyonlarına bakılmıştır. Sonuçlar homosistein düzeyiyle folik asit, B_{12} vitamini ve bilişsel performans arasında negatif ilişki olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak Hindistan'da insanlarda yüksek plazma homosistein düzeyinin folik asit ve B_{12} vitamini takviyesiyle azaltılabildiği ve bu durumun hafıza bozukluğu üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (Agrawal ve diğerleri, 2015).

Serum B vitamini düzeyi ve bilişsel fonksiyon bu vitaminlerin diyetle alımından etkilenebilmektedir. Güney Kore'de yaşlılar arasında yapılan bir çalışmada; B vitamini alımı ve bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki incelenmiştir. Hafif bilişsel bozukluğu olan 100 katılımcı, 100 Alzheimer hastası ve 121 normal katılımcının 24 saatlik hatırlatma yöntemi ile kul-

landıkları suplemanlar dahil besin tüketim kayıtları alınmıştır. Folat ve B_{12} plazma düzeyleri B vitamini alımıyla pozitif ilişkili ve plazma homosistein düzeyi toplam B_2 vitamini, B_6 vitamini, B_{12} vitamini ve folat alımıyla negatif ilişkili bulunmuştur. Alzheimer hastası olan grupta B_2 ve B_6 alımı ile Word Fluency, Word List Memory ve Constructional Recall testleri arasında pozitif ilişki görülürken B_{12} ve folat alımı ile Constructional Recall testinde pozitif ilişki belirlenmiştir. Hafif bilişsel bozukluğu olan grupta B_2 ve B_6 vitamini alımı ile Boston Naming testi ve folat alımı ile Word List Memory testi arasında pozitif ilişkiler tespit edilmiştir (Kim, Kim, Jang, Kim & Chang, 2014).

B grubu vitaminlerinden tiamin (B_1) üzerine yapılan çalışmalar ciddi tiamin eksikliğinin mekansal hafızayı olumsuz etkilediğini göstermiştir. İleri derecede tiamin eksikliğinin mekansal bilişsel etkiler ve talamik serotonerjik parametreler üzerine etkisini araştıran bir çalışmada; hayvanlara ciddi tiamin eksikliği tedavisi uygulanmış ve ilk nörolojik bulgulardan sonra tedavi kesilmiştir. Sonuçta tiamin eksikliğinde mekansal hafızanın bozulduğu ve tiamin tedavisiyle düzeldiği belirtilmiştir. Elde edilen veriler önceki çalışmalarla tutarlı olacak şekilde tiamin vitamininin talamik serotonin metaboliti 5-hidroxyindolacetic asit (5-HIAA) düzeyini arttırdığını göstermiştir (Vigil, Oliveira-Silva, Ferreira, Pereira & Ribeiro, 2010).

2.3. D vitamini

Beyinde bulunan sinir hücreleri D vitaminine duyarlı özel proteinlere sahiptir ve bu sinir hücreleri D vitamini düzeyinden etkilenmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda bilişsel fonksiyonlarla vitamin D (25-OH D3) düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Vitamin D düzeyleri azaldıkça düşünme, hafıza ve öğrenme kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir. Beynin gelişmesi için gerekli D vitaminin anne karnında ve yaşamın ilk aylarında alındığını ve D vitamin eksikliklerinin bebeğin ileri yaşlardaki mental gelişimini etkilediği bilinmektedir. Yaşa bağlı bilişsel fonksiyon bozuklukları üzerine D vitamininin etkisini öğrenmek amacıyla yapılan bir çalışmada; 344 adet, 5-6 aylık orta yaşlı ratlara düşük (100 IU), orta (1000 IU) ve yüksek dozda (10.000 IU) D3 vitamini içeren diyet verilmiştir. Hipokampuse bağlı öğrenme ve hafıza Morris su labirent testinde incelendiğinde, yüksek doz D3 vitamini alan grubun diğer gruplara göre hafıza testlerinde daha üstün geldiği gösterilmiştir (Latimer ve diğerleri, 2014).

2.4. Demir

Nörodavranışsal problemlerle demir mineralinin hem eksikliğinin hem de fazla alımının ilişkili olduğu gösterilmiştir. Demirin öğrenme ve hafıza üzerine esansiyel olduğu bilinmektedir. Fazla demir alımının yaşa bağlı nörodavranışsal bozukluklara etkisi tam olarak açıklanamamakla birlikte

gençlerde hafıza fonksiyonu üzerine etkisine bakmak amacıyla yapılan bir çalışmada; sütten kesilmiş ratlara aşırı demir içeren diyet (10.000 mg/kg) ya da yeterli demir içeren diyet 1 ay boyunca verilmiştir. Aşırı demir içeren diyetle beslenen farelerin beyinde hafıza üzerine etkisi olan glutamat reseptörlerinin ve nikotinik asetil kolin reseptörlerinin arttığı bildirilmiştir (Han & Kim, 2015).

2.5. Yağlar

Omega-3 yağ asitlerinden olan DHA beyinde bulunan önemli bileşenlerden biridir. Beyin hücrelerinde DHA düzeyinin düşmesi ile hafıza kaybı oluştuğu bilinmektedir (Kaya, Duyar & Erdem, 2004). Epidemiyolojik araştırmalar; doğurganlık çağındaki kadınların n-6 yağ asidine nispeten düşük n-3 yağ asidiyle ile birlikte yağ tüketiminde bir artış rapor etmiştir. Ancak bu maternal beslenme alışkanlığının çocukların bilişsel fonksiyonlarına etkisi bilinmemektedir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada; gebelik ve laktasyon boyunca n-6/n-3 PUFA oranı dengesiz yüksek yağlı diyet ve n-6/n-3 PUFA oranı dengeli bir diyetle beslenenler olarak iki gruba ayrılmış ve PUFA oranlarının yavru ratların hafızaları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Perinatal dönem ve sonrasında dengesiz PUFA oranlı yüksek yağlı diyetle beslenen ve bunu devam ettiren ratlarda mekansal bellek işlevinin bozulduğu görülmüştür. Sonuç olarak araştırma; perinatal dengesiz n-6/n-3 PUFA oranlı yüksek yağlı diyete maruz kalan yavruların, hipokampal fonksiyon üzerine kötü etkilere duyarlı hale geldiklerini öne sürmüştür (Lépinay ve diğerleri, 2015).

Son yıllarda obezite gelişmiş ülkelerde yaygın bir hastalık haline gelmiştir. Aşırı yağlı diyet bu durumun asıl nedenini oluşturmaktadır. Bilişsel fonksiyonlar dengesiz diyet tüketimiyle bozulmaktadır (Cioffi ve diğerleri, 2010). Obezite; kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar için bir risk faktörü olmasının yanı sıra bilişsel fonksiyonların azalmasına da neden olmuştur (Khan, Raine, Donovan, & Hillman, 2014; Niedowicz ve diğerleri, 2014; Dahl Aslan, Starr, Pattie & Deary, 2014). Son araştırmalar bilişsel yetenek üzerine diyetin zararlı olabileceğini göstermiştir. İnsanlarda doymuş yağdan yüksek bir diyetin Alzheimer hastalığı ve demansın ilerleyişi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Vandal ve diğerleri, 2014). Ayrıca doymuş yağ oranı oranı yüksek, enerjiden zengin bir diyetin ratlarda öğrenme ve hafıza performansını azalttığı belirtilmiştir (Sharma & Taliyan, 2014; Sharma, Taliyan & Ramagiri, 2015). Buna ilaveten ratlarda yüksek yağlı diyetin merkezi sinir sistemindeki önemli enzimlerin aktivitesinde değişikliğe neden olduğu, lipit peroksidasyonunu ve bilişsel azalmayı uyardığı gösterilmiştir (Park ve diğerleri, 2010; Santos ve diğerleri, 2000). Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda; kolesterolden zen-

gin diyet verilmesinin hafıza kayıplarını uyardığı rapor edilmiştir (Parle & Singh, 2007; Pathan, Gaikwad, Viswanad & Ramarao, 2008).

2.6. Amino asitler

Vücut proteinlerini oluşturan aminoasitler beyin gelişimi ve işleyişinde önemli roller üstlenmektedir. Aminoasitler beyin hücrelerinin gelişmesi ve işleyişi için elzem olan DNA, protein, enzim ve sinir hücreleri arası iletişimi sağlayan asetil kolin, glutamat, dopamin, serotonin, norepinefrin gibi nörotransmitterlerin ön maddeleridir (Wetherilt, 2006).

Yüksek proteinli diyet verilmesinin prematüre ratlardaki mekansal öğrenme ve hafızayı iyileştirdiği gösterilmiştir. Araştırmada preterm ratlara 6 ya da 8 hafta boyunca normal (%18) ya da yüksek protein (%30) içeren diyet verilmiştir. Mekansal hafızanın prematüre ratlarda 8 hafta sonunda yüksek protein içeren diyetle düzeldiği gösterilmiştir (Su ve diğerleri, 2015).

2.7. Karbonhidratlar

Bazı yüksek karbonhidratlı diyetlerin bilişsel bozukluklara yol açtığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Papanikolaou, Palmer, Binns, Jenkins & Greenwood, 2006; Greenwood, Kaplan, Hebblethwaite & Jenkins, 2003). Özellikle son yapılan çalışmalar fruktoz tüketiminin ağırlık ve yağ depolarındaki artışa neden olmasının yanı sıra bilişsel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu üzerinde durmaktadır. Yapılan bir çalışmada yüksek karbonhidrat alımı ile sözel hafıza performansı düşüklüğü arasındaki ilişki gösterilmiştir (Gardener ve diğerleri, 2017). Başka bir çalışmada ratlara izokalorik glukoz diyeti ya da fruktoz diyeti 77 gün boyunca enerjilerinin %18'ini sağlayacak bir şekilde verilmiş ve fruktoz diyeti alan grupta ağırlık artışı olduğu görülmesine rağmen iki grup arasında bilişsel fonksiyonlarda anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Rendeiro ve diğerleri, 2015).

2.8. Kafein

Kafeinin hafıza üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada; orta yaşlı (18 aylık) erkek ratlara 4 hafta süreyle haftada 5 gün 30 mg/kg kafein verilmiştir. Ayrıca ratlar 4 hafta boyunca günde 20 dk yüzme eğitimine tabi tutulmuştur. Dört hafta sonunda yapılan nesne tanıma ve nesne konum testlerinde kafeinin; egzersizle arttırılmış uzun süreli ve mekansal bellek üzerinde baskılayıcı etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu etkinin hipokampal Akt ve p-CREB sinyalizasyonunda azalmayla ilgili olabileceği düşünülmektedir (Cechella ve diğerleri, 2014).

3. Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivitenin hafıza ve öğrenme üzerine olumlu etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Diyabetik ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada; egzersiz yapan diyabetli ratların yapmayanlara göre nesne tanıma hafıza testlerinde daha başarılı olduğu ve ratların kısa süreli hafızalarının egzersizle arttığı belirtilmiştir (de Senna ve diğerleri, 2015). Zenginleştirilmiş diyetle birlikte fiziksel aktivite yapmanın kısa süreli ve uzun süreli hafıza üzerine olumlu etkisi çalışmalarda belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada 12 aylık wistar erkek ratlara 4 hafta boyunca insan sağlığı için önemli bir mineral olan selenyumla zenginleştirilmiş diyet verilmiş ve günde 20 dk yüzme aktivitesi yaptırılmış ve 4 hafta sonunda nesne tanıma testleri uygulanmıştır. Yapılan testler sonucunda ratlarda kısa süreli - uzun süreli hafızanın ve mekansal öğrenme yeteneğinin arttığı bulunmuştur (Cechella, Leite, Gai & Zeni, 2014).

SONUÇ

Son yıllarda özellikle yaşla birlikte bilişsel fonksiyonlardaki ve dolayısıyla da hafıza performansı üzerindeki azalmanın en önemli nedeninin oksidatif stresin artması ve antioksidan düzeyinin düşmesi olduğu düşünülmektedir. Özellikle yaşlı bireylerin diyetle veya farmakolojik olarak yeterli miktarda antioksidan tüketmeleri bilişsel fonksiyonlardaki bozuklukları önleyebilmektedir. Özellikle antioksidan açıdan zengin ve vitamin-mineral kaynağı olan taze sebze–meyve tüketimine özen gösterilmelidir. Ayrıca son dönemlerde, yaşlılarda kan homosistein seviyesinin artmasıyla nörolojik işlevlerde kayıplar konusu üzerine araştırmalara ağırlık verilmektedir. B vitaminlerinin homosistein metabolizmasındaki rolü düşünüldüğünde diyetle yeterli alımının hafıza üzerindeki önemi anlaşılmaktadır. Beyin gelişimi için hayati önem taşıyan yağ asitlerinin özellikle de omega-3 yağ asitinin yeterli düzeyde alınması hafıza üzerine olumlu etki gösterecektir. Beyinde önemli görevleri olan nörotransmitterlerin yapısında bulunan proteinlerin yapıtaşı aminoasitlerin diyette yeterli düzeyde olması önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

Agrawal, A., Ilango, K., Singh, P. K., Karmakar, D., Singh, G. P. I., Kumari, R., & Dubey, G. P. (2015). Age dependent levels of plasma homocysteine and cognitive performance. Behavioural brain research, 283, 139-144.

Arzi, A., Hemmati, A. A., & Razian, A. (2004). Effect of vitamins C and E on cognitive function in mouse. *Pharmacological Research*, 49(3), 249-252.

Atkinson, J., Epand, R. F., & Epand, R. M. (2008). Tocopherols and tocotrienols in membranes: a critical review. *Free radical biology and medicine*, 44(5), 739-764.

Beydoun, M. A., Kuczmarski, M. F., Kitner-Triolo, M. H., Beydoun, H. A., Kaufman, J. S., Mason, M. A., ... & Zonderman, A. B. (2015). Dietary antioxidant intake and its association with cognitive function in an ethnically diverse sample of US adults. *Psychosomatic Medicine*, 77(1), 68.

Bist, R., & Bhatt, D. K. (2009). The evaluation of effect of alpha-lipoic acid and vitamin E on the lipid peroxidation, gamma-amino butyric acid and serotonin level in the brain of mice (Mus musculus) acutely intoxicated with lindane. *Journal of The Neurological Sciences*, 276(1-2), 99-102.

Cechella, J. L., Leite, M. R., da Rocha, J. T., Dobrachinski, F., Gai, B. M., Soares, F. A., ... & Zeni, G. (2014). Caffeine suppresses exercise-enhanced long-term and location memory in middle-aged rats: Involvement of hippocampal Akt and CREB signaling. *Chemico-Biological İnteractions*, 223, 95-101.

Cechella, J. L., Leite, M. R., Gai, R. M., & Zeni, G. (2014). The impact of a diphenyl diselenide-supplemented diet and aerobic exercise on memory of middle-aged rats. *Physiology & Behavior,* 135, 125-129.

Cioffi, F., Zambad, S. P., Chhipa, L., Senese, R., Busiello, R. A., Tuli, D., ... & Chauthaiwale, V. (2010). TRC150094, a novel functional analog of iodothyronines, reduces adiposity by increasing energy expenditure and fatty acid oxidation in rats receiving a high-fat diet. *The FASEB Journal*, 24(9), 3451-3461.

Dahl Aslan, A. K., Starr, J. M., Pattie, A., & Deary, I. (2014). Cognitive consequences of overweight and obesity in the ninth decade of life?. *Age and Ageing*, 44(1), 59-65.

de Senna, P. N., Xavier, L. L., Bagatini, P. B., Saur, L., Galland, F., Zanotto, C., ... & Achaval, M. (2015). Physical training improves non-spatial memory, locomotor skills and the blood brain barrier in diabetic rats. *Brain Research*, 1618, 75-82.

Engin, A. O., Calapoğlu, M., & Gürbüzoğlu, S. (2008). Uzun süreli bellek ve öğrenme. *Kafkas Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitü Dergisi*, 1(2), 251-262.

Gardener, S. L., Rainey-Smith, S. R., Sohrabi, H. R., Weinborn, M., Verdile, G., Fernando, W. M. A. D., ... & Masters, C. L. (2017). Increased carbo-

hydrate intake is associated with poorer performance in verbal memory and attention in an APOE genotype-dependent manner. Journal of Alzheimer's Disease, 58(1), 193-201.Greenwood, C. E., Kaplan, R. J., Hebblethwaite, S., & Jenkins, D. J. (2003). Carbohydrate-induced memory impairment in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(7), 1961-1966.

Han, M., & Kim, J. (2015). Effect of dietary iron loading on recognition memory in growing rats. *Plos One*, 10(3), e0120609.

Hasanein, P., & Shahidi, S. (2010). Effects of combined treatment with vitamins C and E on passive avoidance learning and memory in diabetic rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93(4), 472-478.

Jenner, P. (2003). Oxidative stress in Parkinson's disease. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child *Neurology Society*, 53(S3), S26-S38.

Katagiri, M., Satoh, A., Tsuji, S., & Shirasawa, T. (2011). Effects of astaxanthin-rich Haematococcus pluvialis extract on cognitive function: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 1203270150-1203270150.

Kaya, Y., Duyar, H. A., & Erdem, M. E. (2004). Balık Yağ Asitlerinin İnsan Sağlığı İçin Önemi. *Su Ürünleri Dergisi*, 21(3).

Khan, N. A., Raine, L. B., Donovan, S. M., & Hillman, C. H. (2014). IV. The cognitive implications of obesity and nutrition in childhood. *Monographs of the Society for Research in Child Development,* 79(4), 51-71.

Khodamoradi, N., Komaki, A., Salehi, I., Shahidi, S., & Sarihi, A. (2015). Effect of vitamin E on lead exposure-induced learning and memory impairment in rats. *Physiology & Behavior*, 144, 90-94.

Kim, H., Kim, G., Jang, W., Kim, S. Y., & Chang, N. (2014). Association between intake of B vitamins and cognitive function in elderly Koreans with cognitive impairment. *Nutrition Journal*, 13(1), 118.

Kol, S. (2011). Erken çocuklukta bilişsel gelişim ve dil gelişimi. *Sakarya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 21(21).

Komaki, A., Karimi, S. A., Salehi, I., Sarihi, A., Shahidi, S., & Zarei, M. (2015). The treatment combination of vitamins E and C and astaxanthin prevents high-fat diet induced memory deficits in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 131, 98-103.

Latimer, C. S., Brewer, L. D., Searcy, J. L., Chen, K. C., Popović, J., Kraner, S. D., ... & Porter, N. M. (2014). Vitamin D prevents cognitive decline and enhances hippocampal synaptic function in aging rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(41), E4359-E4366.

Lépinay, A. L., Larrieu, T., Joffre, C., Acar, N., Gárate, I., Castanon, N., ... & Parnet, P. (2015). Perinatal high-fat diet increases hippocampal vulnerability

to the adverse effects of subsequent high-fat feeding. *Psychoneuroendocrinology*, 53, 82-93.

Maritim, A. C., Sanders, R. A., & Watkins, J. B. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 17(1), 24-38.

Mhaidat, N. M., Alzoubi, K. H., Khabour, O. F., Tashtoush, N. H., Banihani, S. A., & Abdul-razzak, K. K. (2015). Exploring the effect of vitamin C on sleep deprivation induced memory impairment. *Brain Research Bulletin*, 113, 41-47.

Milgram, N. W., Head, E., Zicker, S. C., Ikeda-Douglas, C. J., Murphey, H., Muggenburg, B., ... & Cotman, C. W. (2005). Learning ability in aged beagle dogs is preserved by behavioral enrichment and dietary fortification: a two-year longitudinal study. *Neurobiology of Aging*, 26(1), 77-90.

Monteiro, S. C., Matté, C., Bavaresco, C. S., Netto, C. A., & Wyse, A. T. (2005). Vitamins E and C pretreatment prevents ovariectomy-induced memory deficits in water maze. *Neurobiology of Learning and Memory*, 84(3), 192-199.

Niedowicz, D. M., Reeves, V. L., Platt, T. L., Kohler, K., Beckett, T. L., Powell, D. K., ... & Latimer, C. S. (2014). Obesity and diabetes cause cognitive dysfunction in the absence of accelerated β-amyloid deposition in a novel murine model of mixed or vascular dementia. *Acta neuropathologica communications*, 2(1), 64.

Papanikolaou, Y., Palmer, H., Binns, M. A., Jenkins, D. J. A., & Greenwood, C. E. (2006). Better cognitive performance following a low-glycaemic-index compared with a high-glycaemic-index carbohydrate meal in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 49(5), 855-862.

Park, H. R., Park, M., Choi, J., Park, K. Y., Chung, H. Y., & Lee, J. (2010). A high-fat diet impairs neurogenesis: involvement of lipid peroxidation and brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience Letters*, 482(3), 235-239.

Parle, M., & Singh, N. (2007). Reversal of memory deficits by atorvastatin and simvastatin in rats. *Yakugaku Zasshi*, 127(7), 1125-1137.

Pathan, A. R., Gaikwad, A. B., Viswanad, B., & Ramarao, P. (2008). Rosiglitazone attenuates the cognitive deficits induced by high fat diet feeding in rats. *European Journal of Pharmacology,* 589(1-3), 176-179.

Rendeiro, C., Masnik, A. M., Mun, J. G., Du, K., Clark, D., Dilger, R. N., ... & Rhodes, J. S. (2015). Fructose decreases physical activity and increases body fat without affecting hippocampal neurogenesis and learning relative to an isocaloric glucose diet. *Scientific Reports*, 5, 9589.

Santos, M. S., Duarte, A. I., Matos, M. J., Proença, T., Seiça, R., & Oliveira, C. R. (2000). Synaptosomes isolated from Goto-Kakizaki diabetic rat brain exhibit increased resistance to oxidative stress: role of vitamin E. *Life Sciences*, 67(25), 3061-3073.

Sharma, S., & Taliyan, R. (2014). Neuroprotective role of Indirubin-3′-monoxime, a GSKβ inhibitor in high fat diet induced cognitive impairment in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications,* 452(4), 1009-1015.

Sharma, S., Taliyan, R., & Ramagiri, S. (2015). Histone deacetylase inhibitor, trichostatin A, improves learning and memory in high-fat diet-induced cognitive deficits in mice. *Journal of Molecular Neuroscience*, 56(1), 1-11.

Su, Z. W., Liao, J. Y., Zhang, H., Zhang, T., Wu, F., Tian, X. H., ... & Cui, Q. L. (2015). Postnatal high-protein diet improves learning and memory in premature rats via activation of mTOR signaling. Brain research, 1611, 1-7.

Thomé, G. R., Spanevello, R. M., Mazzanti, A., Fiorenza, A. M., Duarte, M. M. M. F., da Luz, S. C. A., ... & Mazzanti, C. M. (2011). Vitamin E decreased the activity of acetylcholinesterase and level of lipid peroxidation in brain of rats exposed to aged and diluted sidestream smoke. *Nicotine & Tobacco Research*, 13(12), 1210-1219.

Vandal, M., White, P. J., Tremblay, C., St-Amour, I., Chevrier, G., Emond, V., ... & Marette, A. (2014). Insulin reverses the high-fat diet–induced increase in brain Aβ and improves memory in an animal model of Alzheimer disease. *Diabetes*, 63(12), 4291-4301.

Vigil, F. A. B., Oliveira-Silva, I. F., Ferreira, L. F., Pereira, S. R. C., & Ribeiro, A. M. (2010). Spatial memory deficits and thalamic serotonergic metabolite change in thiamine deficient rats. *Behavioural Brain Research*, 210(1), 140-142.

Wetherilt, H. (2006). *Sağlıklı beslenme, sağlıklı yaşam*. İstanbul Ticaret Odası Yayını.

Yoshihara, D., Fujiwara, N., & Suzuki, K. (2010). Antioxidants: benefits and risks for long-term health. *Maturitas*, 67(2), 103-107.

Zhuo, J. M., Wang, H., & Praticò, D. (2011). Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor, an AD marker, or neither?. *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(9), 562-571.

DOĞUM EYLEMİNİN İNDÜKSİYONU VE AUGMENTASYONUNDA OKSİTOSİNİN KULLANILMASI

Emine DEMİR[1], Ş. Deniz MUTLUAY[2]

BÖLÜM 7

1 Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü
2 Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü

DOĞUM EYLEMİNİN İNDÜKSİYONU VE AUGMENTASYONUNDA OKSİTOSİNİN KULLANILMASI

Emine DEMİR[1], Ş. Deniz MUTLUAY[2]

GİRİŞ

İndüksiyon, membranların rüptüre olmasına bakılmaksızın spontan doğum eylemi başlamadan önce servikal değişiklikleri sağlamak ve uterin kontraksiyonları meydana getirmek amacıyla uygulanan medikal bir müdahaledir (1, 2, 3, 4, 5).

Augmentasyon ise, servikal dilatasyon ve efesmanın ilerlemesi ve bebeğin inişi için gerekli olan uterin kontraksiyonların yokluğunda veya yeteri kadar sıklıkta olmaması durumunda eylemin ilerlemesini sağlamak amacıyla var olan spontan kontraksiyonların arttırılmasını ifade etmektedir (2, 4, 5).

Eylemin indüksiyonu ve augmentasyonunun yaygın bir şekilde kabul edilmesiyle birlikte bu işlemin uygulanması yıllar içerisinde ciddi artış göstermiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde 1989 ve 2011 yılları arasında indüksiyon hızı yaklaşık olarak bütün doğumlarda %9.0-%23.2 oranında artış göstermiştir (1, 6).

1. Eylemin İndüksiyonu ve Augmentasyonu için Medikal Endikasyonlar

İndüksiyon, anne veya fetüsün sağlığının gebeliğin sürdürülmesine ağır basması durumunda gereklidir (3, 4). En yaygın endikasyonlar;

- Prematüre membran rüptürü (PROM),
- Gestasyonel hipertansiyon,
- Preeklampsi,
- Oligohidroamniyoz,
- Güven vermeyen fetal durum,
- Postterm gebelik,

1 Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü
2 Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü

- İntrauterin fetal gelişme geriliği,
- Uteroplasental yetmezlik,
- Ablasyo plasenta,
- Koriyoamniyonit,
- Biyofiziksel profilin 6'dan daha az olması,
- Uterin distosi (servikal değişiklik sağlayacak kadar yeteri düzeyde kontraksiyonların olmaması olarak tanımlanmaktadır),
- Uzamış eylemin önlenmesi (eylemin aktif yönetilmesi),
- Dibayet, böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı ve kronik hipertansiyon gibi maternal medikal problemler (1, 2, 4, 5, 7).

2. Eylemin İndüksiyonu ve Augmentasyonu İçin Kontraendikasyonlar

Eylemin indüksiyonu ve augmentasyonu için geçerli olan kontraendikasyonlar normal doğum eylemi içinde kontraendike olan durumlardır (1). En yaygın kontraendikasyonlar;

- Vasa previa,
- Transvers fetal yatış,
- Şiddetli hidrosefali,
- Makrozomi,
- Klasik sezaryen insizyonu öyküsü veya myomektomi gibi uterin cerrahi öyküsü,
- Umblikal kord prolapsusu,
- Aktif genital herpes lezyonları,
- Güven vermeyen fetal kalp hızı,
- Pelvik anomaliler (1, 2, 4, 5).

3. Eylemin İndüksiyonuna Bağlı Gelişebilecek Komplikasyonlar

- Uterin taşisistol,
- Operatif vajinal doğum,
- Fetal kalp hızında değişiklikler,
- Koriyoamniyonit,
- Daha düşük Apgar skoru,
- Postpartum hemoraji,
- Hastanede kalma süresinin uzaması,
- Sezaryen doğum,
- Spontan doğuma kıyasla doğum sonu dönemde maternal doyum düzeyinin azalması (3, 4).

4. Eylemin İndüksiyonu ve Augmentasyonu Esnasında Özel Dikkat ve Takip Gerektiren Durumlar

- Transvers fetal yatış,
- Klasik sezaryen insizyon öyküsü,
- Güven vermeyen fetal kalp hızı,
- Pelvik anomaliler,
- Umblikal kord prolapsusu,
- Total plasenta previa,
- Vasa previa,
- Aktif genital herpes infeksiyonu (2).

5. Eylemin İndüksiyonun ve Augmentasyonunun Başarısını Etkileyen Faktörler

- Yaş,
- Parite,
- Boy uzunluğu,
- Vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi gibi maternal,
- Doğum ağırlığı,
- Gestasyonel yaş gibi fetal nedenler eylemin indüksiyonun başarısını etkilemektedir (3).

6. Eylemin İndüksiyonu ve Augmentasyonunun Başarısını Öngörmede Kullanılan Yöntemler

6.1. Bishop Skorlaması

Eylemin indüksiyonun başarısını öngörmede en yaygın kullanılan yöntemlerden biri olan Bishop skorlaması, 1964 yılında E.H. Bishop tarafından geliştirilmiştir (1, 7). Bu skorlama; serviksin dilatasyonu, efesmanı, kıvamı ve pozisyonu olmak üzere 4 servikal parametreden ve fetal iniş olmak üzere toplamda 5 parametreden oluşmaktadır (1, 3, 5, 7). Her parametre uygunluk durumuna göre 0 ile 3 arasında puan almaktadır. Genellikle Bishop skoru arttıkça eylemin indüksiyonun başarı oranının da arttığı kabul edilmektedir ve Bishop skorunun 5 veya daha az olması serviksin indüksiyon için elverişli olmadığına işaret etmektedir (Tablo 1) (1, 2, 7).

Tablo 1. *Bishop Skorlama Sistemi*

Skor	Dilatasyon (cm)	Efesman (%)	Serviksin pozisyon	Serviksin Kıvamı	Fetal iniş seviyesi (-3/+3)
0	kapalı	0-30	arkada	katı	-3
1	1-2	40-50	ortada	orta	-2
2	3-4	60-70	önde	yumuşak	-1, 0
3	5-6	80	-	-	+1, +2

6.2. Fetal Fibronektin

Bishop skoru dışında eylemin indüksiyonu ve augmentasyonunun başarısını öngörmede kullanılan yöntemlerden birisi olan fetal fibronektin (fFN), koryonik desidual ara yüzeyde bulunan bir glikoproteindir (1, 3, 5, 8). Tam olarak fonksiyonu bilinmemektedir. Fakat plasenta ve membranları desiduaya bağlayan bir adhezyon molekülü olarak görev yaptığı kabul edilmektedir. Servikal sekresyonlarda fFN varlığı, koryonik-desidual ara yüzün bozulması veya inflamasyonuna bağlanmakta ve bu durumun eylemin başladığına işaret ettiği ifade edilmektedir (3, 5).

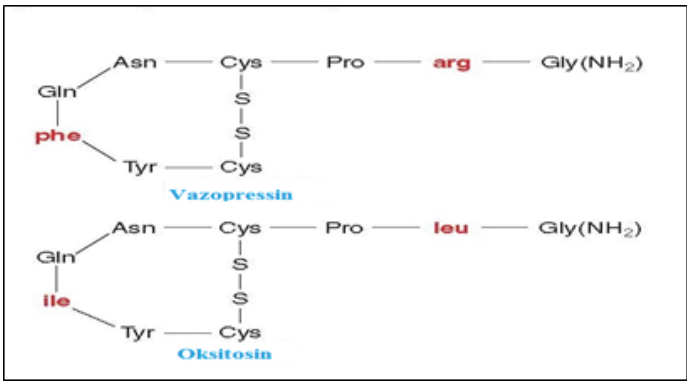
7. Oksitosin İndüksiyonu

7.1. Oksitosinin Tarihçesi

Oksitosin Yunanca oxus (akut) ve tokos (doğum) sözcüklerinin birleşiminden oluşmaktadır (9). Oksitosin hormonu, doğum eyleminin indüksiyonu ve augmentasyonunda en yaygın kullanılan farmakolojik ajandır (2, 4, 10). Tarihsel olarak, meme ucu uyarılması, mekanik servikal dilatasyon veya bitkisel yollarla uterin kontraksiyonların hızlı başlatılması Hipokrat'a kadar uzanmaktadır. 1906'da Sir Henry Dale, sığır hipofizinden aldığı ekstratın gebe bir kedide uterus kontraksiyonlarını tetikleyebildiğini bildirmiştir (1, 9, 11). 1948'de Theobald ve arkadaşları bu hipofiz ekstratının insanda intravenöz yolla uygulanmasının doğum eylemini tetiklediğini tespit etmişlerdir (1, 9, 12). 1953'te ise Vincent du Vigneaud, doğum eyleminin indüksiyonu ve augmentasyonunun temelini oluşturan polipeptit oksitosini başarıyla sentezlemiştir (1, 4, 9, 13). O zamandan bu yana sentetik oksitosin fetal ölüm ve morbiditeyi önlemek amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (1).

7.2. Oksitosinin Farmakokinetiği

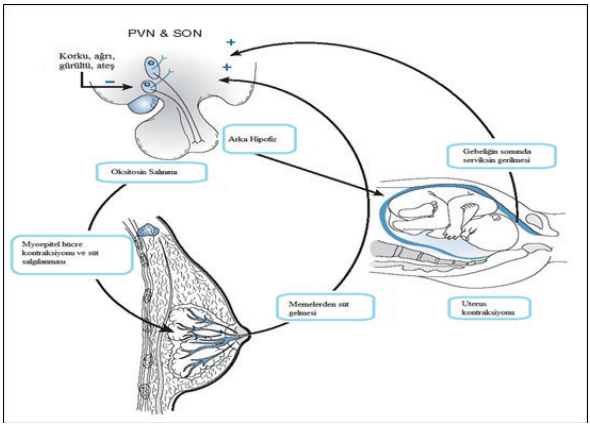
Oksitosin, hipotalamusun paraventriküler ve az da olsa supraoptik çekirdeklerinde sentezlenir ve hipofiz bezinin arka lobundan pulsatil bir formda salgılanmaktadır (2, 4, 5, 9, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20). Polipeptid yapıda olan oksitosin, vazopressinden 2 grup amino asit ile farklılık göstermektedir (Şekil 1) (11, 15, 16, 20).



Şekil 1. *Oksitosin ve Vazopressin'in Polipeptid Yapısı*[15]

Oksitosin üreme ile ilişkili iki temel fizyolojik role sahiptir. Bunlardan birincisi; oksitosin memelerdeki düz kas hücrelerinin kasılmasını uyararak, emzirme esnasında sütün memeden fışkırmasını sağlamaktadır. Bu fizyolojik refleks bebeğin emzirilmesi sırasında meme başının uyarılmasına yanıt olarak görülür. İkinci fizyolojik rolü ise; doğum sırasında serviksteki gerim reseptörlerinin hipotalamusa nöral işaretler gönderip yanıt olarak oksitosin salınmasını uyararak bebek doğuncaya kadar uterus düz kas hücrelerinin kasılmasını sağlamaktır (Şekil 2) (2, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20).

Oksitosin hormonu erkeklerde de bulunmasına rağmen, erkeklerde ki sistemik endokrin işlevleri kesin olarak açıklanamamıştır[46, 50]. Erkeklerde oksitosinin, cinsel ilişki esnasında epididimis ve vaz deferens'in kasılmasını sağlayarak ejekülasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (9, 17, 18).



Şekil 2. *Oksitosin Salgılanmasının Düzenlenmesi ve Oksitosinin Fizyolojik Etkisi*[17]

Doğum eylemi esnasında, artan kontraksiyonlar serviks ve vajinayı uyarır, serviks ve vajinanın uyarılması ise daha fazla oksitosin salgılanmasını uyarır, daha fazla oksitosin ise kontraksiyonları arttırır ve süreç bu döngü ile

devam eder (16, 17, 19). Eylem esnasında en yüksek oksitosin konsantrasyonu umblikal kordda bulunmaktadır. Bu durum doğum eylemi esnasında fetüs tarafından önemli bir düzeyde oksitosin üretildiğini göstermektedir (21).

Oksitosin doğum ve emzirme dışında bağlanma, maternal bakım, cinsel davranışlar ve normal sosyal ilişkiler oluşturmakta da rol oynamaktadır (9, 18). Bu nedenle bu hormon tarafından "annelik güven hormonu" olarak adlandırılmaktadır (9).

7.3. Oksitosinin Farmakodinamiği

Oksitosin hipotalamustan arka hipofize taşınması esnasında bölünür ve büyük bir öncü peptid olarak sentezlenir (11, 15). Bu öncü peptid bölündükten sonra, başka bir protein olan nörofizin ile birlikte arka hipofizde yer alan sinir terminallerindeki granüllerde depolanır (11). Oksitosin, serviks ve vajinadan duyusal uyaranlar ve ayrıca memelerde emme mekanizması gibi periferal uyaranlara yanıt olarak salgılanır (2, 11, 16, 17, 20). Bu periferal uyaranlara yanıt olarak, nörofizin-oksitosin kompleksi depolama granüllerinden plazmaya salınır. Plazmaya girdikten sonra, oksitosin-nörofizin kompleksi ayrışır ve oksitosin, reseptörüne bağlanabilen serbest bir molekül haline gelir (11).

Oksitosin etkisini gösterebilmesi için reseptörlerine bağlanmak zorundadır (2, 11). Oksitosin V_{1a}, V_{1b} ve V_2 vazopressin reseptörleri ile yakından ilişkili olan spesifik bir nörotransmitter olan oksitosin reseptörü GPCR (G Protein-Bağlı Reseptörler) (OXTR) aracılığı ile etki eder. İnsan myometriyumunda OXTR, G_q/G_{11} proteinlerine bağlanarak fosfolipaz C enzimi (PLC_β-IP-Ca^{2+}) yolunu aktive eder. Fosfolipaz C enzimi, inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) ve 1,2-diasilgliserol üretmek üzere fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat (PIP2)'yi seçici olarak hidrolize eder. Böylelikle Ca^{2+} kanallarının aktivasyonu ile kas kontraksiyonlarının uyarılması sağlanır (2, 9, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22).

Myometrial oksitosin reseptörleri gebeliğin 20. haftasından itibaren artmaya başlamaktadır (5). Reseptör seviyeleri gebe olmayan bir kadına kıyasla gebe olan bir kadında doğum eyleminin başlangıcında 200 kat artmaktadır (17). Gebeliğin ilerlemesi ile birlikte, myometrial oksitosin reseptörlerinde ve gap-junction'lardaki bu artışa bağlı olarak oksitosine olan servikal ve uterin yanıt artmaktadır (1, 2, 5, 16, 17, 22). Gebeliğin 34. haftasından terme kadar olan sürede ise oksitosine olan myometrial duyarlılık çok az düzeyde değişmektedir. Fakat doğum eylemi spontan olarak başladığında uterusun oksitosine olan duyarlılığı hızlı bir şekilde artış göstermektedir (2, 16, 17, 18, 20, 21). Eylemin ikinci evresinde jugular venden alınan plazmadaki oksitosin konsantrasyonu 0.8-0.9 mU(milyonünite)/ml'dir. Bu oksitosinin plazmadaki doruk konsantrasyonunu temsil etmektedir (20).

Tablo 2. *Arka Hipofizden Oksitosin Salgılanmasını Artıran ve Azaltan Etkenler*[20]

Fizyolojik etkenler	Kimyasal etkenler	
-Doğum -Meme emme -Plazmanın hipertonikliği -Bulantı -Hacim büzülmesi -Doyma (hepsi salgılanmayı arttırır)	Salgılanmayı artıranlar: -Anjiotensin -Kolesistokinin -Vazoaktif intestinal peptid -Noradrenalin	Salgılanmayı azaltanlar: -Etil alkol -Narkotik analjezikler -Atriyal natriüretik hormon -Relaksin

7.4. Oksitosin İndüksiyonunun Hazırlanması

Oksitosin analogları travayda ve doğumda uterin kontraksiyonları arttırarak eylemin ilerlemesini sağlamaktadır. Doğum sonu dönemde ise uterin kontraksiyonları sağlayarak kanamanın azalmasını ve uterusun eski haline dönebilmesine olanak sağlamaktadır (17, 19).

Oksitosin indüksiyonu titrasyonu sağlamak amacıyla intravenöz yolla uygulanmaktadır (1, 5, 20). Titrasyonun amacı en düşük doz oksitosin kullanarak, doğum eyleminin ilerlemesini sağlamak adına yeterli sıklıkta (her 2-3 dakikada bir) ve güçlü uterin kontraksiyonlar (200-250 Montevideo) oluşturmaktır (1). Oksitosinin polipeptid formu; gastrointestinal enzimler, böbrekteki peptidazlar ve plasenta tarafından salgılanan oksitosinaz gibi çeşitli enzimler tarafından inaktif formlara indirgenmektedir (5, 11, 20). Bu enzimler ile inaktive edildikten sonra oksitosin metabolitleri idrarla atılır (11). Bu nedenle oksitosin oral olarak uygulanmaz (5).

Oksitosinin plasma yarılanma süresinin 3-15 dakika olarak çeşitli kaynaklarda değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (1, 2, 4, 5, 15, 16, 20). Oksitosin bir kez absorbe olduğunda ekstrasellüler sıvıya dağıtılmakta ve proteinlere bağlanmamaktadır. Oksitosin uygulandıktan sonra 30-40 dakika içinde sabit plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır (1, 2, 5, 21). Bu nedenle, doğum eyleminin indüksiyonu veya augmentasyonu esnasında ilaç dozunun 30 dakikadan daha kısa aralıklarla arttırılması gereksiz ve potansiyel olarak zararlıdır. Daha kısa aralıklar indüksiyonun süresini azaltabilir. Fakat böyle bir durumda uterin hiperstimülasyon ve fetal distrese neden olma olasılığı artmaktadır (21).

Endojen oksitosin, spontan doğum eylemi sırasında pulsatil formda salgılanmaktadır. Uterin stimülasyonların normal fizyolojik özelliğine benzetmek için oksitosinin pulsatil uygulanması, sürekli infüzyon yöntemine kıyasla vajinal doğumu gerçekleştirebilmek adına daha az oksitosin kullanılmasını sağlamaktadır (21). Fakat klinik uygulamada, 10 ünite sentetik

oksitosin 1000 ml'lik izotonik solüsyonlarda seyreltilmesi ile uygulanır. Sürekli infüzyonun ve doz kontrolünün sağlanması için oksitosin indüksiyonu infüzyon pompası ile uygulanmaktadır (1, 4, 5, 11).

Oksitosin, arginin vazopressine benzer amino asit homolojisine sahiptir. Bu nedenle ciddi antidiüretik etkiye sahiptir ve infüzyon dozu 20 mU/dk veya daha fazla verildiğinde renal serbest su klerensi belirgin şekilde azalır (1, 2, 5, 18). Aköz sıvılar oksitosin ile birlikte uygulanırsa su zehirlenmesi sonucunda konvülsiyonlar, koma ve hatta ölüm meydana gelebilir (1, 2, 5). Bu nedenle Ringer Laktat veya %0.9 NaCl solüsyonu gibi kristaloid solüsyonların kullanımına da dikkat edilmelidir (1, 2, 4, 5, 11). Genel olarak, eğer oksitosin önemli bir süre yüksek dozlarda uygulanacaksa, daha seyreltik bir çözeltinin akış hızını arttırmak yerine oksitosinin konsantrasyonu arttırılmalıdır (4).

7.5. Oksitosin Uygulama Protokolleri

Bütün travay ve doğum üniteleri, indüksiyonun medikal endikasyonlar gerektirip gerektirmediğine bakılmaksızın eylemin indüksiyonu ve augmentasyonunu etkili ve güvenli bir şekilde yönetmek amacıyla standart bir protokole sahip olmalıdır. Böyle protokoller indüksiyon, gestasyonel yaş ve indüksiyon öncesi servikal olgunlaştırma gerekliliği gibi endikasyonları öncelikli kılmaktadır. Düşük doz protokolü endojen maternal fizyolojiyi taklit etmektedir ve uterin taşisistole neden olma durumu düşük düzeydedir (5). Eylemin aktif yönetiminde ise genellikle yüksek doz oksitosin tercih edilmektedir. Bu yönetim şekli eylemin indüksiyonundan ziyade augmentasyonunda büyük ölçüde kullanılmaktadır (5, 7).

Tablo 3. Oksitosin Protokolleri

Yönetim	Başlangıç Dozu (mU/dk)	Doz Arttırma Düzeyi (mU/dk)	Doz Arttırma Aralığı (dk)
Düşük Doz	0.5-1.0	1	30-40
Alternatif düşük doz	1-2	2	15-30
Yüksek doz	6	6*	15-40
Alternatif yüksek doz	4	4	15

**taşisistol varlığında doz arttırma düzeyi dakikada 3 mU azaltılmalı ve tekrarlayan taşisistolde 1 mU'ye azaltılmalıdır (5).*

Oksitosinin sürekli infüzyonu, plazma oksitosin konsantrasyonunda yaklaşık 40 dakikada maksimuma ulaşan doğrusal bir artış göstermektedir. Bir uterin yanıt meydana getirmek için gerekli olan süre doza bağlıdır. Dakikada 1-16 mU arası oksitosin dozu kullanıldığında uterin yanıt 14-60 dakika arasında değişiklik gösterir. Gebelerin yaklaşık olarak %45'i dakikada 2.5

mU'dan daha az, %45'i 2.5-5.0 mU ve %10'u 5 mU'dan daha fazla oksitosine ihtiyaç duymaktadır (21).

Tablo 4. *Standardize Edilmiş Oksitosin Yönetimi (5)*

Dilue etme (seyreltme): Konsantrasyon düzeyinin 10 mU oksitosin/ml olması için 1000 ml normal saline solüsyona 10 U oksitosin eklenir.
İnfüzyon hızı: Başlangıç dozu 2 mU/dk (infüzyon hızı 12 ml/saat)
Doz arttırma düzeyi: Kontraksiyon sıklığı yeterli düzeye ulaşana kadar her 45 dakikada bir 2 mU/dk veya 12 ml/saat arttırma
Maksimum doz: 16 mU/dk veya 96 ml/saat

7.6. Oksitosin Uygulanmasında Dikkat Edilecek Hususlar

2007'de the Institute for Safe Medication Practices ve U. S. Food and Drug Administration (FDA) intravenöz oksitosin uygulamasını yüksek riskli ilaç listesine eklemiştir. Yüksek riskli bir ilaç yanlış uygulandığında ise ciddi zarar verme potansiyeli söz konusudur. Oksitosin uygulamasının yanlış yönetimi de, olumsuz obstetrik sonuçlardan kaynaklanan davalarda sıkça görülen bir iddiadır (15). Bu nedenle oksitosin indüksiyonu uygulandığında:

- Kadına eylemin indüksiyonu ve augmentasyonunun kendisine ve bebeğine etki edebilecek olası yan etkiler hakkında bilgiler verilmelidir. Kadın desteklenmeli ve cesaretlendirilmelidir.
- İlaç uygulanmadan önce kadın değerlendirilmelidir.
- Kadın yeteri kadar hidrate edilmelidir.
- Güven vermeyen NST varlığında oksitosin başlanmamalıdır.
- Normalden sapan durumların erken dönemde tespit edilebilmesi için tüm bulgular kayıt altına alınmalıdır.
- Tüm doz artışlarından önce fetal ve uterin yanıt değerlendirilmelidir. Uterus kontrakte olmaya başladığında ve serviks dilate olmaya başladığında, dozun yeniden ayarlanması gerekebilmektedir.

İnfüzyon esnasında; her arttırma dozunun saati, vital bulgular, fetal kalp hızı, dinlenim uterus tonu, kontraksiyonların sıklığı, süresi ve yoğunluğu ve kontraksiyonlara olan yanıt, vajinal bulgular (dilatasyon, efesman ve serviksin pozisyonu), oksitosin infüzyon hızı, aldığı çıkardığı takibi kayıt edilmelidir (2).

KAYNAKLAR

1. **Fox KA, Ramirez MM, Ramin SM.** Induction and Augmentation of Labor. In: Macones GA. Ed. Management of Labor and Delivery. 2nd.Ed., United Kingdom: John Wiley & Sons, Ltd., **2016:** 62-75.

2. **Hıckey M, Ruth DJ.** Induction and Augmentation of Labor. In: Kennedy BB, Ruth DJ, Martın EJ. Eds. Intrapartum Management Modules, A Perinatal Education Program. 4th.Ed., United States: Wolters Kluwer Health – Lippincott Williams & Wilkins, **2009:** 218-232.

3. **Crane JMG.** Factors Predicting labor induction success: a critical analysis. Clin Obstet Gynecol, **2006;** 49:573-584.

4. **Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS.** Williams Obstetrics. 24th.Ed., McGraw-Hill Education, **2014:** 523-530.

5. **Sheibani L, Wing DA.** Abnormal Labor and Induction of Labor. In: Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA, Berghella V, Grobman WA. Eds. Obstetrics Normal and Problem Pregnancies. 7th.Ed., Philadelphia: Elsevier, **2017:** 276-282.

6. **Mahlmeister LR.** Best practices in perinatal care: evidence-based management of oxytocin induction and augmentation of labor. J Perinat Neonatal Nurs, **2008;** 22:259-263.

7. **Ramsey PS, Ramin KD, Ramin SM.** Labor induction. Curr Opin Obstet Gynecol, **2000;** 12:463-473.

8. **Reis FM, Gervasi MT, Florio P, Bracalente G, Fadalti M, Severi FM, Petraglia F.** Prediction of successful induction of labor at term: role of clinical history, digital examination, ultrasound assessment of the cervix, and fetal fibronectin assay. Am J Obstet Gynecol, **2003;** 189:1361-1367.

9. **Kim SH, Bennett PR, Terzidou V.** Advances in the role of oxytocin receptors in human parturition. Mol Cell Endocrinol, **2017;** 449:56-63.

10. **Daniel Spiegel E, Weiner Z, Ben Shlomo I, Shalev E.** For how long should oxytocin be continued during induction of labour? BJOG, **2004;** 111:331-334.

11. **Smith JG, Merrill DC.** Oxytocin for induction of labor. Clin Obstet Gynecol, **2006;** 49:594-608.

12. **Theobold GW, Brahm A, Campbell J, Grange PD, Driscoll WJ.** The use of posterior pituitary extracts in physiological amounts in obsetetrics. Br Med J, **1948;** 2:123-127.

13. **Du Vigneaud V, Ressler C, Trippett S.** The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. J Biol Chem, **1953**; 205:949-957.

14. **Özgünen T. VANDER** İnsan Fizyolojisi Vücut Fonksiyon Mekanizmaları. 13.Baskı, Ankara: Ayrıntı Basımevi, **2013:** 334-335.

15. **Molitch ME, Schimmer BP.** Introduction to Endocrinology: The Hypothalamic-Pituitary Axis. In: Brunton LL, Hilal Dandan R, Knollmann BC. Eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th. Ed., McGraw-Hill Education, **2018:** 782-784.

16. **White BA, Porterfield SP.** Endocrine and Reproductive Physiology. 4th.Ed., Philadelphia: Elsevier Mosby, **2013:** 101-108.

17. **Molina PE.** Endocrine Physiology. 4th.Ed., United States: McGraw-Hill, **2013:** 32-37.

18. **Engelking LR.** Metabolic and Endocrine Physiology Quick Look Series in Veterinary Medicine. 3th.Ed., Jackson: Teton NewMedia, **2012:** 141.

19. **Cheng HM.** Physiology Question-Based Learning: Neurophysiology, Gastrointestinal and Endocrine Systems. Singapore: Springer Science+Business Media Singapore Pte Ltd., **2016:** 83.

20. **Kayaalp SO.** Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı, 2. Cilt, Ankara: Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Tic. Ltd. Şti., **2018**:1273-1278.

21. **Arias F.** Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. Clin Obstet Gynecol, **2000;** 43:455-468.

22. **Phaneuf S, Rodriguez Linares B, TambyRaja RL, MacKenzie IZ, Lopez Bernal A.** Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. J Reprod Fertil, **2000;** 120:91-98.

DNA ONARIMI VE MEKANİZMALARININ; TELOMERLER, KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ BİYOBELİRTEÇLER VE KANSER TEDAVİSİNDE (DİRENÇ ÜZERİNDEKİ) REGÜLASYON VE KORELASYONU

Mustafa Barış ZEYTUNLU[1], Fatma SÖĞÜTLÜ[2], Burçin TEZCANLI KAYMAZ[3]

BÖLÜM 8

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Onkoloji Anabilim Dalı
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

DNA ONARIMI VE MEKANİZMALARININ; TELOMERLER, KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ BİYOBELİRTEÇLER VE KANSER TEDAVİSİNDE (DİRENÇ ÜZERİNDEKİ) REGÜLASYON VE KORELASYONU

Mustafa Barış ZEYTUNLU[1], Fatma SÖĞÜTLÜ[2], Burçin TEZCANLI KAYMAZ[3]

GİRİŞ

Kromozomların uç bölgelerinde yer alan telomerler, genom bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Çoğu organizmada, telomerik DNA, çift zincirli G-bakımından zengin tandem tekrarlarını ve bunu takiben de 3'-ucunda G-zengin tek-iplikli çıkıntıları içermektedir. Tekrarlayan DNA dizileri ve telomerler hücrenin çoğalma potansiyelinin bir moleküler sayacı olarak işlev görmektedir. TTAGGG dizisinin birkaç bin tekrarından oluşan telomerler bölgelerinde telomerlerin korunmasından sorumlu nükleoproteinlerin oluşturduğu shelterin kompleksi bulunmaktadır (Zakian, 1995). Shelterin kompleks olarak adlandırılan altı üyeli telomer bağlayıcı protein kompleksi (TRF1, TRF2, RAP1, TIN2, POT1 ve TPP1), t-ilmek ve D-ilmek olarak adlandırılan ve telomer kromatin yapısını oluşturan DNA'ya bağlanır. Shelterin kompleksinin önemli işlevlerinden biri, ATM /ATR hasar yanıt yollarını bloke ederek, kromozom uçlarının çift zincir kırığı olarak algılanıp tamir edilmelerini baskılamaktır (de Lange, 2005, 2010). Ayrıca shelterin kompleksi proteinleri telomeraz alımını modüle ederek telomer uzunluğunun düzenlenmesini kontrol etmektedir (de Lange, 2010). Telomerik bölgeler hasara açık yapılardır. Her hücre bölünmesi sırasında, DNA replikasyonu sürecinde oluşan kaçınılmaz hatalara ek olarak, telomerik DNA hasarı, oksidatif stres, iyonize radyasyon ve kanserojen kimyasallar nedeniyle de meydana gelebilir (COOKE, EVANS, DIZDAROGLU, & LUNEC, 2003). Hasarlı telomerik DNA, telomer disfonksiyonuna neden olmakta ve bu durum da anormal kromozomal uçtan uca füzyonlara ve genomik instabiliteye yol açan uygunsuz rekombinasyonlara neden olmaktadır. Telomerik olmayan kromozomal sekanslarda DNA onarım süreçleri üzerine yapılan çalışmalar, çoklu moleküler mekanizmaların genomun bütünlüğünü korumak için hasar görmüş DNA' yı onardığını göstermiştir. Telomerlerin kromozom uçlarını korumadaki özel rolü nedeniyle, istenmeyen tamir faaliyetlerinin neden olduğu zararlı sonuçları önlemek için telomerlerde DNA onarımı sıkı bir şekilde

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Onkoloji Anabilim Dalı
2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

düzenlenmektedir (Iliakis, Wang, Guan, & Wang, 2003). İnsanlar, reaktif oksijen türleri (ROS), iyonlaştırıcı radyasyon (IR), UV ışığı ve çevresel, diyet veya kimyasal ajanlar gibi DNA' ya zarar verme potansiyeline sahip çeşitli kimyasal ve fiziksel ajanlara sürekli maruz kalmaktadırlar. Bir hücrenin bütünlüğü ve hayatta kalması kritik olarak genom stabilitesine bağlıdır ve hücreler bu DNA lezyonlarını onarmak için çeşitli ve farklı tipte çok sayıda tamir sistemine sahiptir (Poirier, 2012). Kansere neden olan DNA onarımındaki bir defektin en iyi bilinen örnekleri meme, over ve peritoneal malinitelerde karşılaşılan germ hattı BRCA1/2 mutasyonlarıdır (Harvey et al., 2018). Bu güne kadar yapılan çalışmalar, tüm sporadik tümörlerde defektif DNA hasar onarımının bulunduğunu göstermiştir. DNA onarım genlerindeki mutasyonlar ya tümörlerin oluşmasından sorumlu olan ya da kanser hücrelerinin döngüsü sırasında mutasyonların rastgele toplanmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

DNA onarımının önemi üzerine bir başka önemli nokta; belirli genlerdeki mutasyonların, kanserde artışa değil, hızlandırılmış yaşlanma sendromlarına yol açabileceği gözlemidir (Doksani & de Lange, 2014). Bunun bir örneği, ciddi erken yaşlanma sendromlarına neden olan Cockayne sendromudur (CS) (Paradiso & Formenti, 2011). Transkripsiyona eşlik eden tamir (TCR) olarak adlandırılan, nükleotid eksizyon onarımı (NER) alt yolunda iki proteini kodlayan CSA ve CSB genlerindeki mutasyonlar, apoptoz yoluyla erken hücre ölümüne neden olmaktadır. Kanser tedavisindeki en önemli sorunlardan biri, dünya genelinde her yıl meydana gelen ölümlerin birçoğunun kanser tedavisinin kazanılmış ve içsel direnç mekanizmaları ile başarısızlıkla sonuçlanmasıdır. Bu direnç mekanizmaları farklı şekillerde sınıflandırılabilir; fakat en belirgin olanı, artan sağkalım veya azalmış hücre ölümü, değiştirilmiş DNA onarımı ve ilaç hedeflerinde değişikliklerdir (Hoeijmakers, 2009; Lagerwerf, Vrouwe, Overmeer, Fousteri, & Mullenders, 2011).

Son yıllarda kemoterapiye direnç oluşturan DNA onarım yollarının önemi giderek artmaktadır, ancak kliniğe uygulama halen yetersizdir. Birçok klasik kanser terapisi direkt DNA' yı hedef aldığından, DNA onarım sistemlerinde öncelikle kemoterapi ve radyoterapi kaynaklı DNA hasarına tepki oluşumu, hücre sağkalımı için kritik öneme sahiptir. DNA onarımı veya DNA hasar sinyal yolları inhibitörlerinin kullanımı, normal ve tümör dokusu arasında var olan genetik farklılıkları hedeflemek için ilginç bir olanak sağlamaktadır (Antonio S. Rodrigues et al., 2012; Gillet & Gottesman, 2010). Terapötik stratejilerde DNA hasarlı ajanların kullanımının dayanağı, kanser hücrelerinin artmış hücre döngüsüne bağlı olarak normal dokuları korurken kanser hücrelerini öldürmektir (O'Connor, Martin, & Smith, 2007). Kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan kemoterapö-

tik ajanlar, hücresel yanıtlar için hedef olabilecek çok sayıda lezyon oluşturmaktadır. Örneğin, DNA çift zincir kırıkları (DSB), tek zincir kırıkları (SSB) ve okside bazlar, IR, antrasiklinler, platin bileşikleri ve taksanlar tarafından meydana gelmektedir. Antrasiklinler, kullanıldığında DSB' lere yol açabilen topoizomeraz II inhibitörleri ve DNA interkalasyon ajanlarıdır, Platin bileşikleri, ağırlıklı olarak intra ve interstrand çapraz bağları (ICL'ler) indükleyen bifonksiyonel alkilleyici ajanlar, taksanlar ise mitotik inhibitörlerdir. Tüm bu lezyonlar, DNA onarım yolları tarafından tamir edilemediğinde; DNA tolerans mekanizmaları, onarım ve hücre döngüsü ilerlemesini birbirine bağlayan koordinasyon ağları, apoptotik ve diğer hücre ölüm yolaklarını kapsayan hücresel yanıtları tetiklemektedir (Al-Ejeh et al., 2010; Hurley, 2002).

Bu lezyonlara yanıt olarak gelişen DNA onarım mekanizmaları:

1. O^6-alkilguanin DNA alkiltransferaz (MGMT) ile alkil eklentilerinin doğrudan onarımı.

2. Baz eksizyon onarımı (BER) ile baz hasarının ve SSB' lerin onarımı.

3. Nükleotid eksizyon onarımı (NER) ile büyük hacimli DNA eklentilerinin onarımı.

4. DNA interstrand çapraz bağ onarımı ile yanlış eşleşme onarımı.

5. DNA yanlış eşleşme onarımı (MMR).

6. DSB' lerin homolog rekombinasyon (HR) ve homolog olmayan birleştirme (NHEJ) ile onarımı.

Çeşitli tümörlerin sık sık DNA onarım genlerinin (örneğin MGMT, PARP1) disregüle ekspresyon sergilemesi, DNA onarım yollarının kanser tedavisinde hedef alınabileceğini ve kişiselleştirilmiş tedavide kullanılabileceği fikrini ortaya atmıştır (Kokkinakis et al., 1997). Spesifik DNA onarım defektleri olan tümörler, hayatta kalmaları için yedek DNA onarım yollarına bağımlı olabilir. Bu bağımlılık, tümör hücrelerinde hücre ölümünü ve apoptozu indüklemek için terapötik hedef olarak kullanılabilir. Alternatif yolların inhibisyonu, DNA onarımını inhibe edebilir ve hücre ölümünün indüklenmesini tetikliyebilir (S.-X. Li, Sjolund, Harris, & Sweasy, 2010). Bu nedenle, belirli bir DNA hasarı türüne neden olan genotoksik ajanların, bu tür hasarın onarımında kanser hücrelerini genetik açıklarla öldüreceğini öngörür. Son zamanlarda, bu özel antikanser stratejisi araştırmaların odak noktası olmuştur (T. Helleday, 2010). Örneğin kalıtsal BRCA1/2 eksikliği olan meme ve over kanserlerinde bu strateji PARP inhibitörleri şeklinde

kliniğe yansımıştır. Bu BRCA1/2 genlerindeki mutasyon nedeniyle, çift zincir kırıkları homolog rekombinasyonla tamirinde kusur bulunmaktadır. BRCA1/2' nin her ikisi de DSB onarımı için gerekli olduğundan, bu mutasyona uğramış genlere sahip tümör hücreleri, DSB' lerin ortaya çıkmasını önlemek için SSB' lerin onarılmasına bağımlı olacaktır. DNA onarım proteini PARP1, SSB' lerin onarımı için gereklidir ve PARP1' in küçük moleküler inhibitörleri, daha spesifik olarak BRCA1/2 eksik olan hücrelerde, SSB' lerin onarımını önleyecektir. Normal hücreler, replikasyon çatalında oluşan DSB' leri onarabilme yeteneğine sahip olduklarından, en azından normal bir BRCA1/2 alleli varlığında, PARP inhibitörlerinin kullanımı, sadece tümör hücrelerini hedefleme potansiyeline sahiptir. Bu stratejinin, PARP1 inhibitörü olaparib' in ailesel meme kanserinin progresyonsuz sağ kalımını tetiklediği klinik olarak kanıtlanmıştır (Helen E. Bryant et al., 2005; Farmer et al., 2005).

Bunu takiben dünya çapında birçok küçük moleküllü DNA onarım inhibitörü geliştirme çalışmaları ivme kazanmıştır. Fakat tüm BRCA1/2 mutant tümörlerden bu tip tedavilere aynı oranda yanıt alınamayabilir. Bu nedenle, geçmiş yıllarda elde edilen veriler, ilaca karşı direncin de bu yollardaki aberrasyonlarla bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (Chiarugi, 2012; Fong et al., 2009). Tümör hücreleri ayrıca, ilacın etkinliğini azaltarak veya DNA hasarı yollarında ilave değişiklikler elde ederek, biyokimyasal etkileşimlerle direnç geliştirebilirler (Kelley & Fishel, 2008). Bu nedenle odak noktası, kanserde ilaç direncinden sorumlu olabilen DNA onarım yollarına doğru çevirmiştir. Kemoterapiye direnç, anti-kanser ilaç tedavisinin etkinliğini sınırlandırmaktadır. Tümörler intrinsik olarak ilaca dirençli olabilir veya tedavi sırasında kemoterapiye direnç geliştirebilmektedirler. Tümörlerin sadece kullanılan ilaçlara dirençli olmalarından ziyade, aynı zamanda farklı etki mekanizmalarına sahip diğer ilaçlara karşı da çapraz direnç göstermeleri nedeniyle kazanılmış direnç özel bir problemdir. Kemoterapiye direnç, metastatik kanserli hastaların % 90'ından fazlasında tedavi başarısızlığına neden olduğundan, ilaç direnci açıkça önemli bir klinik problemdir (Evers, Helleday, & Jonkers, 2010; Thomas Helleday, Petermann, Lundin, Hodgson, & Sharma, 2008).

Endojen faktörler (metilasyon, hidroksilasyon, serbest radikallerin oksidasyonu) veya iyonize radyasyon, çevresel toksinler ve kemoterapi gibi eksojen ajanlar tarafından indüklenen DNA hasarları, hücrelerdeki DNA onarımı mekanizmaları aracılığıyla işlenmektedir. Ökaryotlarda en az altı farklı DNA onarım mekanizması tanımlanmıştır (Bouwman & Jonkers, 2012).

DNA hatalı eşleşme onarımı(MMR), DNA replikasyonu sırasında ve eksojen DNA hasarı ile hatalı oluşturulan baz-baz uyumsuzluklarını ve

ekleme-çıkarma döngülerini (IDLs) düzeltmektedir (Longley & Johnston, 2005). Hacimli DNA eklentileri, nükleotit eksizyon onarım yolu(NER) ile işlenir (Brown et al., 2003). DNA çift sarmal kırılmaları, homolog rekombinasyon yolu (G1 hücre döngüsünün S ve G_2 fazları sırasında) ile veya hücre döngüsünün S-fazı dışında çalışan homolog olmayan uç birleşme yoluyla (NHEJ) onarılmaktadır (Charara et al., n.d.). DNA' daki baz hasarı, baz eksizyon onarım (BER) yolağı ile düzenlenmektedir.

1. Baz Eksizyon Tamir Mekanizması

Hem eksojen hem de endojen olarak türetilen reaktif metabolitler, baz oksidasyonu, deaminasyon ve alkilasyon gibi faktörler DNA hasarına neden olmaktadır. Hasarlı bazlar onarılamazsa, replikasyon veya transkripsiyon sırasında hatalı tamamlayıcı bazların yanlış eşleşmesi nedeni ile mutasyon oluşmaktadır (Dip, Camenisch, & Naegeli, 2004).

Pirimidin oksidasyonu, potansiyel bir mutajenik lezyon yaratan bir timinin eklenmesine yol açan 5-hidroksitotosin (5-OHC) oluşumuna yol açar (Nouspikel, 2008). Sırasıyla Adenin ve Guaninden üretilen hipoksantin ve ksantin gibi purin deaminasyon ürünleri oldukça mutajeniktir (Beate Köberle, Roginskaya, & Wood, 2006). Urasil bazının yanlış eşleşmesi ise CG' den TA' e geçiş mutasyonlarına neden olmaktadır. Her ne kadar endojen S-adenosil metionin (SAM) hedeflenen enzimatik DNA baz metilasyonuna katılmış olsa da, purin baz Adenin halka azotunun enzimatik olmayan metilasyonu sitotoksik etki göstermektedir (Adachi, Suzuki, Iiizumi, & Koyama, 2003). Baz alkilasyona neden olan eksojen ajanlar yaygın kemoterapötik ajanlardır ve mono fonksiyonel alkile edici ajanları içerir (Lindahl, 1993). Oksidasyon, deaminasyon ve alkilasyondan zarar gören DNA bazları, sarmal olmayan, hacimli olmayan baz lezyonları üretmektedir. Bu lezyonlar BER' in primer tamir hedefidir (Kow, 2002). BER; oksidasyon, deaminasyon ve alkilasyonun neden olduğu küçük DNA baz lezyonlarını düzelten bir hücresel mekanizmadır. BER' deki kusurlar, çeşitli organizmalarda daha yüksek mutasyon oranına neden olmakta ve birçok kanser türüne yatkınlığa yol açmaktadır. BER, hasar görmüş bazları tanıyarak ortadan kaldıran çeşitli DNA glikozilazlar tarafından başlatılmaktadır. İnsanlarda on bir DNA glikozilaz tespit edilmiştir: bunlar OGG1 (8-okzo DNA glikozilaz), SMUG1 (tek zincirli selektif monofonksiyonel Urasil glikozilaz 1), UNG (Urasil DNA glikozilaz), AGG/MPG (alkil Guanin glikozilaz/metil pürin glikozilaz), TDG (timin DNA glikozilaz), MUTYH (MutY homolog glikozilaz), NTH1 (Nth endonukleaz III-1 benzeri), NEIL1 (Nei Endonükleaz VIII-1 benzeri), NEIL2, APE1 (apürinik/apirimidinik endonukleaz 1)' den oluşmaktadır (Beranek, 1990; Huffman, Sundheim, & Tainer, 2005).

Hasarlı bazların çıkarılmasının ardından, APE1 (apürinik/apirimidinik endonukleaz 1), DNA omurgasını abazik bölgelerde keser ve tek bir nükleotit boşluğu bırakmaktadır. Boşluk bölgesi daha sonra boşluk uzunluğuna bağlı olarak kısa yama veya uzun yama onarımı ile tamir edilir. Kısa yama onarımında, tamir boşluğu sadece bir nükleotittir, uzun yama onarımında ise boşluk 2~8 nükleotid boyutundadır. Her iki yolda da sarkan tek iplikçik, Flep endonükleaz 1 (FEN1) ile çıkarılmaktadır. DNA' nın bu insizyonunu takiben, DNA polimeraz (Pol), boşluğu doldurur ve tek iplikli kopma, ya XRCC1 ile birlikte DNA onarım enzimi (DNA ligaz III) ya da replikatif DNA ligaz I tarafından tamamlanan bir ligasyon aşamasıyla kapatılırmaktadır (Sancar, Lindsey-Boltz, Ünsal-Kaçmaz, & Linn, 2004; Shen et al., n.d.).

TTAGGG tekrarlarının uzun dizileri telomerleri özellikle oksidatif lezyon oluşumuna duyarlı hale getirmektedir. Oksidatif hasarlar, telomer kısalmasının birincil nedeni olarak görülmüştür, bu da, hücrelerin hipoksi durumunda veya antioksidan varlığında telomer çekilme oranının önemli ölçüde azaldığı gözlemleriyle kanıtlanmıştır (Jurk et al., 2012; Wallace, 2014). Ek olarak, hem Urasil kalıntıları hem de oksitlenmiş Guanin türevleri yaygın olarak telomerlerde bulunmaktadır. Hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda, BER mekanizmasının telomerlerde aktif olarak desteklendiğini göstermektedir (Vallabhaneni et al., 2015).

***OGG1*:** eksikliği telomerlerde oksidatif Guanin lezyonlarını arttırmakta ve telomer uzunluğunun stabilitesinin bozulmasına neden olmaktadır. Oksidatif Guanin hasarının telomer bakımını çeşitli şekillerde etkilediği ve memelilerde telomer bütünlüğünü korumak için BER yolunun gerekli olduğu yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir. Bir kısım çalışmalarda ise 8-oxo-G hasarının BER mekanizması ile onarımının belirsiz olduğu ifade edilmektedir. OGG1 insizyon aktivitesinin telomer ile ilişkisine eğildiğimizde, TRF1 veya TRF2 tarafından bozulmaması nedeniyle telomerlerin dizi bağlamının tekrarlandığını ve bazı telomer konfigürasyonlarının, oksidatif hasara bağlı telomer bölgesinin hasara karşı hassasiyetinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Rhee, Ghosh, Lu, Bohr, & Liu, 2011; Vallabhaneni, O'Callaghan, Sidorova, & Liu, 2013).

***UNG*:** mutasyon taşıdığında, telomerin Urasilleri biriktirmekte ve fare hematopoietik hücrelerinde artmış telomer hassasiyeti ve anormal telomer rekombinasyonu dahil telomer kusurlarına neden olmaktadır (Zhou, Liu, Fleming, Burrows, & Wallace, 2013).

***NTH1*:** timin glikol gibi oksidatif timin türevlerini ortadan kaldıran bir başka DNA glikozilaz olarak görev yapmaktadır. DNA sekanslarında oksidatif baz lezyonlarının birikimi DNA hasarının verimsiz onarımına neden

olmaktadır. Bu sonuçlar, oksidatif timin türevlerinin neden olduğu telomer DNA hasarının, telomer bakımını etkileyebileceğini ve NTH1'in telomerlerde bu oksidatif hasarı onarmada önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Zhou et al., 2013).

***NEIL*:** gibi DNA glikozilazlarının telomerlerden oksitlenmiş Guanin lezyonlarını ortadan kaldırabileceğini yapılan birçok çalışma ile gösterilmiş ve bu durumun telomerlerde oksidatif Guanine hasarının birikiminin önlemesi bakımından telomer bakımı için önemi vurgulanmıştır (Zhou, Fleming, Averill, Burrows, & Wallace, 2015).

***APE1*:** oksidatif strese karşı koruyucu görev üstlenen başlıca apürinik/apirimidinik endonükleazdır. Telomer bölgeleri ve TRF2 gibi shelterin bileşenleri ile etkileşime girmektedir. Yapılan çalışmalarda, APE1' in telomerik DNA' nın stabilize edilmesinde etkili bir rol oynadığı belirtilmiştir (Déjardin & Kingston, 2009).

1.1. Shelterin Proteinlerinin BER Aktivitesi Üzerindeki Etkileri

Telomerik tekrar bölgeleri ve telomer stabilitesini sağlayan shelterin kompleksi üyelerinin özel konfigürasyonları nedeniyle BER aktivitesinin etkilenmesi kaçınılmaz bir durumdur. Saflaştırılmış proteinler ve DNA substratları kullanılarak yapılan biyokimyasal deneylerde, POT1, TRF1 ve TRF2 proteinlerinin fiziksel olarak Pol1, FEN1 ve APE1 gibi hasar onarımından sorumlu proteinler ile etkileşim kurduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, POT1, TRF1 ve TRF2 hem FEN1 endonükleaz aktivitesini hem de ligasyonu gerçekleştiren ligaz I' i arttırmaktadır. Shelterin proteınlerinin BER aktiviteleri üzerindeki uyarıcı etkisi, telomerlerdeki verimli BER' nin teşvik edilmesi açısından telomer bağlanma proteinlerinin rolünü güçlendirebilir (O.-H. Lee et al., 2011; Madlener et al., 2013; Miller, Balakrishnan, Buncher, Opresko, & Bambara, 2012).

1.2. DNA Onarım Yollarını Hedeflenmesi

DNA onarım yolları lezyonlarının doğrudan tersine çevrilmesini, esas olarak alkillenmiş bazların MGMT, NER, BER, MMR ile alfalasyonunu ve HR ve NHEJ ile çift sarmallı kopma onarımını içermektedir (Krokan & Bjørås, 2013).

Tüm bu yollardaki değişikliklere ilaç dirençli tümör hücrelerinde rastlanmaktadır. Bununla birlikte, değişikliklerin klinik önemi tam olarak anlaşılamamakla birlikte bu yolakların her birinde yer alan proteinlerin, çeşitli tümör tiplerinde ekspresyonlarının arttığı ya da azaldığı belirlenmiştir.

Kanser tedavisinde kemoterapötiklere karşı geliştirilen ilaç direncinin hedeflenmesinde potansiyel bir kaynak olabileceği son yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (H. E. Bryant & Helleday, 2006).

1.3. İlaç Direncinde BER Mekanizmasının Hedeflemesi

BER, küçük, sarmal olmayan distorsiyonlu baz lezyonlarının genomdan çıkarılmasında temel yoldur. Platin bazlı ilaçlar (oksaliplatin ve sisplatin), antrasiklinler (epirubisin, daunorubisin, doksorubisin) ve paklitaksel gibi kemoterapötik ajanlar tümör dokusunun yıkılımını sağlarken diğer taraftan da reaktif oksijen radikallerinin (ROS) artışına neden olmaktadırlar. ROS, BER yolağı ile tamir edilen DNA lezyonlarının oluşumunu indüklemektedir. BER yolu, farklı hasarlı bazların ayrılmasını tanıyan ve katalize eden DNA glikozilazlardan biri tarafından başlatılır. Hasarlı bazın uygun DNA glikozilaz ile tanınmasından sonra, bir N-glikozidik bağın kesilimini katalizlemektedir, böylece hasarlı bazın çıkarılması, tek iplikli bir DNA 5' uç oluşumu sağlanmaktadır. Yeni oluşturulan bölge, AP endonükleaz tarafından işlenerek DNA' da tek nükleotidlik boşluk oluşturulur. Bu noktada BER, polimeraz β (pol β) abazik bölgeyi geçtikten sonra tek bir nükleotid oluşturur. Elde edilen çıkıntı DNA, FEN1 endonükleaz ve DNA ligaz I tarafından mühürlenen nickaz ile kesilir. Bu enzimlere ek olarak, X-ışını çapraz-tamamlama grubu 1 proteini (XRCC1), PARP1, prolifere hücre nüklear antijeni (PCNA) ve heterotrimer dahil olmak üzere bir dizi yardımcı protein, BER' de yer almaktadır (Morales et al., 2014). Klinik öncesi çalışmalar, anti-metabolitler, tek fonksiyonlu alkilleyici ilaçlar, radyoterapi ve radyomimetik ajanlar tarafından indüklenen DNA lezyonlarının onarımında BER yolunu işaret etmektedir. BER modülasyonu, ROS üretimine katkıda bulunan kemoterapötik ilaçların etkisine karşı kanser hücrelerini de duyarlı hale getirmektedir. Bu nedenle, çok fonksiyonlu AP endonükleaz 1 ve DNA polip inhibitörleri ile BER hedeflenmesi, yeni terapötik bileşiklerin geliştirilmesi için ilgi çekici bir alternatiftir. Kemoterapötiklerin bir kısmı, doz belirlemede terapötik optimizasyona ihtiyaç duymaktadır aksi taktirde sağlıklı dokuda da toksik etki yaratmaktadır (M. Li et al., 2018).

İlginç bir şekilde, preklinik ve klinikte kullanılan PARP inhibitörlerinin tek ajan olarak sağlıklı hücreler için daha az toksik olabileceğini ve BRCA1, BRCA2 mutasyonu taşıyan kanser hücrelerinin hedeflenmesinde daha etkili olduklarını ortaya koymuştur. Benzer şekilde, ATM ve PTEN gibi DNA hasar cevabı ile ilişkili proteinler bakımından mutant DSB onarımında bozukluklar görülmüş ve bu proteinlerin onarım yolakları ile korele çalıştığı düşünülmüştür (Faraoni & Graziani, 2018). Bu bulgular, DNA onarım inhibitörlerinin kanser tedavisindeki tek ajan olarak değerlendirilmekte ve şu anda preklinik çalışmaları devam ettirilmektedir (Guha, 2011).

Bu sentetik öldürücü yaklaşım, BRCA ve ATM mutant hücrelerde APE1 inhibitörleri ile yapılan in vitro bir çalışmada da gösterilmiştir. Son zamanlarda, meme kanseri hastalarında iniparib (BSI-201) ve gemsitabin / karboplatin kombinasyonunun ilk faz III klinik çalışmalarda beklentileri karşılayamadıkları bildirilmiştir (Birrer et al., 2011). Yine de, diğer PARP inhibitörleri ile umut verici pozitif sonuçları gösteren çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Son zamanlardaki çalışmalar, PARP1' e özgü küçük moleküllü inhibitörlerin keşfinin ve tedaviye en iyi adayların doğru seçilmesinin daha iyi anlaşılması, klinik öncesi ve klinik çalışmalardan elde edilen bilgilerin kalitesini iyileştirmek ve gelişimini desteklemek için hala gereklidir (M. Li et al., 2018).

1.4. BER Faktörleri Kanser Tedavisinde Umut Vaat Etmektedir

Prognostik faktörler, tedaviden bağımsız olarak hastanın sağkalımının belirlenmesinde yardımcı olan hasta ve / veya kanser özellikleri olarak tanımlanmaktadır. Geleneksel olarak bunlar hasta yaşı, tedavi toksisitesine (performans durumu), tümör evresi, histolojik derece, kanser hücrelerinin nöro-lenfovasküler istilası, belirli sinyal proteini ekspresyonunun varlığı veya yokluğuna göre değerlendirilmektedir. Belirleyici faktörler, hastanın belirli bir tedaviye yanıt verme durumunu belirlemeye yardımcı olan faktörlerdir (Dent et al., 2013). Kemoterapötik ajanlar ve iyonize radyasyon, DNA baz hasarlarının oluşumunu indükleyerek hücresel sitotoksisiteyi sağlamaktadır (Gelmon et al., 2011). Bununla birlikte kanser hücrelerinde etkin BER aktivitesi, tedaviye direnç geliştirilmesiyle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, BER aktivitesi, hastalarda sitotoksik tedaviye yanıt belirteci olduğu kadar önemli prognostik faktör olarak da ele alınmaktadır. Örneğin, temozolomid, ileri evredeki beyin tümörlü hastalar için etkili bir tedavi yöntemidir (Sosman et al., 2012).

Benzer şekilde, multipl miyelom tedavisinde kullanılan melphalan, BER yolağıyla onarılan N^3-meA lezyonlarını indüklemektedir (Kelley & Fishel, 2008). Thiotepa, erişkin ve pediatrik olgularda hematolojik hastalıklarda allojeneik veya otolog haematopoetik progenitör hücre transplantasyonundan önce, tüm vücut ışınlaması ile kombine olarak veya tek olarak kullanılmaktadır (Denny, Wheelhouse, Stevens, Tsang, & Slack, 1994). DNA zincirlerindeki lezyonlara ek olarak oksidatif baz hasarlarına neden olan reaktif oksijen türlerini üretmektedir. Oxaliplatin ile tedavi edilen kolorektal kanserli (CRC) hastalarda ROS kaynaklı baz hasarları da görülmektedir. ROS kaynaklı baz hasarları, meme, mide, over, sarkom tedavisinde ve hematolojik malignitede kullanılan antrasiklinlerle (epirubisin ve doksorubisin) yapılan tedavilerde de ortaya çıkmaktadır. Küçük hücreli olmayan akciğer, mesane,

meme ve yumurtalık kanseri tedavisinde kullanılan antimetabolit gemsitabin de DNA hasarına neden olmaktadır. BER' in sitotoksik tedavideki temel hasara neden olduğu zarar göz önüne alındığında, BER' in birkaç bileşeninin umut verici prognostik ve prediktif faktörler olduğunu not etmek gerekir(McHugh, Gill, Waters, & Hartley, 1999).

2. Nükleotid Eksizyon Mekanizması

NER, UV ile uyarılan pirimidin dimerleri, hacimli kimyasal katkılar ve bazı oksidatif hasar biçimleri de dahil olmak üzere DNA lezyonlarının çıkarılmasında rol oynayan önemli bir DNA onarım yoludur.

NER yolağına katılan çeşitli proteinlerdeki eksiklikler, Xeroderma Pigmentosum (XP), Cockayne sendromu (CS) ve kırılgan saç bozukluğu trikotesiodistrofisinin (TTD) ışığa duyarlı formu gibi üç nadir resesif genetik bozukluğa yol açmaktadır (Cordonnier & Fuchs, 1999; Xu et al., 2001). Telomerik DNA dizisinin UV maruziyetinden sonra pirimidin dimerlerinin oluşumunun telomerik bölgede varlığı tespit edilmiştir. Önceki kaynaklarda UV-kaynaklı pirimidin dimerlerinin telomer bölgesinde tespit edilebilir (Rochette & Brash, 2010). Telomerlerin kromozom stabilitesinin korunmasında rol oynaması nedeniyle, NER aktivitesinin telomerlerde güçlendirilmesi beklenmektedir. Buna rağmen, telomerlerde NER ile ilgili yapılan çalışmalar şaşırtıcı derecede sınırlı kalmıştır. UV ile indüklenen pirimidin dimerlerinin telomerlerde tamir edilip edilmediği konusunda tutarsız sonuçlar bildirilmiştir (McKinnon, 2009). NER' in telomerler ile bağlantılı olduğu sonucunu destekleyen yeni bir çalışmada, UV ile indüklenen telomer CPD'lerin (siklobutan pirimidin dimerleri), eksojen telomeraz eksprese eden insan derisi fibroblastlarındaki toplu genom bölgesindeki CPD'lerden daha hızlı bir oranda onarıldığı gösterilmiştir. Aynı çalışma, iki primer insan fibroblast hücre hattında, insan telomerlerinde CPD oluşum sıklığının, telomerik olmayan bölgelere göre 7 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Şaşırtıcı bir şekilde, hücrelerin yüksek telomer CPD seviyelerini tolere ettiği ve çoğalmaya devam ettiği belirtilmiştir. Açıkçası, telomerlerde NER sürecininin etki mekanizmasının aydınlatılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Kruk, Rampino, & Bohr, 1995).

***ERCC1/XPF*:** telomerlerde lokalize olan ve TRF2 ile etkileşime giren özel bir yapı olarak bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, ERCC1 / XPF, TRF2'yi aşırı eksprese eden farelerde, telomer kaybına da neden olduğu gösterilmiştir (Pope-Varsalona, Liu, Guzik, & Opresko, 2014). Bu fareler, UV maruziyetinden sonra cilt kanserinin artmasının yanı sıra NER eksikliği ile ortaya çıkan Xeroderma pigmentosum' a benzeyen ciddi cilt patolojilerini göstermiştir. Bu farelerden elde edilen keratinositlerin, UV ışınımına ve mitomisin C' ye karşı aşırı duyarlı olduğu, ancak iyonlaştırıcı radyasyona hassasiyet göstermediği belirlenmiştir. TRF2 aşırı eksprese eden farele-

rin dahi kısa telomerlere sahip olmalarının ERCC1/XPF ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Pope-Varsalona et al., 2014).

2.1 İlaç Direncinde NER Yolağının Hedeflemesi

NER, DNA molekülünün sarmal yapısını değiştiren DNA hasarlarını onarmakta ve hacimli adezyonlar ve çapraz bağlanma ajanları gibi onarım sırasında etkenlerle DNA replikasyonu ve transkripsiyonunu durdurmaktadır. Kısaca, NER, DNA hasarının tanınması ve hasarlı bölgenin gevşetilmesi, lezyonu içeren 24-32 oligonükleotid bölümünün kesilmesi, kesilen nükleotidlerin yeniden sentezlenmesi ve ligasyon ile bağlanma aşamalarından oluşmaktadır (Wood, Mitchell, Sgouros, & Lindahl, 2001).

Farklı substrat spesifikliği ile iki farklı NER alt yolu, onarımda devreye girmektedir: küresel genom nükleotid eksizyon onarımı (GGR), lezyonların saptanması için tüm genomun taranmasından sorumlu iken, transkripsiyon eşleşmeli onarım (TCR), özellikle eksprese edilmekte olan genlerin transkribe edilmiş iplikçiklere odaklanmaktadır. NER yolağında toplamda 30' dan fazla protein görev yapmaktadır (Rabik & Dolan, 2007). GGR' de yer alan yapılardan olan, XPC-HR23B kompleksi DNA hasarı lezyon demarkasyonu ve TFIIH kompleksi ile doğrulamada; RPA, XPA, XPG, XPB ve XPD gibi ön insizyon kompleksleri ile DNA açılması, ERCC1-XPF ve XPG endonükleazları ile eksize oligomer salınımı sonucunda oluşan boşluğu doldurmak için onarım sentezi ve ligaz I ile ligasyon aşamalarından oluşmaktadır. NER ile ilgili proteinlerdeki defektler, XP, CS ve TTD olarak üç otozomal resesif hastalığa neden olmaktadır. NER yolağı üzerinden etki gösteren en uygun kemoterapötik ilaç grubu platin bazlı ajanlardır. Platin bazlı kemoterapi, uzun yıllar boyunca akciğer, baş ve boyun, over, servikal ve testis kanseri gibi çok çeşitli solid tümörlerin tedavisinde kullanılmıştır (Kelland, 2007). Bu ajanlar, hücre ölümüne yol açan bir dizi hücre içi olayı tetiklemekte ve ağırlıklı olarak damar içi çapraz bağ DNA eklentileri oluşturmak için DNA ile etkileşime girmektedirler. En çok çalışılan platin bazlı kanser terapötik ajanı, sisplatin ve daha az toksik olan, karboplatin ve oksaliplatin ile birlikte, platin bazlı ilaçların geliştirilmesinde yeniden canlanma olmuş ve daha fazla platin bazlı kemoterapötiklerle klinik çalışmalara girmiştir (B Köberle et al., 1997). Karboplatin ve sisplatin, pürin bazlarının imidazol halkasının N^7 pozisyonuna platin bağlanması ya da iki işlevli eklentiler şeklinde pürinlere kovalent olarak bağlanarak DNA yapısını etkilemektedir. Bu kemoterapötiklerin oluşturduğu DNA lezyonları NER yolağı ile onarılmaktadır. Sisplatin, metastatik testis kanserini >% 90 kür oranı ile tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Testis tümör hücrelerinin yüksek duyarlılığı, platin-DNA bağlanmalarına yanıt olarak azalan DNA onarım kapasitesine bağlanmaktadır (Masters & Köberle, 2003).Testis

kanseri hücrelerinde, konstitütif NER kapasitesinin ve protein XPA' nın ekspresyon seviyesinin az olduğu belirlenmiştir. Diğer çalışmalar testiküler kanserlerde düşük seviyelerde XPA ve diğer NER proteinlerini (XPF ve ERCC1) göstermiştir. Bu çalışmalarda, bir kanserde NER onarım kapasitesinin azaltılmasıyla, kanserin sisplatin' e hassasiyetin arttırılabileceği ileri sürülmüştür. Paralel çalışmalarda, artmış DNA onarım kapasitesinin, sisplatin' e dirençli veya tedaviyi takiben direnç kazanmış kanserlerde etkin olduğunu ortaya koyulmuştur (Reed, 2005). Over kanseri hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, artmış eksizyon onarımı çapraz-kompleman grubu 1 - (ERCC1) mRNA düzeylerini, platin bazlı kemoterapiye karşı klinik direnç ile ilişkilendirilmiştir (Shirota et al., 2001). Metastatik kolorektal kanser hastalarında, 5-florourasil ile kombinasyonunun daha yüksek ERCC1 ekspresyon seviyeleri daha düşük sağkalım oranları için prediktif olarak kabul edilmiştir; bu da artmış DNA onarımının platin bazlı tedavinin etkinliğini azalttığını düşündürmektedir (Olaussen et al., 2006). Bir başka çalışmada, metastatik akciğer kanseri olan ve platin bazlı bir bileşikle tedavi edilen 761 olgudan oluşan bir alt grup, ERCC1' in immünohistokimyasal analizi ile retrospektif olarak değerlendirildiğinde düşük düzeyde ERCC1' e sahip olan ve platin bazlı kemoterapi alan hastalarda, kemoterapi almayan ERCC1 düzeyi düşük ve sisplatin kemoterapisi alan yüksek ERCC1 düzeyi olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım artışı gösterilmiştir (Lord et al., 2002).

Ayrıca, ERCC1 ekspresyonunun seviyesinin azalması, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (NSCLC) sisplatin ve gemsitabin kombinasyonu ile tedavi sonrasında uzun süreli sağkalım ile korelasyon göstermektedir (Weberpals et al., 2009). Bu nedenle, ERCC1 geninin ekspresyon artışının, pozitif bir prognostik faktör olabileceği ve platin bazlı kemoterapiye olan azalmış duyarlılığı arttırabileceği ve bir biyobelirteç olarak olabileceği varsayılmaktadır. ERCC1'in ekspresyon düzeyleri, platin bazlı kemoterapötiklerle ve platinle tedavi edilen hastalarda sağkalımı öngörmek için incelenmiştir (Lord et al., 2002). ERCC1 ile NSCLC' nin kemoterapiye prognozu ve prediktif cevabı arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyabilmek için bir meta-analiz yapıldığında yüksek ERCC1 ekspresyonunun NSCLC için uygun bir prognostik ve ilaç direnci prediktif faktör olabileceği gösterilmiştir (Seguí et al., 2013).

3. Yanlış Eşleşme Onarım Mekanizması

MMR; DNA replikasyonu sırasında oluşan yanlış eşleşmiş nükleotidler, rekombinasyon sırasında oluşan heteroduplekslerle çeşitli kimyasal ve fiziksel faktörlerin neden olduğu DNA lezyonları'da dahil olmak üzere hatalı nükleotitlerin tanınması ve düzeltilmesinde görev alan bir süreçtir.

Ökaryotik MMR sistemleri karmaşık olmakla birlikte fonksiyonel heterodimerik kompleksleri oluşturan çoklu MutS ve MutL homologlarından oluşmaktadır (Mendez-Bermudez & Royle, 2011). Bir dizi çalışma sonucunda, MMR eksikliğinin telomer kısalması ile ilişkili olabileceği ortaya atılmıştır. Lynch sendromlu ailelerin genetik analizleri sonucunda, MMR gen mutasyonları taşıyan kanser hastalarının lökositlerindeki telomer uzunluklarının, semptomsuz mutasyon taşıyıcıları ve sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde daha kısa olduğunu gösterilmiştir (Campbell, Wang, Andrew, & Liu, 2006). Ek olarak, MMR gen mutasyonları olan kanser hastalarında yaş artışı ile birlikte telomer aşınmasının da arttığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, kanser hastalarındaki kısa telomer uzunluğunun, MMR eksikliğinin etkilerini yansıttığı ileri sürülmüştür. Maya ve memeli hücre sistemleri analiz edildiğinde, hatalı MMR proteinlerinin telomer DNA' sının rekombinasyonu üzerinde çeşitli etkilere sahip olduğu düşünülmüştür (G.-M. Li, 2008).

3.1. İlaç Direncinde Yanlış Eşleşme Onarım Sisteminin Hedeflemesi

MMR, DNA replikasyonu, tekrarlayan mikrosatellit bölgelerinde küçük ekleme / çıkarma mutasyonları sırasında ve aynı zamanda homolog rekombinasyonun düzenlenmesi sırasında yanlış eşleşen bazların saptanması ve onarılmasında rol oynamaktadır. MMR proteinleri ayrıca ROS ve alkilleyici ajanların neden olduğu DNA hasarının onarımında da görevlidir (Aaltonen et al., 1993). MMR proteinleri; NER, BER ve HR dahil olmak üzere diğer tamir yollarının bileşenleri ile etkileşim kurmakta, böylece, DNA hasarına yanıt olarak diğer yolaklara da sinyal iletimini sağlamaktadır. MMR sistemi çeşitli proteinlerden oluşmaktadır. MSH2, her ikisi de uyumsuzluk tanıma ve onarımın başlatılmasında kritik bir rol oynayan ATP'azlar olan MutSα veya MutSβ' yi oluşturmak üzere, MSH6 veya MSH3 ile heterodimerize olmaktadır. Bu durum MutS' de, ATP' ye bağımlı bir şekilde DNA üzerinde yer değiştiren bir kelepçeyle sonuçlanan, insanlarda MLH1 ve PMS2 proteinlerinden oluşan bir heterodimer olan ve daha sonra DNA polimeraz ve PCNA' nın yerini alan MutL kompleksini başlatan bir düzenek ile sonuçlanmaktadır. Diğer MMR genleri (MLH1, MLH3, PMS1 ve PMS2) MMR' de yer almaktadır. MLH1 ayrıca sırasıyla MutLα, MutLβ veya MutLγ oluşturmak için PMS2, PMS1 veya MLH3 ile heterodimerize olmaktadır (Diouf et al., 2011). Polimeraz δ (pol δ) daha sonra DNA gerilmesini polimerize etmekte ve DNA ligaz I ile ligasyonu gerçekleştirmektedir.

MMR eksikliği, çok çeşitli tümör tipleri ile ilişkilendirilmektedir. MMR' deki germ hattı mutasyonlarından, mikrosatellit dizilerinde ekle-

me ve delesyon mutasyonlarının sıklığında büyük bir artış olduğu ve mikrosatellit instabilitesi (MSI) olarak tanımlanan bir durumdur (Kaplan & Gündüz, 2012)(Povey et al., 2002). Yanlış eşleşme onarım eksikliği kolon, mide, endometriyal ve diğer solid tümörlerde görülür. MSI, aynı zamanda, glioma, lösemi ve lenfomaların yanı sıra endometrial,over, gastrik, servikal, meme, deri, akciğer, prostat ve mesane tümörleri dahil olmak üzere çok çeşitli HNPCC ve non-kolonik tümörlerle de ilişkilendirilmektedir. MMR'deki defektler ayrıca bazı kemoterapötik ajanlara direnç gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. TMZ ve prokarbazin gibi alkilleyici ajanlara karşı direnç gelişimi, tümör hücrelerinde MMR' nin inaktivasyonu ile gerçekleşmektedir (Bonneville et al., 2017). MMR eksikliği olan hücreler, metile edici ajanlara karşı yaklaşık 100 kata kadar daha dirençli iken, işleyen bir MMR sistemine sahip hücreler, DNA hasarının ciddiyetine bağlı olarak ya hücre döngüsünün G_2 fazında durmasına yada hücrenin apoptoza girmesine neden olmaktadırlar. MMR yolunun proteinlerinin aşağı regülasyonu, platin içeren bileşikler, antrasiklinler, alkilleyici ajanlar, antimetabolitler ve epipodofillotoksinler dahil olmak üzere klinik olarak önemli ilaçlara direnç ile bağdaştırılmaktadır (Cejka et al., 2003). Örneğin, MSH2 degradasyonunun arttırılması ve MSH2 proteinlerinin eksikliği, yanluş eşleşme onarımında ve tiyo-pürelere karşı artan dirençte önemli ölçüde azalmaya yol açmaktadır. MSH2 yıkımını düzenleyen genlerin somatik delesyonları; lösemi hücrelerinde, MMR eksikliğinde ve ilaç direncinde saptanamayan MSH2 protein ekspresyonlarına yol açmaktadır (Valeri et al., 2010). Diğer bir ajan olan etoposide, meme kanserinin tedavisinde kullanılan bir Topoizomeraz II alfa (TOP2A) inhibitörüdür. İlaç hedeflerinin veya DNA onarım genlerinin ekspresyonundaki değişiklikler, TOP2A inhibitörlerine karşı oluşturulan önemli direnç mekanizmaları arasında yer almaktadır. TOP2A' nın ekspresyon seviyelerinde azalma ve MMH genleri MSH2 ve MLH1, meme kanserinde etoposide karşı kemoterapötik direncin geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu genler, topoizomeraz II inhibitörlerine karşı direncin üstesinden gelmek için yeni stratejilerin geliştirilmesi için iyi bir hedef olabilir (Rogakou, Pilch, Orr, Ivanova, & Bonner, 1998). MMR ayrıca platin bazlı kemoterapötikler gibi çapraz bağlama eklentilerinin onarımında da rol oynamaktadır. Platin kaynaklı DNA hasarına karşı artan tolerans, MMR yolunun işlev kaybıyla ortaya çıkabilir. MMR sırasında, sisplatin kaynaklı DNA eklentileri MMR yolağı tarafından tanınmakta, ancak tamir edilmemekte, sonuçta apoptozu tetikleyen ardışık tamir döngüleri ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, MMR eksikliği olan hücrelerde hücre ölümü, platinyum ajanlarına karşı toleransı arttırmak kadar etkili değildir (Paull et al., n.d.). Birçok preklinik çalışma MMR-eksik hücrelerin alkilleyici ajanlara dirençli olduğunu göstermese de, MMR eksikliği ve alkilleyici ajanlara yanıt ile ilgili birkaç klinik çalışma yayınlanmıştır.

MMR genlerindeki polimorfizmleri ve kemoterapiye veya radyoterapiye direnç gelişimiyle ilgili veri eksikliği ile birlikte yayınlanan çalışmalar yeni kanser terapileri arayışında MMR yolunun düşük önceliğe sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, mikroRNA' ların ve kanser ilaçlarına karşı geliştirilen direncinin rolü ile ilgili devam eden araştırmalar bu yola olan ilgiyi artırabilir. Örneğin bazı araştırmalar miR-21' in MSH2' yi hedeflediği ve sonuç olarak kolorektal kanserde 5-Fluorourasile (5-FU) direnci indüklediğini öne sürmüştür (Y. S. Lee & Dutta, 2009; Paull et al., n.d.).

4. Homolog Rekombinasyon Ve İlaç Direnci

HR; topoizomeraz inhibitörleri ve DNA çapraz bağlama ajanları (mitomisin, kamptotesinler, etoposit, doksorubisin, daunorubisin ve bleomisin) dahil olmak üzere çeşitli kemoterapötik ajanlara maruz kalmak suretiyle oluşan DSB onarmaktadır. HR ayrıca durmuş replikasyon çatalını yeniden başlatma ve homoloğu olan hasarsız DNA ipliğini kullanarak DSB' lerin doğru onarımını sağlar (Drabløs et al., 2004).

HR bileşenleri, RAD grubu proteinleri (RAD50, RAD51, RAD52 ve RAD54), RPA, XRCC2, XRCC3 ve BRCA proteinlerinden oluşmaktadır. HR; pre-sinapsis, rekombinasyon açısından yeterli DNA ucunun hazırlanması ile başlayarak; rekombinasyon uzmanı DNA ucu ve çift iplikli bir homolog şablon DNA' sı arasında bir ortak molekülün oluşumuyla devam eden sinapsis aşaması; DNA ipliklerinin onarımı ve rekombine DNA moleküllerinin ayrılması ile sonlanan bir post-sinapsis aşaması ile devam etmektedir (Zaidi, Liu, & Gerson, 1996).

DSB' ler ayrıca, NHEJ tarafından, kırık uçlarda anlamlı homoloji kullanmadan da tamir edilebilmektedir. NHEJ' de, DSB' ler daha sonra protein kinaz DNA-PKcs' i bağlayan ve aktive eden Ku proteini tarafından tanınmakta, bu da son işleme enzimlerinin, polimerazların ve DNA ligaz IV' ün bölgeye alınmasına ve aktivasyonuna yol açmaktadır. HR, geç S ve G_2 fazı ile sınırlıyken, NHEJ hücre döngüsünün tüm fazlarında işlev görmektedir. Hasar görmemiş bir şablona ihtiyaç duymadan kırık DNA' yı bağlar (S. Lee et al., 1992). DNA lezyonlarını takiben başlangıç kontrol noktası sinyalizasyonu, iki fosfatidilinozitol 3-kinaz(PI3K) aile üyesi olan kinazlar ATR ve ATM tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu kinazların aktivasyonu, efektör kinazlar, kontrol noktası kinazları 1 ve 2'nin (Chk1 ve Chk2; serin / treonin kinazlar) aktivasyonuna yol açmaktadır. Aktive edilmiş efektör kinazlar daha sonra, G_1, S veya G_2 fazlarından hücre döngüsü ilerlemesini geçici olarak geciktirebilmekte ve sonrasında DNA verimli bir şekilde onarılabilmektedir (Hegi et al., 2008). ATM / Chk2 yolu, büyük ölçüde G_1 kontrol noktaları ve S ve G_2 kontrol noktalarının ATR / Chk1 yolunu düzenlemektedir. Bununla birlikte, tüm hücre döngüsü kontrol noktaların-

da hem ATR hem de ATM yolları için bir rol belirleyen yollar arasında bağlantı vardır. Hücre döngüsünü doğrudan düzenlemesine ek olarak, yolaklar DNA onarımını, transkripsiyonunu, kromatin regülasyonunu ve hücre ölümünü de tetiklemektedir. ATM sadece DNA uçlarına eklenen DNA onarım proteinlerini değil aynı zamanda DSB' lere bitişik nükleozomlardaki histon türevi olan H2AX' i de fosforile etmektedir (Augustine et al., 2009). Aynı zamanda DSB' ler tarafından aktive edilen başka bir protein kinazı olan DNA' ya bağımlı protein kinaz (DNA-PK) 'de fosforillenmektedir. DSB' ler etrafında fosforile H2AX (γ-H2AX), bir dizi DNA onarım proteini ve kromatin modüle edici faktörlerün hasarlı bölgeye alımını kolaylaştırmaktadır. Bir DSB etrafında γ-H2AX' ın varlığı, floresan işaretli antikorlar ile DSB' ler için bir biyobelirteç olarak saptanmıştır .

5. Mikro RNA' lar ve Kemoterapi Direnci

MikroRNA' lar (miR'ler), birkaç mRNA'nın 3' translasyonu gerçekleşmeyen bölgesine (UTR) bağlanarak gen ekspresyonunu düzenleyen ve böylece 19 ila 25 nükleotid translasyonu engelleyen küçük kodlayıcı olmayan RNA'lardır. Son zamanlarda, miR' lerin Iorio ve Croce tarafından revize edildiği gibi, açık okuma çerçevelerine veya 5'UTR mRNA'lara bağlanarak etki gösterdiği de gösterilmiştir (Augustine et al., 2009).

mRNA' ya küçük boyutlu ve eksik tamamlayıcılıkları sayesinde mikroRNA' ların bir hücre transkriptomunda kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların ayırt edici özelliği olarak yaygın bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Literatürde miR' lerin biyojenezi ve fonksiyonu ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (Catalanotto, Cogoni, & Zardo, 2016). In vitro ve in vivo çalışmalarda miRNA' ların tanısal ve prognostik belirteçler olarak faydalı olabileceğini ve son veriler miRNA profillemesinin tümör tiplemesi için kullanılabileceğini öne sürülmektedir. miR' lerin kanserde önemli bir rolü olduğu iyi bilinmesine rağmen miR' larin eylemlerinin karmaşıklığı anlaşılmaya devam etmekte ve kanser tedavisinde olarak kullanımlarıyla ilgili sorular ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Pal et al., 2015). Yanlış ekspresyona bağlı olarak normal hücresel homeostazın disregüle etmeleri miR' lerin güçlü pleiotropisi, araştırmacıları kanser tedavisi ve dolayısıyla ilaç direnci için değerli hedefler olduklarına inandırmaya itmiştir. miR' leri terapötik olarak kullanmak için iki ana yaklaşım vardır. Birincisi, miR' ler bir veya daha fazla transkript: hedeflemek için tek moleküller olarak veya kombine olarak kullanılabilmektedir. Bu yaklaşımda, bir miR veya bir dizi miR, kombine edilerek miR seviyelerini değiştirmek ve sonuç olarak bir kanser hücresindeki protein sonucunu değiştirmek için yararlanılabilir. İkincisi, miR' lerin kanser tedavisi için hücre duyarlılığının modülatörleri olarak hareket ettikleri

çeşitli araştırmalarla desteklenmiştir (Chen, Su, & Hung, 2012). miRNA' ların kanser hücrelerinde miR ekspresyon örüntüleri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sadece araştırmacıların yeni biyobelirteçleri belirlemesini sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda çeşitli kanser türlerinin daha iyi prognozu ve aynı miRNA' ların fonksiyonel rolünü belirlemiştir. Bunlar, miR fonksiyonunun kaybı veya kazanımının, sadece ilaç yanıtında değil, aynı zamanda ilaç direncine neden olan önemli protein seviyeleri orijinal dengesini etkileyip etkilemedikleri ile de bilgi sağlanabilir. MiR ifadesi kanser tipine, aşamasına özgü olması nedeniyle, kanser tedavisinde kombine tedavilere mikro RNA' ların edilerek ektopikifadelerinin incelenmesi umut verici olabilir. Bu nedenle, duyarlı ve dirençli hücre hatlarında miR ekspresyon profillerini değerlendiren son çalışmalar, sadece ilaç direnç mekanizmalarının daha fazla analizini teşvik etmekle kalmayıp aynı zamanda ilaç yanıtı ile ilgili anahtar miR ifadelerini değerlendirmek için de yapılmıştır(Pal et al., 2015).

6. MGMT ve İlaç Direnci

Alkilleyici maddeler kanserleri tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır ve oluşan ana DNA lezyonlarından biri, esas olarak DNA'nın O^6-pozisyonundaki alkilasyonu ile gerçekleşmektedir; bu durum, DNA kırığı ve hücre ölümleri ile sonuçlanabilir. TMZ, streptozotosin, prokarbazin ve dakarbazin, DNA' yı metile eden kanser kemoterapötiklerinden örneklerdir (Hegi et al., 2005). Alkillenmiş Guanin rezidülerinin doğrudan onarımı, MGMT tarafından alkil kısmının uzaklaştırılmasıyla devam etmektedir. MGMT, prokaryotlardan ökaryotlar kadar korunmuş bir proteindir. MGMT proteini, alkil grubunun kovalent olarak bağlandığı aktif bölgesinde bir sistein kalıntısına doğrudan transfer yoluyla O^6-alkilguaninden alkil grubunu çıkarır ve bu da proteinin inaktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. DNA onarım mekanizması, MGMT' nin ifadesi, alkilleyici ajanlara verilen terapötik tepkiye bağlı olarak değişmekte ve korelasyon göstermektedir. Birçok çalışma MGMT aktivitesi ile primer tümörlerde ilaç direnci ve MGMT proteininin giderilmesine bağlı olarak yerleşik insan tümör hücre hatları arasında güçlü bir korelasyon bulmuştur (Suzuki et al., 2011). Melanomda, pankreatik karsinomda glioblastomalarda yüksek seviyede ekspresyonları bildirilmiştir (Esteller, Hamilton, Burger, Baylin, & Herman, 1999). TMZ gibi alkilleyici ajanlara karşı direnç, MGMT' nin aşırı ifadesine bağlanmıştır. Bu nedenle, MGMT seviyeleri, TMZ veya BCNU (karmustin) gibi alkilleyici ajanlara karşı intrinsik kemosensitivitenin biyobelirteçleri olarak çalışılmaktadır. Aksine, kültüre edilmiş insan tümörlerinde azaltılmış MGMT aktivitesi çoğu zaman CpG adalarının promotör metilasyonu ile epigenetik susturmanın bir sonucudur; bu da, transkripsiyonu sınırlayan inaktif kromatin oluşumuna ve dolayısıyla alkilas-

yona daha yüksek kemosensitiviteye yol açmaktadır. TMZ ve radyoterapi ile tedavi edilen glioblastomalı 206 hastanın, metilatlı MGMT promoteri olanların (% 45) daha iyi sağkalımı olduğu rapor edilmiştir (Nakada, Furuta, Hayashi, Minamoto, & Hamada, 2012). Bu nedenle, MGMT promoter metilasyon durumu, tümör tedavisi için bir prognostik faktör olarak ortaya çıkmaktadır ve şu anda TMZ' ye karşı glioblastoma kemosensitivitesinin belirlnmesi için değerlendirilmektedir (Quinn et al., 2005). Artan MGMT promoter metilasyonunun altında yatan mekanizmalar karmaşıktır ve en çok çalışılmış DNA onarım genlerinden biri olmasına rağmen tamamen aydınlatılamamıştır. Sağlıklı hücrelerde MGMT promoter metilasyonu nadirdir, ancak sıklıkla tümörlerde görülmektedir. Küçük hücreli akciğer kanserinde, lenfoma, baş ve boyun kanseri ve glioma ve kolorektal tümörlerin % 40' ına varan birçok farklı tipte tümörün yaklaşık %25' inin CpG ada promoter metilasyonunu sağladığı bulunmuştur (Maki et al., 2005). Yüksek MGMT ekspresyonu, alkilleyici ajanlara karşı ilaç direnci ile sonuçlandığından, direncin üstesinden gelmek ve etkinliği arttırmak için bir strateji, MGMT' nin sentetik substratlarını kullanmaktır . O^6-BG, spesifik, güçlü ve toksik olmayan bir inhibitördür ve kanser hücrelerinin sisplatin, kloroetilleme ve metile edici ajanlara duyarlılaşmasın sağlamaktadır (Kyle et al., 2009). Diğerler kanserler arasında glioma, anaplastik glioma, lenfoma, miyelom, kolon kanseri, melanom ve sarkomun tedavisi için O^6-BG'nin karmustin veya TMZ ile kombinasyonlarını test etmek için klinik çalışmalar devam etmektedir (Ranson et al., 2007). O^6-BTG, O^6-BG' ye göre daha yüksek biyoyararlanım sunmaktadır, aynı zamanda, TMZ ile birlikte tek başına TMZ kullanımı ile karşılaştırıldığında tek kullanımının daha yüksek hematolojik toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu inhibitörün kliniğe geçişi için daha fazla randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (O. A. Khan et al., 2008). İleri melanom ve diğer solid tümörlü hastalarda dakarbazinle birlikte uygulanan O^6-BTG ile hematolojik toksisite gözlenmiştir (Tawbi et al., 2011). MGMT inhibitörünün suboptimal bir dozunun uygulanması, MGMT aktivitesinin geri kazanılmasını sağlayan bir terapötik dozlama programı veya kanser tipi için yetersiz tedavi seçimi, klinik çalışmalarda ki etkilerin eksikliğini açıklayabilmektedir (Koch, Hundsberger, Boor, & Kaina, 2007).

Bununla birlikte, MGMT inhibitörlerinin klinik uygulamasının tüm ortamlarda uygulanabilir bir tedavi olup olmadığı net değildir, ilave çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. Kişiye Özgü Biyobelirteçler ve Kanser Tedavisi

***APE1*:** insan apurinik / apyrimidinik endonükleaz 1 (APE1), insan hücre hatlarının çoğunda hücresel AP endonükleaz aktivitesinin % 95' den fazlasını oluşturan büyük bir endonükleazdır (Demple, Herman, & Chen, 1991). Aynı zamanda, transkripsiyon faktörlerinin redoks düzenlemesinde de rol oynamaktadır (Tell, Damante, Caldwell, & Kelley, 2005). APE1, sitoplazmada ve/veya kanser hücrelerinin çekirdeğinde ifade edilebilir. Kesin hücre altı lokalizasyonu ve düzenlenmesi açıkça bilinmese de, değiştirilmiş lokalizasyonun hastalarda prognostik veya prediktif önemi olabilir.

***XRCC1*:** bir iskele proteindir ve BER'i koordine eder (Caldecott, 2003). XRCC1' de eksik olan hücreler, iyonize radyasyon ve alkilleyici ajanlar gibi DNA' ya zarar veren ajanlara aşırı duyarlıdır. Klinik öncesi XRCC1 eksikliği mutagenezi indükleyebilir (Thompson & West, 2000).

XRCC1'den embriyonik vuruş öldürücüdür. XRCC1'in bugüne kadar belirlenmiş en kapsamlı polimorfizmleri; Arg194Trp, Arg280His, Arg399Gln, Arg399Gln, Pro161Leu ve Tyr576S' dir. Platin ile tedavi edilen NSCLC hastalarında XRCC1' in biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Liao et al., 2012). XRCC1 polimorfizmi; küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, kolorektal karsinom, ilerlemiş gastrik, ilerlemiş servikal, ilerlemiş özofageal kanserde platin bazlı tedavi yanıtının potansiyel bir belirteç olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, meme, gastrik kanser hastalarının katıldığı bir kohort çalışmasında, XRCC1 protein seviyelerinin, mide kanserlerinde diğer kanserli olmayan dokulara kıyasla anlamlı şekilde azaldığı belirlenmiştir. Düşük tümör XRCC1 ekspresyonu, adjuvan tedavi uygulanmayan hastalarda daha kısa genel sağkalım ile olduğu kadar klinik-patolojik özelliklerle de anlamlı olarak korele bulunmuştur. Çok değişkenli regresyon analizi, düşük XRCC1 ifadelerinin, ayrı ayrı ve birlikte bağımsız negatif işaretleri olduğunu göstermiştir (Y. Liu, Kao, & Bambara, 2004).

***FEN1*:** DNA onarımı ve replikasyonu sırasında çeşitli fonksiyonlara sahip yapıya özgü 5′ endo/eksonükleazdır. Bir BER uzun yama proteinidir. FEN1 ayrıca okazaki fragmentleri halinde replike olan DNA iplikçiğinin sentezi işleminde de rol oynamaktadır. Bir endonükleaz olarak çift iplikli DNA zincirini tanımakta ve endonükleolitik kesim yapmaktadır. 5′ ekzonükleaz olarak nükleotidleri bir *nick* veya boşluktan indirger. Ayrıca, telomerlerin stabilitesinin korunmasında, tekrarlı sekans genişlemesinin inhibe edilmesinde rol oynadığı gibi ifade edilmediğinde ise ve memeli hücreleri X ışınlamasına maruz kaldığında çift zincir DNA kırığının oluşmasında rol oynamaktadır (L. Liu et al., 2012).

Mutasyonları ve polimorfizmleri, DNA hasarı ve genel popülasyonlarda akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmektedir. Bin sekiz yüz elli gastrointestinal kanser (hepatosellüler karsinom, özofagus kanseri, mide kanseri ve kolorektal kanser) hastasında ve iki bin iki yüz yirmi iki kişilik sağlıklı kontrol grubu incelendiğinde, FEN1-69GG genotiplerinin, gastrointestinal onkogenezinde yer aldığı ve potansiyel bir biyolojik belirteç olduğunu vurgulanmıştır (Q.-M. Zhang & Dianov, 2005). Yakın zamanda bu ilişki mide kanseri hastalarının yer aldığı bir kohort çalışmasında incelenmiş ve yüksek FEN1 ekspresyonunun hastalığa spesifik sağkalım ve zayıf hastalıksız sağkalım ile lenf nodu pozitifliği ile korele olduğu bulunmuştur.

***PCNA*:** Polimeraz beta (pol β), kısa yama BER için gereklidir. Tüm dokularda düşük bir seviyede bulunmaktadır. BER' in çoğunlukla tek bir nükleotidin çıkarıldığı ve değiştirildiği kısa yama boyunca ilerlemektedir. Diğer DNA polimerazlarından farklı olarak, *proof reading* kabiliyeti yoktur (An, Chen, & Makridakis, 2011). Bu nedenle aşırı ekspresyonu mutajenez potansiyeline sahiptir. Proliferatif hücre nüklear antijeni (PCNA), DNA polimeraz tarafından replikasyon için gerekli olan yardımcı bir proteindir ve uzun yama BER sırasında PCNA varlığı önem taşımaktadır. Kısa yama BER tarafından tamir edilmeden bırakılan lezyonlar, PCNA sayesinde uzun yama BER' e geçiş yapmaktadır. PCNA daha sonra BER' in uzun yolunda 2-8 nükleotid yama ekzisyonu yerine polimeraz aktivitesini desteklemektedir (D. Li et al., 2007). PCNA polimorfizmlerinin, önemli ölçüde azaltılmış polimeraz aktivitesine ve hasar durumunda azalmış BER mekanizmasına yol açmaktadır. DNA polimerazda en sık rastlanan polimorfizmler arasında pankreas kanserinde sıklıkla gözlemlenen sağkalım ile ilişkili olan A165G ve T2133C polimorfizmleri bulunmaktadır (N. Khan, Afaq, & Mukhtar, 2006). Artan ekspresyonu ise, iyonize radyasyon, bleomisin, tek fonksiyonlu alkilleyici ajanlar ve sisplatin dahil antikanser ilaç tedavilerinin etkinliğini azaltmaktadır. Farklı kanserlerde yapılan küçük ölçekli çalışmalarda, pol β' nin tümörlerin yaklaşık % 30' unda mutasyona uğradığı gösterilmiştir. Bu mutasyonlar, genomu ciddi mutasyonlara maruz bırakan DNA sentezindeki güvenilirliği daha da azaltmaktadır (Hanahan & Weinberg, 2011).

8. İlaç Direncinin Giderilmesinde Alternatif Bir Yol Olarak Fitoterapinin Kullanımı

Önceden tartışıldığı gibi preklinik analizlerde ümit verici sonuçlar veren yeni terapötikler, klinik çalışmalarda kabul edilecek düzeyde toksik etki göstermektedir. Kanser hücreleri sıklıkla çoklu hücre yollarının düzensizliğini ortaya koyduğundan, birden fazla yolu hedeflemek, tek yolu hedefleyen ajanları kullanmaktan daha umut verici görünmektedir. Son

yıllarda genistein, curcumin, resveratrol ve soya izoflavonları gibi doğal besin bileşikleri, sıklıkla hücre döngüsü, apoptoz, proliferasyon, sağkalım, invazyon, anjiyogenez, metastaz dahil olmak üzere çoklu hücre sinyal yollarını hedef aldıkları için dikkat çekmektedir (Raffoul, Sarkar, & Hillman, 2007). Ek olarak, geliştirilen kanser ilaçlarının çoğu, belirli hücresel fonksiyonların sağlanmasında spesifik moleküler hedeflere yönelik olarak yönlendirildiğinden, monoterapi kanser hücrelerine karşılık belirli bir yeterliliğe olan bağımlılıklarını azaltabilir. Örneğin tek bir onarım yolu bir diğerine daha bağımlı hale gelebilir, böylece ilaç direncinin gelişimine neden olabilir. Bu sebeple, alternatif bir yaklaşım olarak, terapötik ilaçlarla yapılan kombinasyonlar hedefi birçok noktadan yakalayabileceği için insan kanserinde daha etkili tedaviler ortaya çıkabilir (Yang, Irani, Heffron, Jurnak, & Meyskens, 2005). Fitokimyasallar, transkripsiyon faktörlerinin, reseptörlerin, kinazların, sitokinlerin, enzimlerin ve büyüme faktörlerinin aktivasyonu dahil olmak üzere çok sayıda hedefi modüle eden oldukça aracılar olabilirler. Bu nedenle, ilaç direncine karşı mücadelede yardımcı olabilecek doğal bitki bazlı kimyasalların keşfi tedaviye destek sağlayabilir. Örneğin, soya izoflavonları, prostat kanseri hücrelerinde APE1 ekspresyonunu zamana ve doza bağlı bir şekilde inhibe etmektedir (Fulda, 2010). Kanser hücrelerinin soya izoflavonları ile ön-muamelesi, APE1' in ekspresyonundaki artışı inhibe etmiş ve muhtemelen bu DNA onarım geninin aşağı regülasyonu yoluyla in vitro ve in vivo olarak çoklu kanser modellerinin kemoterapi ve radyasyon tedavisinin etkinliğini arttırmıştır.

Başka bir fitokimyasal olan resveratrolün de APE1 endonükleaz aktivitesini inhibe ettiği ve melanom hücrelerini alkilleyici ajan dakarbazin ile tedaviye daha duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir (Q. Zhang et al., 2017). Böylece hem resveratrol hem de genistein gibi izoflavonlar bir APE inhibitörü olarak terapötik potansiyele sahip olabilir. Son yıllarda resveratrolün bir dizi analogu üretilmiştir; bu, artmış potensiyel ve / veya parental bileşik resveratrol ile karşılaştırıldığında bir dizi seçici aktivite ve muhtemelen geliştirilmiş farmakokinetik özellikler sergilemektedir (Jaiswal et al., 2011).

SONUÇ

Kemoterapi ve radyoterapinin nihai hedefi kanser hücresidir. DNA onarım yollarının hedeflenmesi, kanserle mücadelede geliştirilen birçok stratejiden biridir. Kanser hücreleri sıklıkla değiştirilmiş DNA onarım kapasitelerine sahiptir ve bu durum klinikte kullanılabilir. Böylece DNA onarımını hedefleyen spesifik terapiler için arayış, potansiyel olarak yararlı olan birçok ajanı üretimine katkı sağlamıştır. Bu ajanların kombne kullanılması mevcut kemoterapi ve/veya radyoterapinin etkinliğini teorik olarak artırabilir. Bununla birlikte, DNA onarım süreçlerini bozduğumuzda diğer tüm

alternatif stratejilerle karşılaşılan aynı zorluklar da ortaya çıkmaktadır. Bu ajanların başarısı, sonuçta belirli bir hücre tipi veya dokusunda bulunan çeşitli DNA onarım süreçleri hakkındaki temel bilgilerimize bağlı olacaktır.

Başarı aynı zamanda her tümörün spesifik, genomik ve genetik yapısına da bağlı olacaktır, bu da her bir tümöre farklı inhibitör ve kimyasal ajan kombinasyonlarının uyarlanması gerektiğini ifade eder. Bu hedefe tam olarak ulaşmaktan hala çok uzakta olmamıza rağmen geçmiş yıllara göre büyük adımlar atılmıştır. Kanser tedavisi keşfetmek için stratejiyi yeniden yönlendirmek ve bunun yerine kanser hücresinin kaçınılmaz ve beklenmedik gelişimine eşlik etmemizi sağlayan stratejiler takip etmeli ve sürekli olarak daha fazla hedefe yönelik tedavi bulup uygulamalıyız. Belirli bir ajan tarafından uygulanan seçici bir baskının yokluğu, kanser hücrelerinin bu maddeye karşı direnç kaybetmesine yol açabilir ve bu da onları yine aynı maddeye karşı duyarlı hale getirebilir. Bu strateji bazı kanserlerde izlenmiştir ve kemoterapi, azaltılmış kümülatif toksik etkiler ve yaşam kalitesinin düşürülmesi ile ilgili daha az zaman sunma avantajı ile başkalarında uyarlanabilir. Bu, hematopoetik sisteme ve gastrointestinal epitelyuma, normal hücrelere toksik olan DNA onarımını modüle eden ajanların geliştirilmesindeki son ve belki de en zorlu soruna yol açmaktadır. Çok sayıda DNA baz eksizyon onarım proteini şu anda potansiyel biyolojik belirteçler ve terapötik hedefler olarak geliştirilme aşamasındadır. Yukarıda sunulan çalışmalar, kanserde prognostik ve öngörücü biyobelirteçlerin var olduğunu göstermektedir. Daha yeni kanıtlar özellikle BER' in ilaç keşfi için cazip bir hedef olduğunu göstermektedir. Örneğin, APE1 inhibitörleri şu anda geliştirilme aşamasındadır ve yakın gelecekte terapötik uygulamaya sahip olabilme potansiyelindedir. Ayrıca, DNA polimeraz beta inhibitörü de şu anda gelişim aşamasındadır ve erken raporlar, DNA polimeraz inhibitörlerinin alkile edici ajanların sitotoksisitesini arttırma yeteneğini de ortaya koymaktadır. DNA tamir mekanizmaları tabanlı tedavi stratejilerinin geliştirilmesi: oluşan kemoterapotik direncinin üstesinden gelinmesinde ve kemosensitizasyonun geri kazanılmasında önemli bir terapötik yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

Aaltonen, L. A., Peltomäki, P., Leach, F. S., Sistonen, P., Pylkkänen, L., Mecklin, J. P., … Hamilton, S. R. (1993). Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science (New York, N.Y.)*, *260*(5109), 812–816. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8484121

Adachi, N., Suzuki, H., Iiizumi, S., & Koyama, H. (2003). Hypersensitivity of Nonhomologous DNA End-joining Mutants to VP-16 and ICRF-193. *Journal of Biological Chemistry*, *278*(38), 35897–35902. doi:10.1074/jbc.M306500200

Al-Ejeh, F., Kumar, R., Wiegmans, A., Lakhani, S. R., Brown, M. P., & Khanna, K. K. (2010). Harnessing the complexity of DNA-damage response pathways to improve cancer treatment outcomes. *Oncogene*, *29*(46), 6085–6098. doi:10.1038/onc.2010.407

An, C. L., Chen, D., & Makridakis, N. M. (2011). Systematic biochemical analysis of somatic missense mutations in DNA polymerase β found in prostate cancer reveal alteration of enzymatic function. *Human Mutation*, *32*(4), 415–423. doi:10.1002/humu.21465

Antonio S. Rodrigues, Joana Dinis, Marta Gromicho, Celia Martins, Antonio Laires, & Jose Rueff. (2012). Genomics and Cancer Drug Resistance. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, *13*(5), 651–673. doi:10.2174/138920112799857549

Augustine, C. K., Yoo, J. S., Potti, A., Yoshimoto, Y., Zipfel, P. A., Friedman, H. S., … Tyler, D. S. (2009). Genomic and Molecular Profiling Predicts Response to Temozolomide in Melanoma. *Clinical Cancer Research*, *15*(2), 502–510. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1916

Beranek, D. T. (1990). Distribution of methyl and ethyl adducts following alkylation with monofunctional alkylating agents. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *231*(1), 11–30. doi:10.1016/0027-5107(90)90173-2

Birrer, M. J., Konstantinopoulos, P., Penson, R. T., Roche, M., Ambrosio, A., Stallings, T. E., … Bradley, C. R. (2011). A phase II trial of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (GC) in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *29*(15_suppl), 5005–5005. doi:10.1200/jco.2011.29.15_suppl.5005

Bonneville, R., Krook, M. A., Kautto, E. A., Miya, J., Wing, M. R., Chen, H.-Z., … Roychowdhury, S. (2017). Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precision Oncology*, *2017*. doi:10.1200/PO.17.00073

Bouwman, P., & Jonkers, J. (2012). The effects of deregulated DNA damage signalling on cancer chemotherapy response and resistance. *Nature Reviews Cancer*, *12*(9), 587–598. doi:10.1038/nrc3342

Brown, K. D., Rathi, A., Kamath, R., Beardsley, D. I., Zhan, Q., Mannino, J. L., & Baskaran, R. (2003). The mismatch repair system is required for S-phase checkpoint activation. *Nature Genetics*, *33*(1), 80–84. doi:10.1038/ng1052

Bryant, H. E., & Helleday, T. (2006). Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase activates ATM which is required for subsequent homologous recombination repair. *Nucleic Acids Research*, *34*(6), 1685–1691. doi:10.1093/nar/gkl108

Bryant, H. E., Schultz, N., Thomas, H. D., Parker, K. M., Flower, D., Lopez, E., … Helleday, T. (2005). Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*, *434*(7035), 913–917. doi:10.1038/nature03443

Caldecott, K. W. (2003). XRCC1 and DNA strand break repair. *DNA Repair*, *2*(9), 955–969. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12967653

Campbell, M. R., Wang, Y., Andrew, S. E., & Liu, Y. (2006). Msh2 deficiency leads to chromosomal abnormalities, centrosome amplification, and telomere capping defect. *Oncogene*, *25*(17), 2531–2536. doi:10.1038/sj.onc.1209277

Catalanotto, C., Cogoni, C., & Zardo, G. (2016). MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions. *International Journal of Molecular Sciences*, *17*(10). doi:10.3390/ijms17101712

Cejka, P., Stojic, L., Mojas, N., Russell, A. M., Heinimann, K., Cannavó, E., … Jiricny, J. (2003). Methylation-induced G(2)/M arrest requires a full complement of the mismatch repair protein hMLH1. *The EMBO Journal*, *22*(9), 2245–2254. doi:10.1093/emboj/cdg216

Charara, M., Edmonston, T. B., Burkholder, S., Walters, R., Anne, P., Mitchell, E., … Palazzo, J. (n.d.). Microsatellite status and cell cycle associated markers in rectal cancer patients undergoing a combined regimen of 5-FU and CPT-11 chemotherapy and radiotherapy. *Anticancer Research*, *24*(5B), 3161–3167. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15510606

Chen, P.-S., Su, J.-L., & Hung, M.-C. (2012). Dysregulation of MicroRNAs in cancer. *Journal of Biomedical Science*, *19*(1), 90. doi:10.1186/1423-0127-19-90

Chiarugi, A. (2012). A snapshot of chemoresistance to PARP inhibitors. *Trends in Pharmacological Sciences*, *33*(1), 42–48. doi:10.1016/j.tips.2011.10.001

COOKE, M. S., EVANS, M. D., DIZDAROGLU, M., & LUNEC, J. (2003). Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB Journal*, *17*(10), 1195–1214. doi:10.1096/fj.02-0752rev

Cordonnier, A. M., & Fuchs, R. P. (1999). Replication of damaged DNA: molecular defect in xeroderma pigmentosum variant cells. *Mutation Research*, *435*(2), 111–119. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556591

de Lange, T. (2005). Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes & Development*, *19*(18), 2100–2110. doi:10.1101/gad.1346005

de Lange, T. (2010). How Shelterin Solves the Telomere End-Protection Problem. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, *75*(0), 167–177. doi:10.1101/sqb.2010.75.017

Déjardin, J., & Kingston, R. E. (2009). Purification of Proteins Associated with Specific Genomic Loci. *Cell*, *136*(1), 175–186. doi:10.1016/j.cell.2008.11.045

Demple, B., Herman, T., & Chen, D. S. (1991). Cloning and expression of APE, the cDNA encoding the major human apurinic endonuclease: definition of a family of DNA repair enzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *88*(24), 11450–11454. doi:10.1073/pnas.88.24.11450

Denny, B. J., Wheelhouse, R. T., Stevens, M. F. G., Tsang, L. L. H., & Slack, J. A. (1994). NMR and Molecular Modeling Investigation of the Mechanism of Activation of the Antitumor Drug Temozolomide and Its Interaction with DNA. *Biochemistry*, *33*(31), 9045–9051. doi:10.1021/bi00197a003

Dent, R. A., Lindeman, G. J., Clemons, M., Wildiers, H., Chan, A., McCarthy, N. J., … Carmichael, J. (2013). Phase I trial of the oral PARP inhibitor olaparib in combination with paclitaxel for first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research*, *15*(5), R88. doi:10.1186/bcr3484

Diouf, B., Cheng, Q., Krynetskaia, N. F., Yang, W., Cheok, M., Pei, D., … Evans, W. E. (2011). Somatic deletions of genes regulating MSH2 protein stability cause DNA mismatch repair deficiency and drug resistance in human leukemia cells. *Nature Medicine*, *17*(10), 1298–1303. doi:10.1038/nm.2430

Dip, R., Camenisch, U., & Naegeli, H. (2004). Mechanisms of DNA damage recognition and strand discrimination in human nucleotide excision repair. *DNA Repair*, *3*(11), 1409–1423. doi:10.1016/j.dnarep.2004.05.005

Doksani, Y., & de Lange, T. (2014). The Role of Double-Strand Break Repair Pathways at Functional and Dysfunctional Telomeres. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *6*(12), a016576–a016576. doi:10.1101/cshperspect.a016576

Drabløs, F., Feyzi, E., Aas, P. A., Vaagbø, C. B., Kavli, B., Bratlie, M. S., … Krokan, H. E. (2004). Alkylation damage in DNA and RNA—repair mechanisms and medical significance. *DNA Repair*, *3*(11), 1389–1407. doi:10.1016/j.dnarep.2004.05.004

Esteller, M., Hamilton, S. R., Burger, P. C., Baylin, S. B., & Herman, J. G. (1999). Inactivation of the DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase by promoter hypermethylation is a common event in primary human neoplasia. *Cancer Research*, *59*(4), 793–797. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10029064

Evers, B., Helleday, T., & Jonkers, J. (2010). Targeting homologous recombination repair defects in cancer. *Trends in Pharmacological Sciences*, *31*(8), 372–380. doi:10.1016/j.tips.2010.06.001

Faraoni, I., & Graziani, G. (2018). Role of BRCA Mutations in Cancer Treatment with Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors. *Cancers*, *10*(12). doi:10.3390/cancers10120487

Farmer, H., McCabe, N., Lord, C. J., Tutt, A. N. J., Johnson, D. A., Richardson, T. B., … Ashworth, A. (2005). Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*, *434*(7035), 917–921. doi:10.1038/nature03445

Fong, P. C., Boss, D. S., Yap, T. A., Tutt, A., Wu, P., Mergui-Roelvink, M., … de Bono, J. S. (2009). Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from *BRCA* Mutation Carriers. *New England Journal of Medicine*, *361*(2), 123–134. doi:10.1056/NEJMoa0900212

Fulda, S. (2010). Resveratrol and derivatives for the prevention and treatment of cancer. *Drug Discovery Today*, *15*(17–18), 757–765. doi:10.1016/j.drudis.2010.07.005

Gelmon, K. A., Tischkowitz, M., Mackay, H., Swenerton, K., Robidoux, A., Tonkin, K., … Oza, A. (2011). Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *The Lancet Oncology*, *12*(9), 852–861. doi:10.1016/S1470-2045(11)70214-5

Gillet, J.-P., & Gottesman, M. M. (2010). Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer. In *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* (Vol. 596, pp. 47–76). doi:10.1007/978-1-60761-416-6_4

Guha, M. (2011). PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nature Biotechnology*, *29*(5), 373–374. doi:10.1038/nbt0511-373

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, *144*(5), 646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013

Harvey, A., Mielke, N., Grimstead, J. W., Jones, R. E., Nguyen, T., Mueller, M., … Hendrickson, E. A. (2018). PARP1 is required for preserving telomeric integrity but is dispensable for A-NHEJ. *Oncotarget*, *9*(78), 34821–34837. doi:10.18632/oncotarget.26201

Hegi, M. E., Diserens, A.-C., Gorlia, T., Hamou, M.-F., de Tribolet, N., Weller, M., … Stupp, R. (2005). *MGMT* Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, *352*(10), 997–1003. doi:10.1056/NEJMoa043331

Hegi, M. E., Liu, L., Herman, J. G., Stupp, R., Wick, W., Weller, M., … Gilbert, M. R. (2008). Correlation of O^6-Methylguanine Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation With Clinical Outcomes in Glioblastoma and Clinical Strategies to Modulate MGMT Activity. *Journal of Clinical Oncology*, *26*(25), 4189–4199. doi:10.1200/JCO.2007.11.5964

Helleday, T. (2010). Homologous recombination in cancer development, treatment and development of drug resistance. *Carcinogenesis*, *31*(6), 955–960. doi:10.1093/carcin/bgq064

Helleday, T., Petermann, E., Lundin, C., Hodgson, B., & Sharma, R. A. (2008). DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, *8*(3), 193–204. doi:10.1038/nrc2342

Hoeijmakers, J. H. J. (2009). DNA Damage, Aging, and Cancer. *New England Journal of Medicine*, *361*(15), 1475–1485. doi:10.1056/NEJMra0804615

Huffman, J. L., Sundheim, O., & Tainer, J. A. (2005). DNA base damage recognition and removal: New twists and grooves. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *577*(1–2), 55–76. doi:10.1016/j.mrfmmm.2005.03.012

Hurley, L. H. (2002). DNA and its associated processes as targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, *2*(3), 188–200. doi:10.1038/nrc749

Iliakis, G., Wang, Y., Guan, J., & Wang, H. (2003). DNA damage checkpoint control in cells exposed to ionizing radiation. *Oncogene*, *22*(37), 5834–5847. doi:10.1038/sj.onc.1206682

Jaiswal, A. S., Banerjee, S., Aneja, R., Sarkar, F. H., Ostrov, D. A., & Narayan, S. (2011). DNA polymerase β as a novel target for chemotherapeutic intervention of colorectal cancer. *PloS One*, *6*(2), e16691. doi:10.1371/journal.pone.0016691

Jurk, D., Wang, C., Miwa, S., Maddick, M., Korolchuk, V., Tsolou, A., … von Zglinicki, T. (2012). Postmitotic neurons develop a p21-dependent senescence-like phenotype driven by a DNA damage response. *Aging Cell*, *11*(6), 996–1004. doi:10.1111/j.1474-9726.2012.00870.x

Kaplan, E., & Gündüz, U. (2012). Expression analysis of TOP2A, MSH2 and MLH1 genes in MCF7 cells at different levels of etoposide resistance. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *66*(1), 29–35. doi:10.1016/j.biopha.2011.09.002

Kelland, L. (2007). The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, *7*(8), 573–584. doi:10.1038/nrc2167

Kelley, M. R., & Fishel, M. L. (2008). DNA repair proteins as molecular targets for cancer therapeutics. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, *8*(4), 417–425. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18473726

Khan, N., Afaq, F., & Mukhtar, H. (2006). Apoptosis by dietary factors: the suicide solution for delaying cancer growth. *Carcinogenesis*, *28*(2), 233–239. doi:10.1093/carcin/bgl243

Khan, O. A., Ranson, M., Michael, M., Olver, I., Levitt, N. C., Mortimer, P., … Middleton, M. R. (2008). A phase II trial of lomeguatrib and temozolomide in metastatic colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, *98*(10), 1614–1618. doi:10.1038/sj.bjc.6604366

Köberle, B., Grimaldi, K. A., Sunters, A., Hartley, J. A., Kelland, L. R., & Masters, J. R. (1997). DNA repair capacity and cisplatin sensitivity of human testis tumour cells. *International Journal of Cancer*, *70*(5), 551–555. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052754

Köberle, B., Roginskaya, V., & Wood, R. D. (2006). XPA protein as a limiting factor for nucleotide excision repair and UV sensitivity in human cells. *DNA Repair*, *5*(5), 641–648. doi:10.1016/j.dnarep.2005.12.001

Koch, D., Hundsberger, T., Boor, S., & Kaina, B. (2007). Local intracerebral administration of O6-benzylguanine combined with systemic chemotherapy with temozolomide of a patient suffering from a recurrent glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, *82*(1), 85–89. doi:10.1007/s11060-006-9244-8

Kokkinakis, D. M., Ahmed, M. M., Delgado, R., Fruitwala, M. M., Mohiuddin, M., & Albores-Saavedra, J. (1997). Role of O6-methylguanine-DNA methyltransferase in the resistance of pancreatic tumors to DNA alkylating agents. *Cancer Research*, *57*(23), 5360–5368. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9393761

Kow, Y. W. (2002). Repair of deaminated bases in DNA. *Free Radical Biology & Medicine*, *33*(7), 886–893. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12361800

Krokan, H. E., & Bjørås, M. (2013). Base excision repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *5*(4), a012583. doi:10.1101/cshperspect.a012583

Kruk, P. A., Rampino, N. J., & Bohr, V. A. (1995). DNA damage and repair in telomeres: relation to aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *92*(1), 258–262. doi:10.1073/pnas.92.1.258

Kyle, R. A., Jacobus, S., Friedenberg, W. R., Slabber, C. F., Rajkumar, S. V., & Greipp, P. R. (2009). The treatment of multiple myeloma using vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone (VBMCP) alternating with high-dose cyclophosphamide and alpha(2)beta interferon versus VBMCP: results of a phase III Eastern Cooperative Oncology Group Study E5A93. *Cancer*, *115*(10), 2155–2164. doi:10.1002/cncr.24221

Lagerwerf, S., Vrouwe, M. G., Overmeer, R. M., Fousteri, M. I., & Mullenders, L. H. F. (2011). DNA damage response and transcription. *DNA Repair*, *10*(7), 743–750. doi:10.1016/j.dnarep.2011.04.024

Lee, O.-H., Kim, H., He, Q., Baek, H. J., Yang, D., Chen, L.-Y., … Songyang, Z. (2011). Genome-wide YFP Fluorescence Complementation Screen Identifies New Regulators for Telomere Signaling in Human Cells. *Molecular & Cellular Proteomics*, *10*(2), M110.001628. doi:10.1074/mcp.M110.001628

Lee, S., Rafferty, J., Elder, R., Fan, C., Bromley, M., Harris, M., … Margison, G. (1992). Immunohistological examination of the inter- and intracellular distribution of O6-alkylguanine DNA-alkyltransferase in human liver

and melanoma. *British Journal of Cancer*, *66*(2), 355–360. doi:10.1038/bjc.1992.270

Lee, Y. S., & Dutta, A. (2009). MicroRNAs in Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, *4*(1), 199–227. doi:10.1146/annurev.pathol.4.110807.092222

Li, D., Li, Y., Jiao, L., Chang, D. Z., Beinart, G., Wolff, R. A., … Abbruzzese, J. L. (2007). Effects of base excision repair gene polymorphisms on pancreatic cancer survival. *International Journal of Cancer*, *120*(8), 1748–1754. doi:10.1002/ijc.22301

Li, G.-M. (2008). Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Research*, *18*(1), 85–98. doi:10.1038/cr.2007.115

Li, M., Yang, X., Lu, X., Dai, N., Zhang, S., Cheng, Y., … III. (2018). APE1 deficiency promotes cellular senescence and premature aging features. *Nucleic Acids Research*, *46*(11), 5664–5677. doi:10.1093/nar/gky326

Li, S.-X., Sjolund, A., Harris, L., & Sweasy, J. B. (2010). DNA repair and personalized breast cancer therapy. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, *51*(8–9), 897–908. doi:10.1002/em.20606

Liao, W.-Y., Shih, J.-Y., Chang, G.-C., Cheng, Y.-K., Yang, J. C.-H., Chen, Y.-M., & Yu, C.-J. (2012). Genetic polymorphism of XRCC1 Arg399Gln is associated with survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gemcitabine/platinum. *Journal of Thoracic Oncology : Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, *7*(6), 973–981. doi:10.1097/JTO.0b013e31824fe98c

Lindahl, T. (1993). Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature*, *362*(6422), 709–715. doi:10.1038/362709a0

Liu, L., Zhou, C., Zhou, L., Peng, L., Li, D., Zhang, X., … Yang, M. (2012). Functional FEN1 genetic variants contribute to risk of hepatocellular carcinoma, esophageal cancer, gastric cancer and colorectal cancer. *Carcinogenesis*, *33*(1), 119–123. doi:10.1093/carcin/bgr250

Liu, Y., Kao, H.-I., & Bambara, R. A. (2004). Flap Endonuclease 1: A Central Component of DNA Metabolism. *Annual Review of Biochemistry*, *73*(1), 589–615. doi:10.1146/annurev.biochem.73.012803.092453

Longley, D., & Johnston, P. (2005). Molecular mechanisms of drug resistance. *The Journal of Pathology*, *205*(2), 275–292. doi:10.1002/path.1706

Lord, R. V. N., Brabender, J., Gandara, D., Alberola, V., Camps, C., Domine, M., … Rosell, R. (2002). Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, *8*(7), 2286–2291. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114432

Madlener, S., Strobel, T., Vose, S., Saydam, O., Price, B. D., Demple, B., & Saydam, N. (2013). Essential role for mammalian apurinic/apyrimidinic (AP) endonuclease Ape1/Ref-1 in telomere maintenance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(44), 17844–17849. doi:10.1073/pnas.1304784110

Maki, Y., Murakami, J., Asaumi, J., Tsujigiwa, H., Nagatsuka, H., Kokeguchi, S., … Kishi, K. (2005). Role of O6-methylguanine–DNA methyltransferase and effect of O6-benzylguanine on the anti-tumor activity of cis-diaminedichloroplatinum(II) in oral cancer cell lines. *Oral Oncology*, *41*(10), 984–993. doi:10.1016/j.oraloncology.2005.05.011

Masters, J. R. W., & Köberle, B. (2003). Curing metastatic cancer: lessons from testicular germ-cell tumours. *Nature Reviews Cancer*, *3*(7), 517–525. doi:10.1038/nrc1120

McHugh, P. J., Gill, R. D., Waters, R., & Hartley, J. A. (1999). Excision repair of nitrogen mustard-DNA adducts in Saccharomyces cerevisiae. *Nucleic Acids Research*, *27*(16), 3259–3266. doi:10.1093/nar/27.16.3259

McKinnon, P. J. (2009). DNA repair deficiency and neurological disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(2), 100–112. doi:10.1038/nrn2559

Mendez-Bermudez, A., & Royle, N. J. (2011). Deficiency in DNA mismatch repair increases the rate of telomere shortening in normal human cells. *Human Mutation*, *32*(8), 939–946. doi:10.1002/humu.21522

Miller, A. S., Balakrishnan, L., Buncher, N. A., Opresko, P. L., & Bambara, R. A. (2012). Telomere proteins POT1, TRF1 and TRF2 augment long-patch base excision repair in vitro. *Cell Cycle*, *11*(5), 998–1007. doi:10.4161/cc.11.5.19483

Morales, J., Li, L., Fattah, F. J., Dong, Y., Bey, E. A., Patel, M., … Boothman, D. A. (2014). Review of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) mechanisms of action and rationale for targeting in cancer and other diseases. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, *24*(1), 15–28. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24579667

Nakada, M., Furuta, T., Hayashi, Y., Minamoto, T., & Hamada, J. (2012). The strategy for enhancing temozolomide against malignant glioma. *Frontiers in Oncology*, *2*, 98. doi:10.3389/fonc.2012.00098

Nouspikel, T. (2008). Nucleotide excision repair and neurological diseases. *DNA Repair*, *7*(7), 1155–1167. doi:10.1016/j.dnarep.2008.03.015

O'Connor, M. J., Martin, N. M. B., & Smith, G. C. M. (2007). Targeted cancer therapies based on the inhibition of DNA strand break repair. *Oncogene*, *26*(56), 7816–7824. doi:10.1038/sj.onc.1210879

Olaussen, K. A., Dunant, A., Fouret, P., Brambilla, E., André, F., Haddad, V., … Soria, J.-C. (2006). DNA Repair by ERCC1 in Non–Small-Cell Lung Cancer and Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, *355*(10), 983–991. doi:10.1056/NEJMoa060570

Pal, M. K., Jaiswar, S. P., Dwivedi, V. N., Tripathi, A. K., Dwivedi, A., & Sankhwar, P. (2015). MicroRNA: a new and promising potential biomarker for diagnosis and prognosis of ovarian cancer. *Cancer Biology & Medicine*, *12*(4), 328–341. doi:10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0024

Paradiso, A., & Formenti, S. (2011). Hereditary breast cancer: clinical features and risk reduction strategies. *Annals of Oncology*, *22*(suppl 1), i31–i36. doi:10.1093/annonc/mdq663

Paull, T. T., Rogakou, E. P., Yamazaki, V., Kirchgessner, C. U., Gellert, M., & Bonner, W. M. (n.d.). A critical role for histone H2AX in recruitment of repair factors to nuclear foci after DNA damage. *Current Biology : CB*, *10*(15), 886–895. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10959836

Poirier, M. C. (2012). Chemical-induced DNA damage and human cancer risk. *Discovery Medicine*, *14*(77), 283–288. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23114584

Pope-Varsalona, H., Liu, F.-J., Guzik, L., & Opresko, P. L. (2014). Polymerase η suppresses telomere defects induced by DNA damaging agents. *Nucleic Acids Research*, *42*(21), 13096–13109. doi:10.1093/nar/gku1030

Povey, A. C., Badawi, A. F., Cooper, D. P., Hall, C. N., Harrison, K. L., Jackson, P. E., … Margison, G. P. (2002). DNA Alkylation and Repair in the Large Bowel: Animal and Human Studies. *The Journal of Nutrition*, *132*(11), 3518S–3521S. doi:10.1093/jn/132.11.3518S

Quinn, J. A., Desjardins, A., Weingart, J., Brem, H., Dolan, M. E., Delaney, S. M., … Friedman, H. S. (2005). Phase I Trial of Temozolomide Plus O^6-Benzylguanine for Patients With Recurrent or Progressive Malignant Glioma. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(28), 7178–7187. doi:10.1200/JCO.2005.06.502

Rabik, C. A., & Dolan, M. E. (2007). Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treatment Reviews*, *33*(1), 9–23. doi:10.1016/j.ctrv.2006.09.006

Raffoul, J. J., Sarkar, F. H., & Hillman, G. G. (2007). Radiosensitization of prostate cancer by soy isoflavones. *Current Cancer Drug Targets*, *7*(8), 759–765. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18220535

Ranson, M., Hersey, P., Thompson, D., Beith, J., McArthur, G. A., Haydon, A., … Middleton, M. R. (2007). Randomized Trial of the Combination of Lomeguatrib and Temozolomide Compared With Temozolomide Alone in Chemotherapy Naive Patients With Metastatic Cutaneous Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(18), 2540–2545. doi:10.1200/JCO.2007.10.8217

Reed, E. (2005). ERCC1 and Clinical Resistance to Platinum-Based Therapy. *Clinical Cancer Research*, *11*(17), 6100–6102. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-1083

Rhee, D. B., Ghosh, A., Lu, J., Bohr, V. A., & Liu, Y. (2011). Factors that influence telomeric oxidative base damage and repair by DNA glycosylase OGG1. *DNA Repair*, *10*(1), 34–44. doi:10.1016/j.dnarep.2010.09.008

Rochette, P. J., & Brash, D. E. (2010). Human Telomeres Are Hypersensitive to UV-Induced DNA Damage and Refractory to Repair. *PLoS Genetics*, *6*(4), e1000926. doi:10.1371/journal.pgen.1000926

Rogakou, E. P., Pilch, D. R., Orr, A. H., Ivanova, V. S., & Bonner, W. M. (1998). DNA Double-stranded Breaks Induce Histone H2AX Phosphorylation on Serine 139. *Journal of Biological Chemistry*, *273*(10), 5858–5868. doi:10.1074/jbc.273.10.5858

Sancar, A., Lindsey-Boltz, L. A., Ünsal-Kaçmaz, K., & Linn, S. (2004). Molecular Mechanisms of Mammalian DNA Repair and the DNA Damage Checkpoints. *Annual Review of Biochemistry*, *73*(1), 39–85. doi:10.1146/annurev.biochem.73.011303.073723

Seguí, N., Pineda, M., Guinó, E., Borràs, E., Navarro, M., Bellido, F., … Valle, L. (2013). Telomere Length and Genetic Anticipation in Lynch Syndrome. *PLoS ONE*, *8*(4), e61286. doi:10.1371/journal.pone.0061286

Shen, B., Singh, P., Liu, R., Qiu, J., Zheng, L., Finger, L. D., & Alas, S. (n.d.). Multiple but dissectible functions of FEN-1 nucleases in nucleic acid processing, genome stability and diseases. doi:10.1002/bies.20255

Shirota, Y., Stoehlmacher, J., Brabender, J., Xiong, Y.-P., Uetake, H., Danenberg, K. D., … Lenz, H.-J. (2001). *ERCC1* and Thymidylate Synthase mRNA Levels Predict Survival for Colorectal Cancer Patients Receiving Combination Oxaliplatin and Fluorouracil Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(23), 4298–4304. doi:10.1200/JCO.2001.19.23.4298

Sosman, J. A., Kim, K. B., Schuchter, L., Gonzalez, R., Pavlick, A. C., Weber, J. S., … Ribas, A. (2012). Survival in BRAF V600–Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. *New England Journal of Medicine*, *366*(8), 707–714. doi:10.1056/NEJMoa1112302

Suzuki, T., Nakada, M., Yoshida, Y., Nambu, E., Furuyama, N., Kita, D., … Hamada, J. (2011). The Correlation between Promoter Methylation Status and the Expression Level of O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase in Recurrent Glioma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, *41*(2), 190–196. doi:10.1093/jjco/hyq224

Tawbi, H. A., Villaruz, L., Tarhini, A., Moschos, S., Sulecki, M., Viverette, F., … Kirkwood, J. M. (2011). Inhibition of DNA repair with MGMT pseudosubstrates: phase I study of lomeguatrib in combination with dacarbazine in patients with advanced melanoma and other solid tumours. *British Journal of Cancer*, *105*(6), 773–777. doi:10.1038/bjc.2011.285

Tell, G., Damante, G., Caldwell, D., & Kelley, M. R. (2005). The Intracellular Localization of APE1/Ref-1: More than a Passive Phenomenon? *Antioxidants & Redox Signaling*, *7*(3–4), 367–384. doi:10.1089/ars.2005.7.367

Thompson, L. H., & West, M. G. (2000). XRCC1 keeps DNA from getting stranded. *Mutation Research*, *459*(1), 1–18. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10677679

Valeri, N., Gasparini, P., Braconi, C., Paone, A., Lovat, F., Fabbri, M., … Croce, C. M. (2010). MicroRNA-21 induces resistance to 5-fluorouracil by down-regulating human DNA MutS homolog 2 (hMSH2). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(49), 21098–21103. doi:10.1073/pnas.1015541107

Vallabhaneni, H., O'Callaghan, N., Sidorova, J., & Liu, Y. (2013). Defective Repair of Oxidative Base Lesions by the DNA Glycosylase Nth1 Associates with Multiple Telomere Defects. *PLoS Genetics*, *9*(7), e1003639. doi:10.1371/journal.pgen.1003639

Vallabhaneni, H., Zhou, F., Maul, R. W., Sarkar, J., Yin, J., Lei, M., … Liu, Y. (2015). Defective Repair of Uracil Causes Telomere Defects in Mouse Hematopoietic Cells. *Journal of Biological Chemistry*, *290*(9), 5502–5511. doi:10.1074/jbc.M114.607101

Wallace, S. S. (2014). Base excision repair: A critical player in many games. *DNA Repair*, *19*, 14–26. doi:10.1016/j.dnarep.2014.03.030

Weberpals, J., Garbuio, K., O'Brien, A., Clark-Knowles, K., Doucette, S., Antoniouk, O., … Dimitroulakos, J. (2009). The DNA repair proteins BRCA1 and ERCC1 as predictive markers in sporadic ovarian cancer. *International Journal of Cancer*, *124*(4), 806–815. doi:10.1002/ijc.23987

Wood, R. D., Mitchell, M., Sgouros, J., & Lindahl, T. (2001). Human DNA Repair Genes. *Science*, *291*(5507), 1284–1289. doi:10.1126/science.1056154

Xu, Y., Hansen, W. K., Rosenquist, T. A., Williams, D. A., Limp-Foster, M., & Kelley, M. R. (2001). Protection of mammalian cells against chemotherapeutic agents thiotepa, 1,3-N,N'-bis(2-chloroethyl)-N-nitrosourea, and mafosfamide using the DNA base excision repair genes Fpg and alpha-hOgg1: implications for protective gene therapy applications. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *296*(3), 825–831. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181913

Yang, S., Irani, K., Heffron, S. E., Jurnak, F., & Meyskens, F. L. (2005). Alterations in the expression of the apurinic/apyrimidinic endonuclease-1/redox factor-1 (APE/Ref-1) in human melanoma and identification of the therapeutic potential of resveratrol as an APE/Ref-1 inhibitor. *Molecular Cancer Therapeutics*, *4*(12), 1923–1935. doi:10.1158/1535-7163.MCT-05-0229

Zaidi, N. H., Liu, L., & Gerson, S. L. (1996). Quantitative immunohistochemical estimates of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase expression in normal and malignant human colon. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, *2*(3), 577–584. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9816206

Zakian, V. A. (1995). Telomeres: beginning to understand the end. *Science (New York, N.Y.)*, *270*(5242), 1601–1607. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7502069

Zhang, Q.-M., & Dianov, G. L. (2005). DNA repair fidelity of base excision repair pathways in human cell extracts. *DNA Repair*, *4*(2), 263–270. doi:10.1016/j.dnarep.2004.10.004

Zhang, Q., Ke, E., Niu, F., Deng, W., Chen, Z., Xu, C., … Zhou, Q. (2017). The role of T790M mutation in EGFR-TKI re-challenge for patients with EGFR-mutant advanced lung adenocarcinoma. *Oncotarget*, *8*(3), 4994–5002. doi:10.18632/oncotarget.14007

Zhou, J., Fleming, A. M., Averill, A. M., Burrows, C. J., & Wallace, S. S. (2015). The NEIL glycosylases remove oxidized guanine lesions from telomeric and promoter quadruplex DNA structures. *Nucleic Acids Research*, *43*(8), 4039–4054. doi:10.1093/nar/gkv252

Zhou, J., Liu, M., Fleming, A. M., Burrows, C. J., & Wallace, S. S. (2013). Neil3 and NEIL1 DNA Glycosylases Remove Oxidative Damages from Quadruplex DNA and Exhibit Preferences for Lesions in the Telomeric Sequence Context. *Journal of Biological Chemistry*, *288*(38), 27263–27272. doi:10.1074/jbc.M113.479055

İNGUİNAL HERNİ

Feridun Suat GÖKCE

İNGUİNAL HERNİ

Feridun Suat GÖKCE

TARİHÇE

Herni Yunanca'da tomurcuk, çıkıntı, şişlik anlamına gelir. İlk başarılı herni ameliyatları 9. yüzyılda Salermo Tıp Okulu'nda yapılmıştır (1). Endülüs'lü cerrah El Zehravi ilk kez inguinal ve femoral herni ayırımından bahsetmiştir (2). İnguinal kanalı Antoine Scarpa 1809 yılında tanımlamıştır (1).

Modern herni ameliyatlarını 1884 yılında Eduardo Bassini başlatmıştır (3). İlk yapay materyel fikri Billroth'undur. İlk polipropilen örgü yama ise 1958 yılında Francis Usher tarafından kullanılmıştır (4).

İlk laparoskopik inguinal herni onarımı ise 1982 yılında Ger tarafından yapılmıştır. Laparoskopik uygulama 1991 yılında TAPP (Maurice Arregui) ve 1993 yılında TEP (Mc Kernan) tekniklerinin kullanılmaya başlamasıyla yaygınlaşmıştır (5).

ANATOMİ

Karın ön duvarında aşağıdan ligamentum inguinale (Poupart), orta taraftan m. rektus abdominisin lateral kenarı ve yukardan spina ilyaka anterior superiorları birleştiren çizginin sınırladığı alana İnguinal Bölge denir (6).

İnguinal Bölge Karın Duvarı Tabakaları

Karın duvarının en dış tabakası deridir. Deri altında yağ dokusu ve yüzeyel fasya bulunur. Yüzeyel fasya üstte camper, altta scarpa fasyası olarak iki tabakadan oluşur. Bu tabakalar skrotum ve alt ekstremiteler, yukarıda ise abdominal duvardan toraksa doğru devam eder. Bu iki fasya tabaka arasında karın ön duvarı yüzeyel damarları, sinirleri ve lenfatikleri bulunur. Yüzeyel fasyanın altında kas tabakaları bulunur. Anterolateralde eksternal oblik, internal oblik ve transversus kasları; orta kısımda ise rektus ve piramidal kaslar mevcuttur. Eksternal oblik aponevrozunun crista iliaca anterior superiordan pubik tüberküle uzanan alt sınırı inguinal ligamanı oluşturur (7).

İnguinal ligaman (Poupart), eksternal oblik kas aponevrozunun kalınlaşmış alt kısmıdır. Tuberculum pubicum ile spina iliaka anterior superior arasında bulunur. Lateralde iliopsoas kası, medialde femoral damarlarla komşuluğu vardır.

Tendon Konjuan m. Obliqus internus ve m. Transversus abdominus aponevrozlarının birleşmesinden meydana gelmekte olup tendon, krista pubika ve linea pektineaya yapışır.

Gimbernat Ligamanı (Lakuner Ligaman) inguinal ligamentin tuberkulum pubikuma girmeden önce medial liflerinin oluşturduğu üçgen şeklinde bir yapıdır. Femoral kanalın medialini yapar.

Cooper Ligamanı (Pektineal Ligaman) tuberkulum pubikumdan başlayarak linea pektinea boyunca devam eder. Medialde ligamentum lakünare ile devam eder. Pektineal ligaman; laküner ligaman, internal kas aponevrotik lifleri, transversus abdominus ve pektineus kasların aponevrotik lifleri ve lateralde ileum kemiği periostundan oluşur.

İnguinal bölgede inguinal kanal ve femoral kanalın tabanı bulunmaktadır.

İnguinal kanal poupart bağının iç kısmının yaklaşık 2 cm üstünde ve ona paralel bir doğrultuda olup yaklaşık 4 cm uzunluktadır. İki deliği ve dört duvarı vardır. Ön duvar eksternal oblik kas aponevrozu, arka duvar transvers fasya, üst duvar internal oblik kası-transvers abdominus kası ve aponevrozu, alt duvar inguinal ve lakunar ligaman tarafından oluşur.

İnternal veya iç inguinal halka (Anulus inguinalis profundus), inguinal kanalın karın boşluğuna açılan deliğidir.1-1,5 cm uzunluğunda dikine bir yarık şeklinde olup karın ön duvarındaki izdüşümü, inguinal ligamanın ortasının 1,5 cm üstünde bulunur. Üst sınırı transversus abdominus arkı, alt sınırı iliopubik traktus aponevrotik lifleri, inferior epigastrik damarlar ve Hasselbach oluşturur.

Eksternal veya superfisyal inguinal halka eksternal oblik kasın aponevrozunda üçgen bir açılıştır. Halkanın kenarlarını kasın superior ve inferior krusları oluşturur ve bunlar bir araya gelip interkrural lifler tarafından güçlendirilir.

Erkeklerde inguinal kanal içinde bulunan spermatik kordon yapısı içeriğinde; Duktus deferens, üç arter (A.spermatika interna-testiküler-, A.duktus deferens, A. Spermatika eksterna-kremasterik-), üç sinir (N.genitofemoralisin genital dalı, N. İlioinguinalis, hipogastrik pleksus sempatik dalı), üç fasya tabakası (Eksternal spermatik fasya, kremasterik fasya, internal spermatik fasya), bir venöz pleksus (Pleksus pampiniformis) bulunmaktadır. Kadında ise; uterusun round ligamanı (Lig.Teres uteri), genitofemoral sinir, kremasterik damarlar ve ilioinguinal sinir bulunur (7, 8).

Üstte falks inguinalis, lateralde inferior epigastrik damar ve altta inguinal ligamanın oluşturduğu ve direk hernilerin çıktığı bölgeye 'Hesselbach üçgeni'denir. Femoral hernilerin oluştuğu femoral halka ise anterior ve medialde ilyopubik traktus ve m. transversus abdominus aponevrozu, posteriorda Cooper ligamanı ve lateralde femoral ven ile sınırlıdır. Femoral kanal konik şekilde ve 1,5-2 cm uzunluktadır (1,9).

İnguinal bölgenin arterleri: İnguinal bölgeye dağılan yüzeyel arterlerin çoğu A. Femoralis'den çıkar. Derin arterleri A. İliaka eksternadan ayrılan iç ringin medialinde bulunan A. Epigastrika inferior ve direk aortadan çıkan A. Spermatika ve a. Ovarika'dır.

İnguinal bölgenin venleri: İnguinal bölge venleri arterlere eşlik eder ve femoral vene dökülürler, aynı isimle adlandırılırlar.

İnguinal bölgenin sinirleri: N. İliohipogastrikus, N ilioinguinalis ve N. Genitofemoralis'in genital dalıdır. İliohipogastrik ve ilioinguinal sinirler inguinal bölgenin cildini, penis kökünün ve kalçanın üst kısmının duyusunu sağlar. İlioinguinal sinir genellikle spermatik kord üzerinde bulunur. Genital sinir inguinal kanalda iliopubik traktus üzerindedir. Kremaster kasını innerve eder. Skrotum ve labiaların yan duvar cildinin duyusunu sağlar (10).

İNSİDANS

Karın duvarı hernilerinin %75'i kasıkta görülür. İndirekt ile direkt herni oranı 2/1 dir. Femoral herniler ise daha küçük bir gruptur. Kasık fıtıkları sağ tarafta sola göre daha sıktır. Erkek kadın oranı ise 7/1 dir. Femoral herniler ise kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülür. ABD'de yılda yaklaşık 750000 inguinal herni onarımı yapılırken, 25000 femoral herni, 166000 umblikal herni, 97000 insizyonel herni ve 76000 nadir karın duvarı fıtık onarımları yapılmaktadır (10). Herni prevalansı yaşla artmaktadır. En düşük prevalans 15-24 yaş grubunda (% 0.41), en yüksek prevalans ise 75 yaş üstü grupta %6.46 olarak saptanmıştır (10). Zimmerman ve Anson'a göre tüm hernilerin %83'ü inguinal, %6'sı femoral, %5'i insizyonel, % 4'ü umblikal, % 1'i epigastrik ve %'1i diğer tip hernilerdir. İnguinal hernilerin ise %75'i indirek hernilerdir (9,11).

ETYOLOJİ ve PATOFİZYOLOJİ

İnguinal herni gelişimi bir ya da daha çok faktörün rol aldığı multifaktoriyal bir durumdur.

- Patent processus vaginalis infant ve çocuklarda inguinal herninin en önemli sebebidir. Tedavide iç halka hizasında yüksek ligasyon önerilir.

- Transvers fasya bütünlüğünün bozulması veya incelmesi en önemli faktördür. Fasyanın intrabdominal basınca dayanma gücü yapısındaki kollajen liflerine bağlıdır. Marfan Sendromu, Ehler Danlos Sendromu gibi bazı hastalıklarda kollajen yapısında bozulma ile beraber herni gelişim riski artar. Sigaranın da kollajen lifleri üzerinde olumsuz etkisi vardır.

- Şiddetli hastalık ve stres durumlarında bozulan serum proteaz-antiproteaz dengesi de fıtık gelişiminde etkili olur.

- İntrabdominal basıncı artıran obezite, ağır kaldırma, gebelik, kabızlık, şiddetli öksürük,asit, intraabdominal tümörler gibi durumlar herni gelişimini uyaran etkenlerdir.

SINIFLAMA

Herni sınıflandırması anatomik ve fonksiyonel yapıları iyi şekilde ortaya koyarak kilinikte uygun tamir yöntemini seçmede cerraha faydalı olmalıdır (12). En yaygın kullanılan sınıflamalar arasında Gilbert, Nyhus, Stoppa, Aaachen sınflamaları sayılabilir.

GİLBERT SINIFLAMASI

Tip 1: İnternal ring normal genişliktedir. Fıtık kesesi çıkmıştır. Arka duvar, iç halka sağlamdır.

Tip 2: İnternal ring 4cm'e kadar geniştir. Arka duvar sağlamdır.

Tip 3: İnternal ring 4 cm'den geniştir. Arka duvar zayıftır. Genelde sliding veya skrotal herniler bu tiptedir.

Tip 4: Direk hernidir.İç halka sağlamdır.Kanal arka duvarda geniş defekt vardır.

Tip 5: Direk hernidir.İç halka sağlamdır.Kanal arka duvarda 1-2 cm'i geçmeyen ve divertiküler özellikte defekt vardır.

Tip 6: Kombine direk ve indirek herniler (Pantolon herniler)

Tip 7: Femoral herniler

* Tip 6 ve 7 1993'de Rutkow ve Robins tarafından sınıflamaya eklenmiştir.

NYHUS SINIFLAMASI

Tip 1: İnternal ring normal çap ve yapıdadır. Arka duvar sağlamdır. Herni kesesi çok küçük veya inguinal kanal ortasına kadar uzanır.

Tip 2: İndirek inguinal hernidir. İnternal ring biraz geniş,arka duvar normaldir. Herni kesesi bütün kanal boyunca uzanabilir, skrotuma girmez.

Tip 3A: Direk hernidir. Transvers fasya zayıftır. Bütün direk hernileri kapsar.

Tip 3B: İndirek inguinal hernidir. İnternal ring çok geniş ve arka duvara taşmıştır. Kese genelde skrotuma iner. Sliding ve pantolon herniler de bu gruba girer.

Tip 3C: Femoral hernidir.

Tip 4A: Nüks direk hernidir.

Tip 4B: Nüks indirek hernidir.

Tip 4C: Nüks femoral hernidir.

Tip 4 D: Tip 4 deki hernilerin kombinasyonudur.

TANI

Kasık fıtıklarında temel tanı yöntemi fizik muayenedir. Başlangıçta yanma şeklinde ağrı ilk belirti olabilir. Karın içi basınç artışı ile belirip kaybolan şişlik daha ileri dönemlerde ön plana çıkar. Fizik muayene hem sırtüstü, hem de ayakta yapılmalıdır. Hastaya ıkınması ve öksürmesi söylenir. Skrotumdan sokulan işaret parmağı ile dış ring palpe edilir. İşaret parmağı uç kısmı ile hissedilen şişlik indirekt, iç kısmı ile hissedilen şişlik ise genelde direkt inguinal herni belirtisidir. İnguinal ligaman altında hissedilen şişlik ise femoral herni belirtisidir.

Fizik muayenede tanıda zorlanılan hastalarda ultrasonografi, herniografi veya MR tetkiklerinden faydalanılabilir.

TERMİNOLOJİ

1-İndirek İnguinal Herni: İnguinal kanal iç halkasından çıkıp kanal içine uzanan ve skrotuma inmeyi hedefleyen herni.

2-Direk İnguinal Herni: Hesselbach alanında fasya transversalisin liflerinin ayrılması (bütünlüğünün bozulması) ile oluşan herni.

3-Femoral Herni: Fasya transversalis ve ilyopubik traktusun medial tarafından femoral kanal boyunca ortaya çıkan herni.

4-Pantolon Herni: Direk ve indirek inguinal hernilerin beraber olması.

5-İnkomplet Herni: Fıtığın inguinal kanal içerisinde olup henüz dış halkadan çıkmamış olan haline denir.

6- Komplet Herni: Dış halkadan çıkmış deri altına gelmiş hernilerdir.

7-Skrotal veya Labiyal Herni: Skrotuma ve labyuma kadar gelmiş indirek inguinal hernilerdir.

8-Redüktabl Herni: Herni kapsamının kendiliğinden veya hasta yatar pozisyonda iken elle itilmesi sonucu karın içine dönebilen hernilerdir.

9-İrredüktabl (İnkarsere) Herni: Herni kapsamının karın içine dönmediği hernilerdir.

10-Strangüle Herni: Herni kesesi içindeki organın kan akımının bozulması veya tamamen engellenmesi ile oluşur. Strangülasyon gangrene neden olup acil girişim gerektirebilir ve abdominal hernilerin cerrahisi ile ilgili ölümlerin çoğundan sorumludur.

11-Richter Hernisi: Barsak duvarının antimezenterik yüzünün bir kısmının fasyal defekt içinde sıkışmasıdır. En çok femoral kordda ve yaşlı kadınlarda görülür.

12-Littre hernisi: Herni kesesinin tek içeriğinin Meckel divertikül olduğu hernilerdir.

13-Sliding Herni: Bir organ veya mezenter, herni kesesinin bir duvarını oluşturur. Olguların çoğu büyük indirek inguinal hernilerdir. İnguinal hernilerin % 2-3'ünü oluşturur. Sağda en çok çekum, solda ise sigmoid kolon olaya eşlik eder. Şişman erkeklerde sık görülür.

TEDAVİ

İnguinal hernilerin tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi anatomik ve nonanatomik olarak ikiye ayrılır: Transversus abdominus tabakasındaki dokuların yerlerine tekrar getirilmesi ile yapılan herni onarımına anatomik onarım denir. Non anatomik onarım ise transversus abdominus tabakası veya karın duvar katlarını birbirine yaklaştırarak veya üstüste getirerek yapılan onarımdır.

İNGUİNAL HERNİ ONARIM TEKNİKLERİ

Herniler için onlarca onarım tekniği mevcuttur fakat günümüzde sıkça uygulanan ve tercih edilen birkaç teknik mevcuttur (7).

1-Gerginlik yaratan anatomik onarım teknikleri

- Bassini
- Shouldice
- Mc Vay

2-Gerginliksiz onarım teknikleri

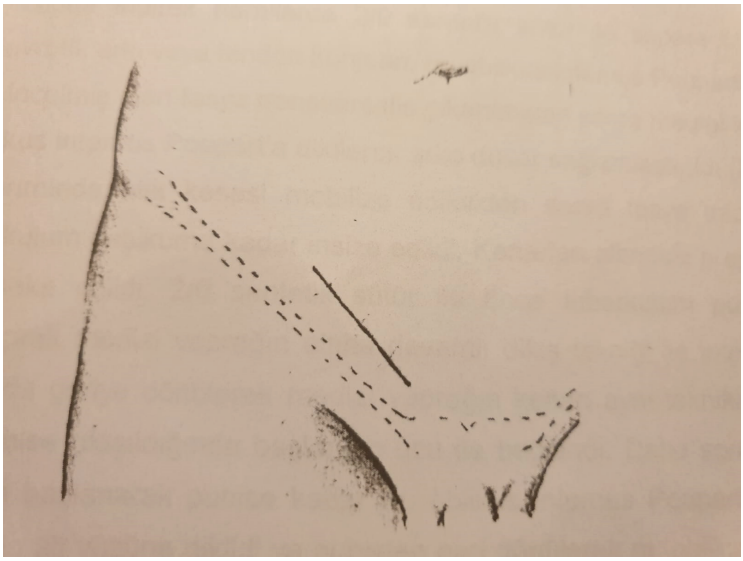
- Lichtenstein
- Nyhus (Meshli veya meshsiz)
- Gilbert'in plug tekniği
- Stoppa

3- Laparoskopik gerginliksiz tamir yöntemleri

- Transabdominal preperitoneal (TAPP)
- Total ekstraperitoneal (TEP)
- İntraperitoneal onlay mesh (IPOM)

Bassini Onarımı

İnguinal ligamana paralel cilt kesisi ile cilt altı dokusu geçilir (Şekil 1). Eksternal oblik kas aponevrozuna ulaşılır. Dış halka hazırlanır, aponevroz dış halkadan başlayıp iç halka doğrultusunda kesilir. Aponevrozun üst ve alt yaprakları serbestleştirilip kas ve kordon yapıları ortaya çıkarılır. Kordon pubis yakınından askıya alınır ve arkadaki transvers fasya incelenir. Direk fıtıkta transvers fasyadaki zayıflık saptanır, kese serbestleştirilip açılmadan karına itilir ve transvers fasyaya yaklaştırıcı suturlar konulur. İndirekt fıtıkta kese kordon yapıları arasından bulunup iç halkaya kadar serbestleştirilir ve yüksek ligasyon uygulanır. Duvar onarımı tuberculum pubikumdan başlayıp iç halkaya kadar aralıklı dikişlerle kas kitlesinin kasık bağına yaklaştırılması şeklinde yapılır. % 3- 25 nüks oranları mevcuttur.



Şekil 1: *Açık inguinal herni operasyonunda cilt insizyonu (5)*

Shouldice Onarımı

Bu onarımın diseksiyonunda iki önemli basamak vardır. Birincisi kremaster kası ve damarlarının, genital sinirin tam diseksiyonudur. İkincisi ise inguinal kanal arka duvarının iç halkadan pubik tüberküle kadar üst iç ve alt dış aponörotikofasyal kısımlar oluşturacak şekilde insizyonunu içerir. İnguinal kanal arka duvar onarımı transversus abdominis kasının aponevrozunun transversalis fasyası ile kruvaze şeklinde birbirinin üzerine kapatılnasını içerir. Nüks oranları %0.2ile %2,7 arasındadır (13).

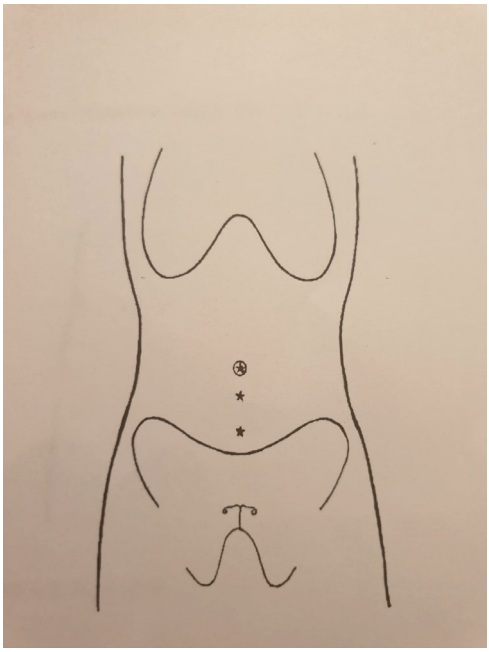
Lichtenstein Onarımı

İnguinal ligamana paralel cilt kesisi ile daha önce anlatılan katlar geçilip eksternal oblik kası kesilir ve spermatik kordon serbestleştirilir. İndirekt herni kesesi kordondan ayrılıp internal halka düzeyine kadar prepare edilir. Kese açılır içeriği batına redükte edilir ve high ligasyon uygulanır. Direk fıtık kesesi ise içe çevrilerek batına redükte edilir. Disseksiyon genişliği Hesselbach üçgeninin 2-3 cm üzerinde 6-10 cm. lik bir yamayı yerleştirecek kadar geniş olmalıdır. Meşin medial ucu inguinal kanalın medial kenarına uyacak şekilde yuvarlanır. Kordon yukarıya ekarte edilip meşin yuvarlak kenarı pubis kemiğinin aponevrotik tabakasına kemiği 2 cm örtecek şekilde dikilir. Meşin üst kenarı da tek tek suturlar ile tendon konjuana dikilir. Dikiş devam ettirilerek yama Poupart ligamanı kenarına dikilir. Femoral hernide varsa meş Cooper ligamanına da dikilir. Meşin lateral ucuna kesi yapılarak medial taraftaki kuyruğu spermatik kordonun üstünden geçirilir. Kordon meşin iki kuyruğu arasına yerleşmiş olur. İki kuy-

ruk üstüste getirilerek internal oblik kasa tespit edilir. Bu şekilde yeni bir internal halka oluşturulur. Ameliyatta meş seçimi önemlidir. Polipropilen meşler günümüzde en çok tercih edilen gruptur bunun yanında poliester, politetrafloroetilen gibi birçok farklı yapıda meş mevcuttur. Nüks oranı % 0 ile % 1,7 arası değişir.

Total Ekstra-Peritoneal Teknik

Göbek altı insizyonla cilt-cilt altı geçilip rektus kası ön kılıfına ulaşılır. Kılıf vertikal açılıp rektus kası laterale çekilir ve arka kılıfına ulaşılır. Preperitoneal aralık balon trokar veya direk teleskop yardımı ile genişletilir. Yeterli alan oluşturulduktan sonra iki adet 5 mm. lik trokar daha sabitlenir (Şekil 2). Gaz boşaltılır. Literatürde nüks oranları % 0 ile % 16,7 arasında değişir (13).



Şekil 2: *Total ekstra peritoneal teknikte trokar yerleri (5)*

TransAbdominal Preperitoneal Teknik

Göbekten 10 mm, sağ ve sol alt kadrandan 5 mm.lik üç adet trokar yerleştirilir. Periton defektin birkaç cm üzerinden yay şeklinde açılır. Defektin medial ve lateral indeki periton disseke edilir. Kord elemanları ve kese ayrıştırılır. Periton posteriora doğru disseke edilir. Yama yerleştirildikten sonra periton yaprakları üstüne kapatılır. Nüks oranları % 0 ile % 12,5 arasında belirtilmiştir (13).

KOMPLİKASYONLAR

A-İntraoperatif Komplikasyonlar

1-Kanama

2-Vas deferens kesilmesi

3-Sinirlerin kesilmesi

4-Testiküler arterlerin kesilmesi: Testis skrotumdan disseke edilmemiş ise kollateraller nedeniyle nekroz ve atrofi görülmez. Genitofemoral sinir dalları yaralanması sonucu nöralji gelişir.

5-Karın içi organ yaralanması: Çekum, sigmoid veya mesane yaralanması; genelde sliding hernilerde görülür.

6-Femoral ven sıkışması

B-Postoperatif Komplikasyonlar

1-Genel komplikasyonlar: Atelektazi, tromboemboli, koroner tıkanma, idrar retansiyonu, üriner enfeksiyon

2-Lokal komplikasyonlar: Yara enfeksiyonu, hematom, ilioinguinal veya iliohipogastrik sıkışmasına bağlı ağrı, skrotum ve testis ödemi

C-Geç Komplikasyonlar

1-Hidrosel

2-Nöroma

3-Testis atrofisi

4-Herni nüksü: İlk 1 yılda nükslerin %26-37'si, ilk 5 yılda ise % 60'ı oluşur. Gerginlik ve enfeksiyon nüksü artıran etkenlerdir (14).

KAYNAKLAR

Onat D: İnguinal fıtık cerrahisinin gelişimi. Türkiye Klinkleri Cerrahi Derneği 1999; 4: 129-139

Sabuncuoğlu Ş (Çeviri: İ. Uzel): Cerrahiyyetü'l-Haniyye 1. Ankara: Türk Tarih Kurumu Yayınları, 1992: 291-299

Sarıyar m, Yiğitbaşı R: İnguinal herni cerrahihnde çağdaş yöntemler. Medikal magazin 1994; 96: 90-94

Robbins AW, Rutkow IM: The mesh-plug hernioplasty. Surge Clin N Am 1993; 73: 501-512

Türkçapar AG, Yerdel MA: Laparoskopik fıtık cerrahisi. Türkiye Klinikleri Cerrahi Derneği 1999; 4: 166-169

Raymond CR: Hernia, In: Zuidema GD (Ed.) Shackelford's surgery of the alimentary tract. 4 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996: 93-212

Skandalakis PN, Skandalakis JE, Colborn GL, Kingsnorth AN, Weidman TA, Skandalakis LJ: Abdominal Wall and hernias, in Skandalakis Ed: John E Skandalakis : Surgical Anatomy 14. Ed Vol 1, Bölüm 9, PMP Co, Athens:2004, s.395-491

Schwartz Seymour I,Shires T, Spencer F, Daly J, Fischer J, Galloway A.Principles of Surgery Seventh Edition 1999; 34: 1613-1639

TekinE, Condon RE: Karın duvarı fıtıkları. Sayek İ (Editör) Temel Cerrahi 2, 2. baskı. Ankara: Güneş Kitapevi, 1996: 1442-1470.

Rutkow IM: Epidemiologic, economic, and sociologic aspects of hernia surgery in the United States in the 1990s. Surg Clin North Am 78: 921-941, 1998.

Eubank S: hernias. In: Sabiston Dc (Ed.) Textbook of surgery. 15 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997: 1215-123

Rutkow IM, Robbins AW: Dermographıc, classificatory and socioeconomic aspects of hernia repair in the Inited State. Surg Clin North Am 1993; 73: 413-426

Bendavid R: Complications of groin hernia surgery. Surg Clin North Am 1998; 78: 1089-1103

Uğur A Demir: İnguinal ve femoral fıtıkların cerrahi tedavisi. 3. Baskı. Ankara Ünv. Yayınları Ankara 1974

DENEYSEL ÇALIŞMALAR GÖZÜYLE PARASETAMOL TOKSİSİTESİNE GÜNCEL BİR BAKIŞ

Gülname FINDIK GÜVENDİ[1]

1 Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
gulnamefindik@hotmail.com

DENEYSEL ÇALIŞMALAR GÖZÜYLE PARASETAMOL TOKSİSİTESİNE GÜNCEL BİR BAKIŞ

Gülname FINDIK GÜVENDİ[1]

GİRİŞ

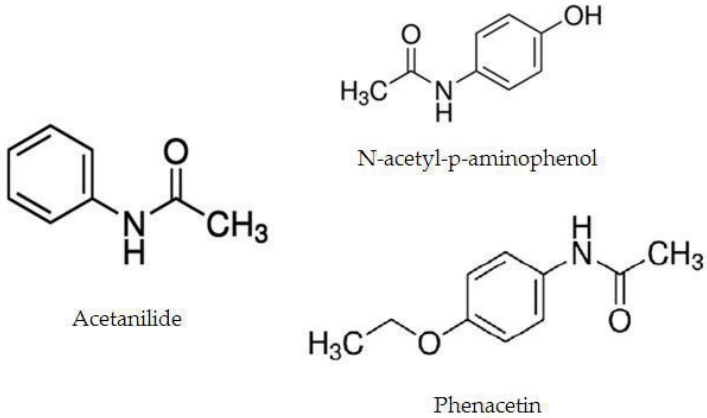
-Ülkemizde ve Avrupa›da kullanılan resmi adı ile «parasetamol" Amerika birleşik Devletleri'nde "asetaminofen" adı altında kullanılmakta olup " N-acetyl-para-aminophenol" kimysasal formülüne sahiptir. Yaygın olarak kullanılan bu ilaç özellikle antipiretik ve analjezik etkilerinden dolayı tercih edilmektedir. Piyasada süspansiyon, tablet ve intravenöz (İV) formları başta olmak üzere çok sayıda formu bulunan bu molekülün farklı moleküllerle kombinasyon halindeki formları da mevcuttur. Yurt dışında eczane ve marketlerden, ülkemizde ise reçete edilmeye ihtiyaç duyulmadan temin edilebilmesi ve fiyatının uygun olması nedeni ile toksikasyonlarının göreceli olarak fazla görülmektedir. Bu durumdan ötürü üzerinde oldukça fazla çalışma yapılan parasetamolün toksik etkileri ön planda karaciğer ve böbrek üzerinedir1. Uzun yıllardır kullanımda olan bu molekülün farmakolojik özellikleri ve etki mekanizması ayrıntılı olarak demonstre edilmiş olsa da teknolojideki ilerlemeler nedeni ile moleküler düzeyleri de içeren yeni çalışmalar yapılmaktadır2.

Parasetamol toksisitesinden bahsedildiğinde tedavi açısından akla ilk gelen ilaç N-asetil sisteindir. Ancak günümüzde N-asetil sistein'in yerine kullanılabilecek veya birlikte kullanımı ile toksisitenin azaltılması adına çok sayıda farklı molekül denenmektedir. Bu denemelerin ilk basamağı deneysel çalışmalar olması nedeni ile hayvan deneyleri ilaç geliştirilmesinde önemli bir aşamayı temsil etmektedir. Literatür incelemesi yapıldığında deneysel çalılmalarda fare ve ratlar başta olmak üzere çok sayıda hayvanın model olarak kullanıldığı izlenmektedir. Hayvan çeşitliliğinin yanısıra kullanılan parasetamolün uygulama şekli ve/ veya dozajı da değişmektedir. Bu yazıda parasetamolün hepatotoksisitesi ve renal toksisitesini değerlendirmek ve/ veya tedavi yaklaşımlarına katkıda bulunmak için yapılan çalışmalardaki deneysel modeller incelenecektir.

Parasetamol, 1800'lü yılların sonlarına doğru Strazburg Üniversitesi'ndeki 2 denç doktorun bir hastaya parazitlere yönelik naphthalene yerine acetanilide (Şekil 1) vermesi sonucunda tesadüfen bulunmuştur3. Arnold Chan ve Paul Heppa acetanilide'in parazitler üzerinde etkisinin düşük olduğunu ancak kuvvetli antipiretik etkisi olduğunu keşfedip bu sonucu yayınlamışlardır3. 1886 yılında tıbbi kullanıma sundukları bu molekülün4

1 Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
gulnamefindik@hotmail.com

antipiretik etkisine rağmen yüksek toksisitesi nedeni ile kullanılamayacağı ortaya çıkmıştır3. Bunun sonucunda acetanilide'in antipiretik etkisinden vazgeçmek istemeyen tıp dünyasında daha az toksik bir molekül arayışı başlamıştır. 1878'de Harmon Northrop Morse tarafından sentezlenen ve daha az toksik olan phenacetin ve N-acetyl-p-aminophenol5 için ilk klinik deneyler Joseph von Mering tarafından yapılmıştır. N-acetyl-p-aminophenol'ün acetanilide benzeri toksisite göstermesinden ötürü medikal kullanıma sunulan phenacetin'in uzun süreli kullanımda böbrek üzerine toksik etki oluşturduğu gözlemlenmiştir6. 1948'de phenacetin ve acetanilide'in antipiretik ve analjezik etkileri için aktif metabolit olduğu; 1886 yılında yüksek toksisite nedeni ile kullanımından uzaklaşılan temel etken olan methemoglobinemiye yol açan komponentin phenylhydroxylamine olduğunun keşfedilmesi üzerine7 parasetamol günümüzdeki popülaritesini kazanmaya başlamıştır.



Şekil 1: *Acetanilide, N-acetyl-p-aminophenol ve Phenacetin moleküllerinin kimyasal yapıları*

Ticari piyasada tablet, efervesan tablet, suspensiyon, oral sıvı kullanımı için hazırlama tozu, suppozotuar, İV formu ile salt parasetamol formu ile ya da özellikle üst solunum yolu şikayetleri, kırgınlık, halsizlik gibi durumlarda kullanılmak üzere farklı moleküllerle kombinasyon halinde bulunmaktadır. Analjezik etkisi antipiretik etkisinin yanında daha düşük kalan parasetamolün bu etkisi kafein gibi koanaljezikler ile güçlendirilerek kullanılmakla beraber nonsteroid antienflamatuarların (NSAİ) kontrendeike olduğu gastrik ülser gibi durumlarda ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Ayrıca uzun süreli kullanım gerektiren hafif veya orta şiddetli iskelet sistemi hastalıklarında da parasetamol tercih edilmektedir.

Nonsteroid antienflamatuarlara benzer şekilde analjezik ve antipiretik etki gösteren parasetamolün antienflamatuar etkisi bulunmamaktadır. Prospektüs dozlarında (4 gr/24 saat) kullanıldığında sindirim sistemi yan etkisi nadir olan parasetamolün etki mekanizmasının NSAİ'lerden farklı olduğu bilinmektedir. Geleneksel NSAİ'ler, enzimin aktif bölgesi için arakidonik asit ile yarışarak siklooksijenazı (PGHS) inhibe ederken, parasetamolün, PGHS enziminin peroksidaz bölgesinde ferril protoporfirin IX radikal katyonunu azaltan bir faktör olarak etki gösterdiği düşünülmektedir8.

Parasetamolün alımından sonra, yaklaşık% 90'ı idrar ile atılan farmakolojik olarak inaktif metabolitler oluşturmak üzere, glukuronik asit (% 50-60), sülfürik asit (% 25-35) ve sistin (yaklaşık% 3) ile karaciğerde metabolize edilir3. İlacın küçük bir miktarı (yaklaşık% 5), değişmeden böbrekler tarafından elimine edilir. Daha sonra yaklaşık % 5 parasetamol, toksik bir metabolit N-asetilp-benzokinon imin (NAPKI) oluşturmak için sitokrom P450 enzimlerinin (özellikle CYP2E1) katılımıyla karaciğerde N-hidroksilasyone edilir9. N-asetilp-benzokinon imin, glutatyon sülfhidril grupları tarafından çok hızlı bir şekilde inaktive edilir ve merkapturik asit olarak idrarla atılır10. Parasetamol toksisitesi çeşitli nedenlerden ötürü doz aşımını takiben yoğun metabolizmanın bir sonucu olarak hepatik glutatyon depolarının tükenmesi ile ortaya çıkar11. Bu durum dozaj, kişisel faktörler, tıbbi müdahalenin zamanı ve türüne göre değişken tablolar göstermekle birlikte hayati tehlikesi olan bir tablo olup toksisite renal tübüler nekroz ve hipoglisemik koma görülebilir ile karşımıza çıkabilir12. Ayrıca karaciğer yapısını ve/veya fonksiyonlarını bozan hepatitler, alkol kullanımı, hepatosellüler karsinom, sitokrom P450 ile metabolize olan ilaç kullanımı gibi durumlarda tablonun gelişmesi daha düşük dozlarda ya da daha kısa süreli kullanımlarda gözlenebilir.

Parasetamolün hepatotoksisitesi için yapılan deneysel çalışmalar incelendiğinde oral gavaj ya da intravenöz ile eşdeğer olabilen intraperitoneal kullanımlar karşımıza çıkmaktadır. Salt karaciğer ve/veya böbrek toksisitesi ile ilişkili çalışmalarda genellikle fare ya da rat kullanımları izlenirken toksisiteye sekonder değerlendirilen farklı organ ya da sistemler için daha büyük canlıların kullanıldığı dikkati çekmektedir.

Fareler üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde Hussain ve ark. çalışmasında hem nefrotoksisite hem de hepatotoksisiteye değinilmiştir13. Oksidatif stresin incelendiği çalışmada 200 mg/kg, tek doz intragastrik parasetamol uygulaması yapıldığı belirtilmiştir. Uygulama sonrası maksimal hasarın 8. saatte oluştuğu rapor edilmiştir13. Histopatolojik değişikler arasında karaciğerde enflamatuar değişiklikler, böbrekte ise belirgin tübüler membran kalınlaşması gözlendiği ifade edilmiştir13. Tezcan ve ark. çalışmasında tek doz, 300 mg/kg intraperitoneal parasetamol uygulandiği ve karaciğer nekro-

zunun geliştiği belirtilmiştir14. Benzer şekilde Cha ve ark. da 300 mg/ kg tek doz uygulaması yapmışlardır ve 4 saat sonra sakrifikasyon işlemini gerçekleştirmişlerdir15. 2018 yılında yayımlanan bu çalışmada enflamatuar sitokinlerin ve C-reaktif proteinin yüksek değerlerde olduğu rapor edilmiştir15. Koruyucu etki değerlendirmesi için yapılan bir çalışmada da yine tek sefer 300 mg/ kg dozu kullanılmış olup sözü geçen çalışmada uygulama oral olarak yapılmış ve uygulama sonrası fareler 6. saatte ötenazi ile öldürülmüşlerdir16. Fax ve ark. çalışmasında 400 mg/ kg ve lethal doz olarak tanımlanan 900 mg/kg parasetamol saline içerisinde çözülerek uygulanmıştır17. Lethal doz uygulamasının amacının ölüm hızını göstermek olduğu ifade edilen çalışmada 400 mg/ kg dozu için uygulamadan sonra 3. saatten itibaren başlayan ciddi karaciğer hasarı varlığı bildirilmiştir17. Nilsson ve ark ise 200 mg/ kg parasetamol dozunu sub-lethal olarak tanımlamış ve intraperitoneal olarak uygulamışlardır18. Karaciğer hasarının sentrilobüler nekroz ile 24. saatten itibaren gözlendiğini rapor etmişlerdir18.

Swiss farelere tek doz 250 mg/ kg parasetamol uygulaması yapılan Uchida ve ark. çalışmasında karaciğer fonksiyon değerlendirmesinin plazma aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP) ve gamma glutamil transferaz (GGT) ile yapıldığı, karaciğer dokusunda ise myeloperoksidaz (MPO) ve nikrik oksit (NO) değerlendirmesi yapıldığı ifade edilmiştir19. İntraperitoneal 350 mg/ kg parasetamol uygulamasının yapıldığı çalışmada ise moleküler düzeyde nötrofil aşırı aktivasyonu çalışılmıştır20. Bandeira ve ark. 500 mg/ kg parasetamol uyguladıkları farelerde likopenin etkinliğini değerlendirmişlerdir21. 2019'da yayınlanan Lu ve ark. çalışmasında 400 mg/ kg intraperitoneal uygulama yöntemi tercih edilmiştir22. Benzer şekilde Kuwano ve ark. da intraperitoneal enjeksiyonu tercih eden çalışmacılar arasında yer almaktadır23. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak Kuwano ve ark. 200 mg/ kg parasetamolü fosfat tamponlu solüsyonda çözülmesini sağlamışlardır23.

Ratlar üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında 2019 yılında yayımlanan Chinnappan ve ark. çalışmasında nefrotoksisite oluşturulduğu izlenmektedir24. 120-150 gr ağırlıktaki Winstar ratlarda 14 gün boyunca intraperitoneal olarak 200 mg/kg/gün parasetamol uygulanmışlardır24. Uygulamanın 15. gününde sakrifiye edilen ratların böbreklerinde histopatolojik olarak şiddetli tübüler dejenerasyon ve lüminal genişleme, glomerüler hasar, interstisyel vasküler konjesyon ve epiteliyal dejenerasyon oluştuğu rapor edilmiştir24. Bir başka çalışmada kronik karaciğer toksisitesi geliştirmek adına Zargar ve ark. parasetamol kullanmışlardır25. Winstar albino ratlara oral olarak uygulanan parasetamol dozu 750 mg/kg olarak rapor edilmiştir25. 6 haftalık erkek Sprague-Dawley ratlarda yapılan çalışmada ise 1000 mg/ kg, tek doz olarak intraperitoneal yol ile verilmiştir26. Tek dozluk bu uygulama

sonrasında plazma AST ve ALT seviyelerinin arttığı saptanmıştır26. Benzer şekilde Azarmehr ve ark. çalışmasında da tek doz kullanıldığı belirtilmiştir27. Ancak sözü geçen çalışmada kullanılan ratlar Winstar cinsinden olup parasetamol dozu 2000 mg/ kg olarak uygulanmıştır27.

Yukarıda verilen örneklerden de anlaşılacağı gibi literatür taramasında genel olarak fare çalışmalarının sayısının rat çalışmalarının sayısından fazla olduğu dikkati çekmektedir. Kişisel tecrübeler ve gözlemler nedeni ile bu durumun ratların toksisiteye daha dirençli olması ve çoğu zaman yüksek dozlarda parasetamol kullanımı gerekmesinin yol açtığı öne sürülebilir.

Daha büyük hayvanlarda yapılan çalışmalar incelendiğinde 2017 yılında yayımlanan deneysel maymun modeli çıkan çalışmalardan biridir28. Tamai ve ark. çalışmasında parasetamol ile oluşturulan hepatotoksisitenin fenotipik olarak insanlara benzerliği incelenmiştir28. Dişi ve erkek cynomolgus maymunlarına 2000 mg/kg parasetamol uygulandığı bildirilen makalede karaciğerde histopatolojik olarak sentrilobüler nekroz, ve hepatositlerde vakuolizasyon gözlendiği; parasetamol ve NAPKI'nın plazma seviyelerinin uygulamadan 4 ve 7 saat sonra yükseldiği rapor edilmiştir28. Bir diğer büyük hayvan çalışması da Thiel ve ark. domuzlar üzerinde yaptığı çalışmadır29. Thiel ve ark 20 dişi alman landrace domuzlarda yaptıkları çalışmada farklı bir uygulama yolu ve izlem tekniği seçmişlerdir29. 38 ± 1 kg ağırlığındaki hayvanlara 250 mg/kg bolus şekilde jejunal kateter ile direkt enterik yolla uygulanmışlardır29. Daha sonra 2000 mg doz saat başı tekrarlanmış olup vücut ağırlığı bu aşamada göz ardı ettiklerini ifade etmişlerdir29. Eş zamanlı olarak parasetamol plazma dozu kontrol ettiklerini ve akut karaciğer yetmezliği oluşana kadar uygulamalara devam ettiklerini belirtmişlerdir29 Akut karaciğer yetmezliği için koagülopati gelişimi baz aldıklarını bildirdikleri çalışmada, protrombin zamanı %30'un altına düşen ve INR'si 2.5'un üzerine çıkan hayvanlarda uygulamanın durdurulduğu rapor edilmiştir29.

Değinilen çalışma sayısından da anlaşılacağı üzere eski bir sorun olan parasetamol toksisitesini açıklamak için ve/ veya tedavi/ koruyucu ajan geliştirmek için bilim insanları aktif olarak çalışmaktadır. Sonuç olarak önerilen terapötik dozlarında kullanıldığında yaygın kullanım alanı, iyi tolere edilebilmesi, hızlı eleminasyonu, ucuz olması, diğer ilaçlarla etkileşiminin düşük olması, nadir yan etkileri ve farklı kullanım şekilleri olması gibi çok sayıda avantajı olan parasetamolün toksk metabolite metabolize olması (N-asetil-p-benzokinon imin), düşük antienflamatuar etki, tekrarlayan doz kullanım gerekliliği, uzun süre kullanımdaki yan etki potansiyetli ve hepatotoksisitesi yanında diğer NSAİ'lerle birlikte kullanıldığında artmış sindirim sistemi ülseri sıklığı önemli dezavantajları arasındadır3. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda mevcut yazının devam edecek çalışmalara temel bir kaynak olacağı umut edilmektedir.

KAYNAKLAR:

Fisher ES, Curry SC. Evaluation and treatment of acetaminophen toxicity. Adv Pharmacol. 2019;85:263-272. doi: 10.1016/bs.apha.2018.12.004. Epub 2019 Jan 22. PubMed PMID: 31307590.

Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen hepatotoxicity: A mitochondrial perspective. Adv Pharmacol. 2019;85:195-219. doi: 10.1016/bs.apha.2019.01.007. Epub 2019 Feb 21. PubMed PMID: 31307587.

Jóźwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. Acta Pol Pharm. 2014 Jan-Feb;71(1):11-23. Review. PubMed PMID: 24779190.

Chan A, Hepp P. Centralbl. Klein. Med. 7, 561 (1886).

Morse HN. Ber. Deutscher Chem. Ges. 11, 232 (1878).

Von Mering J. Ther. Monatsch. 7: 577 (1893).

Brodie BB, Axelrod J. J. Pharmacol. Exp. Ther. 94, 29 (1948).

Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. Paediatr Anaesth. 2008 Oct;18(10):915-21. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x. Review. PubMed PMID: 18811827.

Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. CNS Drug Rev. 2006 Fall-Winter;12(3-4):250-75. Review. PubMed PMID: 17227290.

Mossanen JC, Tacke F. Acetaminophen-induced acute liver injury in mice. Lab Anim. 2015 Apr;49(1 Suppl):30-6. doi: 10.1177/0023677215570992. PubMed PMID:25835736.

Larsen FS and Wendon J. Understanding paracetamolinduced liver failure. Intensive Care Med 2014; 40: 888–890.

Mour G, Feinfeld DA, Caraccio T, McGuigan M. Acute renal dysfunction in acetaminophen poisoning. Ren Fail. 2005;27(4):381-3. PubMed PMID: 16060123.

Hussain Z, Khan JA, Arshad A, Asif P, Rashid H, Arshad MI. Protective effects of Cinnamomum zeylanicum L. (Darchini) in acetaminophen-induced oxidative stress, hepatotoxicity and nephrotoxicity in mouse model. Biomed Pharmacother. 2019 Jan;109:2285-2292. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.123. Epub 2018 Nov 28. PubMed PMID: 30551486.

Tezcan AH, Ozturk O, Ustebay S, Adali Y, Yagmurdur H. The beneficial effects of ozone therapy in acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. Pharmacol Rep. 2018 Apr;70(2):340-345. doi: 10.1016/j.pharep.2017.11.003. Epub 2017 Nov 13. PubMed PMID: 29477043.

Cha H, Lee S, Lee JH, Park JW. Protective effects of p-coumaric acid against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. Food Chem Toxicol. 2018

Nov;121:131-139. doi: 10.1016/j.fct.2018.08.060. Epub 2018 Aug 24. PubMed PMID: 30149109.

Lee BW, Jeon BS, Yoon BI. Exogenous recombinant human thioredoxin-1 prevents acetaminophen-induced liver injury by scavenging oxidative stressors, restoring the thioredoxin-1 system and inhibiting receptor interacting protein-3 overexpression. J Appl Toxicol. 2018 Jul;38(7):1008-1017. doi: 10.1002/jat.3609. Epub 2018 Mar 7. PubMed PMID: 29512171.

Fan X, Wang L, Huang J, Lv H, Deng X, Ci X. Pterostilbene Reduces Acetaminophen-Induced Liver Injury by Activating the Nrf2 Antioxidative Defense System via the AMPK/Akt/GSK3β Pathway. Cell Physiol Biochem. 2018;49(5):1943-1958. doi: 10.1159/000493655. Epub 2018 Sep 20. PubMed PMID: 30235447.

Nilsson JLÅ, Blomgren A, Nilsson UJ, Högestätt ED, Grundemar L. N,N'-Bis(2-mercaptoethyl)isophthalamide Binds Electrophilic Paracetamol Metabolites and Prevents Paracetamol-Induced Liver Toxicity. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018 Nov;123(5):589-593. doi: 10.1111/bcpt.13058. Epub 2018 Jul 9. PubMed PMID: 29908097.

(Uchida NS, Silva-Filho SE, Aguiar RP, Wiirzler LAM, Cardia GFE, Cavalcante HAO, Silva-Comar FMS, Becker TCA, Silva EL, Bersani-Amado CA, Cuman RKN. Protective Effect of Cymbopogon citratus Essential Oil in Experimental Model of Acetaminophen-Induced Liver Injury. Am J Chin Med. 2017;45(3):515-532. doi: 10.1142/S0192415X17500318. Epub 2017 Mar 30. PubMed PMID: 28359199.

He Y, Feng D, Li M, Gao Y, Ramirez T, Cao H, Kim SJ, Yang Y, Cai Y, Ju C, Wang H, Li J, Gao B. Hepatic mitochondrial DNA/Toll-like receptor 9/MicroRNA-223 forms a negative feedback loop to limit neutrophil overactivation and acetaminophen hepatotoxicity in mice. Hepatology. 2017 Jul;66(1):220-234. doi: 10.1002/hep.29153. Epub 2017 May 22. PubMed PMID: 28295449; PubMed Central PMCID: PMC5481471.

Bandeira ACB, da Silva TP, de Araujo GR, Araujo CM, da Silva RC, Lima WG, Bezerra FS, Costa DC. Lycopene inhibits reactive oxygen species production in SK-Hep-1 cells and attenuates acetaminophen-induced liver injury in C57BL/6 mice. Chem Biol Interact. 2017 Feb 1;263:7-17. doi: 10.1016/j.cbi.2016.12.011. Epub 2016 Dec 15. PubMed PMID: 27989599.

Lu J, Wang H, Zhang R, Wan Z, Gao H, Cai J, Cheng Y, Pu D, Lin T, Fan C, Sun Y. Effects of Photoperiod on Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Mice. Dig Dis Sci. 2019 Aug 2. doi: 10.1007/s10620-019-05749-6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31376085.

Kuwano A, Kohjima M, Suzuki H, Yamasaki A, Ohashi T, Imoto K, Kurokawa M, Morita Y, Kato M, Ogawa Y. Recombinant human soluble thrombomodulin ameliorates acetaminophen-induced liver toxicity in mice. Exp Ther Med. 2019 Aug;18(2):1323-1330. doi: 10.3892/etm.2019.7665. Epub 2019 Jun 11. PubMed PMID: 31316624; PubMed Central PMCID: PMC6601374.

Chinnappan SM, George A, Thaggikuppe P, Choudhary Y, Choudhary VK, Ramani Y, Dewangan R. Nephroprotective Effect of Herbal Extract Eurycoma longifolia on Paracetamol-Induced Nephrotoxicity in Rats. Evid Based Complement Alternat Med. 2019 May 13;2019:4916519. doi: 10.1155/2019/4916519. eCollection 2019. PubMed PMID: 31214269; PubMed Central PMCID: PMC6535855.

Zargar OA, Bashir R, Ganie SA, Masood A, Zargar MA, Hamid R. Hepatoprotective Potential of Elsholtzia densa Against Acute and Chronic Models of Liver Damage in Wistar Rats. Drug Res (Stuttg). 2018 Oct;68(10):567-575. doi: 10.1055/s-0044-102094. Epub 2018 May 7. PubMed PMID: 29734452.

Li CC, Yu HF, Chang CH, Liu YT, Yao HT. Effects of lemongrass oil and citral on hepatic drug-metabolizing enzymes, oxidative stress, and acetaminophen toxicity in rats. J Food Drug Anal. 2018 Jan;26(1):432-438. doi: 10.1016/j.jfda.2017.01.008. Epub 2017 Mar 17. PubMed PMID: 29389585.

Azarmehr N, Afshar P, Moradi M, Sadeghi H, Sadeghi H, Alipoor B, Khalvati B, Barmoudeh Z, Abbaszadeh-Goudarzi K, Doustimotlagh AH. Hepatoprotective and antioxidant activity of watercress extract on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. Heliyon. 2019 Jul 9;5(7):e02072. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02072. eCollection 2019 Jul. PubMed PMID: 31334381; PubMed Central PMCID: PMC6624241.

Tamai S, Iguchi T, Niino N, Mikamoto K, Sakurai K, Sayama A, Shimoda H, Takasaki W, Mori K. A monkey model of acetaminophen-induced hepatotoxicity; phenotypic similarity to human. J Toxicol Sci. 2017;42(1):73-84. doi: 10.2131/jts.42.73. PubMed PMID: 28070111.

Thiel C, Lauber J, Klingert W, Klingert K, Morgalla MH, Beschorner R, Peter A, Grasshoff C, Königsrainer A, Schenk M, Thiel K. Pathophysiological central nervous system changes in a porcine model of acetaminophen-induced acute liver failure. Toxicol Lett. 2017 Nov 5;281:119-126. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.09.018. Epub 2017 Sep 27. PubMed PMID: 28958773

HAYVANLARDA BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU

Mehmet BAŞBUNAR[1], Hidayet TUTUN[2]

1 Kemer Veteriner Kliniği, Antalya, Türkiye
2 Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

HAYVANLARDA BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU

Mehmet BAŞBUNAR[1], Hidayet TUTUN[2]

GİRİŞ

Doğumdan itibaren başta bakteri olmak üzere mantar, virüs, protozoon gibi mikroorganizmalardan çevrili bir dünyada yaşamaktayız. Vücudun tüm yüzeyini istila eden bu mikroorganizmalara "mikrobiyota" denilmektedir (Aslan ve Altındiş, 2017). Mikroorganizmaların vücuttaki mevcudiyeti göz önüne alındığında vücut hücrelerinden kat ve kat fazladır (Cénit ve ark., 2014). Bağırsak mikrobiyotası, enerji metabolizmasının yanı sıra immun sistemin geliştirilmesi ve düzenlenmesini içeren birçok fizyolojik fonksiyonlardan sorumlu bir organ olarak düşünülebilir (Icaza-Chávez, 2013). Bu organ, bağırsak epitelindeki mukus tabakası ve sıkı bağlantı proteinleri ile birlikte bakteri ve yabancı antijenler için fiziksel bir engel oluşturur. Bağırsak epitel duvarında meydana gelebilecek herhangi bir travma, bağırsak epitel geçirgenliğinde artışa ve mikrobiyota florasında değişikliğe neden olabilir. Bunun sonucu olarak patojenler sistemik dolaşıma geçerek immun sistemin uyarılmasına neden olabilmektedir. Mikrobiyota, bağırsak mukozasının sinir sistemini etkileyerek epitelyum hücrelerindeki duyusal fonksiyonlarda ve ağrı algısında değişime yol açmaktadır. Bu etkileşimin nöropsikiyatrik hastalıkların fizyopatolojisinde önemli rol adığı düşünülmektedir (Evrensel ve Ceylan, 2016; Konturek ve ark., 2015).

Antibiyotik kullanımı, aşılama, temizlik ürünlerinin kullanımı gibi uygulamalar ve yüksek kalorili diyet gibi yanlış beslenme alışkanlıkları mikrobiyota üzerinde olumsuz etkiler meydana getirmektedir (Evrensel ve ark., 2016; Konturek ve ark., 2015). Hijyen uygulamalarından kaynaklı mikrobiyal azalmanın, otoimmün hastalıklarda bir artışa yol açabileceği düşünülmektedir (Icaza-Chávez, 2013). Vücut için bu denli yararlı etkileri bulunan mikrobiyotanın bozulması canlının yaşamını tehdit edici boyutta hastalıklara yol açabilmektedir (Evrensel ve Ceylan, 2016). Bozulan bağırsak mikrobiyotasının tekrar dengelenmesi ile bir takım hastalıklar tedavi edilebilmektedir. Eski Çin'de sindirim sistemi rahatsızlıklarında çeşitli dışkı kaynaklı ürünlerin kullanıldığına dair kanıtlar mevcuttur (Vindigni ve ark., 2017). Son yüzyıla kadar birçok toplumda sağlıklı bireylerden alınan bağırsak içeriğinin hasta bireylere verildiği bildirilmiştir. Son zamanlarda bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan çalışmaların sayısı artmış ve sağlıklı bireylerden alınan bağırsak içeriklerinin hasta bireylere verilerek

1 Kemer Veteriner Kliniği, Antalya, Türkiye
2 Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye

çeşitli rahatsızlıkların tedavi edilebileceği kanıtlanmıştır (De Groot ve ark., 2017). Bu bölümde bağırsak mikrobiyotası, fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), FMT'nin etki mekanizmaları, etkileri ve kullanım alanları hakkınıda genel bilgi verilecektir.

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE DİSBİYOZİS

Geçmiş yüzyıllarda fötüsün mide-bağırsak sisteminin steril olduğu düşünülmekteydi. Ancak son yıllarda, yeni doğanın ilk dışkısında (mekonyum) yapılan çalışmalarda bağırsak epitel hücreleri, mukus ve bağırsak sekresyonunun yanı sıra belli sayıda bakteri kolonizasyonun da olduğu gözlenmiştir. Yavru mekonyumunda gözlenen bu bakteri kolonilerinin annenin bağırsak sisteminde bulunan mikrobiyotadan aktarıldığı düşünülmektedir (Wall ve ark., 2009; Yılmaz ve Altındiş, 2017). Yavru mikrobiyomunun oluşumunda doğumun şeklide önemli bir faktördür. Normal doğum sırasında, yavru vajinal kanaldaki birçok mikroorganizma ile bire bir temas kurarken, sezeryanda ise yavru deri mikroorganizmalarıyla karşılaşır. Sonuç olarak, normal doğumda yavrunun bağırsak mikrobiyotasının annenin vajinal kanalda bulunan mikroorganizmalardan oluşurken, sezaryan ile doğan yavruların bağırsak mikrobiyotasını deride bulunan mikroorganizmalar oluşturmaktadır (Li ve ark., 2018).

Memelilerin bağırsak florasındaki mikrobiyal hücreler, vücut hücrelerinden 10 kat daha fazla olup sayıları 10^{10}-10^{14} kadardır (Honneffer ve ark., 2014). Köpek ve kedilerin ince bağırsağında 10^{2}-10^{5} cfu/g bakteri olduğu ve hatta bazı çalışmalarda bu sayının kedilerde 10^{9} cfu/g'ye kadar çıkabileceği belirtilmektedir (German ve ark., 2003). Kolonda ise bu sayı 10^{9} ila 10^{11} cfu/g arasında değişmektedir (Benno ve ark., 1992; Honneffer ve ark., 2014). İnsan dışkısının gramında ise 10^{11} bakteri, 10^{7} sağlam kolonosit, 10^{8} virüs ve 10^{8} arkea içermektedir (Groen ve Nieuwdorp, 2017). Bağırsak mikrobiyotasında 160 tür mikroorganizmanın bulunduğu ancak bu sayının daha fazla olabileceği tahmin edilmektedir (Gupta ve ark., 2016). Floradaki başlıca bağırsak bakterileri; Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinomycetes, Verrucomicrobia ve Fusobacteria olmak üzere 6 tane filum içermektedir (Eckburg ve ark., 2005).

Mikrobiyotanın şekillenmesinde canlı türünün, cinsiyetinin, beslenme şeklinin, diyetin ve çevrenin etkileri oldukça fazladır. Ağırlıklı olarak bitkisel kaynaklı karbonhidrat tüketen canlıların fekal mikrobiyota florası ile hayvansal kaynaklı besin tüketen canlıların florası arasında büyük farklılıklar gözlenmektedir. Aynı zamanda mikrobiyota sindirim sisteminin bölümüne göre de değişiklik gösterebilmektedir (Gupta ve ark., 2016).

Günümüzde organ olarak kabul edilen ve karmaşık yapıya sahip olan mikrobiyotanın canlıda çeşitli görevleri vardır. En önemli görevlerinden bir tanesi enteropatojenlere karşı bir kalkan görevi görerek canlı sağlığının korumasında büyük görev üstlenmesidir. Ayrıca, bu yapı sindirimi güç olan karmaşık lifli yapıların sindirime yardımcı olur, enterositlere besin sağlar, immun sisteminin güçlenmesinde büyük paya sahip çeşitli kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ve diğer metabolitlerin üretilmesinde görev alır (Honneffer ve ark., 2014). Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası kanserde ve otoimmünitede de etkin rol oynadığı yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır (Konturek ve ark., 2015). Kesin patofizyoloji bilinmemesine rağmen bağırsak mikrobiyotası, immun sistem ve beyin bağırsak ekseni arasında karmaşık bir etkileşime sahip olduğuna inanılmaktadır (Filip ve ark., 2018; Zhu ve ark., 2017).

Bağırsakta mikrobiyel dengesizliğin oluşma durumuna "disbiyozis" denilmektedir (Choi ve Cho, 2016). Disbiyoz, mikroorganizma çeşitliliğinde ve zorunlu anaerobik bakterilerin sayısında azalma, Enterobacteriaceae ve diğer fırsatçı patojenler gibi fakültatif anaerob bakteri sayısında artma, mukus ve epitel hücre bütünlüğünde bozulma ve düzensiz immün reaksiyonun gelişmesi ile karakterizedir (Walker ve Lawley, 2013). Disbiyozun sonucu olarak bağırsak geçirgenliğinde artma, kısa zincirli yağ asiti üretiminde azalma, moleküler benzerlik ve kolon direncinde azalma görülmektedir. Disbiyozis sadece mide-bağırsak hastalıkları ile değil aynı zamanda metabolik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, alerjik bozukluklar ve nöropsikiyatrik bozukluklar ile de ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, bağırsak disbiyozisi ile ilişkili hastalıklarda, hastaya sağlıklı ve dengeli bir mikroorganizma topluluğunun uygulanması tedavide ümit verici olarak görülmektedir (Yalçın ve Kanatlı, 2015). Bağırsak mikrobiyotasındaki bozuklar sonucu dolaylı veya doğrudan olmak üzere obezite, diyabet, ateroskleroz, IBD (İnflamatuvar bağırsak hastalığı), kolon kanseri, astım ve otizm gibi hastalıklar oluşabilmektedir (Choi ve Cho, 2016).

Bağırsak disbiyozisine neden olan faktörler arasında, antibiyotik gibi ilaçların kullanımı en önemli teşvik edici faktördür. Antibiyotikler hem bağırsak mikroorganizmaların genel boyutunu hem de bileşimini etkileyerek, patojenlerin üremesine ve yayılmasına izin veren bir ortam oluşturmaktadırlar (Kılıç ve Altındiş, 2017). Bozulan mikrobiyotanın düzenlenip yeniden fonksiyonunun kazandırılması için probiyotik, prebiyotik ve fekal transplantasyon uygulamaları yapılabilmektedir (Evrensel ve Ceylan, 2016). Prebiyotikler, bağırsakta yaşayan mikroorganizmaları besleyen diyet maddelerini çoğunlukla da nişaşta polisakkaritleri ve enzimler tarafından zayıf bir şekilde sindirilebilen oligosakkaritleri içer-

mektedirler (Guarner ve ark., 2012). Probiyotikler ise mikobiyal dengeyi iyileştirmek için yararlı etkileri olan mikroorganizmaları içermektedirler (Nilegaonkar ve Agte, 2010).

FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU

Fekal mikrobiyota transplatasyonu, sağlıklı bir donörden alınan fekal materyalin, hastanın sindirim kanalına aktarılması olayıdır (Zhang ve ark., 2012). FMT uygulaması, gastrointestinal sistemdeki virüsler, bakteriler, mantarlar ve protozoalar ile birlikte küçük partiküllü besin kırıntıları, kolonositler ve metabolitler olmak üzere mikrobiyotayı oluşturan bütün bileşenleri nakleder. FMT'nin etkinliği hem alıcının hem de vericinin hastalığına, türüne ve yaşına bağlı kalmaktadır (Niederwerder, 2018). Birçok hayvan türü kaybettiği mikroorganizmları tekrar florasına kazandırmak için içgüdüsel olarak koprofaji (dışkı yeme) işlemi gerçekleştirmektedir. Bu işlemle bağırsaklarda çok sayıda mikroorganizma çeşitliliğine yol açarak daha fazla sayıdaki gıda kaynağını sindirmeleri için onlara ortam oluşturmaktadır (Petrof ve Khoruts, 2014; Salgırlı, 2013).

Son zamanlarda yapılan bilimsel çalışmalar, çeşitli hastalıkların tedavisinde FMT'yi ümit verici olarak görmektedir (Niederwerder, 2018). Etki mekanizmaları ve etkileri yeterince anlaşılamayan FMT, alternatif tedavi yöntemlerinden farklı olarak biyolojik anlaşılabilirliği olan değerli bir tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir (Borody ve ark., 2013). FMT, terapötik, profilaktik ve patojene özgü bağışıklık yanıtının uyarılması amaçlı kullanılmaktadır. Terapötik kullanım daha çok hastalık ve oluşan semptomları tedavi etmek üzere kullanılır. Profilaktik amaçlı FMT uygulaması hastalık oluşmadan önce dengeli mikrobiyota ortamı sağlayarak patojenlerin hastalık oluşturmasına engel olmaktır. Ayrıca, FMT uygulaması aşı gibi bağışıklık yanıtı oluşturmak için de kullanılabilmektedir. Nakil yapılan materyal alıcıda patojene özgü immüniteyi uyarmaktadır. Ancak, FMT uygulamasında canlı patojene maruz bırakma konusunda riskler mevcuttur ve klinik uygulamalar için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Niederwerder, 2018).

Tarihçesi

Bağırsak mikrobiyota alanındaki son bilimsel gelişmeler, günümüz klinik tıptaki rolünü sağlam bir şekilde oluşturmuştur. Bununla birlikte, tıp alanında fekal infüzyonların geçmişi çok daha eskilere dayanmaktadır. Fekal transplantasyon ile ilgili Çin'de bulunan ilk kayıtlarda (4. yüzyılda), ağır gıda zehirlenmesi ve ishal durumlarında "sarı çorba"nın kullanıldığına dair bilgiler mevcuttur. Sonraki kayıtlarda "altın şurup"tan bahsedilmektedir. Çin'de, 16. yüzyılda, ateş ve ağrı gibi sistemik belirtilerin yanı sıra

gastrointestinal şikâyetler için çeşitli dışkı kaynaklı ürünler geliştirilmiştir. Bedeviler, deve dışkılarını bakteriyel dizanteri hastalarını tedavi etmek için kullanmışlardır (Vindigni ve ark., 2017). İtalyan anatomist ve cerrah Acquapendente (1537-1619) sağlıklı bir hayvanın gastrointestinal içeriğini hasta bir hayvana transfer ederek bu tekniğin veteriner alanında kullanılmasına öncülük etmiştir (Tetro ve Allen-Vercoe,2016).

Avrupa 18. yüzyılda FMT'nin önemini yavaş yavaş anlamaya başlamıştır. Zamanla bilim insanları fermente ürünler geliştirmeye başlamışlardır. İkinci dünya savaşı sırasında, Alman askerlerin dizanteriden ölmesi üzerine Nazi bilim adamları deve dışkısından izole ettikleri *Bacillus subtilis* bakterisini kültüre edip bu hastalara vererek soruna çözüm bulmuşlardır. Bu şimdiye kadar, insan sağlığını etkileyen sayısız mikrop uygulamalarını daha ayrıntılı bir şekilde incelemeye zemin hazırlamış ve terapötik dışkı süspansiyonların kullanımı için ilk kontrollü çalışmaları yapmaya yönlendirmiştir (de Groot ve ark., 2017).

Etki Mekanizması

Son zamanlarda bağırsak mikrobiyotası üzerine çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen mikrobiyotanın fonskiyonları hakkında çok az bilgi edinilebilmiştir. Yapılan çalışmaların çoğunluğu bağırsakta bulunan mikrobiyotanın etkileşiminin ve işlevlerinin belirlenmesine yöneliktir. Gelecekte uzun bir süre de bu şekilde olmaya devam edeceği öngörülmektedir (Vindigni ve Surawicz, 2017).

Sindirim sisteminde fermentasyon sonucu polisakkaritler, bağırsak mikroorganizmaları tarafından KZYA'na fermente edilir. Asetat, propiyonat ve bütirat olmak üzere 3 tane olan KZYA hızlı bir şekilde kolon mukozası tarafından absorbe edilir. KZYA'ların konakçı immun yanıtın düzenlenmesindeki etkisinin yanı sıra epitel hücre proliferasyonu/onarımı, bağırsak mukozası bütünlüğü ve fonksiyonu üzerinde de önemli etkileri vardır. Farelerde KZYA ve immun sistem etkileşiminin araştırıldığı bir çalışmada, özellikle asetat ve propiyonatın doğal immün yanıtın bir parçası olan nötrofiller aracılığıyla bağırsak iltihabının azaltılmasında rol oynayabileceği gösterilmiştir. Kolonositlerin temel enerji ihtiyaçlarının yaklaşık % 70'i sağlayan bütirat güçlü antienflamatuar etkiliğe sahiptir. Bu, özellikle bu KZYA'nın, epitel hücre çoğalması / onarımı ve müsin üretimini körükleyerek bağırsak bariyer bütünlüğü ve fonksiyonu üzerinde önemli dolaylı etkileri olabileceği anlamına gelmektedir (Walker ve Lawley, 2013). Bağırsakta peristaltik ve diğer fizyolojik mekanizmaları düzenlemek için gerekli olan asetilkolin, katekolaminler, γ-aminobütirik asit, histamin, melatonin ve serotonin gibi çeşitli nöroaktif moleküller bağırsak florası tarafından sentezlenebilir ve salgılanabilir (Vindigni ve Surawicz, 2017; Filip

ve ark., 2018). Ayrıca, mikrobiyota bazı B vitaminleri (folik asit ve biotin), K vitamini ve fitoöstrojenler gibi faydalı bileşikleri üretebilmektedir. Benzer şekilde, safra asitleri, bilirubin, kolesterol, nitrozaminler, heterosiklik aminler ve oksalat gibi zararlı maddeleri metabolize ederek konakçıya fayda sağlamaktadır (Walker ve Lawley, 2013).

Diyet ile oluşturulan mikrobiyal çeşitlilik başta enfeksiyon olmak üzere kansere ve otoimmüniteye karşı direnç geliştirmektedir. Aynı zamanda, beyin-bağırsak ekseni üzerinde de olumlu etkilere sebep olabilmektedir. Mikrobiyota bağırsaktaki sinir sistemi ile etkileşerek bağırsak epitel hücrelerin duyusal fonksiyonlarında ve ağrı algısında (mikrobiyota-beyin-bağırsak ekseni) değişime yol açabilmektedir. Mikrobiyota-beyin etkileşimleri duygusal bozukluklardan otizme, depresyona ve şizofreniye kadar geniş bir yelpazedeki nöropsikiyatrik hastalıkların anlaşılmasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitliliğin azalması (dengenin bozulması) mikrobiyota-karaciğer ekseni yoluyla karaciğerin işlevlerinin olumsuz etkilenmesine neden olduğu bilinmektedir (Konturek ve ark., 2015).

Klinik Kullanımı

Bağırsak mikrobiyotası ile konak arasında simbiyoz (ortak yaşam) bir ilişki vardır. Simbiyozun bozulması, *Clostridium difficile* enfeksiyonu (CDI), yangısal barsak hastalığı (IBD), irritabl (huzursuz) barsak sendromu (IBS), otoimmün hastalıklar, alerji, kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli rahatsızlıklara yol açabilmektedir. Son zamanlarda bazı metabolik, kardiyovasküler ve çeşitli gastrointestinal hastalıkların tedavilerinde FMT kullanımı popüler olmaya başlamıştır (Matsuoka ve ark., 2014). IBD hastalarınının tedavisinde FMT kullanımı ile ilgili raporlar klinik etki açısından oldukça heterojenlik gösterirken, metabolik sendromlu hastalarda FMT etkisi geçicidir (Groen ve Nieuwdorp, 2017).

C. difficile, doğal olarak bağırsak florasında bulunan gram pozitif, anaerobik, spor oluşturan, toksin üreten basil şeklinde bir bakteridir (Gupta ve ark., 2016; Filip ve ark., 2018). *C. difficile* enfeksiyonlarında doğru tedavi yapılsa bile hastalığın nüks riski vardır. Normalde uygulanan tedavi vankomisin, metronidazol gibi antimikrobiyal ilaçların kullanılmasıdır. Kullanılan antibiyotikler disbiyozise neden olabilmekte ve dolaylı olarak bağırsak florasında *C. difficile*'nin sayısını arttırabilmektedir (Filip ve ark., 2018). Günümüzde FMT uygulamaları için yapılan çalışmalar içerisinde *C. difficile* enfeksiyonu büyük bir paya sahiptir (Evrensel ve Ceylan, 2016). Daha önce "fekal bakteriyoterapi" olarak bilinen FMT'nin, bağırsak mikrobiyal floradaki dengesizlikleri yeniden onarabildiğinden dolayı zor vakalarda bile kümülatif başarı oranı %90 olarak belirtilmektedir. FMT gözle görülür

derecede morbidite ve mortalite de düşüş sağlamıştır. Bu yüzden uzun yıllar boyunca dünyaki bazı merkezlerde FMT, CDI için son bir çare olarak görülmüştür (Borody ve Khoruts, 2012; Zhang ve ark., 2012). FMT'nin CDI tedavisindeki etkinliği kabul edilmesine rağmen terapötik etkisindeki mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. FMT ile dengelenen mikrobiyotada *C. difficile* etkeninin floradaki diğer mikroorganizmalara karşı rekabet edemediği düşünülmektedir (Filip ve ark., 2018).

İrritabl bağırsak sendromu (IBD), kabızlık, ishal, şişkinlik ve karın ağrısı gibi semptomlarla karekterize bir hastalıktır (Filip ve ark., 2018). Bağırsakta gelişen disbiyozun IBD'nin gelişimine katkı sağladığı bilinmektedir. FMT uygulanan IBD hastalarında yan etki olarak ateş, titreme, şişkinlik, kusma, diyare ve abdominal rahatsızlıklar gözlenmiştir. Bundan dolayı, FMT uygulamasının IBD hastalığındaki etki mekanizmasını, törapetik ve zararlı etkilerini araştıran çalışmalar tamamlanıncaya kadar FMT bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Gupta ve ark., 2016).

Diabetes mellitus (DM) karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarında meydana gelen değişiklikler sonucu hiperglisemi ile karekterize metabolik hastalıktır (Mauri-Obradors ve ark., 2017). Tip 2 diyabetli ve obez hastaların bağırsak florasındaki Bacteroidetes ve Firmicutes oranı ile plazmada bulunan glukoz konsantrasyonu arasında doğru orantı belirlenmiştir. Fekal transplatasyon, mikrobiyal ortamı yeniden düzenlediği için obezite ve tip 2 diyabetin önlenmesi ve tedavisi için yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği düşünülmektedir. Fekal transplantasyonun insanlarda obezite ve diyabetteki etkinliğinin belirlenmesi amacı ile 6 haftalık fekal transplantasyondan sonra, insülin duyarlılığında %75'lik bir artış olduğu kaydedilmiştir (Filip ve ark., 2018; Larsen ve ark., 2010).

Multipl skleroz (MS), etiyolojisi pek anlaşılamamış olan merkezi sinir sisteminin otoimmün demiyelinizan hastalığıdır. Yakın zamanda, bağırsakta bulunan mikrobiyotanın immün aracılı demiyelinizasyonu güçlü şekilde düzenlediği fark edilmiştir (Wing ve Kremenchutzky, 2018). Üç multipl skleroz hastasına kabızlık şikâyeti üzerine FMT işlemi gerçekleştirilmiş ve işlem sonunda hastanın nörolojik semptomlarının iyileştiği ve yaşam standartının yükseldiği gözlenmiştir. Bu tür deneysel çalışmalar, FMT'nin sağlıklı olmayan mikrobiyotayı düzenleyerek immünolojik ve nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde başarılı olabileceği düşündürmektedir (Evrensel ve Ceylan, 2016). Ayrıca, bağırsak mikrobiyomun kompozisyonu ve çeşitli immün kaynaklı yangısal artrit tipleri arasında ilişki olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (Zegarac, 2018).

Bağırsak mikrobiyotası ile alerjik hastalıklar arasında ilişki vardır. Bağırsak mikrobiyatasındaki değişiklikler nedeniyle alerjik hastalıkların

gelişmesine neden olan immünolojik olayların tetiklendiğine dair kanıtlar vardır. Günümüzde mikrobiyotanın nöropsikiyatrik bozukluklarda potansiyel bir rol oynadığı bilinmektedir. Yaşamın daha ilk yıllarında bağırsak mikroyotasındaki bozulma, şizofreni, otizm, davranışsal veya bilişsel bozukluklar, depresyon, anksiyete, multipl skleroz gibi yetişkinlikte ortaya çıkan ciddi nöropsikiyatrik hastalıkların ortaya çıkmasını desteklediği düşünülmektedir (Filip ve ark., 2018). Sonuç olarak FMT, sadece gastrointestinal rahatsızlıklarda değil, metabolik sendrom, diabetes mellitus, otoimmün hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi diğer sistemik hastalıkların da tedavisinde kullanılabilir (Matsuoka ve ark., 2014; Smits ve ark., 2013).

FMT Rehberliği

Çeşitli kurumlar, bağışçı ve alıcı seçimi, malzeme hazırlama ve uygulama yolu ile ilgili bireysel protokoller geliştirmiştir. FMT için 2011 resmi standart uygulama kılavuzuna göre, araştırmacılar evrensel bağış seçiminde bir takım kriterlerin karşılanması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Kısaca, donörde bulunan bulaşıcı ajanların alıcıya geçmemesi için donör elemesinin yapılması önerilmektedir. Örneğin, bağırsak mikrobiyotasının sindirim sisteminde (sistemik enerji metabolizması ve bağışıklık sisteminin modülasyonu dahil olmak üzere) sahip olduğu önemli roller göz önüne alındığında, herhangi bir gastrointestinal şikayeti, metabolik sendromu, otoimmün hastalıkları veya alerjik hastalıkları olan donörler elemeye tabi tutulmalıdır (Bakken ve ark., 2011). Günümüzde mikrobiyotanın mikrobiyal bileşimini, patojenlerden ari olup olmadığını, terapötik aktivitesini ve fonksiyonunu belirleyecek spesifik bir test yoktur. Donörün sağlığı bize bağırsak mikrobiyotasının sağlığı için önemli bir ipucu vermektedir. Donörlerin öncelikle gönüllülerden oluştuğu ve bunların tarandığı bağış programları başlatılmalıdır (Borody ve Khoruts, 2012).

Hayvanlarda FMT için donör seçiminde standart bir yaklaşım olmamasına rağmen bazı kriterler seçim yapmamıza yardımcı olabilir. Yetersiz dışkı üreten, aşılanmamış hayvanlar, obez hayvanlar, hali hazırda bulunan klinik belirtiler veya hastalık geçmişi olan, son 3 ay içinde antibiyotik uygulanan, gıda alerjisi veya immün sistem bozuklukları olanlar, viral bakteri, mantar veya paraziter enfeksiyonlara maruz kalan evcil hayvanlar donör olarak kabul edilmezler (Gupta ve ark., 2016; Webb, 2019). İdeal donör olarak kabul edilebilecek hayvanların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. *Seçilecek donörün kriteleri*

İdeal Donör
Mide bağırsak hastalığı veya klinik bulgusu olmamak
Sistemik antibiyotik kullanımı olmaması (son 3 ay)
Normal doğum yapıp anne sütüyle beslenmiş olması
Bağışıklık sistemi bozukluğu olmaması
Kanser veya alerjik hastalıkları olmaması
Obez, davranışsal hastalığı olmaması
Tür bakımından zengin mikrobiyomu olması

Donörden alınan dışkı örneği ilk 6-8 saatte içinde genel bir tarama için hazırlanmalıdır (Webb, 2019). FMT uygulanması ile enfeksiyöz ajanların bulaşmasını engellemek amacıyla donör dışkısında patojen bakteriler (örneğin, *Yersinia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, *C. difficile* toksini, Enteropatojenik *Escherichia coli*), helmintler, parazitler ve virüslerin bulunmadığı teyit edilmelidir (Matsuoka ve ark., 2014). Fekal flotasyon yöntemiyle çeşitli parazit yumurtalarının taraması yapılırken dışkı kültürü ile patojen bakterilerin taraması yapılabilmektedir. Ayrıca, İndirekt Flüoresan Antikor (IFA) testi ile giardia ve kriptosporidium teşhis edilebilmektedir (Webb, 2019). *C. difficile'*nin ürettiği toksin A (Enterotoksin) ve toksin B'nin (sitotoksin) teşhis edilmesi çok önemlidir. Çünkü bu toksinler bağırsakta yangına ve epitel hücrelerinde ölümlere sebebiyet vermektedir (Lale ve ark., 2013). PCR ile toksin B teşhiş edilmekte veya EIA (Enzim Immunoassay Testleri) ile hem A hem de B toksin saptanabilmektedir (Kapel ve ark., 2014). İdeal donör taramasında kullanılan yöntemler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. *İdeal donör taraması (Webb, 2019)*

Fekal Flotasyon
Dışkı Kültürü - Salmonella ve Campylobacter tarama
Giardia ve Cryptosporidium IFA tarama
Clostridium toksin tarama

FMT uygulaması yapıldıktan sonra dışkı materyalinin sindirim kanalı boyunca daha yavaş ilerleyerek mide bağırsak ortamında daha uzun süre kalması istenir. Budan dolayı, FMT uygulamasından hemen önce bağırsak haraketlerini yavaşlatan ilaçlar verilebilir. Sağlıklı hayvandan alınıp hasta hayvana verilen dışkı materyalinin absorbe edilme kabiliyetini en üst seviyeye çıkartmak için FMT uygulamasından hemen önce, alıcı hayvanlara lavman uygulaması yapılarak mevcut dışkı uzaklaştırılmaktadır (Anonim, 2019).

FMT hastaya nazojejunal tüp, gastroskopi, enteroskopi veya kolonoskopi yoluyla uygulanabilmektedir (Konturek ve ark., 2015). Uygulama öncesinde hastaya radyolojik görüntüleme ile tüpün yeri doğrulandıktan sonra dışkı materyali infüze edilmelidir. Bağırsak dışkısının uygulanmasında nazogastrik veya nazoenterik yol hızlı, uygun, ucuz ve teknik olarak basit olmasının yanı sıra endoskopi ihtiyacını ortadan kaldırır. Üst yol (nazogastrik, nazoenterik veya üst endoskopik) kullanıldığında, hastanın tüm gastrointestinal kanalı dışkı içeriğine maruz kalmaktadır (Brandt ve Aroniadis, 2013).

Sağlıklı hayvanlardan alınan dışkı materyali FMT uygulmasında kullanılacak yönteme göre uygun şekilde hazırlanmalıdır. Örneğin, sağlıklı bir köpekten alınan 10 gram dışkı 10 mL izotonik solüsyonun içerisinde, sağlıklı kediden alınan 5 gram dışkı 1:6 oranında izotonik solüsyon içerisinde çözdürülür ve büyük parçacıkları ayıklamak üzere süzgeçten geçirilir (Furmanski ve Mor, 2017; Pereira ve ark., 2018).

Bazı hayvanlarda sadece sedasyon ile FMT uygulanabilir, ancak uygulama zorlaşırsa genel anestezik tercih edilebilmektedir. FMT infüzyonunu alıcının arka tarafı hafif yükseltilmiş şekilde sağ tarafına yatırılarak işleme başlanır, sonra alıcı 15 dakika sağ tarafına, 15 dakika sonra sternal pozisyona yatırılır ve ardından yine 15 dakika sol tarafına yatırılarak tamamlanır (toplam 45 dakika tutma süresi) (Furmanski ve Mor, 2017).

Uygulamadaki Engeller ve Komplikasyonlar

FMT donörlerinin uygunluğunun test edilmesi ve donörlerden alınan dışkının işlenmesi için uzman laboratuar personeli ve biyolojik çalışmalar için biyogüvenlik seviyesi 2 olan koruyucu ekipmanların gerekliliği klinikte fekal materyallerin hazırlanmasını çoğu zaman zorlaştırır. Ayrıca, hasta sahiplerinin ve hastaların fekal materyale karşı doğal isteksizliği uygulamadaki engeller olarak sayılabilir (Saldırgı, 2013). FMT için bir başka zorluk da uygun donör bulunamaması ve acil durumlarda sağlık taramasından dolayı hızlı nakil gerçekleştirilememesidir. Ancak, bu sorun uygun donörden alınan dışkı materyalinin uygun koşullarda kapsül haline getirilerek -80 °C'de depolanması ve ihtiyaç olduğunda kullanılması şeklinde çözülmeye başlanmıştır. Bu dışkı materyallerinden oluşturulan kapsüller gelecekte klinikte rutin işlem haline gelmesi beklenmektedir (Youngster ve ark., 2014).

FMT sonrası sık bildirilen şikayetler arasında abdominal rahatsızlık, şişkinlik, ishal, kabızlık, kusma ve geçici ateştir. Semptomların bazıları uygulamadan sonraki iki gün içinde kendiliğinden kaybolduğu görülmüştür (Choi ve Cho, 2016). FMT uygulamasında görülme ihtimali olan küçük ve büyük komplikasyonlar Tablo 3'te verilmiştir (Ünal, 2016).

Tablo 3. *FMT uygulaması sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar (Ünal, 2016).*

Minör semptomlar	Majör semptomlar
Şişkinlik	Endoskopi komplikasyonları (kanama, yırtılma)
Gaz	Sedasyona bağlı yan etkiler
İshal	Pnömoni
Guruldama	İnflamatuvar barsak hastalığı atağı
Kusma	Enterik patojen bulaşı
Geçici ateş	

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda FMT uygulandıktan sonra (3-68 ay arası) nispeten olumsuz etkisi olmadığı gözlenmiştir (Brandt ve ark., 2013). FMT'yi uygulandıktan sonra kontrol çalışması yapılmış ve bu çalışmada tedavi edilen 16 hastanın 15'inde diyare, 5'inde karında kramp, 3'ünde geğirme ve 1'inde mide bulantısı olduğu bulunmuştur. Bu yan etkilerin FMT sonrası 3 saat içinde kendiliğinden düzeldiği gözlenmiştir (Van Nood ve ark., 2013). Başka bir çalışmada *C. difficile* enfeksiyonu (CDI) olan dört hastaya nazoduodenal tüp yoluyla FMT uygulanmıştır. Bunlardan 3'ü FMT sonrası ateş ve karın ağrısı gibi olumsuz durumlar yaşamış ve 2 gün içinde kendiliğinden düzelmiştir (Gupta ve ark., 2016). FMT uygulaması sonrasında iki norovirüs enfeksiyonu vakası ve bir *E. coli* septisemi vakası rapor edilmiş ancak daha sonra FMT tedaviyle ilgisi olmadığı anlaşılmıştır (Gupta ve ark., 2016). İmmün sistemi baskılanmış CDI hastalarda FMT uygulandıktan sonra FMT nedeniyle ortaya çıkan enfeksiyon bulunamamıştır. Bununla birlikte, bir IBD hastası, FMT kolonoskopisi için sedasyon sırasında aspirasyon nedeniyle hasta kaybedilmiştir (Kelly ve ark., 2014).

Gelişmekte olan FMT uygulamaları

Ucuz ve doğal bir tedavi yöntemi olması ve son zamanlarda etkinliği bilimsel çalışmalar ile kanıtlanması, FMT'ye olan talebi arttırmaktadır. Ancak, kullanıma bağlı olarak bazı bulaşıcı enfeksiyonlardan endişe duyulmaktadır. FMT uygulamasının güvenliğini arttırma noktasında çalışmalar yapılmaktadır. Son zamanlarda, bu sorunu gidermeye yönelik girişimlerden en önemlisi bakteri popülasyonlarına sahip "sentetik dışkı" ürünlerinin oluşturulmasıdır (Gupta ve ark., 2016).

Bağırsak mikrobiyotası ile konak metabolizması arasındaki etkileşim hakkında bilginin sınırlı olmasından dolayı bağırsak florasındaki yararlı ve patojenik mikroorganizmaların sayısındaki değişikliklerin konak canlıda oluşturduğu etkileri incelemeye yönelik çalışmalara odaklanılmıştır. Ayrı-

ca, diyet bileşenlerindeki değişikliklerin (örneğin, kısa zincirli yağ asitleri, safra asitleri, inkretin hormonları) bağırsak florası üzerine ve dolaylı olarak konak metabolizması üzerine etkilerinin araştırılmasına yönelik çalışmalar da yürütülmektedir (de Groot ve ark., 2017). Nekrotizan enterokolit, karaciğer hastalığı, kolorektal kanser, özofageal ve gastrik adenokarsinom ve otizm gibi birçok hastalığın patofizyolojisinde bağırsak mikrobiyotasının rolününün araştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılmaya da devam etmektedir (Gupta ve ark., 2016). Metabolik sendrom, IBD ve diğer otoimmün hastalıkların patofizyolojisinde bağırsak mikrobiyotasının rol aldığı ve FMT uygulaması ile bu hastalıkların tedavisine olumlu yönde katkı sağlanacağı tahmin edilmektedir (Borody ve Khoruts, 2012).

İnsanlar için Dünya'da dışkı saklama bankaları kurulmuştur. OpenBiome (Medford, Massachusetts), Paris Üniversite Hastanesi, İngiltere Halk Sağlığı Birmingham Laboratuvarı ve Hollanda Donör Feçes Bankası sadece bunlardan bir kaçıdır (Ünal, 2016). FMT gelecekte, iyi donör seçimini yapan, alınan materyali işleyebilen ve donmuş, liyofilize edilmiş veya kapsüllenmiş formlarda bireysel sağlayıcılara ulaştırabilen birkaç merkezi tesis tarafından yürütülmesi beklenmektedir (Borody ve Khoruts, 2012).

HAYVANLARDA KULLANIMI

Hayvan hastalıklarında bir tedavi seçeneği olarak FMT uygulamaları uzun yıllardır kullanılmaktadır. FMT hem eozinofilik inflamatuar barsak hastalığı olan köpekte hem de kronik kusması ve ishali olan kedide uygulanarak başarılı sonuçlar alınmıştır (Weese ve ark., 2013). Başka bir vakada ise antibiyotik tedavisine cevap vermeyen *Clostridium perfringens* enfeksiyonu bulunan 8 köpekte FMT uygulaması yapılmıştır. Hastaların %75'inde patojen etken ortadan kaldırılarak tedavi edilmiştir (Murphy ve ark., 2014).

İsrail'deki bir vaka sunumunda, standart tedaviye cevap vermeyen ülseratif kolit (UC) tanısı konmuş 10 yaşında, 2,9 kg olan dişi kediye FMT rektal (lavman) yol ile son çare olarak uygulanmıştır. Uygulamadan sonra feçeste doku, koku ve renk açısından ümit vadedici gelişmeler yaşanmıştır. İlk uygulamadan sonra, kedide ishal tekrar nüks etmiştir. Bunun akabinde beş hafta sonra ikinci bir FMT uygulanmıştır. Kademeli olarak, 3 aylık bir süre içinde feçes normal halini almaya başlamış ve ishalin uzun süreli klinik iyileşmesi uygulamadan 11 ay sonra sağlanmıştır. Standart tedaviye yanıt vermeyen ülseratif kolit vakalarında FMT, güvenli ve ümit verici bir sağaltım yöntemidir (Furmanski ve Mor, 2017).

Parvovirüs ile enfekte olmuş 66 yavru köpeğe FMT'nin etkisi bir başka çalışmada değerlendirilmiştir. Yavrular 2 gruba ayrılmış: Bir gruba (n=33)

standart tedavi (STD) (antibiyotik ve sıvı tedavisi) uygulanırken diğer gruba (n=33) standart tedaviye ilaveten FMT (STD+FMT) uygulanmıştır. FMT uygulanan gruptaki köpeklerin ishal durumları daha hızlı iyileşmiştir ve daha kısa süre hastanede kalmıştır (3 gün STD+FMT iken 6 gün standart tedavi). STD'deki mortalite %36,4 (12/33) iken FMT ile tedavi edilen yavrularda %21,2 (7/33) olarak bulunmuştur. Görüldüğü üzere tedavisi oldukça zor olan parvavirüs hastalığında STD+FMT kombinasyonu daha iyi sonuçlar vermiştir (Pereira ve ark., 2018). Atlarda kolit, *C. difficile* enfeksiyonları veya kronik ishal durumlarında FMT'nin nazogastrik uygulanmasının başarılı sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (Niederwerder, 2018).

Veteriner hekimler, FMT'nin sindirimini düzeltmekten çok daha fazlasını yaptığını düşünmektedirler. Bunlardan bir tanesi olan Dr. Margo Roman, köpeğin dengesiz olan mikrobiyomun sağlıklı duruma getirildiğinde davranış problemleri, saldırganlık, cilt problemleri, hatta koprofaji (dışkı yemek) gibi semptomların ortadan kaybolduğunu belirtmektedir. Ayrıca, Dr. Margo köpeklerdeki karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, allerjide, adrenal tükenmede, atipik Addison hastalığında, atipik Cushing hastalığında ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonlarında FMT'yi kullanmaktadır (Puotinen, 2018).

Hayvancılıkta FMT uygulaması, sadece çeşitli hastalık koşullarının iyileştirilmesi için değil, aynı zamanda gıda amaçlı yetiştirilen hayvanlarda yemden yararlanmayı arttırmak için de potansiyel bir araç olarak kabul edilmektedir (Niederwerder, 2018). Transfaunasyon işlemi, sağlıklı hayvanların rumen içeriklerinin hasta hayvanların rumenine aktarılmasıdır (Jasmin ve ark., 2011). FMT uygulamasında mikrobiyal kaynak dışkı iken transfaunasyonda ise rumen sıvısıdır. Bu iki uygulamanın işlevsel olarak benzer olduğu düşünülmektedir (Niederwerder, 2018). Transfaunasyon, ruminant türlerinde ruminalatoni ve anoreksi tedaviside sıklıkla kullanılmaktadır (Jasmin ve ark., 2011).

Sol abomasum deplasmanı (LDA) görülen 20 inek cerrahi olarak tedavi edildikten hemen sonra 10 ineğin her birine mide tüpü vasıtasıyla 10 L rumen sıvısı ve diğer 10 ineğe (kontrol grubu) ise 10 L su verilmiştir. Ameliyat sonrası 5 gün ineklerin aldıkları kuru madde miktarı, süt verimi kayıt altına alınmıştır. Kan ve rumen sıvısı ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1, 3 ve 5. günlerde toplanmış ve kayıt altına alınmıştır. İdrar örnekleri alınarak ketonüri tespit edilen ineklerde %50 dekstroz IV uygulanmıştır. Transfaunasyon grubundaki ineklerin kuru madde alımı ve süt verimi, kontrol grubundaki ineklerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Transfaunasyon grubundaki ineklerin rumen sıvısı, kontrol grubundaki ineklere göre düşük serum konsantrasyonu ve daha düşük asetat-propiyonat oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Transfaunasyon grubunda olan ineklerde tespit edilen

ketonüri için daha az dekstroz kullanılmıştır. LDA'nın cerrahi olarak düzeltilmesinden sonra rumen transfaunasyonu uygulanan ineklerde daha az miktarda ketonüri, daha fazla yem alımı ve daha yüksek süt verimi olduğu görülmüştür (Rager ve ark., 2004).

SONUÇ

Metabolik sendrom, IBD ve diğer otoimmün koşullar gibi bazı ana hastalıkların mikrobiyota disfonksiyonla nedensel olarak bağlantılı olması durumunda, FMT'nin toplum çapında terapötik bağırsak mikrobiyota restorasyonunda rol oynayabileceği tahmin edilebilir. Veteriner hekimlikte FMT, hayvanların yaşamlarında yüksek riskli dönemlerde hastalıklardan korunmak için profilaktik amaçlı ve özellikle konvansiyoel yöntemler ile sağaltılamayan hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Hayvanların gastroinstestinal hastalıklarında FMT'nin potansiyel uygulamalarının etkileri ve etki mekanizmalarının anlaşılması üzerine çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Hayvanlarda FMT'nin nörolojik davranış anormallikleri, solunum yolu hastalıkları, neoplazi veya geriatrik durumlar gibi hastalıklarda da neredeyse hiç bilgi bulunmaktadır. FMT, veteriner hekimlikte araştırmanın erken aşamalarında olmasına rağmen, şu ana kadar yapılan çalışmalar, önemli araştırma ve uygulamaya değecek ümit verici bir araç olduğunu kanıtlamaktadır.

Bilgi: Bu kitap bölümü Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Hekim Mehmet BAŞBUNAR tarafından hazırlanan "Bağırsak Mikrobiyotası ve Hayvanlarda Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu" konulu bitirme ödevinden özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

Anonim (2019). *What is Fecal Microbiota Transplant*? Erişim adresi:[https://wagwalking.com/treatment/fecal-microbiota-transplant]. Erişim tarihi:[21.05.2019].

Aslan, F. G., Altındiş. M. (2017). İnsan Mikrobiyom Projesi, Mikrobiyotanın Geleceği ve Kişiye Özel Tıp Uygulamaları. *IJBPR*, 1, 1-6.

Bakken, J. S., Borody, T., Brandt, L. J., Brill, J. V., Demarco, D. C., Franzos, M. A., ... & Moore, T. A. (2011). Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology,* 9(12), 1044-1049.

Benno, Y., Nakao, H., Uchida, K., & Mitsuoka, T. (1992). Impact of the advances in age on the gastrointestinal microflora of beagle dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 54(4), 703-706.

Borody, T. J., & Khoruts, A. (2012). Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology,* 9(2), 88.

Borody, T. J., Paramsothy, S., & Agrawal, G. (2013). Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. *Current gastroenterology reports,* 15(8), 337.

Brandt, L. J., & Aroniadis, O. C. (2013). An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointestinal endoscopy,* 78(2), 240-249.

Brandt, L. J., Aroniadis, O. C., Mellow, M., Kanatzar, A., Kelly, C., Park, T., ... & Surawicz, C. (2012). Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection. *The American journal of gastroenterology*, 107(7), 1079.

Bultman, S. J. (2013). Emerging roles of the microbiome in cancer. *Carcinogenesis,* 35(2), 249-255.

Cénit, M. C., Matzaraki, V., Tigchelaar, E. F., & Zhernakova, A. (2014). Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease,* 1842(10), 1981-1992.

Choi, H. H., & Cho, Y. S. (2016). Fecal microbiota transplantation: current applications, effectiveness, and future perspectives. *Clinical endoscopy,* 49(3), 257.

De Groot, P. F., Frissen, M. N., De Clercq, N. C., & Nieuwdorp, M. (2017). Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: history, present and future. *Gut microbes,* 8(3), 253-267.

Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., ... & Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. S*cience,* 308(5728), 1635-1638.

Evrensel, A., & Ceylan, M. E. (2016). Fecal microbiota transplantation and its usage in neuropsychiatric disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience,* 14(3), 231.

Filip, M., Tzaneva, V., & Dumitrascu, D. L. (2018). Fecal transplantation: Digestive and extradigestive clinical applications. *Clujul Medical,* 91(3), 259.

Furmanski, S., & Mor, T. (2017). First Case Report of Fecal Microbiota Transplantation in a Cat in Israel. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 72, 3.

German, A. J., Day, M. J., Ruaux, C. G., Steiner, J. M., Williams, D. A., & Hall, E. J. (2003). Comparison of direct and indirect tests for small intestinal bacterial overgrowth and antibiotic-responsive diarrhea in dogs. *Journal of veterinary internal medicine,* 17(1), 33-43.

Groen, A. K., & Nieuwdorp, M. (2017). An evaluation of the therapeutic potential of fecal microbiota transplantation to treat infectious and metabolic diseases. *EMBO molecular medicine*, 9(1), 1-3.

Guarner, F., Khan, A. G., Garisch, J., Eliakim, R., Gangl, A., Thomson, A., ... & Fedorak, R. (2012). World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics october 2011. *Journal of clinical gastroenterology*, 46(6), 468-481.

Gupta, S., Allen-Vercoe, E., & Petrof, E. O. (2016). Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therapeutic advances in gastroenterology,* 9(2), 229-239.

Honneffer, J. B., Minamoto, Y., & Suchodolski, J. S. (2014). Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. *World journal of gastroenterology: WJG,* 20(44), 16489.

Icaza-Chávez, M. E. (2013). Gut microbiota in health and disease. *Revista de Gastroenterología de México* (English Edition),78, 240-248.

Jasmin, B. H., Boston, R. C., Modesto, R. B., & Schaer, T. P. (2011). Perioperative ruminal pH changes in domestic sheep (Ovis aries) housed in a biomedical research setting. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science,* 50(1), 27-32.

Kapel, N., Thomas, M., Corcos, O., Mayeur, C., Barbot-Trystram, L., Bouhnik, Y., & Joly, F. (2014). Practical implementation of faecal transplantation. *Clinical Microbiology and Infection,* 20(11), 1098-1105.

Kelly, C. R., Ihunnah, C., Fischer, M., Khoruts, A., Surawicz, C., Afzali, A., ... & Gordon, S. (2014). Fecal microbiota transplant for treatment of Clostridium difficile infection in immunocompromised patients. *The American journal of gastroenterology,* 109(7), 1065.

Kılıç, Ü., Altındiş, M. (2017). Antibiyotik Kullanımı ve Mikrobiyota. *Journal Of Bıotechnology And Strategıc Health Research* 1, 39-43.

Konturek, P. C., Haziri, D., Brzozowski, T., Hess, T., Heyman, S., Kwiecien, S., ... & Koziel, J. (2015). Emerging role of fecal microbiota therapy in the

treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *J Physiol Pharmacol,* 66(4), 483-491.

Lale, Z., Doğruman, A. L., Fidan, I., Adıyaman, G., Yeşilyurt, E., Özkan, S., & Çağlar, K. (2013). İshalli hastaların dışkı örneklerinde Clostridium difficile toksin A ve B sıklığının araştırılması. *Antibiyotik ve Kemoterapi Dergisi,* 27(2), 55-59.

Larsen, N., Vogensen, F. K., Van Den Berg, F. W., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., ... & Jakobsen, M. (2010). Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS one*, 5(2), e9085.

Li, H., Wang, J., Wu, L., Luo, J., Liang, X., Xiao, B., & Zhu, Y. (2018). The impacts of delivery mode on infant's oral microflora. *Scientific reports,* 8(1), 11938.

Matsuoka, K., Mizuno, S., Hayashi, A., Hisamatsu, T., Naganuma, M., & Kanai, T. (2014). Fecal microbiota transplantation for gastrointestinal diseases. *The Keio journal of medicine*, 63(4), 69-74.

Mauri-Obradors, E., Estrugo-Devesa, A., Jané-Salas, E., Viñas, M., & López-López, J. (2017). Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal,* 22(5), e586.

Murphy, T., Chaitman, J., & Han, E. (2014). Use of fecal transplant in eight dogs with refractory Clostridium perfringens associated diarrhea. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(3), 1047.

Niederwerder, M. C. (2018). Fecal microbiota transplantation as a tool to treat and reduce susceptibility to disease in animals. *Veterinary immunology and immunopathology*, 206, 65-72.

Nilegaonkar, S., Agte, V. (2010). Comprehensive Food Fermentation Biotechnology. In: A. Pandey, C.S.Soccol, C.Lorroche, E.Gnansounou, P.Singh (Eds), Prebiotics. New Delhi: Asiatechpublishers inc, p:466-487.

Pereira, G. Q., Gomes, L. A., Santos, I. S., Alfieri, A. F., Weese, J. S., & Costa, M. C. (2018). Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. Journal of veterinary internal medicine, 32(2), 707-711.

Petrof, E. O., & Khoruts, A. (2014). From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology,* 146(6), 1573-1582.

Puotinen, C. J. (2018). *Fecal Transplants for Dogs.* Erişim adresi:[https://www.whole-dog-journal.com/health/digestion/fecal-transplants-for-dogs/]. Erişim tarihi:[21.05.2019]

Rager, K. D., George, L. W., House, J. K., & DePeters, E. J. (2004). Evaluation of rumen transfaunation after surgical correction of left-sided displacement of the abomasum in cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association,* 225(6), 915-920.

Salgırlı, Y. (2013). Hayvan Davranışları ve Refahı Kitabı. In: Sağmanlıgil V, Ünal N. (Eds), Hayvanlarda Davranış Bozuklukları. Eskişehir, Türkiye: Anadolu Üniversitesi Web-Ofset Tesisleri, s: 88-106.

Smits, L. P., Bouter, K. E., de Vos, W. M., Borody, T. J., & Nieuwdorp, M. (2013). Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology,* 145(5), 946-953.

Tetro, J., Allen-Vercoe, E. (2016). The Human Microbiome Handbook. Lancaster, Pennsylvania: DEStech Publications,

Ünal, N. G. (2016). Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu. *Güncel Gastroenteroloji,* 20, 437-441

Van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., ... & Speelman, P. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. New England Journal of Medicine, 368(5), 407-415.

Vindigni, S. M., & Surawicz, C. M. (2017). Fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology Clinics*, 46(1), 171-185.

Walker, A. W., Lawley, T. D. (2013). Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacological Research,* 69, 75-86.

Wall, R., Ross, R. P., Ryan, C. A., Hussey, S., Murphy, B., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2009). Role of gut microbiota in early infant development. *Clinical medicine. Pediatrics,* 3, 45–54.

Webb, C. B. (2019). *Fecal Microbiota Transplantation: from theory to practice.* Erişim adresi:[https://www.isvma.org/wp-content/uploads/2018/10/Feca-MicrobiotaTransplantationFromTheorytoPractice.pdf] Erişim tarihi:[15.05.2019].

Weese, J., Costa, M., & Webb, J. (2013). Preliminary clinical and microbiome assessment of stool transplantation in the dog and cat. Journal of Veterinary Internal Medicine, 27(3), 705.

Wing, A. C., Kremenchutzky, M. (2018). Fecal Microbial Transplantation in Multiple Sclerosis: trial design. *Neurology,* 90, P2.356

Yalçın, S. S., & Kanatlı, M. Ç. (2015). İntestinal mikrobiyota transplantasyonu; neden, kime, nasıl?. *Pamukkale Tıp Dergisi,* (2), 148-154.

Yılmaz. K., Altındiş, M. (2017). Sindirim sistemi Mikrobiyotası ve fekal transplantasyon. *Nobel Medicus Journal,* 13, 9-15.

Youngster, I., Russell, G. H., Pindar, C., Ziv-Baran, T., Sauk, J., & Hohmann, E. L. (2014). Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection. *Jama,* 312(17), 1772-1778.

Zegarac, J. (2018). *Inflammatory Arthritis and the Gut Microbiome: Do Microbes Hold the Key to New Treatments?* Erişim adresi:[https://www.rheumatologyadvisor.com/home/topics/spondyloarthritis/inflammatory-arth-

ritis-and-the-gut-microbiome-do-microbes-hold-the-key-to-new-treatments/] Erişim tarihi:[21.05.2019]

Zhang, F., Luo, W., Shi, Y., Fan, Z., & Ji, G. (2012). Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation?. *The American journal of gastroenterology*, 107(11), 1755.

Zhu, X., Han, Y., Du, J., Liu, R., Jin, K., & Yi, W. (2017). Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget,* 8(32), 53829.

HEMŞİRELİK İLE İLGİLİ YASAL DÜZENLEMELER

Hilal KUŞCU KARATEPE[1], Ulviye ÖZCAN YÜCE[2]

1 Dr. Öğr. Gör. Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, hkuscukaratepe@osmaniye.edu.tr
2 Öğr. Gör. Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, ulviyeyuce@osmaniye.edu.tr

HEMŞİRELİK İLE İLGİLİ YASAL DÜZENLEMELER

Hilal KUŞCU KARATEPE[1], Ulviye ÖZCAN YÜCE[2]

GİRİŞ

Sağlık hizmetlerinde çoğunluğu oluşturan hemşireler, köklü bir geçmişe sahip olmasına rağmen hemşirelere özgü yapılan yasal düzenlemeler ülkemizde 1954 yılında Hemşirelik Kanunu ile başlamıştır.

Bu çalışmada öncelikle sağlık politikası kavramı açıklanmış olup sonrasında hemşirelik alanında yapılan yasal düzenlemeler ayrı başlıklar halinde ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir.

1. SAĞLIK POLİTİKASI KAVRAMI VE ÖNEMİ

Politika, kabul edilen felsefe doğrultusunda toplum yaşam alanlarını bir düzen içerisinde yapılandırmaktır. Dolayısıyla sağlık politikası; uygulanan ülkenin sağlık yapısını benimsenen felsefe doğrultusunda bir düzenleme ve yapılandırma amacı taşımaktadır (Akdur, 1999).

Sağlık Politikası ya da politikaları, İngilizce'de "Health Policy" olarak ifade edilmekte, sağlığı etkileyen, yapılmış, yapılan ve yapılacak olan tüm planlamalar, işlevler ve eylemler olarak tanımlanmaktadır. Sağlığı ve sağlık bileşenlerini yasama, yürütme ve yargı aracılığı ile etkileyen ve yönlendiren karar, kanun ve düzenlemelerdir (Jones, 2010; Seren Harmancı, 2014).

Sağlık sektörünün, ülkeler arasında birbirinden farklı yapılandığı, hatta aynı ülkenin farklı alanlarında bile farklı özellikler taşıdığı ve hiçbir sağlık sektörünün birbirine benzemediği yapılanmaları olabilir. Bu, birçok sağlık politikasının yürütüldüğü yargısına neden olsa da aslında mevcut uygulamaların temeli iki seçeneğe dayanır (Akdur, 1999). Sağlık hizmetlerinin örgütlenmesi kamu ve özel olmak üzere iki türdedir. Bu seçeneklerden birisi, sağlığı toplumsal bir olgu; doğuştan kazanılan temel hak olarak kabul eder ve sağlık için yapılacak harcamalar devlet tarafından finanse edilir (Yıldırım A. 2014). Sağlık hizmetleri bir yönü itibariyle de topluma yönelik bir görev ve sorumluluk olarak görülür, bireylerin tüm temel haklarında olduğu gibi, sağlık hakkı için de gerekenlerin yapılması görevini topluma, onun yaptırım gücü olan devlete verir. Bu anlayışa göre sağlık hizmetleri toplumsal birliği sağlamanın bir aracıdır ve eşitlik esastır (Akdur, 1999).

1 Dr. Öğr. Gör. Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, hkuscukaratepe@osmaniye.edu.tr

2 Öğr. Gör. Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, ulviyeyuce@osmaniye.edu.tr

Diğerinde ise sağlık bir bireysel olgu; kar sağlama aracı olarak kabul edilir ve pazar kuralları hizmet sunumunda geçerli olur (Yıldırım H. 2014). Sağlık hakkının gereklerini yerine getirmeyi toplumun ve devletin görevi kapsamında değil de piyasanın arz ve talep kurallarına göre, bireylerin sahip oldukları imkanları doğrultusunda fayda sağlamayı öngören, ayrıca sağlık hizmetlerini de kar elde etme kaynağı olarak gören politikalar ise piyasa politikalarıdır (Akdur, 1999).

1. Kamu Politikası

Sağlık,

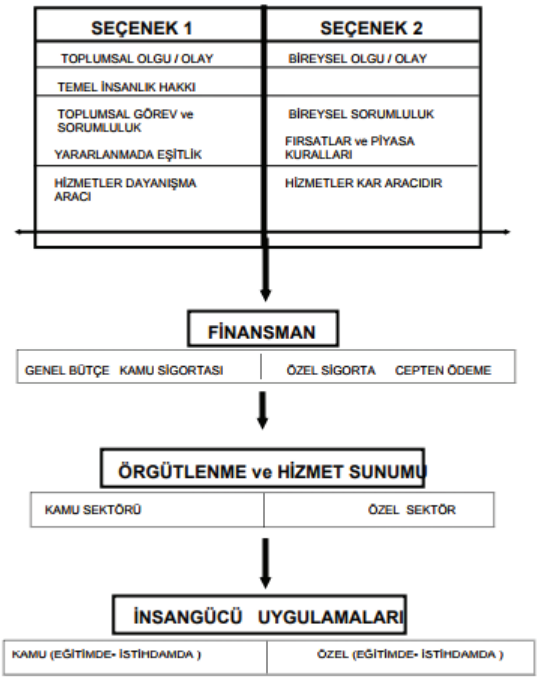
- Toplumsal bir olgu
- Temel insan hakkı
- Devletin sorumluluğunda
- Hizmetlerden yararlanmada eşitlik anlayışı
- Sosyal dayanışma ürünü

2. Piyasa Politikası

Sağlık,

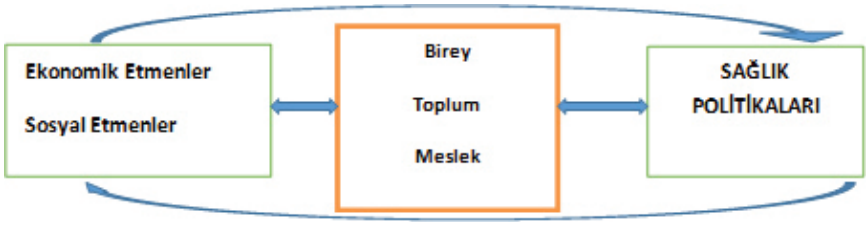
- Bireysel bir olgu
- Piyasanın arz ve talep kuralları geçerli
- Fırsatlar oranında faydalanma anlayışı
- Ticari çıkar amacı (Yıldırım 2011).

Benimsenen sağlık politikası türüne göre sağlık hizmeti yapılandırılır. Sağlık hizmetlerini yapılandırma araçları; insan gücü, örgütlenme ve finansmandır. Belirtilen araçları biçimlendirme, düzenleme, yöntem ve seçenekleri alt (ikincil) sağlık politikaları olarak ifade edilebilir (Akdur, 1999). Bir ülkede, izlenen politikaya göre bu örgütlenme biçimlerinin biri ya da ikisi birlikte veya karmaşık olarak da kullanıldığı görülebilir. Şekil 2'de gösterilen birinci seçenekte sağlık politikasını kabul eden ülkeler için sağlık hizmeti kamu birim ve örgütleri yardımıyla sunulurken, ikinci seçenekteki sağlık politikasını kabul eden ülkelerde ise sağlık hizmeti sunumu ve örgütlenme özel sektörle sağlanır.



Şekil 1: *Sağlık Politikalarına Göre Sağlık Hizmetleri*
Kaynak: ***Akdur (1999)***

Sağlık politikaları, var olan sağlık hizmetleri ve sağlık hizmetleri üzerindeki etkisi görülen her türlü bireysel, toplumsal ve mesleki boyutlarıyla hükümetleri, kurumları ve örgütleri de kapsayan çevresel, sosyo-ekonomik, siyasal, yasal, teknolojik faktörleri deneyim ve değerlerle birleştiren çalışmalar yapmayı öngörmektedir (Fişek, 2001; Atabey, 2012; Seren Harmancı, 2014). Etkilendiği ve etkilediği alanlar düşünüldüğünde sağlık, bir sosyo-ekonomik kalkınma aracı olarak kalkınma planının da önemli bir parçasıdır (Fişek, 1985).



Şekil 2: *Sağlık Politikaları ve Etkileyen Etmenler*
Kaynak : Seren Harmancı (2014)

Sağlık politikaları, sağlık hizmetlerinin sunumu ile ilgili yukarıda bahsedilen tüm değişkenlere ait yaklaşım veya stratejileri oluşturan birbirine bağlı kararlardır.

Bu kararlar, sağlık hizmetinin kim ya da kimler tarafından, nasıl üretilip sunulacağını, finansmanının nasıl yapılacağını ve üretilen bu hizmetin kullanıcılara ulaştırmada nasıl bir yol izleneceğinin belirlenmesi konusunda -ulusal ve uluslararası ölçütler doğrultusunda- hükümetler veya karar vericiler tarafından yapılan tercihleri, alınan kararları, atılan adımları ve yapılan yasal düzenlemeleri içerir (Jones, 2010; Seren Harmancı, 2014; İleri, Seçer ve Ertaş, 2016). Sağlık sisteminin kurumlarını, sunumunu, hizmetlerini, finansmanı başta olmak üzere hizmetin niteliğini, maliyetini, hizmetin toplumla nasıl buluşacağını belirleyen planlama ve kararları kapsar.

Sağlık politikaları, hizmeti sunan doktor, hemşire ve diğer sağlık çalışanlarının hak ve sorumluluklarını, hizmetin sunulduğu kurumları ve işleyişlerini; sağlık hizmetinden yararlanan tüm toplumsal grupları doğrudan etkiler (Jones, 2010; Seren Harmancı, 2014). Personel yetiştirme ve istihdamı, belirlenen sağlık politikasından direkt olarak etkilenir; ihtiyaç duyulan insan gücünün planlanması, özlük hakları ve eğitim kurumlarında yetiştirilmesi gibi birçok konuyu içerir. Uygun nitelik ve nicelikte personel yetiştirilmesi, sonraki dönemde bu istihdama özlük haklarının ve uygun çalışma ortamının ayarlanması politikaların birer çıktısıdır. İlk seçenek sağlık politikasını kabullenen ülkelerde sağlıkta insan gücünün planlanması, istihdamı ve yetiştirilmesine yönelik tüm uygulamalar kamu birimleri ve örgütlerinin desteğiyle yapılır. İkinci seçenekte ise, personel istihdamı ve yetiştirmede sorumluluk büyük oranda özele devredilir; çalışanları ilgilendiren ücretlendirme, nitelik ve sayı gibi pek çok konu piyasa şartlarına göre ayarlanır. Finansman da sağlık hizmetleri yapısında önemli unsurlardan biridir. Hizmette başarıyı sağlayabilmek için gereken finansmanın sağlanması ve sağlanan bu finansmanın iyi kullanılması gerekmektedir (Akdur, 1999). Bunu sağlayacak olan ise benimsenen sağlık politikasıdır.

2. HEMŞİRELİĞİ DOĞRUDAN ETKİLEYEN YASAL DÜZENLEMELER

2.1. Hemşirelik Kanunu İlk Yasal Düzenlemesi

Ülkemizde hemşireliğe dair ilk yasal düzenleme 6283 sayı ile 2 Mart 1954 tarihinde 8647 sayılı resmi gazetede yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Hemşirelikle ilgili yürürlüğe giren bu maddeler aşağıda sıralanmıştır (Hemşirelik Kanunu, 1954).

a) Ortaokulu bitirmiş olup 25 yaşından yukarı bulunmayan kadınlardan Hükümetçe açılmış veya tanınmış bir (Ebe - Laborant Hemşire) okulda 3 sene tahsil görüp Sağlık ve Sosyal Yardım Vekaletince teşkil olunan jüri huzurunda meslek imtihanı vererek aldığı diplomayı usulüne göre Sağlık ve Sosyal Yardım Vekaletine tescil ettirenlerle 3'üncü maddenin 2'nci fıkrasında yazılı olanlara (Hemşire) unvanı verilir.

b) Bu kanunun yayımından sonra diğer Vekaletlerle özel veya tüzel kişiler tarafından hemşirelik okulu açılması için Sağlık ve Sosyal Yardım Vekaletinin müsaadesini almak şarttır.

c) Türkiye'de hemşirelik sanatını bu Kanun hükümleri dahilinde hemşire unvanını kazanmış Türk kadınlarından başka hiç bir kimse yapamaz.

d) Hemşirelerin vazife ve salahiyetleri:

1) Hemşireler çiçek aşısını ve acil hallerde icabeden pansumanları re'sen tatbik edebilecekleri gibi müdavi tabibin tavsiyesi üzerine sağlık kurumlarında veya dışarda hastalara deri altına, adale içine ve damar içine şırınga yapmaya yetkilidirler. Bu sebeple mesuliyetleri şırınganın tatbikindeki bilgisizlik, dikkatsizlik ve ehliyetsizlik hallerine münhasırdır.

2) Hemşireler dispanserler ve sağlık kurumlarınca görevlendirildikleri koruyucu hekimlik işlerinde halka bilcümle sıhhi tedbirleri, sağlık korunma çarelerini ve müracaat etmeleri lazım gelen sağlık kurumlarını bildirirler. Bulaşıcı hastalıklarla savaş tedbirlerini alır ve tatbik ederler. Hemşireler hususi sıfatla girdikleri aile muhitlerinde de yukardaki fıkrada yazılı işleri görürler.

e) Hemşire okulundan mezun hemşireler mecburi hizmetlerini bitirip memuriyetten ayrılınca; mecburi hizmeti olmayan hemşire okulu mezunları istedikleri vakit sanatlarını serbestçe yapabilirler.

f) Bu Kanun hükümlerine göre hemşire okullarından mezun olup hemşire unvanını kazanmış bulunanlar hemşire olarak memuriyete alınırlar.

g) İlkokulu bitirmiş ve 18 yaşını tamamlamış olan kadınlar hemşire yardımcısı olabilirler.

İlk tahsilden sonra hastanelerde altı aylık nazari kurs gördükten sonra en az bir senelik ameli ve nazari bilgi edinmek için staj görenler ehliyetlerini bir jüri huzurunda ispat ettikleri takdirde hemşire yardımcısı olurlar.

ğ) Uzman hemşirelerin (Öğretmen, okul idarecisi, başhemşire, klinik, ameliyathane, dispanser, laboratuvar hemşireleriyle ziyaretçi hemşireler, diyet hemşireleri, sosyal hizmet hemşireleri ve saire) nasıl yetiştirilecekleri Sağlık ve Sosyal Yardım Vekaletince hazırlanacak bir yönetmelikte gösterilir.

h) Lise veya hemşire okulu mezunu olup da Türkiye'nin veya yabancı bir memleketin yüksek hemşirelik okullarında tahsillerini tamamlayanlar kabiliyetlerine göre, hemşire okulu öğretmeni, başhemşire ve idareci hemşire olurlar.

ı) Resmi ve özel sağlık kurumlarında çalışan hemşireler haftada bir buçuk gün ve senede bir ay izinlidirler. Nöbetçi olmayan hemşirelere hastane hizmetlerine halel gelmemek şartiyle mesai saatleri dışında baştabip tarafından ayrıca gece izni verilebilir.

i) 3 üncü madde hükümlerine riayet etmeyen, dördüncü maddede yazılı vazife ve salahiyet hudutlarını tecavüz eden ve 5 inci maddenin ikinci bendi hükmünü yerine getirmeksizin serbest çalışan hemşirelerden (50) liradan (200) liraya kadar hafif para cezası alınır.

j) Mecburi hizmet mükellefiyetine tabi olarak yetiştirilecek hemşireler hakkında 2919 sayılı kanun hükümleri tatbik edilir.

k) 1219 sayılı kanunun 64 üncü maddesiyle 3017 sayılı kanunun 4253 sayılı kanunla değiştirilen 61 inci maddesi hükümleri kaldırılmıştır.

l) 4862 sayılı kanun ile bu kanunun eklerine bağlı kadro cetvellerindeki başhemşire, hemşire, ziyaretçi başhemşire, ziyaretçi hemşire ve ebe kadroları kaldırılmış ve onların yerine bu kanuna bağlı (1) sayılı cetvel eklenmiştir. Ekli (1) sayılı cetveldeki kadrolar, doğum evleri, nisaiye klinikleri ve sağlık merkezlerine tayin olunacak ebeler hakkında da tatbik olunur.

m) Bu kanun 28 Şubat 1954 tarihinden itibaren mer'idir.

n) Bu kanunun hükümlerini icraya Maliye ve Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekilleri memurdur.

2.2. Hemşirelik Yasasının Yeniden Düzenlenmesi (2007)

Ülkemizde hemşireliğe dair ilk yasal düzenleme 6283 sayı ile 2 Mart 1954 tarihinde 8647 sayılı resmi gazetede yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. İlk yasanın hemşirelik tanımı, hemşire olma kriterleri ve hemşireliği bir meslek değil de bir iş olarak tanımlaması, özellikle değişen dünya düzeninde hemşirelikten beklenen profesyonelleşme ilkelerine uyum sağlaya-

maması, hemşirelikle ilgili meslek örgütlerini ve hemşire bilim insanlarını yeni bir düzenleme için harekete geçirmiştir. Dönemin politik şartlarında, 2 Mayıs 2007'de 26510 sayılı Resmi Gazetede yayınlanarak var olan hemşirelik yasası yeniden düzenlenmiştir.

Yeni düzenlemedeki en önemli değişiklik hemşireliğin tanımı olmuştur. 1954 yasasında hemşirelik, "ortaokulu bitirmiş olup 25 yaşından küçük üç yıllık hemşirelik okulu bitirip mezun olan kadınların yaptığı bir iş" olarak tanımlanırken yasadaki değişiklik ile birlikte hemşirelik "dört yıllık lisans eğitimini başarı ile tamamlayarak icra edilebilen bir meslek" olarak düzenlenmiştir. Bu değişiklik ile hemşirelik eğitiminin yalnız üniversitelerce verilebileceğinin yasal bir dayanağa kavuşması, profesyonelleşme yolunda mesleğe en büyük desteği katmıştır.

Düzenlemeyle gelen diğer bir değişiklik ise hemşirelik mesleğini Türkiye Cumhuriyeti'nde eğitim şartlarını yerine getirmiş Türk vatandaşlarının yapabileceği maddesi olmuştur. Bu madde ile hemşirelik mesleğinin sadece kadının bakım verici yönüne atfedilen anlamı kalkmış böylece meslek cinsiyetçi rolünden kurtularak hem kadınların hem de erkeklerin yapabileceği bir hale gelmiştir (Hemşirelik Kanunu, 2007).

Eski yasada üç fıkrada tanımlanan hemşirenin görev ve yetkileri değiştirilmiştir. Yenilikle beraber "Hemşirelerin; hekimin hemşireye uygulaması için belirtmiş olduğu tedavi yöntemlerini acil hal durumu dışında uygulamak, bulunan ortam fark etmeksizin bir bireyin, aile veya toplumun hemşirelik hizmetleriyle karşılanacak sağlık ihtiyaçlarını tespit etmek ve hemşirelik bakım hizmeti boyunca tespit edilen ihtiyaçlar doğrultusunda hemşirelik hizmetini planlamasını, uygulamasını, denetleme işlemini ve yapılanları değerlendirmekle görevli ve yetkili sağlık elemanı" olduğu ifade edilmiştir (Hemşirelik Kanunu, 2007). Bu düzenleme hemşirelere, bireyin hemşirelik girişimleriyle karşılayabileceği gereksinimlerini belirleme, hemşirelik bakımı planlama ve uygulama noktasında bağımsızlık kazandırmış olup meslek olarak yetkinlik kazandırmıştır. Böylece hemşirelik süreci yasada tanımlanmış ve bağımsız olarak yerine getirilen hemşirelik işlevleri için hukuki bir dayanak olmuştur.

Ayrıca 2007 yılındaki bu düzenlemeyle lisans eğitimini tamamladıktan sonra lisansüstü eğitimini bitiren hemşirelere, diplomalarına Sağlık Bakanlığınca tescil işlemi yapıldıktan sonra uzman hemşire unvanını alarak çalışma hakkı tanınmıştır. Böylece, düzenlemeden önce de var olmasıyla birlikte, hemşirelikte akademik ilerleme kanunen desteklenmiş, branşlaşma yasal gündeme alınmıştır. Ayrıca bu madde ile eski yasada yer alan "yüksekokul mezunlarının başhemşirelik gibi görevlerde rüçhan hakkının bulunması durumu", "lisans ve lisansüstü eğitimi olanların hemşirelik hiz-

metleri yönetimi kadrolarında rüçhan hakları olduğu" ifadesiyle değiştirilmiştir (Hemşirelik Kanunu, 2007).

Bahsedilen düzenlemeye geçici iki madde daha eklenmiştir. İlki, sağlık memurluğu ve hemşirelik programlarının birleştirilerek sağlık memurluğundan mezun olacaklara da hemşire unvanının verilmesi iken; diğeri, ülke koşullarında hemşire sayısının öngörülen istihdam planına yetmeyeceği gerekçesiyle meslek liselerinin 5 yıl daha öğrenci almaya devam etmesi olmuştur. Fakat bu ikinci geçici madde aynı gerekçe ile 2012 yılında tekrar 5 yıl uzatılarak lise mezunu hemşire istihdamına izin verilmiştir. Bu madde hemşireliğin aynı yasal düzenlemedeki tanımına ve meslek üyesi olma koşullarına taban tabana zıtlık gösterdiği için yürürlüğe girdiği tarihten itibaren hemşirelik mesleği için tartışma konusu halini almış ve birçok olumsuz sonucu beraberinde getirmiştir (Hemşirelik Kanunu 2007; Yıldırım 2014). Hemşirelerin özel hizmet alanı olarak aile hekimliğinin ayrıca belirtilmesi de ilgi çeken diğer maddedir.

2.3. Hemşirelik Yönetmeliği (2010)

Hemşirelik yönetmeliğiyle ilgili ilk çalışmalar, Hemşirelik Kanunu'nun (2007) güncellenmesiyle yürürlüğe konulmasının hemen ardından Sağlık Bakanlığı'nın oluşturduğu bir komisyonla başlatılmıştır. Uzun zaman alan çalışma neticesinde 2010 yılında şekillenen yönetmelikte hemşirelerin yetki, görev ve sorumlulukları, hemşirelik hizmetlerinin kapsamı, uzman hemşireler ve yetki belgesine sahip olan hemşirelerin durumu ile hemşirelik hizmetlerinin yönetim ve organizasyonuna dair düzenlemeler yer almıştır.

Yönetmeliğin birinci bölümündeki tanımlar başlığında hemşireler için, "kamu ve özel tüm sağlık kurum ve kuruluşları ve hemşirelik hizmetleri sunulan diğer alanlarda görev yapan hemşireleri kapsar" şeklinde genişletilmiştir. Aynı bölümde, daha önceki düzenlemelerde yer verilmeyen "hemşirelik tanılama süreci" açıklanarak, hemşirenin bakım verme sorumluluğuna da değinilmiştir (Hemşirelik Kanunu 2007; Yıldırım A. 2010).

Yönetmeliğin ikinci bölümünde, hemşirelik hizmetlerinin kapsamı, hemşirelerin görev, yetki ve sorumluluklarına değinilmiştir. Bu bentlerde hemşirelik hizmetleri kısaca aşağıdaki gibi açıklanmıştır.

a) Birey ve toplum sağlığının geliştirilmesi, hastalanma durumlarında tedavi edilmesi, korunması ve yaşam kalitesini arttırmaya yönelik hemşirelik bakım hizmeti sunma, hekimin hazırlamış olduğu tedavi programlarının uygulanmasını sağlama, eğitim, araştırma danışmanlık hizmeti sunma, kalite geliştirip yükseltme, iş birliği ve iletişim sağlama ve sağlıklı bir çevre oluşturma rolleri,

b) Alınan mesleki eğitim dersleriyle kazanılan bir takım becerilerin kullanılarak, bireylerin doğum öncesi döneminden başlayarak yaşamın her safhasında meslek yönüyle belirlenmiş olan standartlar ve etik ilkeler çerçevesince hemşirelik hizmetlerinin sunulması,

c) Hemşirelik hizmetleri veya bu hizmetler ile yetkili sağlıkta insan gücü kaynakları ile diğer kaynaklar ve bakım ortamının yönetimi ile risk yönetimini kapsar.

Aynı bölümde belirtilen hemşirenin görev, yetki ve sorumlulukları ise;

a) Bulunduğu ortam ayrımı yapmaksızın birey, aile veya toplumun hemşirelik bakımıyla giderilecek sağlık ihtiyaçlarını belirleyip, tanılama sürecinde bu ihtiyaçlar çerçevesince uygulanacak bakımı kanıta dayalı olarak planlama, uygulama, denetleme ve değerlendirme işlemini yapar.

b) Hemşirelik hizmetlerinin kalite düzeyini ve sonuçlarını değerlendirirken, bu sonuçlardan yararlanarak gereken iyileştirme çalışmalarını sürdürür ve sonuçlarını ilgili birime iletir.

c) Hastaya yönelik belirlenen tedavi tanı planının uygulanmasında hekimin belirlemiş olduğu tedavileri acil durum haricinde uygular. Beklenmeyen veya bir anda gelişen durumlarda acil hekiminin tedavi uygulamasını kabul edip, bu süreç içerisinde hasta ve çalışan açısından gereken önlemi alır.

ç) Hastaya hekim tarafından gerekli olarak belirlenen tıbbi talepler bilimsel yöntemler gereğince sağlık bakımını, tanı ve tedavi kurallarını esas alarak yerine getirir.

d) Hastaya teşhis ve tedavi işlemlerinde zarara uğrayacağını düşündüğü durumlarda ilgili hekim ile görüşür ve hekimin tedavinin uygulanmasında ısrarcı olursa hekimin yazılı beyanı doğrultusunda tedavi işlemini uygular.

e) Tıbbî uygulama ve konulan teşhislerin hastalar üzerindeki etkilerini izleyip doktoruna bildirerek, konuyla ilgili kayıtlar tutarak, gereken önlemleri alır.

f) Bulunduğu yerde görev süresi dolan hemşirenin görevini teslim edeceği hemşire yanına gelmeden, gerekli bilgiyi hasta başında sözlü ve yazlı olmak üzere diğer hemşireye teslim etmeden ve olağanüstü durumlarda hemşireye ihtiyaç olmadığı anlaşılana kadar bulunduğu kurumdan ayrılmaz.

g) Hemşirelikle ilgili sağlık hizmetlerinin yanında ayrıca danışmanlık, araştırma faaliyetleri ve eğitim gibi bir takım etkinliklerin yürütücülüğünü yaptığı gibi aynı zamanda bir takım bilimsel etkinliklere de katılır.

h) Sağlık hizmetleri sunumu yapılan her alanda görev alabileceği gibi aynı zamanda oluşturulan politikaların uygulamaya geçilme safhasında mevzuat uygunluğu esas alınarak karar mekanizmalarına katılır.

ı) Hizmeti alan bireylerin farklılık esasını gözeterek mahremiyeti, kültürel değerleri ve insan onuruna gereken oranda dikkat gösterir.

i) Yapılan uygulamaları kayıt altına alır" şeklinde açıklanmıştır.

Yönetmelikte hemşireliğin bu rollerinin ayrıntılı olarak açıklanması ile hemşireliğin sağlık ekibi içerisinde hekimden bağımsız rollerinin daha gerçekçi algılanması sağlanmıştır. Ayrıca yukarıda belirtilen (d) maddesi hemşirelere tedavinin sadece sorgusuz uygulayıcısı olmaktan çıkararak hekimin planladığı tedaviyi hastanın durumunu değerlendirerek sorgulama yetkisini getirmiştir. Bu durum, hemşireliğin kendi bilimsel bilgisini hekimle birlikte yaptığı uygulamalar içerisinde kullanma özerkliğini gündeme taşımıştır (Hemşirelik Kanunu, 2007; Yıldırım A. 2010).

Yönetmeliğin üçüncü bölümünde, yetki belgesiyle uzman hemşire tanımlamaları ifade edilerek, alandaki akademik olarak uzmanlaşma ile özel alanlara yönelik sertifika veren eğitim programları arasındaki fark açık hale getirilmiştir. Uzman hemşire ve yetki belgesine sahip hemşirelerden şu maddelerle bahsedilmiştir:

Uzman hemşire;

1) Lisans düzeyinde eğitimini tamamlayan hemşirelerden, hemşirelik alanı itibariyle açılan yüksek lisans eğitim programını bitirenlerden ve Bakanlıkça diplomalarına tescil işlemi yapılan hemşireler ile yurtdışında bu eğitim programlarını tamamlayan, diplomalarının denklikleri onaylanan ve Bakanlıkça diplomaları tescil edilen hemşireler alanları itibariyle uzman hemşire olarak görev alabilmektedir.

2) Uzman hemşireler, temel rol kavramlarının yanı sıra uzmanlık görevi gereği sağlık araştırmaları, beceri, klinik bilgi, sağlık eğitim programlarının tamamlanması ve danışmanlık hizmetlerinin uygulanması ve değerlendirilmesi yönü itibariyle sorumluluk alıp uygulayan ve değerlendirenlerdir.

Yetki belgesini bulunduran sahip hemşireler;

1) Hemşirelerin mesleklerine yönelik özellik gerektiren alanlarda ve birimlerde yetki belgesine sahip ve bu alanlarda sunulan hemşirelik bakım hizmetlerinden sorumludurlar.

2) Hemşirelerin sahip oldukları yetki belgesi; yetki, görev ve sorumlulukları, görevlerini icra ettikleri alanlar dahilinde Bakanlıkça düzenlenmektedir.

Yönetmeliğin dördüncü bölümü ise hemşirelik hizmetlerinin yönetim ve faaliyet konularını ele almaktadır. Bu bölümdeki maddelerin içeriğinde başhemşire olabilmek için öncelikle lisans mezunu olma koşulu getirilerek daha düşük eğitim seviyesindeki hemşirelerin başhemşire olabilmeleri, ancak hastanede lisans mezunu olmaması şartına bağlanmıştır. Sorumlu hemşire olabilmek için ise ilgili alanda lisansüstü eğitim alma koşulu getirilmiştir. Maddeye göre lisansüstü eğitim almış hemşire yok ise sorumlu hemşirelik için lisans mezunu hemşire olma ve ilgili alanda üç yıl deneyimli olma şartı konulmuştur. Lisans mezunu hemşirenin bulunmadığı durumlarda ise diğer hemşirelerden birinin sorumlu hemşirelik yapabileceği belirtilmiştir. Yönetmelikte başhemşire hemşirelik hizmetlerinin planlanması, yürütülmesi, değerlendirilmesi, geliştirilmesi ve kayıt altına alınmasından; hemşirelik hizmetlerinin etkin ve verimli sunumundan; hemşirelik hizmetlerinde istihdam edilecek hemşire sayısının belirlenmesi, görevlendirilmesi ve uyumunun sağlanmasından; hemşirelerin bilgi düzeyleri ve tecrübeleri dikkate alınarak görev dağılımı ve çalışma çizelgelerinin oluşturulmasından; yeni göreve başlayanlar için uyum eğitiminin ayarlanması, mesleklerini yürüten hemşirelere hizmet içi eğitim faaliyetlerinin planlanması, uygulama ve değerlendirilmesi; öğrenci hemşirelerin eğitimine yönelik ihtiyaç duyulan çalışma ortamının sağlanması; hemşirelik okullarındaki eğitim görevlileriyle iş birliği yaparak hastane-okul işbirliğinin sağlanması; hemşirelerin mesleki olarak gelişimlerini yükseltebilmek için sürekli eğitim faaliyetlerinin desteklenmesi; hemşirelik hizmetleri bütçesinin planlanmasından sorumludur. Yönetmelikle gelen bir diğer değişiklik, başhemşire gözetmen hemşire statüsüne yer verilmesidir. Başhemşirenin görevleri yönetmeliğe göre resmi tatil günlerinde ve normal mesai saatleri haricinde ve gözetmen hemşirenin sorumluluğunda işleyişi sağlanmaktadır. Gözetmen hemşire beş yıl deneyim sahibi ve lisans mezunu olan, hemşireler arasından başhemşirenin uygun göreceği biri olarak seçilmekte ve görevlendirilmektedir (Hemşirelik Kanunu, 2007).

Yönetmelikte başhemşire ve sorumlu hemşirenin işlevlerinin tanımlanması ve atfedilen görev, yetki ve sorumluluklar hemşirelik hizmetleri anlayışına uysa da yöneticilik açısından yeterli değildir. Yöneticilik faa-

liyetlerinin önemli liderlik ve yönetim becerileri gerektirmesi, bu konuda uzmanlaşmış olmayı zorunlu hale getirmektedir. Fakat yönetmelikte bu nitelikte bir ayrıma gidilmemiştir. Sorumlu hemşireler için "ilgili bilim dalında uzmanlaşmış" olma gerekliliği aranırken başhemşirelik için sadece lisans düzeyinin yeterli görülmesi bir çelişkidir. Ülkemizde bir uzmanlık alanı olan 'Hemşirelikte Yönetim' lisansüstü eğitim programı aktif olarak bulunmaktadır. Dolayısıyla başhemşire olabilme kriterleri arasında bu koşulun öngörülmesinin başhemşireliği nitelikli hale getireceği açıktır (Hemşirelik Kanunu, 2007; Yıldırım A. 2010).

2.4. Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik (2011)

Hemşirelik Yönetmeliği'nin düzenlenmesinden bir yıl sonra yürürlüğe girmiş ve yalnızca birkaç maddeye yer verilmiştir. Bu yönetmelikte öncelikle daha önceki yönetmelikte tanımlanan uzman hemşirenin görev, yetki ve sorumlulukları geniş anlamda tanımlanmıştır. Buna göre; uzman hemşire yukarıdaki iki maddeye ek olarak;

3) Uzmanlık alanı gereği detaylı sağlık değerlendirmesi yapar. Hemşirelik bakımını planlama uygulama ve yönetme işlemini yürütür. Bakımda istenilen sonuç çıktılarına ulaşılmamışsa yeni stratejiler geliştirir.

4) Hastalara uygulanan tıbbi tanı ve tedavi süreçlerinde kritik anlarda, hasta açısından en doğru kararın verilmesi için, mesleki ilerleme ve gelişim açısından diğer hemşirelere yardımcı olur.

5) Bakım hizmeti sunulan hastaların güvenilir ve güncel olan sağlık bilgisi edinmelerini sağlar. Hastalara uygulanacak olan tedavi ve sonrası için bakım yöntemleriyle ilgili olası yan etkileri hakkında bilgilendirme yapar. Hasta ve yakınlarının eğitim planlamasını düzenler.

6) Uzmanlık alanına yönelik konularda bilirkişilik ve danışmanlık hizmeti yapar. Çalıştığı kurumda araştırmalarla ilgili etik komitede görev alabilir.

Yönetmeliğin ikinci maddesinde ise daha önceki yönetmeliğin eklerine ek olarak "Çalışılan Birim/Servis/Ünite/Alanlara Göre Hemşirelerin Görev, Yetki Ve Sorumlulukları" eklenmiştir. Böylelikle hemşirelerin uzmanlık alanlarına göre görev, yetki ve sorumluklar açıkça belirlenmiş ve ülkemizdeki lisansüstü programların içerikleri dikkate alınarak düzenlenmiştir. Ek-3 olarak belirlenen listede ise hemşirelerin uygulama alanlarında kendi kararı ile uygulayabileceği girişimler, hekime bağlı olarak uygulayabileceği ve hekimle birlikte uygulayabileceği girişimler listelenmiştir. Buradaki

en büyük kazanım şüphesiz hemşirelerin profesyonel uzmanlık alanlarının ve bağımsız rollerinin meşru yolla tanınması olmuştur (Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik 2011).

2.5. 663 Sayılı Kanun Hükmünde Kararname (KHK, 2011)

Neoliberal politikaların sağlık hizmetlerinin sunumunu da etkilediği günümüzde, ülkemizin 2003 yılında resmen içine girdiği Sağlıkta Dönüşüm Programının bir yansıması olarak, 2011 yılı itibariyle gelen 663 Sayılı Kanun Hükmünde Kararname (KHK) ile hemşirelik mesleğini de çeşitli yönlerden etkilemiştir. Bu KHK ile Sağlık Bakanlığı'na bağlı olan hastaneler birliklere dönüştürülmüştür. Hastanelerin yönetimleri ise sözleşme sistemiyle istihdamları sağlanan yöneticilere devredilmiştir. Hastane üst yönetim kademesi; hastane müdürü, başhekim, idari-mali hizmetler müdürü, hasta ve sağlık otelciliği müdürü ve sağlık bakım hizmetleri müdürü olarak belirlenmiştir.

Önceki kanun ve yönetmelikle başhemşire olarak tanınan makam, Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu (TKHK) Taşra Teşkilatı Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Yönergeye göre "Sağlık Bakım Hizmetleri Müdürü" olarak tanımlanmıştır. Burada makam ismi değiştirildiği gibi atanma şeklinde de değişikliğe gidilmiştir. Önceki yönetmelikte başhemşirenin atanması, başhekimin teklifi üzerine Bakanlık tarafından yapılmakta idi. Sağlık bakım hizmetleri müdürünün, Türkiye Kamu Hastaneleri Kurum Başkanlığı tarafından sözleşmeli olarak ilgili sağlık kurumunda görevlendirilmesi yapılmaktadır. Başhemşirelik unvanına sahip olabilmek için gereken şartlar incelendiğinde; lisans düzeyinde hemşire olmak ve 10 yıl meslekte çalışma şartı istenmekte idi. Sağlık bakım hizmetleri müdürü olabilmek için ise lisans mezunu olma şartıyla 5 yıl çalışmış olması yeterlidir. Böylece lisans mezunu şartı aranmasıyla hemşirelik dışındaki diğer meslek grubu elemanlarının da sözleşme imzalamasına imkan tanımıştır. Dolayısı ile bu yeni sistemde hemşireliğe özgü herhangi bir yönetsel kademede yönetici pozisyonu tanımlanmamıştır (Erciyas, 2015). Sağlık Bakanlığı merkez teşkilatında hemşireliği temsil eden tek kurum olan Hemşirelik Daire Başkanlığı da kaldırılmıştır (Yıldırım, 2014).

Tıp dışında kalan hizmetlerin yönetimini sağlayan Sağlık Bakım Hizmetleri Müdürlüğü ise temizlik hizmetlerinden eczacılığa, bakım hizmetlerinden malzeme kontrolüne kadar birçok bağıntısız hizmetin bir araya getirildiği ve hemşireliğin aralarında kaybolduğu bir yönetimsel şemanın başına oturtulmuştur. 663 sayılı KHK'dan bir yıl sonra çıkarılan Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Taşra Teşkilatı Çalışma Usul ve Esasları Hakkındaki Yönerge'ye göre hemşirelik hizmetlerinden sorumlu olan Sağlık

Bakım Hizmetleri Müdürü'nün yetki, görev ve sorumlulukları aşağıda kısaca açıklanmıştır.

a) Sunulan sağlık bakım hizmetlerinin verimli, etkin bir şekilde hizmet sunumunu sağlamak. Diğer birimler ve kendisine bağlı birimler ile uyum ve işbirliği içerisinde sunulan hizmetlerin yürütülmesini, değerlendirilmesini ve denetlenmesini sağlamak.

b) Hasta bakım hizmetlerinde görevli personelin görev yerlerinin planlamasını yaparken hastane yöneticisinden onay alarak planlama işlemini yapmak.

c) Sağlık bakım hizmetlerinin kesintiye uğramadan devam ettirilebilmesi için, her türlü ilaç, tıbbi sarf, malzeme ve cihaz gereksinimi olduğunda yeterli miktarda kullanım için hazır halde bulundurulmasını sağlamak. İlaç ve malzemelerin güvenli bir şekilde kayıtlarının düzenli bir şekilde tutulmasını, saklanmasını, takibini, kullanımını ve korunmasını sağlamak.

ç) Tıbbi uygulanan işlem ve bakım hizmetlerinde kullanılan malzemelerin, kullanım öncesi ve sonrasında sterilizasyon ve dezenfeksiyon işlemlerinin yapılmasını sağlamak ve kontrollerini yapmak.

d) Kurum belirlemiş olduğu politikaların çerçevesinde hasta bakım hizmetleri bölümünde görevini icra eden personelin verimlilik ve performans değerlendirmesini yaparak, verimlilik kapasitelerini arttırmaya yönelik önlemler almak.

e) Kurumun belirlemiş olduğu politikalar doğrultusunda ilgili personelin oryantasyon ve hizmet içi eğitim programlarının geliştirilmesi, değerlendirilmesi, denetlenmesi ve takip işlemlerinin yürütülmesini sağlamak.

f) İdari ve mali hizmetler müdürü ile sağlık kurumunda ziyaretçi ve refakatçi uygulamalarını, yemek hizmetlerini, tıbbi hizmetlerinin temizliğini birlikte planlamak.

g) Sağlık kurumu içerisinde sağlık bakım hizmetlerinin kapsadığı alanlarda demirbaş ve mefruşatın kullanıma uygunluğunu kontrol etmek, yapılan temizliğin niteliği ve kalitesi, iç düzenleme ve uyumun sağlanmasında gereken takibi yapmak.

ğ) Hastane yöneticisinin vermiş olduğu diğer görev ve sorumlulukları yerine getirmek (Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname ,2012).

663 sayılı kararnamede meslek liselerindeki hemşirelik programlarına 5 yıl daha devam edilmesinin yanı sıra yine Hemşirelik Kanunu'nda yer alan iki madde üzerinde değişiklik yapılarak, hemşire olmak için Türk vatandaşı olma hükmü kaldırılmış ayrıca ebelere bir defaya mahsus olarak tanımlanan hemşirelik yetkisini kullanma hakkı yeniden verilmiştir (Yıldırım, 2014).

KHK ile gelen bu değişiklikler ile sağlık hizmet sistemi içerisinde hemşirelerin adeta unutulduğu görülmektedir. Oysa sağlık hizmet sunumunda hasta, sağlıklı birey, aile ve toplumla en fazla zaman geçiren ve sayıca da en fazla insan gücüne sahip olan hemşirelik mesleğinin hem yeni sağlık politikaları oluşum sürecinde hem de yönetimsel alanlarda ekip içinde bulunmayışı, günümüzün sağlık hizmetleri ihtiyaçlarına tamamen ters düşmektedir. Ayrıca asla göz ardı edilmemesi gereken bir nokta ise, hastanelerin hizmet alanlarında büyük çoğunluğu oluşturan, lisans ve lisansüstü eğitimleri ile de bilimsel temelleri gün geçtikçe sağlamlaşan hemşirelerin yönetiminin kendi meslek grubu üyelerinden sağlanması, profesyonelleşmesi noktasında bir zorunluluktur (Erciyas, 2015).

SONUÇ

Bu bölümde sağlık kurumlarında sayıca çoğunlukta olan hemşireler ile ilgili yapılan yasal düzenlemeler anlatılmıştır. Bu amaçla yapılan ilk yasal düzenlemeden hareketle günümüze doğru çıkan kanun ve yönetmelikler ayrıntılı bir biçimde incelenmiştir. Yasal düzenlemelerde hemşirelerin görev ve yetkileri tanımlanmıştır.

Yasal düzenlemelerin hemşireliğin profesyonelleşmesi yolunda güncellenmesi, mevcut çelişkilerin kaldırılarak güçlendirilmesi, olması gereken mesleki değeri artıracak nitelikte olması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Akdur, R. (1999). *Türkiye Cumhuriyeti'nin 75. Yılında Türkiye'de Sağlık Politikaları.* Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi.

Atabey, S.E. (2012). *Türkiye'de 1980 Sonrası Sağlıkta Dönüşüm Politikaları, Sağlık Sistemindeki Sorunlar ve Çözüm Önerileri, Sağlık Sistemleri ve Sağlık Politikası.* D. Sarıkaya (Ed.). (1.Basım). Ankara: Gazi Kitabevi.

Er, Ü. (2011). Sağlıkta Dönüşümün Aracı: Genel Sağlık Sigortası, Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Erciyas A. (2015). 663 Sayılı Kanun Hükmünde Kararname ve Hemşirelik. Sağlık-Sen Hemşirelik Sempozyumu Bildiri Kitabı. Ankara: Sağlık-Sen Yayınları; 48-55.

Fişek, H.N. (1985). *Halk Sağlığına Giriş.* (Hacettepe Üniversitesi-Dünya Sağlık Örgütü Hizmet Araştırma ve Araştırıcı Yetiştirme Merkezi Yayın No: 2). Ankara: Çağ Matbaası; 47.

Fişek, N. (2001). Sosyal barışıklığın tutkalı: Sağlık. *Yeni Türkiye Dergisi, Özel Sayısı,* 312-320.

Harmancı Seren, A.K. (2014). Sağlık sistemi, sağlık politikaları ve hemşirelik mevzuatı. İçinde Ü. Baykal Tatar ve E. Ercan Türkmen (Eds). *Hemşirelik Hizmetleri Yönetimi.* İstanbul: Akademi; 91-122.

Hemşirelik Kanunu (1954). Erişim 20.05.2019, http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/mev/mev_kan/hemsirelik_kanunu.pdf

Hemşirelik Kanunu (2007). Erişim 05.04.2019, http://sbf.karabuk.edu.tr/yuklenen/pdf/kanun.pdf

Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. (2011) . Erişim 10.03.2019, http://www.turkhemsirelerdernegi.org.tr/tr/yasa-ve-yonetmelikler/yonetmelikler/19-Nisan-2011-hemsirelik-yonetmeliginde-degisiklik-yapilmasina-dair-yonetmelik.aspx

İleri, H., Seçer, B. ve Ertaş, H. (2016). Sağlık politikası kavramı ve Türkiye'de sağlık politikalarının incelenmesi. *Selçuk Üniversitesi, Sosyal ve Teknik Araştırmalar Dergisi,12,*176-186.

Jones, K.R. (2010*). Health Policy, Health and Nursing. Leadership and Nursing Care Management.* Huber, D. (Ed). Fourth edition. Missouri: Saunderss Elsevier; 343-362.

Resmi Gazete (2012). 6354 Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname ile Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun. 12 Temmuz 2012/28351. 14.

Yıldırım, A. (12.05.2011). *Sağlık Politikaları ve Hemşirelik.* Erişim 18.05.2018, http://www.acibademhemsirelik.com/edergi/yeni_tasarim/files/Aytolan%20Han%C4%B1m%20Ac%C4%B1badem%2012.may%C4%B1s%202011.pdf

Yıldırım, A. (2011). *Sağlık Politikaları ve Hemşirelik.* Erişim 18.05.2018, http://www.acibademhemsirelik.com/edergi/yeni_tasarim/files/Aytolan%20Han%C4%B1m%20Ac%C4%B1badem%2012.may%C4%B1s%202011.pdf

Yıldırım, A. (2014). *Sağlık Yönetim ve Hemşirelik.* Ankara: Hedef Yayıncılık.

Yıldırım, H.H. (2013). Türkiye Sağlık Sistemi: Sağlıkta Dönüşüm Programı Değerlendirme Raporu. Ankara: Sağlık-Sen Yayınları. Erişim 22.02.2015, http://www.sagliksen.org.tr/MediaContent/CDmp-1393339314-vces.pdf.

MANEVİ BAKIMDA HEMŞİRELİK BAKIM SÜRECİ

İlyas KÜÇÜK[1] ,Abdullah DADAK[2]

1 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
2 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

MANEVİ BAKIMDA HEMŞİRELİK BAKIM SÜRECİ

İlyas KÜÇÜK[1] ,Abdullah DADAK[2]

GİRİŞ

Hemşirelik literatürüne baktığımızda bütüncül bakım çerçevesinde manevi bakımın önemli bir yer tuttuğu vurgulanmaktadır. Her ne kadar teorikde maneviyat ve manevi bakımdan söz edilse de, manevi bakımın hemşirelik eğitimine ve uygulama alanına alınmasında bazı engellerle karşılaşılmaktadır. McSherry ve Ross 2002 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, temel olarak iki engelden bahsetmektedirler. Birinci engel; içsel faktörler, ikinci engel ise dışsal faktörler olarak gösterilmektedir. Kurumsal ortamdaki politik, ekonomik ve yönetimsel olarak meydana gelen faktörler içsel faktörleri kapsarken, bireysel ve toplumsal değerler, inançlar, ve normlar ise dışşsal faktörleri kapsamaktadır. Bu iki engelin dar bir çerçevede ele alınması maneviyatın hemşirelik eğitiminde ve uygulamasında istenilen düzeyde öneme sahip olmamasının nedenlerini oluşturmaktadır.

1.1. Hemşirelik Tanısının Belirlenmesi

Manevi gereksinimler açısından hastaların iyi değerlendirilmesi gerekmektedir ve bu değerlendirmeler hemşirelerin hastalarıyla olan tüm etkileşimleri sırasında da devam etmelidir. Hemşireler hastaların manevi ihtiyaçlarını belirlerken detaylı bir anamnez almaya özen göstermelidir. Hastayla kurulacak olan ikili iletişimlerde hastaların ihtiyaçlarına yönelik gözlemler yapılmalıdır.

a. Manevi Boyutun ve Hastaların Manevi Gereksinimlerinin Belirlenmesi

Gereksinimler iki yolla tanımlanabilir. Doğrudan yani hastaya yöneltilecek sorularla gereksinimler tanımlanabileceği gibi, dolaylı olarak yani gözlem yaparak da hastaların manevi gereksinimleri tanımlanabilir. Hastalara sorulacak sorular açık uçlu olmalıdır. Bireylerin davranışlarını, hareketlerini, sözel ifadelerini, bireysel ilişkilerini ve bireylerin çevresini gözlemlemek manevi gereksinimler için sağlık çalışanlarına ipuçları verebilir. Hastaların manevi gereksinimlerini tanımlamada hemşirelerin kullanabilecekleri ayırıcı durumlar;

- Hastalar sözel veya sözel olmayan iletişimlerle ihtiyaç duyduğu manevi gereksinimlerini ifade etmiş olurlar,

1 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
2 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

- Manevi gereksinimler hemşireler tarafından bireylerin yaşantılarına göre farklı yollarla gözlemlenebilir,
- Hastaların eğerki bir manevi destek gereksinimi varsa manevi açıdan sıkıntı çektiklerinin bir göstergesidir,
- Hastalar birbirinden ayrı olarak çaresizlik, ümitsizlik duyguları gösterebilirler,
- Hasta bulunduğu duruma çoğu zaman adapte olmada ve uyum sağlamada yetersizdir (Ross, 1994).

Gözlem sonuçları titiz bir şekilde kaydedilmeli, açık uçlu sorulara verilen yanıtlar ve hastaların varsa diğer gereksinim belirtileri ile birleştirilerek ihtiyaçları belirlenmelidir. Hemşirelerin, hastanın manevi destek gereksinimlerini ifade eden ipuçlarını yakalaması, aktif dinleme ve hassas olmayı gerektirir (McSherry and Ross, 2002). Hemşireler, hastalıklarından dolayı acı çeken hasta ve yakınlarından "neden ben?" sorusunu sıkça duyarlar. Hastalar acı durumunu sadece kendileri çekiyormuş gibi ve o hastalığa yakalanan başka kişilerin olmadığı düşüncelerine kapılırlar. Hastaların bu tarz sorular sorması ve bu düşüncelere kapılması manevi sıkıntılarının varlığını göstermektedir. Yaşamış oldukları bu düşüncelerden dolayı hastalar ihtiyaçlarını öfkeyle, üzüntüyle, kızgınlıkla veya korkuyla ifade edebilirler. Bu nedenle hemşireler böyle durumlarda hastaları anlayışla karşılamalı ve onların manevi gereksinimlerini belirlerken ipuçlarını iyi değerlendirmelidirler.

Stoll 1979 yılında, hemşirelerin manevi gereksinimleri belirlemede kullanabilmeleri açısından "Tanrı, Ümit ve Destek Kaynakları, Dini Uygulamalar ve Manevi İnançlar, Sağlık ilişkisi" başlıkları altında birleştirdiği tanılama basamaklarını içeren bir rehber geliştirmiş ve uygulamaya sunmuştur. Bu rehber kapsamında, hasta bireylere yöneltilecek sorular ile ortaya çıkacak manevi öyküde aşağıdakiler yer alması gerekenler; (McSherry and Ross, 2002).

1. Bireylerin inanç düzeyleri ve dindarlıklarının incelenmesi;
    - Bir dine ve inanç topluluğuna sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz?
    - Size iyi geldiğini düşündüğünüz dualar ve yaptığınız farklı bir durumlar varmı?
    - Ne zaman dua etmeyi tercih edersiniz?

2. Destek kaynakları, özellikle bireylerin insanlarla ve akrabalarıyla olan ilişkilerinin incelenmesi;

   - Sizin için en önemli kişi veya kişiler kimlerdir?
   - Herhangi bir durumda yardımına ihtiyaç duyduğunuzda kime gidersiniz?

3. Hastalığın, bireylerin dini yaşantılarını uygulamalarında onları etkileyip etkilemediğinin incelenmesi;

   - Size yardımcı olacağını düşündüğünüz din veya inançlarınız hakkında neler düşünüyorsunuz?
   - Sizin açınızdan önemli gördüğünüz dini bir uygulama var mıdır?

4. Hastalık ve gelecek ile ilgili endişesi ve neden var olduğu ile ilgili düşünceleri varsa bu konuların netleştirilmesi;

   - Hasta olduğunuzdan dolayı sizin en çok üzülmenize sebep olan durum nedir?
   - Hayatınızda yaşayacağınız gelecek dönemle ilgili olarak ne düşünüyorsunuz?

Hemşire, bireylerin manevi sağlık düzeylerini belirleyen davranışlarını incelerken, bireylerin yaşamış oldukları hastalık durumlarından ortaya çıkan acı ve güçlükler karşısında vermiş olduğu tepkilerden ipucu elde etmeye çalışmalıdır.

1.2. Planlamanın Yapılması

Literatürde belirttiğine göre; manevi sıkıntılar ile ilişkili yapılacak planlamada bazı hastaların ihtiyacı olduğu gereksinimler dikkate alınmalıdır. Bunlar;

- Birey için önemli olan dini sorumluluklarını yapabilmesi için yardımcı olunmalıdır,
- Bireyin kendisi için önemli olan içsel kaynaklarını şu anki durumu için etkili bir biçimde kullanmasına yardım edilmelidir,
- Bireyi rahatsız eden herhangi bir durumla karşılaştığı anda Allah ile olan ilişkisinin devam ettirilmesinde yardımcı olunmalıdır,
- Bireyin bu hayatta var olmasının anlamını bulmasına yardımcı olunmalıdır.

Ayrıca Potter ve Perry'in 1995 yılında yapmış oldukları çalışmada planın belirlenmesinde hastanın manevi gereksinimlerini, yaşamış olduğu suçluluk duygusunu, kızgınlığını, güç, barış ve sükûnet duygularını sözel olarak ve uygun bir şekilde ifade edebilmesi sağlanmalıdır.

1.3. Hemşirelik Uygulaması

Carpenito 2004 yılında hemşirelik uygulamalarını aşağıda belirttiği gibi özetlemiştir;

1. Hastalara farklı manevi inanç ve uygulamaları kabul ettiğinizi belirtiniz,

2. Hastaların manevi yaşantılarına bakmadan önyargısız bir tutum geliştiriniz,

3. Hastaların manevi gereksinimlerine dikkat ediniz ve onları onaylayınız,

4. Hastaların manevi gereksinimlerinin karşılanabilmesi için bireylere yardımcı olma konusunda sağlık ekibinin istekli olduğunu ifade ediniz,

5. Hastaların günlük dualarını yapmalarına, onlara manevi anlamda katkıda bulunan kişilerin ziyaret etmesine, bireylerin manevi okuma yapmalarına, manevi açıdan önemli olan konuları düşünebilmeleri için yeteri kadar sessiz ortamın oluşmasına ve mahremiyetlerinin sağlanmasına yardımcı olunuz,

6. Hastaların talepleri doğrultusunda dini yaşantılarında ki farz olan ibadetleri uygulamasında din görevlileri ile iletişime geçiniz,

7. Hastaların sağlığı için bir sakıncı yok ise, dini vazifelerini yerine getirebilmeleri için cesaretlendiriniz,

8. Hastalara ihtiyaç duyduklarında yakınları veya istediği kişiler ile birlikte dua etmesi ve diğer kişiler tarafından kendisine dua edilmesi için uygun ortam sağlayınız,

9. Hastaların manevi rahatlıklarını sağlamak için onların manevi konuları tartışmalarına izin veriniz,

10. Hastaların hastalıklarını daha geniş bir bakış açısından görebilmeleri için, geçmiş yaşantısında ki inançları ve manevi deneyimleri hakkında sorular sorunuz,

11. Hastalarla manevi konularda konuşabilmek için kendinizi yeterli ve rahat hissediyorsanız, kendiniz veya ekibin diğer üyeleri ile birlikte manevi konularda onlara yardımcı olunuz (okuma, dua etme vb.).

12. Hasta bireyler manevi konularda yaşamış olduğu olumsuz duygularını, şüphelerini ya da suçluluk duygularını belirtmelerine olanak veriniz ve dinlemeye isteki olduğunuzu onlara hissettiriniz.

1.4. Değerlendirme

Değerlendirme aşamasında, planlanmış olan girişimlerin uygulanması sonucunda öngörülen hasta sonuçlarına ulaşılıp ulaşılmadığı incelenir. Değerlendirme açık olarak belirtilmeli, öngörülen hedeflere ulaşılamamış ise yeni girişimler planlanmalı ve uygulanmalıdır (Birol, 2004). Eğer hasta uygulanan bu girişimler sonucunda manevi olarak rahatlamış ise;

- Sağlığını olumsuz etkilemeyen manevi uygulamalarına (dua etme, okuma, namaz kılma vb.) devam edecektir,
- Birey yaşamış olduğu anksiyete ve suçluluk duygusunda azalma olduğunu belirtecektir,
- Birey manevi manevi durumu ile ilgili olarak isteklerini elde ederek rahata kavuştuğunu ve kendisinde bir yaşam umudunun oluştuğunu belirtecektir,
- Birey manevi açıdan önemli gördüğü kişilerle sonraki süreçte irtibata geçmeye devam edecektir (Okyay, 2008).

KAYNAKLAR

BİROL, L. (2004). Hemşirelik Süreci, Etki Matbaacılık, 6.Baskı, s:241.

CARPENITO, L.J. (2004). Hemşirelik Tanılar El Kitabı, Çeviren; F Erdemir, Nobel Tıp Kitapevleri, 10. Baskı, s:365 367.

MCSHERRY, W., ROSS, L. (2002). Dilemmas of Spiritual Assessment. Considerations for Nursing Practice, *Journal of Advanced Nursing*, 38(5):479 488.

OKYAY, N. (2008). Hemşirelerin Maneviyat ve Manevi Bakıma İlişkin Düşüncelerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Programı, Sivas.

POTTER, P.A., PERRY, A.G. (1995). Foundations in Nursing Theory and Practice, London, Mosby:173-174.

ROSS, L.A. (1994). Spiritual Aspects of Nursing, *Journal of Advanced Nursing*, 19:439 447.

İNTRAVENÖZ ANESTEZİK İLAÇLAR

Abdullah DADAK[1], İlyas KÜÇÜK[2]

1 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
2 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,

İNTRAVENÖZ ANESTEZİK İLAÇLAR

Abdullah DADAK[1], İlyas KÜÇÜK[2]

GİRİŞ

Bilinç kaybına neden olan ajanlar intravenöz ajanlardır. Anestezi idamesinde hızlı anestezi indüksiyonu, yoğun bakımda sedasyon ve TİVA tekniği kullanımı ağır basmaktadır. Sık kullanılan anestezi yöntemi olan dengeli anestezide bilinç kaybı, analjezi, amnezi, stres yanıtının baskılanması ve hareketsizlik gibi istenilen tüm etkileri karşılamak için birden fazla ilacın (inhalasyon anestezikleri, sedatif/hipnotikler, opioidler, kas gevşeticiler) ortak kullanımı gerekmektedir. İntravenöz anestezikler pervizyonu iyi olan lipofilik dokulara yayılım gösterirler ve etkilerinin sona ermesi daha az perfüze olan dokulara yeniden dağılımına bağlıdır. İntravenöz anestezikler lipofiliktirler (Türköz ve ark., 2015)

Tablo 1. *İntravenöz Anestezikler*

Barbitürat Olmayan İntravenöz **Anestezikler**	**Barbitüratlar**		**Benzodiazepinler**
Propofol Ketamin Etomidat	Çok kısa etkili	Tiyopental Metoheksital Tiyamilal	Midazolam Diazepam Lorazepam Oksazepam Alprazolam Klonazepam Flurazepam Temazepam Triazolam
	Kısa Etkili	Pentobarbital Sekobarbital Heksobarbital	
	Orta Etkili	Amobarbital Aprobarbital Butabarbital	
	Uzun Etkili	Fenobarbital Barbital Metarbital Primidon	

Propofol

Propofol, klinik anestezi pratiğinde en sık şekilde uygulanan intravenöz anestezik ajan olup anestezi indüksiyonu sonrası diğer anestezik ajanlara oranla daha hızlı uyanma etkisi göstermektedir. Bu anestezik ajanın içeri-

1 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
2 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,

ğinde yağ fazı için soya fasülyesi yağı gliserol ve lesitin (yumurta sarısı lesitini içermesi nedeniyle duyarlı kişilerde alerjik reaksiyona sebep olabilir) vardır. Gebelik döneminde plesantadan geçtiği için neonatal depresyon yapabilir (Butterworth, 2013; Türköz ve ark., 2015)

✓ Klinik kullanım

Antiepilektik Etki: GABA aracılı presinaptik ve postsinaptik klorid iyon kanallarını baskılaması ile antiepileptik özelliklere sahiptir.

Antiemetik Etki: Anesteiz tekniğine bağlı olmaksızın postoperatif dönemde en az bulantı ve kusma görülen İV ajanıdır.

Antipruritik Etki: İndüksiyonda kullanılan (opioler ve koletaz) diğer ajanlarla birlikte kaşıntının tedavisinde etkilidir

*Bronkokonstruksiyon Azaltması***:** Trakeal entünasyon ve anestezi indüksiyonundan sonra diğer ajanlara göre bronkokonstruksiyon daha az oluşmaktadır (Stoelting et all., 2018)

✓ Farmakokinetikleri

Etkisi 30-40 saniye gibi kısa süre içinde başlar (bir kol-beyin dolaşımı) yarılanma ömrü 40 dakikadan azdır bu nedenle infüzyon sonra uyanma evresi hızlıdır. Erişkin bolus indüksiyon dozu 1.5-2.5 mg/kg, çocuk bolus indüksiyon dozu 2,5-3,5 mg/kg'dır. (Çocuklarda her kilogram için verilen dozun artma nedeni, ilacın vücuttaki dağılım hacminin artmış olmasıdır). Propofol'ün piyasada 2 adet formu vardır; %1, 20 ml ampul her 1 ml'inde 10 mg etken madde içeren 20 ml'lik toplam 200 mg ikincisi ise %2, 50 ml flakon Her 1 ml'inde 20 mg etken madde içeren 50 ml'lik toplam 1000 mg' dır.

✓ Vücuttaki Etkileri

İntravenöz uygulanan anestezik maddeler içerisinde havayolu reflekslerini en iyi baskılayan anesteziktir. Bu nedenle havayoluna yapılan müdahalelere de oluşacak sempatik uyarıyı (Öğürme, kalp hızının artması, kan basıncının yükselmesi) etkili şekilde baskılar. Hatta bu anestezik ilaç, anesteziden uyandırma esnasında da gelişebilen ve solunum sıkıntısıyla karakterize olan spazm tablolarında durumu kontrol altına almak için uygulanabilmektedir.

Propofol, uygulama esnasında damar yatağında irritasyon oluşturarak enjeksiyonu ağrılı hale getirebilmektedir (Propofol'ün herhangi bir ağrı kesici özelliği olmadığını, düşük dozlarda uygulansa da hiperaljezik bir

özelliği de bulunmamaktadır). Uygulama sırasında ince damarlarda ağrı daha yoğun olacağından kalın damarlar seçilmeye çalışılır. Bu amaçla Propofol uygulaması öncesinde lokal anestezik uygulanabilmektedir.

Propofol, belirgin Myokardial depresyon sonucunda kalp kasının kasılabilirliği azalmasına ve kan basıncında dramatik bir düşüşe neden olan bir intravenöz anesteziktir. Kan basıncı etkileri hipovolemik hastalarda, yaşlılarda ve sol ventrikül fonksiyonu baskılanmış hastalarda daha duyarlı hale gelmektedir. Bu düşüşü kontrol altında tutmanın en etkin yolu ilacı olabildiğince yavaş uygulamak, uygulanabilecek en az dozda uygulamak ve hastanın hipovolemisinin uygulama öncesi tedavi edilmesidir.

Serebral olarak kafa içi basıncını azaltır, serebral kan akımını, serebral metabolik hızı, serebral oksijen tüketimini de azaltır. Bu etkileri onu özellikle nöroanestezide tercih edilebilir bir ajan olarak tanımlayabilmemizi sağlar. Propofol, göz içi basıncını da düşürür.

Propofol, bakteri gelişimi için uygun bir ortama sahiptir. Bu nedenle çekildikten sonra 6 saat içinde kullanılmamış ise atılmalıdır. Klinik pratikte ise 2 saat ve üzerinde kalmış solüsyonlar kullanılmaz, imha edilir. ,

Propofol, Kendi başına alerjiye neden olabilecek bir anestezik ajandır(-Türköz ve ark., 2015; Stoelting et. al., 2018)

Ketamin

Ketamin aneljezi, amnezi ve bilinç kaybını birlikte oluşturabilen disosiyatif anestezik bir ajandır. Bu anestezik ajan nistagmus ve gözlerin açık kalması gibi kataleptik durumlar oluşturabilmektedir. Sempatomimetik etkilerinin yanında iyi bir bronkodilatör olan bir ajandır. İdeale yakın anestezik olmasına rağmen oluşturduğu psikomimetik yan etkiler nedeniyle ilacın kullanımını sınırlandırmaktadır.

✓ Klinik Kullanım

Sempatik sistemi harekete geçirerek kalp atım hızını, kan basıncı ve kalp debisini artırır. Bundan dolayı dolayı myokard depresan etkisi yoktur. Bu özelliği, hipovolemik hastalarda kullanımını ciddi anlamda avantajlı hale getirir.

Sempatik sistemi harekete geçirici etkisi nedeniyle serebral etkileri, kafa içi basıncının artışıyla sonuçlanır. Beyin cerrahisinde, özellikle de kafa içi kitle olan olgularda kesinlikle tercih edilmez.

Hipersekresyon özelliği nedeniyle antikolinerjik premedikasyon önerilir.

Solunum depresyonu yapmaz. Güçlü bir bronkodilatördür. Bronşları genişletici etkisi, astım hastalarında avantaj sağlar.

Psikomimetik yan etkilere sahiptir. (Halüsinasyon, anksiyete, ajitasyon vb.) Bu özelliği, benzodiazepinlerle (Midazolam) kullanımını gerekli kılar.

✓ Farmakokinetikleri

Ketamin 0,2-0,5 mg/kg IV dozları ile yoğun analjezi elde edilebilir. Anestezi indüksiyonunda 1-2 mg/kg IV uygulamasıyla 30-60 saniye veya 4-8 mg/kg IM uygulamasıyla 2-4 dakika sonra bilinç kaybı oluşmaktadır. Kuvvetli analjezi nedeniyle yanık pansumanlarının değiştirilmesinde daha sık kullanılmaktadır. İlacın kardiyovaküler sistemi uyarıcı etkisi sebebiyle hipovolemik hastalarda avantaj sağlamaktadır. Göz ameliyatlarında nistagmusa sebeb olduğundan dolayı tercih edilmez.

✓ Vücuttaki Etkileri

Ketamin yavaş nistagmusla beraber gözlerin açık hastayla iletişim kurulamaz fakat uyanık gibi göründüğü kataleptik bir durum gösterir. Farklı derecelerde kas tonus artışı ve amaçsız kas hareketlerine sebep olur.

Sempatomimetik etkisi nedeniyle kafa içi basınç, kalp atım hızını, kan basıncı, kalp debisinin ve sekresyonun artışına neden olmaktadır.

Etkili bronkodilatör etkiye sahip olup bronkospazm tedavisinde kullanılabilir. Alerjik reaksiyonları diğer anestezik ajanlara göre çok daha düşüktür.

Postoperatif dönemde deliryuma kadar gidebilen görsel, işitsel ve konfüzyonel illüzyonlar meydana gelebilir. Uygulandıktan 24 saat sonrasına kadar rüya ve halüsinasyon gibi psikomimetik yan etkiler görülebilir (Stoelting and Hillier, 2006; Miller and Pardo, 2011)

Etomidat

Kardiyovasküler anlamda en stabil ajandır. Bu nedenle özellikle kardiyovasküler yandaş hastalığı olan hastalarda, hemodinamiye minimal etki oluşturma amacıyla propofol ve barbitüratlara alternatif olarak kullanılabilir.

✓ Klinik Kullanım

Etomidatın ilk formları IV enjekisyon sırasında aşırı ağrıya sebep olması nedeniyle yağ formuna dönüştürülerek enjeksiyon sırasında ağrı ve venöz irritasyon ortadan kaldırılsa da Miyoklonus (bir veya birden çok kasta meydana gelen istemsiz ve kısa süreli seğirme) hareketler değişmeden kalmıştır.

Analjezik etkisi olmatan etomidatın başlangıçta popüler olsa da kullanımını kısıtlayan en önemli etken, adrenokortikal supresyon (sepsise neden olabilecek immunsupresif yanıt) yapmasıdır.

Serebral kan akımını, serebral metabolik hızı ve oksijen tüketimini azaltır. Dolayısıyla kafa içi basıncını ve göz içi basıncını düşürür.

Bulantı ve kusmaya yatkınlığı arttırdığından dolayı narkotik analjeziklerle birlikte verildiğinde, bu etkisi hasta için rahat edici olabilmektedir.

✓ Farmakokinetikleri

Standart olarak 0.2-0.4 mg/kg IV indüksiyonundan 1 dakika sonra bilinç kaybı gerçekleşmektedir.

✓ Vücuttaki Etkileri

Etomidat uygulanan hastaların %50 ile %80' inde bir veya birden çok kasta istemsiz ve kısa süreli seğirme (miyoklonus hareketler) görülmektedir. Premedikasyonda opioid (1-2 mg/kg fentanil IV) veya benzodiazepinlerin kullanımı miyoklonus hareketlerinin sıklığını düşürebilir.

Kortizol yanıtının korunması gereken sepsis ve kanamalı hastalarda (özellikle yoğun bakımda uzamış sedasyon) adrenokortikal baskılayıcı özelliği nedeniyle etomidatın dezavantajlı olacağı unutulmamalıdır (Türköz ve ark., 2015; Stoelting et al., 2018).

Barbitüratlar

Barbitüratlar, barbitürik asit ile hipnotik etkisi olmayan malonik asit ve üreden meydana gelmektedir (Barbitürik Asit + Sülfür = Tiyobarbitüratlar). Propofolün kullanımından önce en sık kullanılan hipnotik , sedatif ve antikonvülzan etkili anestezik ajandır. Damar dışına ya da arter içerisine enjeksiyonları dokularda hasara neden olabileceğinden dolayı oldukça tehlikelidir (Şiddetli ağrıyı önlemek için aynı yerden lidokain (% 1'lik 5-10 ml) veya papaverin (40-80 mg/10-20 ml serum fizyolojik içinde) enjekte edilmelidir).

✓ Klinik Kullanım

Anestezi pratiğinde indüksiyon, idame ve premedikasyon da kullanılan barbitüratlar özellikle beyin cerrahisinde serebral vazokontrüksiyon sağlayarak serebral metabolik hızını , serebral oksijen tüketimini ve serebral kan akımını azalttığı için en ideal intravenöz anestezik olduğu söylenebilir. Ayrıca kafa içi basıncını ve göz içi basıncını azaltır. Tüm bunlarla birlikte antikonvülzan etkinliği yüksektir. Analjezik ve kas gevşetici etkileri yoktur.

Solunum siteminde medullar solunum merkezini baskıladığı için spontan solunum baskılanır. Ayrıca havayolları (Lanringeal ve öksürük) reflekslerini yeterli ölçüde depreşe edemez. Hatta astımlı hastalarda entübasyon esnasında bronkospazm, düşük dozlarda girişim yapılmaya çalışanlarda ise laringospazm görülebilir.

Kardiyovasküler sistemde ise miyokardial depresyona neden olmaktadır. Kalp kasının kasılabilirliğini azaltarak kan basıncını ve kalp debisini düşürür. Hipovolemik, septik ve kalp yetmezliği olan hastalarda barbitüratlar durumu ağırlaştırır.

Uterus kasılmalarını etkilemez fakat plasentadan geçtiği için fetal deprasyona neden olabilmektedir. Histamin salınımına neden olabilir. Alerjik yönden dikkat edilmesi gerekir.

✓ Farmakokinetikleri

Barbitüratların yağda çözünürlüğü yüksek olduğu için hızla beyne difüze olur. Bilinç kaybı 10-20 sn içinde meydana gelir. Hızla redistribüsyona (özellikle tiyopental gibi ilaçların etkilediği Santral sinir siteminden çıkıp yağ dokusuna dağılması) uğradığından, beyindeki konsantrasyonu düşer ve hasta 5-10 dk'da uyanır fakat bilincin tam olarak dönmesi 20-30 dk'dır. Klinikte en çok kullanılan tiyopental'in önerilen dozu 5-7 mg/kg'dır. Ancak bu doz indüksiyon kapsamında başka ajanlar da uygulandığı için (Narkotik analjezikler, sedatifler vb.) azaltılabilir.

✓ Vücuttaki Etkileri

Barbitüratlar alkali olduğu için damar dışı ve arter damara verildiğinde şiddetli ağrı, doku hasarı ve nekroza neden olur. Venöz irritasyon yapabileceğinden dolayı yavaş yavaş enjeksiyon yavaş uygulanmalıdır. Enjeksiyonla birlikte ağızda sarımsak- soğan tadı yapabilir.

Barbitüratlar hipovolemi, şok, kalp yetmezliği, ağır akciğer hastalıkları ve üremi olan hastalarda tercih edilmez. Barbitürat alerjisi, nöbetlerle

karakterize astım hastalığı ve porfiria durumlarında tiyopental kesinlikle kontrendikedir. Porfiria, sinir hasarına bağlı nörolojik bir hastalıktır. Şiddetli bulantı, kusma, karın ağrısı, hipertansiyon, taşikardi ve psikiyatrik problemle rmevcuttur. Tiyopental, bu atakları şiddetlendirir ((Türköz ve ark., 2015; Stoelting et al., 2018).

Benzodiyazepinler

Benzodiyazepinler anksiyolitik, sedatif, antikonvülzan, anterograd amnezi (yeni hatıraların-olayların, uzun süreli hafızaya aktarılamadığı amnezi tipidir. Bunun sonucunda hastalar bu tip amnezinin başlangıcından itibaren olmuş şeyleri, olaydan birkaç dakika sonra hatırlayamayacaklardır.) ve spinal kord düzeyinde kas gevşemesi oluşturan anestezik ajandır. Analjezik etkileri yoktur. Grubun en sık kullanılan üç ajanı midazolam, diazepam ve lorazepam olup üçüde yüksek lipit çözünürlüğü ve protein bağlanma özelliklerine sahiptir. Diazepamın intravenöz ve intramuskuler uygulaması ağrılı olup eliminasyonu uzun olduğundan sedasyonu ve derlenmesi uzun sürer. Midazolamın etkisinin başlaması ve elimasyonu daha hızlı olup, uygulamada ağrı ve irritasyon yapmaması sebebiyle daha çok tercih edilmektedir. Benzodiyazepinlerin spesifik antoganisti olan flumazenil (Kısa etkili olması nedeniyle tekrar sedasyon oluşabileceği unutulmamalı ve arzu edilen bilinç düzeyinin sağlanması için ek dozlar veya sürekli infüzyon uygulanabilir. Etki süresi 30-60 dakika olup önerilen doz doz 0.005-0.01 mg/kg IV uygulanır.) bulunması önemli avantajlarındandır.

✓ Klinik Kullanım

Klinik anestezi uygulamalarında tercih edilen primer (birincil) benzodiazepin Midazolam'dır. Sedatif ve anksiyolitik etkisi Diazepam'ın iki katıdır. Benzodiazepinler oral, intramuskuler ya da intravenöz uygulanabilir ilaçlardır.

Santral sinir sistemi ve medulla spinaliste sinir iletiminde inhibitör bir mediatör olan GABA'nın etkilerini potansiyalize ederler. beyin oksijen tüketimi, serebral kan akımı ve kafa içi basıncı azaltırlar. Ancak bu azaltma etkisi, barbitüratlar kadar yüksek değildir.

Benzodiazepinler yüksek dozlarda uygulanmasında bile kardiyovasküler sistemi en az şekilde etkilerler. Hemodinami en az düzeyde etkilendiği için ciddi bir kan basıncı (tansiyon) düşüklüğü oluşmaz. Bu nedenle hemodinamik yönden endişe duyulan hastalarda ilaç uygulama planına katılarak, esas anestezik ajanı daha az dozda uygulama yönünde anestezi uygulaması yapılabilmektedir. Benzodiyazepinler yüksek dozlarda intravenöz verilmedikçe solunum depresyonu yapma ihtimali düşüktür.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda Midazolam sedasyonu uzayabilir. Hastanın takip düzeyi ve süresi arttırılmalıdır. Benzodiazepinler analjezik etkiye sahip değildir bu nedenle ağrıyı kesmezler.

✓ Farmakokinetikleri

Çocuklarda ağızdan preoperatif ilaç uygulamalarında en sık kullanılan midazolamdır. Oral midazolam şurup 0.25 mg/kg dozda solunum ve satürasyon üzerine çok minimal etkiyle sedasyon ve anksiyolitik sağlar. Anestezi indüksiyonda çocuklarda 0.5 mg/kg midazolam uygulanır.

Erişkinlerde intravenöz sedasyon amaçlı midazolam 0.5-1.0 mg uygulanır. Etkisi 3 dakika içinde başlar, 45-90 dakika sürer. Anestezi indüksiyonunda 0.1-0.4 mg/kg uygulanabilir.

✓ Vücuttaki Etkileri

Benzodiyazepinler oldukça güvenli ajanlardır. Analjezik etkileri yoktur, anterograt amnezi yaparlar, spinal düzeyde kas gevşemesi, anksiyolitik, sedatif ve epilepsi eşiğini düşürüp epilepsi kontrolü, önlenmesinde(antikonvülzan) etkilidirler. Diazepama tolerans, fiziksel ve psişik bağımlılık gelişebilir ve gebelikte kullanımı anomalilere neden olabilir (Stoelting and Hillier, 2006; Miller and Pardo, 2011; Stoelting et al., 2018).

Tablo 2. *İntravenöz farmakokinetik ve farmakodinamik Özellikleri*

	Propofol	Ketamin	Etomidat	Tiyopental	Midazolam
İndüksiyon Dozu(mg/kg)	1.5-2.5	1-2	0.2-0.4	3-5	0.15-0.3
Etki Süresi(dak.)	3-8	5-10	3-8	5-10	15-20
Kan Basıncı	Azalma	Artma	Değişmez/ Azalma	Azalma	Değişmez
Kalp Atım Hızı	Değişmez/ Azalma	Artma	Değişmez	Artma	Değişmez/ Azalma
Ventilasyon	Azalma	Değişmez	Değişmez	Azalma	Değişmez/ Azalma
Beyin Kan Akımı	Azalma	Değişmez/ Artma	Azalma	Azalma	Değişmez
Serebral Metabolik O_2 ihtiyacı	Azalma	Değişmez/ Artma	Azalma	Azalma	Değişmez
İntrakraniyal Basınç	Azalma	Değişmez/ Artma	Azalma	Azalma	Değişmez
Antikonvülzan Etki	Kesin değil	Kesin değil	Hayır	Evet	Evet
Anksiyoliz	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
Analjezi	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Bulantı/Kusma	Azalma	Değişmez	Artma	Değişmez	Değişmez/ Azalma
Enjeksiyonda Ağrı	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

KAYNAKLAR

Stoelting, R. K. and Hillier S.C. (2006). Handbook of Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. Second edition. Lippincott Williams Wilkins.

Miller, R.D. and Pardo, M.C. (2011). Basics of Anesthesia. Sixht edition. Elsewier Saunders

Butterworth, J.F.; Mackey, D.C; Wasnick, J.D. (2013). A Lange medicial book Morgan&Mikhail's Clinical Anesthesiology. Fifth Edition. Mc Grav Hill Education.

Türköz, A.; Güner Can, M.; Nuraç, S.H.; Palaoğlu, A.E (2015) Anesteziyoloji Pratiğinde Farmakoloji ve Fizyoloji Akıl Notları. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara sy: 45-52

Stoelting K.R.; Flood, P.; Rathmell, P.J.; Shafer, S. (2018). Stoelting'in Anestezi Pratiğinde Farmakoloji ve Fizyoloji El Kitabı (Ed: Kurtipek, Ö. Ve Arslan, M.).Akademisyen Kitabevi, Ankara sy: 119-145

ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE PİEZO-ELEKTRİK CİHAZLARIN KULLANIMI

Muammer Çağrı BURDURLU[1],

Volkan Çağrı DAĞAŞAN[2],

Fatih CABBAR[3]

1 Dr. Öğr. Üyesi
2 Dr. Öğr. Görevlisi, editepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, volkandagasan@gmail.com
3 Dr. Öğr. Üyesi

ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE PİEZO-ELEKTRİK CİHAZLARIN KULLANIMI

Muammer Çağrı BURDURLU[1], Volkan Çağrı DAĞAŞAN[2], Fatih CABBAR[3]

GİRİŞ

Oral ve maksillofasiyal cerrahide çisel, osteotom gibi manuel enstrümanların kullanımı uzun yıllardır mevcuttur. Daha güncel olarak kullanılmaya başlanan hava basıncıyla veya elektrik enerjisiyle çalışan motorize cihazlar sıklıkla klinikte kullanılırken;

- Isı artışına bağlı kemikte nekroz oluşumu,
- Kullanım esnasındaki basınca bağlı çalışma hassasiyetinin azalması ve çalışma derinliğinin net anlaşılamaması,
- Frezin rotasyon veya testere hızının ayarlanamamasına bağlı istenmeyen bölgelerde çalışılması sonucu oluşan iatrojenik hatalar,

Maksiller sinüs veya inferior alveolar sinir gibi önemli anatomik yapılarda yumuşak doku hasarı riski gibi dezavantajları bulunmaktadır (Giraud et al., 1991).

Eriksson ve ark. rotasyonel aletlerin çalışmasına bağlı oluşan 1 dakikadan fazla 47°C üzeri sıcaklıklarda lokal kemik nekrozunun oluştuğunu ve bunun da dental implantların başarısızlığında önemli rol oynadığını belirtmişlerdi (Eriksson, Albrektsson, & Albrektsson, 1984). Schwieger ve ark. yüksek basınçla su püskürten ve kemik kesisi oluşturan su jetlerini geliştirmiş fakat klinik kullanıma uyarlamamışlardır (Schwieger et al., 2004).

Kemik osteotomilerinde ultrasonik titreşimli cihazlar 30 seneden fazladır kullanılmaktadır. Piezo-elektrik teknikler daha hassas ve güvenli cerrahi gerekliliği nedeniyle, manuel ve motorlu enstrümanlara alternatif olarak geliştirilmiştir (Schwieger et al., 2004).

Jean ve Marie Curie ilk olarak 1880 yılında piezo-elektrik etkiyi tanımlayarak, ultrasonik mikro titreşimlerin kemik kesisi oluşturduğunu belirtmişlerdir. Belli seramik ve kristallerden geçen elektrik akımı yapıyı modifiye ederek salınımlar oluşmasına neden olmaktadır. 25-29 kHz

1 Dr. Öğr. Üyesi
2 Dr. Öğr. Görevlisi, editepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, volkandagasan@gmail.com
3 Dr. Öğr. Üyesi

frekansında mikro-hareketler sadece mineralize dokuda kesi oluştururken, nörovasküler veya diğer yumuşak dokularda kesi oluşturulması için frekansın 50 kHz'den fazla olması gerekmektedir (Eggers, Klein, Blank, & Hassfeld, 2004).

Piezo-elektrik cihazlar genellikle ana güç ünitesine bağlı, el parçasından ve ayak pedalından oluşmaktadır. İrrigasyon sıvısı cihaz kullanımıyla eş zamanlı aktive olup, kesi sahasından debrisi, kanı uzaklaştırarak özellikle daha kompleks anatomik bölgelerde daha net bir görüş alanı ve hassas kesi yapılma imkanı sağlamaktadır. Piezo cerrahisi sırasında cihazın ucu minimum basınç oluşturarak hızlı, devamlı ileri ve geri hareketler yaparak kullanılmalıdır. Claire ve ark. yaptıkları çalışmalarında temas basıncı 150g olduğunda maksimum derinlikte kesi yapıldığını, kuvvet arttırıldıkça piezo-elektrik cihasının ucundaki salınımların azalarak kesi kabiliyetini azalttığını belirtmişlerdir (Claire, Lea, & Walmsley, 2013).

1. Piezo-elektrik cihazların kemik kesilerindeki biyolojik etkisi

Rejeneratif cerrahilerde mekanik aletlerin kemik yapısı ve hücrelerin canlılığı üzerindeki etkileri önemlidir. Uygulamalar esnasında oluşan kısa süreli yüksek ısı artışları doku nekrozu ile sonuçlanmaktadır. Piezo-elektrik cihazların kemik hücreleri üzerine olan etkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur (Happe, 2007).

Farklı yöntemlerle (rond frez ile düşük ve yüksek hızlı el aleti, spiral implant frezi, kemik kazıyıcı, geri hareketli çisel, kemik pensi, oluklu kemik çiseli ve piezo-elektrik cihazlar) elde edilen otojen kemikler mikrofotoğraflama ve histomorfometrik analizle incelenerek, partikül büyüklükleri, canlı ve nekrotik kemik yüzdeleri ile birim yüzey alanına düşen osteosit sayıları karşılaştırılmıştır (Berengo et al., 2006). Sonuçlar canlı kemik grefti toplanması için en iyi yöntemlerin; geri hareketli çisel, kemik pensi, oluklu kemik çiseli ve piezo-elektrik cihazlar olduğunu göstermiştir. Rond frezle düşük ve yüksek hızda, spiral implant frezi ve kemik kazıyıcıların, osteosit sayıları düşük, nekrotik kemik miktarının fazla olduğu gözlenmiş olup kemik grefti toplanması için ideal olmadığı belirtilmiştir (Berengo et al., 2006).

Oral ve maksillofasiyal bölgede piezo cerrahinin avantajları:

- Basınçlı irrigazsyon kavitasyon etkisinden cerrahi sahanın net gözükmesi.
- Kemik kesilerinin hassas olarak uygulanabilmesi.

- Sert dokuda çalışılırken, komşu yumuşak doku hasarı riskinin minimuma indirilmesi.
- Kemik morfogenetik protein salınımı atravmatik çalışmaya bağlı döner aletlere kıyasla daha az etkilendiği için, doku iyileşmesi daha hızlı olmaktadır.
- Farklı uçların varlığı, özellikle çift açılılar ile intra-oral ve ekstra-oral otojen kemik grefti alımı sırasında konvasiyonel aletlerle ulaşımın zor olduğu alanlarda çalışmayı kolaylaştırmaktadır.

Makro titreşimlerin olmamasına bağlı, cerrahi sırasında hastalar lokal anestezi altında daha konforlu olmaktadır (Stübinger, Saldamli, Seitz, Sader, & Landes, 2009).

Oral ve maksillofasiyal bölgede piezo cerrahinin dezavantajları:

- Kalp pili olan hastalarda kullanımının önerilmemesi.
- Cihazın satın alımı maliyetinin yüksek olması.
- Güncel yüksek güçlü cihazlar daha hızlı çalışma imkanı sunsalar da, cerrahi süresinin konvansiyonel aletlere göre daha uzun olması.

Oral ve maksillofasiyal bölgede kullanımı için klinisyenin deneyim kazanma süresinin mevcudiyeti (Stübinger et al., 2009).

2. Piezo-elektrik cihazların oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanım alanları

2.1. Dento-alveolar işlemler

Küçük kemik veya diş parçalarının hassas preperasyonlarında, piezocerrahi cihazlarının kullanımının avantajları arasında; yirmi yaş dişinin anatomik oluşumlara yakın olduğu bölgelerde kırılan kökünün uzaklaştırılması veya diş bölünmesi işlemleri gösterilebilir. Özellikle alt çenede inferior alveolar sinire yakın yapılan yirmi yaş cerrahilerinde geleneksel döner aletlerin kullanımına kıyasla piezocerrahi cihazlarının kullanımı daha güvenli ve avantajlıdır (Mantovani et al., 2014).

2.2. İmplantoloji

Oral cerrahide, implant uygulamalarında piezocerrahi aletlerden faydalanılabilir. Sinüs tabanı yükseltilmesi, alveol kemiği ayırma (alveolar split), otojen kemik elde etmek amacıyla kullanılması da avantaj sağlamaktadır.

Otojen kemik ogmentasyonu, yerine ideal yoğunlukta olan kemik krestal osteotomi kullanılarak genişletilebilir. Sinüs pnömatizasyonu görülen vakalarda sinüs tabanı yükseltilmesi işlemi yapılabilmektedir (Gellrich et al., 2007).

2.3. İmplant bölgesi hazırlanması

İmplant bölgesinin hazırlanması sırasında oluşan fazla ısınma, osteointegrasyon sürecini ve implant rehabilitasyon sonucunu negatif etkileyebilir. Farklı uçların kullanımı kemikte farklı düzeyde sıcaklık değişimlerine sebep olur. Kemikte oluşan sıcaklık artışının farklı sebepleri olabilir, osteotominin gerçekleştirildiği kemiğin yoğunluğu bu duruma örnektir (Lamazza et al., 2014).

Heinmann ve ark. çalışmalarında, domuz çenelerinde farklı sonik ve ultrasonik cihazlar ve geleneksel döner frezler kullanmış ve piezocerrahi aletlerle yapılan işlemlerde en fazla sıcaklık artışıyla karşılaşmışlardır ancak diğer tekniklerde olduğu gibi osteosit ve trabeküler kemik intak olarak gözlenmiştir (Heinemann et al., 2012).

İmplant bölgesi hazırlanması amacıyla piezocerrahi aletinin özel olarak tasarlanmış bir seti bulunmaktadır. Piezocerrahi ile soket hazırlanması, soketin tek duvarının genişletilmesine olanak sağlar. Bu tekniğe Vercellotti tarafından 'modifiye ultrasonik soket preperasyonu' adı verilmiştir (Vercellotti et al., 2005).

2.4. Alveolar Kemik Split Tekniği

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, onlay kemik greftleri alveolar kemik split tekniğine alternatif olan tekniklerdir (Pelo, Boniello, Gasparini, Longobardi, & Amoroso, 2007). Onlay kemik grefti uygulamalarının primer dezavantajı invaziv işlemler olmalarıdır. Bu teknik, kemik elde etmek amacıyla kullanılacak donör saha ihtiyacı oluştururken, ek olarak alıcı sahada iyileşme süresince greftte rezorpsiyon görülür (Chiapasco, Zaniboni, & Boisco, 2006). Yönlendirilmiş doku rejenerasyonunda görülen temel problemler, bölgenin ekspoze olması ve bariyer membranın uzaklaşması sonrasında görülen rezorpsiyon olarak bildirilmiştir (Rasmusson, Meredith, Cho, & Sennerby, 1999).

Klasik alveoler split tekniğinde çisel kemik osteotomları ve mini döner testereler kullanılır. Chisel osteotomları osteotomi hattı içerisine yerleştirilerek nazik çekiç darbeleriyle ilerletilir. Bu işlem zaman, tecrübe ve teknik beceri gerektirir. Klasik teknikte kullanılan mini testereler çok daha hızlıdır, ancak dil, dudak ve yanak dokuları, osteotomi sırasında zarar gö-

rebilir ve ayrıca komşu dişlerin varlığı durumu daha da zorlaştırır. Vertikal ostotomi yapılması sırasında daha fazla dikkat gerekir. Piezocerrahi aletlerin kullanımıyla, kemikte ısıya bağlı oluşan nekroz, çevre doku ve dişlere zarar verilmesi riski minimuma indirilmektedir (Blus, Szmukler-Moncler, Vozza, Rispoli, & Polastri, 2010).

2.5. Sinüs Tabanı Yükseltilmesi

Posterior maksillada dişssizliğin izlendiği durumlarda, sinüsün pnömatizasyonuna bağlı azalan rezidüel alveolar kret miktarı dental implant yerleştirilmesi için yeterli vertikal kemik izlenmemesine neden olmaktadır. Bu durumlarda Sinüs tabanı yükseltilmesi, yeterli kemik hacminin elde edilmesi ve implant yerleştirilmesi için çözüm olmaktadır (Vercellotti et al., 2005).

Sinüs tabanı yükseltilmesinde kullanılan lateral maksiller sinüs duvarında pencere açılmasını takiben sinüs membranına ulaşılarak yükseltilmesi sırasındaki sık karşılaşılan cerrahi komplikasyonlardan biri sinüs membranının (Schneiderian membran) hasar görerek yırtılmasıdır. Cerrahi sırasında kullanılan döner aletler sinüs membranında perforasyon oluşması ve el aletleriyle membran elevasyonunda yırtık oluşma riskini arttırmaktadır. Piezo-elektrik cihazı sadece mineralize dokuda etkili olduğundan, osteotomi kesileri oluşturulurken membrana hasar vermeden çalışmak mümkün olmakta ve perforasyon riski azalmaktadır (Torrella, Pitarch, Cabanes, & Anitua, n.d.).

Lateral pencere tekniği piezo cerrahisinde en sık kullanılan yöntem olmakla birlikte, krestal ve palatal bölgelerden ulaşma yöntemleri de literatürde tanımlanmıştır (Stübinger et al., 2009).

2.6. İnferior Alveolar Sinir Lateralizasyonu

Gowgiel ve ark. tarafından yapılan kadavra çalışmasında, mandibulada nörovasküler demetin lateral sınırından, bukkal kortekse kadar olan mesafenin küçük azı ve azı bölgelerinde genellikle 0.5 cm olduğu belirtilmiştir (Gowgiel, 1992).

Inferior alveolar sinirin (IAS) lokalizasyonu dişsiz çenelerde değişiklik göstermektedir. Horizontal lokalizasyon genellikle stabil kalırken, dişsiz çenelerde alveolar kret tepesine olan vertikal mesafe kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak azalmaktadır. IAS lateralizayonu dişsiz çenelerde implant yerleştirilmesi için, kemik ogmentasyon tekniklerine alternatif bir teknik olarak karşımıza çıkmaktadır (Metzger, Bormann, Schoen, Gellrich, & Schmelzeisen, 2006).

IAS'nin bütünlüğü hastanın hayat kalitesi için önemli olup, cerrahi sırasında hasar verilmemesi ve devamlılığının korunması kritiktir. Metzger ve ark. piezo-elektrik cihazlarla konvansiyonel frezleri karşılaştıkları IAS transpozisyonu ve lateralizasyonu, Bovi ve ark. ise IAS mobilizasyonunu takiben simultane implant yerleştirme çalışmalarında, yumuşak doku hasarının, özelliklede inferior alveolar nörovasküler demetinin piezo-elektrik cihazlarla, konvasiyonel frezlere göre daha az doku hasarı oluşturduğunu belirtmişlerdir (Metzger et al., 2006).

2.7. Kemik Grefti Alınması

Piezo cerrahisi otojen kemik greftlerinin istenilen boyutta toplanmasında oldukça kullanışlıdır. Kortikal kemik toplanmasında bu işlem için özel piezo uçlar bulunmaktadır. Toplanılan kemik partikülleri tek başlarına veya diğer kemik grefti materyalleriyle kombine olarak yönlendirimiş doku rejenarasyonunda kullanılmaktadır. Landes ve ark. yaptıkları kemik grefti toplanması çalışmalarında piezo-elektrik cihazlarla konvansiyonel frezleri karşılaştırıp, kemik hücrelerinin canlılığını korumasında ve difereansiyasyonunda farklılık izlenmediğini fakat piezo cerrahisinin alınacak kemik miktarında döner aletlere göre daha konservatif olduğunu belirtmişlerdir (Landes et al., 2008).

Piezo-elektrik cihazlar, mikro testereler ve döner aletlerle karşılatırıldığında daha hafif dokunuşlarla çalıştığından işlem esnasında daha kontrollü ve hassas çalışma imkanı sunmaktadır. Bunun sonucunda hekim osteotomi esnasında kortikal kemikten kansellöz kemiğe geçişi daha rahat hissedip 1 cm kadar daha net kesiler oluşturarak, travma ve fazla greft alımını minimize edip daha ideal boyutlarda çalışma imkanı bulmaktadır (Landes et al., 2008).

2.7.1. Mandibular blok kemik grefti

Genellikle kemik genişliğini arttırmada onlay olarak kullanılmaktadır. Piezo-elektrik cihazların ramus grefti alınmasında belirgin avantajları olduğu belirtilmiştir (Happe, 2007). Piezo cerrahide kemik kesileri oluşturulurken standart testere şeklindeki uçlar, ulaşımın kolay olduğu bölgelerde tercih edilirken, çift-açılı uçlar ramus grefti alınırken inferior horizontal kesinin oluşturulması gibi daha derin bölgelerde çalışırken tercih edilmektedir.

2.7.2. İlyak kemik grefti işlemi

Hem donör hem de alıcı saha içeren bir prosedürdür. Piezocerrahi kulanımı greftin daha iyi adaptasyonu gibi avantajlar sunmaktadır (Happe, 2007).

2.7.3 Mikrovasküler serbest kemik flebi

Serbest kemik flebi sıklıkla mikrotestereler veya döner aletler yardımıyla şekillendirilmektedir. Mekanin enstrümanların kullanımı kemik kesisini hızlandırsa da flebin üzerinde seyreden damar paketinin zarar görmesin neden olabilmektedir. Piezoelektrik cerrahinin güncel olarak kullanıldığı bir diğer saha mikrovasküler serbest kemik flepleridir. Fibula osteotomisinde piezoelektrik cihaz kullanımı herhangi bir periosteal veya pedikül diseksiyonuna gerek kalmadan güvenli bir kulanım alanı sunar. Piezoelektrik cerrahi ile yumuşak dokuların korunması daha güvenli bir şekilde sağlandığından flebin şekillendirilmesi ve manüplasyonu daha rahat olur. Sonuç olarak vaskülarize keik fleplerinin piezoelektrik cerrahi yöntemlerle osteotomisi konvansiyonel yöntemlere göre şu sebeplerden dolayı daha önemlidir:

- Kemik segmentleri arasında yeterli periosteal kan akımına olanak sağlayarak intra-operatif güvenlik sağlamaktadır.
- Operasyon süresini uzatmamaktadır.

Kemik flebinin ömrünü ve kemiğin iyileşmesini olumsuz etkilememektedir (Happe, 2007).

2.8. Maksillofasiyal deformiteler

Ueki ve ark. maksillofasiyal deformitelerin düzeltilmesi için yaptıkları Le Fort I osteotomilerinde, pterygoid plakları kırmak için ultrasonik kemik küreti kullandıkları çalışmalarında, 14 hastada çevre yumuşak dokularda ve desendan palatinal arter ve venlerde hasar meydana gelmediğini belirtmişlerdir (Ueki, Nakagawa, Marukawa, & Yamamoto, 2004). Bazı yazarlar, birden fazla kırık hattı içeren maksiller cerrahilerde ultrasonik cihazların kullanımının, cerrahi destekli hızlı palatinal ekspansiyonun lokal anestezi altında yapılabilmesine olanak sağladığını rapor etmiştir. Cihazların güvenliği ile kemik yüzeyi ve komşu yapılara termal etkinin indirekt olduğunu ve kemik fragmanlarının mikroskobik incelemesinde koagülasyon nekrozu belirtisine rastlamadıklarını belirtmişlerdir. Operasyon sırasındaki kanama miktarının azlığı ve vasküler yapıların zarar görmemesi ile post operatif şişlik ve hematomun olmaması dikkat çekmektedir (Robiony, Polini, Costa, Vercellotti, & Politi, 2004; Robiony, Polini, Costa, Zerman, & Politi, 2007).

2.9. Distraksiyon osteogenezi

4-5 mm'lik vertikal augmentasyon gerektiren ya da yumuşak dokunun otojen greftlemeyi desteklemediği vakalarda distraksiyon osteogenezi güvenli bir tedavi alternatifidir ve piezo cerrahi distraksiyon osteotomileri için kullanılabilecek güvenli bir cihazdır (Lee, Ahn, & Sohn, 2007).

Distraksiyon osteogenezinde osteotomi hatları vaskülarizasyonu sağlayan yumuşak dokular ile dental ve periodontal yapılara yakın komşulukta olduğundan, osteotomilerin büyük bir dikkatle yapılması önem taşımaktadır. Piezocerrahi cihazının mikrometrik ve lineer vibrasyonları sayesinde olabilecek en dikkatli ve hassas çalışma ile osteotomilerin yapılabilmesi sonucu, sert ve yumuşak dokulara minimal hasar verilerek çalışılmaktadır. Piezo cerrahi kullanımı ideal osteotomi hazırlıklarının flap hasarı olmadan yapılmasını sağlar, böylece yeni kemik oluşumu için gerekli olan vaskülarizasyon da yeterli miktarda sağlanmış olunur (Vercellotti et al., 2005).

2.10. Çene kistlerinin enükleasyonu

Piezo cerrahisinin kullanıldığı bir diğer alanda çene kistlerinin enükleasyonudur. Diğer tekniklere göre avantajı, kisti çevreleyen ince kortikal kemik laminasının kaldırılması esnasında, konvansiyonel yöntemlere göre daha hassas çalışma imkanı sağlayıp kist epitelinin perfore olarak bütünlüğünün bozulma riskini minimuma indirir (Kocyigit, Atil, Alp, Tekin, & Tuz, 2012).

2.11. Diş Kaynaklı Tümörlerin Rezeksiyonu

Diş kaynaklı tümörlerin piezoelektrik cerrahi yöntemiyle rezeksiyonu hakkında sınırlı sayıda literatür olan güncel bir uygulamadır. Sinir-damar bağlantısı gibi önemli anatomik noktalara yakın bölgelerde uygulanan cerrahilerde bu yapıların korunması için avantaj sağlamaktadır (Eltayeb & Ahmad, 2017).

2.12. Temporomandibular Eklem Cerrahisi

Temporomandibular eklem (TME) ankilozu, ekleme cerrahi müdahalenin başlıca endikasyonlarındandır. Mandibular kondilin medio-lateral yönde uzanması, maksiller arterin eklem medialinde lokalize olması, ulaşım alanının darlığı gibi etkenler kondilektomi prosedürünü hassas kılar. TME ankilozunda kemik yapımının artışı ve füzyondan dolayı anatomik yapı bozukluk gösterir. Kondilektomi prosedüründe yazarın piezoelektrik cerrahi öncesi turlu ve manuel alet kullanımı ile ilgili tecrübesi vardır. Yazarın düşüncesine göre bu tarz kompleks osteotomi prosedürlerinde piezoelektrik cerrahinin büyük avantajları mevcuttur. LED ışıkla operasyon sahasının net görülebilmesi, devamlı irrigasyon, düzgün kesi hattı ve anatomik yapıların korunması daha etkili ve güvenli cerrahi girişim şansı kılar. Sayılan avantajlar günümüzde insan TME ankiloz tedavisinde tecrübe edilmiştir (Jose et al., 2014).

SONUÇ

Piezo-elektrik cerrahi uygulamaları cerrah için düzgün kesi hattı, kanamasız net bir görüş alanı ve yumuşak doku ve sinir yapılarına zarar verme riskinden uzak bir uygulama şansı sunar. Hasta için ise post operatif ödem ve trismus gibi komplikasyonları azaltarak daha konforlu ve hızlı bir iyileşme periyodu sağlar. İlave olarak osteonekroz riskinin olmaması, kemik iyileşmesi ve osteogenezis üzerine olan pozitif etkilerinden dolayı dental implant uygulamalarında yararlı bir araç olarak kullanılmasına imkan tanır. Piezoelektrik cerrahi konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında daha gelişmiş ve konservatif bir uygulama şeklidir.

REFERANSLAR

Berengo, M., Bacci, C., Sartori, M., Perini, A., Della Barbera, M., & Valente, M. (2006). Histomorphometric evaluation of bone grafts harvested by different methods. *Minerva Stomatologica*, *55*(4), 189–198. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16618993

Blus, C., Szmukler-Moncler, S., Vozza, I., Rispoli, L., & Polastri, C. (2010). Split-crest and immediate implant placement with ultrasonic bone surgery (piezosurgery): 3-year follow-up of 180 treated implant sites. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, *41*(6), 463–469. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20490388

Chiapasco, M., Zaniboni, M., & Boisco, M. (2006). Augmentation procedures for the rehabilitation of deficient edentulous ridges with oral implants. *Clinical Oral Implants Research*, *17*(S2), 136–159. https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2006.01357.x

Claire, S., Lea, S. C., & Walmsley, A. D. (2013). Characterisation of bone following ultrasonic cutting. *Clinical Oral Investigations*, *17*(3), 905–912. https://doi.org/10.1007/s00784-012-0754-9

Eggers, G., Klein, J., Blank, J., & Hassfeld, S. (2004). Piezosurgery®: an ultrasound device for cutting bone and its use and limitations in maxillofacial surgery. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *42*(5), 451–453. https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2004.04.006

Eltayeb, A. S., & Ahmad, A. G. (2017). Piezosurgery: A safe technique for inferior alveolar nerve mobilization in surgical correction of hemimandibular hyperplasia-Review of the literature and case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, *31*, 51–53. https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.12.021

Eriksson, A. R., Albrektsson, T., & Albrektsson, B. (1984). Heat caused by drilling cortical bone. Temperature measured in vivo in patients and animals. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, *55*(6), 629–631. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6524329

Gellrich, N.-C., Held, U., Schoen, R., Pailing, T., Schramm, A., & Bormann, K.-H. (2007). Alveolar Zygomatic Buttress: A New Donor Site for Limited Preimplant Augmentation Procedures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *65*(2), 275–280. https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.11.081

Giraud, J. Y., Villemin, S., Darmana, R., Cahuzac, J. P., Autefage, A., & Morucci, J. P. (1991). Bone cutting. *Clinical Physics and Physiological Measurement : An Official Journal of the Hospital Physicists' Association, Deutsche Gesellschaft Fur Medizinische Physik and the European Federation of Organisations for Medical Physics*, *12*(1), 1–19. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2036770

Gowgiel, J. M. (1992). The position and course of the mandibular canal. *The Journal of Oral Implantology*, *18*(4), 383–385. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1298823

Happe, A. (2007). Use of a piezoelectric surgical device to harvest bone grafts from the mandibular ramus: report of 40 cases. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, *27*(3), 241–249. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694947

Heinemann, F., Hasan, I., Kunert-Keil, C., Götz, W., Gedrange, T., Spassov, A., … Gredes, T. (2012). Experimental and histological investigations of the bone using two different Oscillating Osteotomy techniques compared with conventional rotary osteotomy. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, *194*(2), 165–170. https://doi.org/10.1016/j.aanat.2011.10.005

Jose, A., Nagori, S. A., Virkhare, A., Bhatt, K., Bhutia, O., & Roychoudhury, A. (2014). Piezoelectric osteoarthrectomy for management of ankylosis of the temporomandibular joint. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *52*(7), 624–628. https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.04.012

Kocyigit, I. D., Atil, F., Alp, Y. E., Tekin, U., & Tuz, H. H. (2012). Piezosurgery Versus Conventional Surgery in Radicular Cyst Enucleation. *Journal of Craniofacial Surgery*, *23*(6), 1805–1808. https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e318271014c

Lamazza, L., Laurito, D., Lollobrigida, M., Brugnoletti, O., Garreffa, G., & De Biase, A. (2014). Identification of possible factors influencing temperatures elevation during implant site preparation with piezoelectric technique. *Annali Di Stomatologia*, *5*(4), 115–122. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25774245

Landes, C. A., Stübinger, S., Rieger, J., Williger, B., Ha, T. K. L., & Sader, R. (2008). Critical Evaluation of Piezoelectric Osteotomy in Orthognathic Surgery: Operative Technique, Blood Loss, Time Requirement, Nerve and Vessel Integrity. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *66*(4), 657–674. https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.06.633

Lee, H.-J., Ahn, M.-R., & Sohn, D.-S. (2007). Piezoelectric Distraction Osteogenesis in the Atrophic Maxillary Anterior Area: A Case Report. *Implant Dentistry*, *16*(3), 227–234. https://doi.org/10.1097/ID.0b013e318148ae1f

Mantovani, E., Arduino, P. G., Schierano, G., Ferrero, L., Gallesio, G., Mozzati, M., … Carossa, S. (2014). A Split-Mouth Randomized Clinical Trial to Evaluate the Performance of Piezosurgery Compared With Traditional Technique in Lower Wisdom Tooth Removal. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *72*(10), 1890–1897. https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.05.002

Metzger, M. C., Bormann, K. H., Schoen, R., Gellrich, N. C., & Schmelzeisen, R. (2006). Inferior alveolar nerve transposition--an in vitro comparison between piezosurgery and conventional bur use. *The Journal of Oral Implantology*, *32*(1), 19–25. https://doi.org/10.1563/1548-1336(2006)32[19:IANTIV]2.0.CO;2

Pelo, S., Boniello, R., Gasparini, G., Longobardi, G., & Amoroso, P. F. (2007). Horizontal and vertical ridge augmentation for implant placement in the aesthetic zone. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *36*(10), 944–948. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2007.05.006

Rasmusson, L., Meredith, N., Cho, I. H., & Sennerby, L. (1999). The influence of simultaneous versus delayed placement on the stability of titanium implants in onlay bone grafts: A histologic and biomechanic study in the rabbit. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *28*(3), 224–231. https://doi.org/10.1016/S0901-5027(99)80143-X

Robiony, M., Polini, F., Costa, F., Vercellotti, T., & Politi, M. (2004). Piezoelectric bone cutting in multipiece maxillary osteotomies. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, *62*(6), 759–761. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15170295

Robiony, M., Polini, F., Costa, F., Zerman, N., & Politi, M. (2007). Ultrasonic bone cutting for surgically assisted rapid maxillary expansion (SARME) under local anaesthesia. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *36*(3), 267–269. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.08.013

Schwieger, K., Carrero, V., Rentzsch, R., Becker, A., Bishop, N., Hille, E., … Honl, M. (2004). Abrasive water jet cutting as a new procedure for cutting cancellous bone?In vitro testing in comparison with the oscillating saw. *Journal of Biomedical Materials Research*, *71B*(2), 223–228. https://doi.org/10.1002/jbm.b.10078

Stübinger, S., Saldamli, B., Seitz, O., Sader, R., & Landes, C. A. (2009). Palatal versus vestibular piezoelectric window osteotomy for maxillary sinus elevation: a comparative clinical study of two surgical techniques. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *107*(5), 648–655. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.12.016

Torrella, F., Pitarch, J., Cabanes, G., & Anitua, E. (n.d.). Ultrasonic ostectomy for the surgical approach of the maxillary sinus: a technical note. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *13*(5), 697–700. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9796155

Ueki, K., Nakagawa, K., Marukawa, K., & Yamamoto, E. (2004). Le Fort I osteotomy using an ultrasonic bone curette to fracture the pterygoid plates. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *32*(6), 381–386. https://doi.org/10.1016/j.jcms.2004.06.005

Vercellotti, T., Nevins, M. L., Kim, D. M., Nevins, M., Wada, K., Schenk, R. K., & Fiorellini, J. P. (2005). Osseous response following resective therapy with piezosurgery. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, *25*(6), 543–549. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16353529

Resim 1: *Alveolar kemik split tekniği*

Resim 2: *Sinüs tabanı yükseltilmesi*

Resim 3: *Sinüs tabanı yükseltilmesi, membran elevasyonu*

OBEZİTE CERRAHİSİ VE SAĞLIKLI YAŞAM KILAVUZU

Muhammed Raşid AYKOTA[1]

1 Dr. Öğretim üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi/Denizli, Genel Cerrahi A.D., muhammedaykota@hotmail.com

OBEZİTE CERRAHİSİ VE SAĞLIKLI YAŞAM KILAVUZU

Muhammed Raşid AYKOTA[1]

Obezite Nedir ?

Obezite genel olarak bedenin yağ kütlesinin yağsız kütleye oranının aşırı artması sonucu boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının arzu edilen düzeyin üstüne çıkmasıdır (1). Obezite günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır (2). Bilindiği üzere beslenme; anne karnında başlayarak yaşamın sonlandığı ana kadar devam eden yaşamın vazgeçilmez bir ihtiyacıdır. İnsanın büyümesi, gelişmesi, sağlıklı ve üretken olarak uzun süre yaşaması için gerekli olan besin öğelerini yeterli ve dengeli miktarda alıp vücutta kullanabilmesidir. Karın doyurmak, açlığı bastırmak, canının çektiği şeyleri yemek veya içmek değildir (3). Günlük yaşamda bireylerin (gebe, emzikli, bebek, okul çocuğu, genç, yaşlı, işçi, sporcu,kalp-damar, şeker, yüksek tansiyon hastalığı, solunum yolu bozuklukları vb.) yaşa, cinsiyete, yaptığı işe, genetik ve fizyolojik özelliklerine ve hastalık durumuna göre değişen günlük enerjiye ihtiyacı vardır. Sağlıklı bir yaşam sürdürmek için, alınan enerji ile harcanan enerjinin dengede tutulması gerekmektedir. Yetişkin erkeklerde vücut ağırlığının %15-18'i, kadınlarda ise %20-25'ini yağ dokusu oluşturmaktadır (4). Bu oranın erkeklerde %25, kadınlarda ise %30'un üstüne çıkması obeziteyi oluşturmaktadır. Günlük alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması durumunda, harcanamayan enerji vücutta yağ olarak depolanmakta ve obezite oluşumuna neden olmaktadır. Anlaşılacağı üzere obezite; besinlerle alınan enerjinin (kalori) harcanan enerjiden fazla olması ve fazla enerjinin vücutta yağ olarak depolanması (%20 veya daha fazla) sonucu ortaya çıkan, yaşam kalitesini ve süresini olumsuz yönde etkileyen bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da obezite, sağlığı bozacak ölçüde vücutta aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmıştır (5).

Obezite Cerrahisi

Obezite, birçok kronik hastalık ve malignitenin de içinde bulunduğu birçok komplikasyon ve bunlarla bağlantılı komorbid hastalıklar nedeniyle ölümlere neden olmaktadır (6). Kilo kontrolü için uygulanan beslenme değişiklikleri, fiziksel egzersiz ve obezite ilaçları obezite ile mücadelede sınırlı derecede fayda sağlamakta ve kısa süre sonra tekrar kilo artışı ile sonuçlanmaktadır (7). Bu nedenle günümüzde mide hacminin küçültülerek

1 Dr. Öğretim üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi/Denizli, Genel Cerrahi A.D., muhammedaykota@hotmail.com

kalori alımının azaltılmasını sağlayan retriktif prosedürler ya da ince barsak kısaltılması ile malabsorbsiyonun azaltılmasını sağlayan prosedürler uygulanarak bariatrik cerrahi uygulanmaya başlanmıştır (8).

Uygulanan tedavi ve diyet programlarıyla kilo vermeyi başaramayan, Beden Kitle İndeksi (BKİ) 40'dan yüksek ya da BKİ'i 35'den yüksek ve obezite ile ilişkili kronik hastalıkları bulunan ve bu nedenle sağlık sorunları yaşayan kişilere tedavi amaçlı uygulanan cerrahi girişimlere "Bariatrik Cerrahi" ya da Obezite Cerrahisi adı verilmektedir (8). Morbid obezite tedavisinde önemli bir yere sahip olan obezite ameliyatları ile hastalar normal kilolarına dönebildiği gibi bu kişilerde obeziteyle ilişkili hastalıkların görülme sıklığı da azalmaktadır (9–11). Kapalı (laparoskopik) cerrahi yöntemiyle yapılan obezite ameliyatları sayesinde ise hastaların iyileşme süreci kısalmaktadır. Diyet ve spor ile hedeflenen kilo kaybı girişimleri vücutta %7-10'luk bir kilo kaybıyla sonuçlansa da, obezite ameliyatları gerekli hayat tarzı değişikleriyle desteklendiğinde, ilk yılda %80 oranında kilo kaybını sağlamaktadır (12).

Kimler ameliyat olabilir?

Obezite cerrahisi öncesi hastanın yeme-içme özellikleri, diyabet ve yaşam tarzı, psikolojik durumu göz önüne alınır. Cerrahi, genellikle 18-60 yaş arasında uygulanabilir. Hastaya cerrahi işlem uygulanabilmesi için bazı şartlar gereklidir (7,9,11). Bunlar; Beden Kitle İndeksi 40'ın üzerinde veya obeziteden kaynaklanan hastalıkları bulunan 35-40 arası hastalar, en az 5 yıldan bu yana tedavi edilemeyen obezite hastalığının bulunması, endokrin hastalıklarının bulunmaması, aşırı alkol veya uyuşturucu madde bağımlısı olunmaması, hastanın anlama ve uyum kabiliyetinin tam olması ve operasyon sonrası obezite ekibiyle uyumlu olabilmesi, ameliyata engel bir durumunun olmamasıdır.

Obezitenin Cerrahi Tedavisinde Hangi Ameliyatlar Uygulanmaktadır?

Obezite için yapılan ameliyatlarda belli başlı 3 yöntem izlenmektedir:

- Kısıtlayıcı (restriktif) ameliyatlar
- Besin emilimini bozucu (malabsorbtif) ameliyatlar
- Kısıtlayıcı ve besin emilimini bozucu ameliyatlar

Gastrikband (kelepçe) uygulaması gibi bazı kısıtlayıcı operasyonlar etkinliğini yitirmiştir. Besin emilimini bozucu operasyonların kilo verme etkisi yüksek olmakla birlikte yan etkileri ve komplikasyonları çok fazla-

dır. Günümüzde, obezite cerrahisinde en etkin yöntem, kısıtlayıcı ameliyatlar kapsamında olan laparoskopik (kapalı yöntem) sleeve gastrektomi (tüp mide) operasyonudur. Burada hastaların bilmesi gereken önemli nokta ameliyattan sonra yaşam tarzı değişikliğidir. Beslenme ve diyet uzmanı rehberliğinde düşük karbonhidrat-yüksek proteinli bir diyet uygulanması, ufak porsiyonlarda daha fazla sayıda öğünlerin düzenlenmesi, iyi çiğneme alışkanlığının kazanılması; multivitamin, kalsiyum ve D vitamini takviyesinin yapılması, fizik egzersizlerin buna eklenmesi büyük önem taşımaktadır (7,11).

Tüp Mide Ameliyatı

Tüp mide ameliyatı (sleeve gastrektomi) midenin yaklaşık %80'lik kısmının cerrahi olarak çıkarılmasıyla gerçekleştirilen bir obezite ameliyatıdır. Birden fazla mekanizmayla hastanın kilo vermesini sağlamaktadır (13). Öncelikle, yeni oluşturulan mide normal mideye göre belirgin derecede azalmış hacmi nedeniyle daha az gıda ve böylece daha az kalori alınmasına neden olur. Ancak asıl etkisinin gıda alımını kısıtlamaktan öte mide bağırsak sistemindeki özellikle açlık, tokluk ve kan şekeri kontrolünü sağlayan hormonlar üzerinde meydana getirdiği değişimdir. Kısa dönem sonuçlarına bakıldığında tüp mide ameliyatı, daha eski olan gastrik bypass kadar hem hastanın kilo vermesi hem de diyabet gibi metabolik bozuklukların tamamen düzeltilmesinde veya iyileşmesinde etkili bir ameliyattır (9,14). Ayrıca bu metabolik etkisi aynen bypasstaki gibi hastanın kilo vermesinden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Hasta ameliyattan çok kısa bir süre sonra henüz daha kilo vermeye başlamadan diyabete bağlı yüksek kan şekeri düzeylerinin normale doğru yönelmesi, diyabet için kullanılan ilaçların ve insülinin tamamen veya kısmen bırakılması söz konusudur(15). Ayrıca tüp mide ameliyatı gastrik bypass ameliyatına göre daha az komplikasyonun görüldüğü bir ameliyattır(16). Yöntem; kısıtlayıcı bir ameliyat olması, fazla kiloların %50-60'ının kısa sürede kolaylıkla verilmesini sağlaması, yabancı bir cismin vücuda adapte edilmek zorunda olunmaması, mide bağırsak sisteminde gıda geçiş güzergahında bir değişiklik gerektirmemesi, hastanede kalış süresinin daha kısa olması, mide bağırsak sistemindeki açlık, tokluk ve kan şekeri düzenleyici hormonlara olumlu yönde etkilerde bulunması bakımından ayrıcalıklıdır (8,13).

Gastrik Bypass

Gastrik Bypass diğer obezite cerrahi yöntemlerine göre daha eski bir ameliyat türüdür. Bu nedenle dünyada günümüze kadar en fazla yapılmış obezite cerrahi yöntemi olarak sayılabilir. Birinci aşamada 30 mililitre hacminde küçük bir mide oluşturulur (17). Bunun için yemek borusu mide

bileşkesine yakın mide dokusu kullanılır. Yeni oluşturulan bu küçük mideye ince bağırsaklar belli bir mesafeden bağlanır. İki tür bypass vardır. Bir türünde ince bağırsaklar hiç ayrılmadan bir halka şeklinde getirilerek mideye bağlanır. Buna "Mini Gastrik Bypass" denir. Diğer türde ise, ince bağırsak ayrılır ve bir ucu mideye diğer ucu ise yine ince bağırsağa ancak belli bir mesafeden sonra bağlanır. Buna da "Rouxen Y gastrik bypass"adı verilir (17). Küçük teknik farklar dışında bu iki yöntem de yakın cerrahi sonuçlar vermektedir. Buradaki mekanizma tüp midede olduğu gibi kısıtlayıcıdır yani hasta daha sınırlı gıda miktarı tüketebilir hem de gıdalar on iki parmak bağırsağına dökülen safra ve pankreas enzimleri ile olması gereken yerden çok daha uzak ince bağırsak bölümlerinde karşılaşır. Böylece gıdaların parçalanması ve emilmesi zorlaşır ve buna bağlı emilimi bozucu bir mekanizma eklenmiş olur. Hasta kısaca az yer ve yediğinden az yararlanır. Burada mide bağırsak sistemi hormonlarındaki değişim tüp mideye oranla daha belirgin olur. Buna bağlı olarak da açlık hissi azalır, tokluk hissi artar ve kan şekeri daha düzgün seyreder. Avantajları arasında fazla kiloların %60-80'ini hasta verebilir. Gıda alımını kısıtlayıcı bir yöntemdir. Mide bağırsak sistemi hormonları daha belirgin etkiler. Diğer operasyonlar–duodenal switch- uygulanan grup ve uygulama azlığına bakıldığında çok özel operasyonlar olarak kalmaktadır ve her hasta için uygun merkezlerce değerlendirilmesi gerekmektedir (17).

Karar Verme Süreci

Tüp mide ameliyatlarından önce ve sonrasında psikolojik destek almak çok önemlidir. Ameliyat olmak isteyen hastanın psikolojik bir bozukluğu var mı? Varsa ne derecede? Yaşamını kendi idame ettirebiliyor mu? Öncelikle bu sorulara cevap bulunur. Kişinin ameliyatı başkaları için değil kendi için olmak istemesi gerekir. Bir başkasını mutlu etmek için ameliyat olmak doğru bir motivasyon kaynağı değildir (18). Bariatrik cerrahiye başvuran hastalarda depresyon, anksiyete bozuklukları, tıkınırcasına yeme bozukluğu ve gece yeme bozukluğu gibi hastalıkların, diğer obez gruplara göre daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple bariatrik cerrahi hastaları farkında olmasalar da psikolojik desteğe ihtiyaç duymaktadır. Kişinin ya da yakınlarının bilinçli davranıp, ameliyatın öncesinde ve sonrasında psikolojik destek almaları çok önemlidir (18).

Obezite Cerrahisi Sonrası Beslenme Planı
Aşama I

Önce berrak, sonra kıvamlı sıvılarla beslenme;

- Ameliyat günü ağızdan herhangi bir sıvı veya yiyecek alınmamalıdır.

- Ertesi gün oral opaklı skopi tetkiki (Kaçak testi) yapılmaktadır. Normal sonuçlandığında su ve/veya %100 şekersiz elma suyu küçük yudumlar halinde alınmaya başlanabilir.

• **Birinci gün** alınan her sıvı küçük yudumlar halinde olmalı ve yudumlar arasında mutlaka beklenmelidir (en az 10 sn). Böylece doygunluk hissinin oluşup oluşmadığı değerlendirilmelidir. Ortalama 3- 4 yudum ile doygunluk hissi yaşanabilmektedir. Doygunluk hissinin oluşmasından sonra mutlaka sıvı alımı bırakılmalıdır. Aksi takdirde mide ağrısı, bulantı ve gaz şikayetleri oluşabilir. Sıvıları yavaş alınmaya özen gösterilmeli ve hava yutma ihtimaline karşı pipet kullanılmamalıdır. İlk 2 gün alınacak sıvı miktarının saatte yarım çay bardağını (Yaklaşık 50 mL)geçmemesine özen gösterilmelidir. Doygunluk (Kaburgaların ön- orta kısmında ağrı, omuzda ya da üst göğüste ağrı, bulantı) hissedildiği zaman beslenmeye ara verilmelidir. Ağrı veya mide bulantısı yaşanması halinde yürüyüş yapılmalıdır.

• **İkinci gün** su ve % 100 şekersiz elma suyunun yanı sıra hafif ılıtılmış ıhlamur ve/veya açık çay içilebilir. Ayrıca tanesiz komposto ve tavuk suyu çorba tüketilebilir. Çorba ve komposto tüketirken tatlı kaşığı kullanılmalıdır.

• Hastaneden **taburcu olunan gün (3. gün) ve sonraki gün (4. gün)** evde sulandırılmış ayran, yoğurdun üzerinde biriken yeşil su, tavuk suyu, et suyu, komposto, hoşaf, şekersiz ananas suyu, şekersiz vişne suyu, şekersiz elma suyu, açık çay, ıhlamur, alışkın olunan bitki çayları (adaçayı hariç) tüketilebilir.

• **5. günden** itibaren yukarıdaki besinlere ilave olarak diyete duru olarak hazırlanmış ve süzülmüş domates, bezelye, tarhana çorbaları eklenebilir. Mercimek ve ezogelin gibi koyu kıvamlı çorbalar bu aşamada tüketilmemelidir. 5.günde çorbalara ek olarak sulandırılmış light veya kaymaksız yoğurt, laktozsuz süt, kefir, probiyotik yoğurt, soya sütü ve protein tozunu eklenebilir. İçilebilecek uygun sıvı seçenekleri 50 kalori/100mL'yi geçmeyen, gazsız içeceklerdir. Bunlar; içine çubuk tarçın, elma, limon ya da portakal dilimi konmuş su, ıhlamur, açık çay, alışkın olunan bitkisel çaylar, elma suyu, vişne suyu, ananas suyu, tavuk suyu ve/veya et suyu, şekersiz hazırlanmış komposto, hoşafdır. Uygun olmayan sıvı seçenekleri ise; çok şekerli, kalorisi yüksek, gazlı, kafeinli içecekler, alkol, sade veya meyveli sodalar, gazlı içecekler, kafeinli kahve, % 100 olmayan ve 50 kcal/100mL üzerinde meyve suları, hazır mamalardır. Protein tozu 1 ölçek (30 gr) olacak şekilde 300-350 ml su veya süt ile karıştırarak tüketilebilir. Eğer ki bu besinlerde rahatsızlık hissedilirse 7. güne ertelenerek tekrar denenmelidir.

• **6. günden** itibaren süzülmüş yayla ve tel şehriye çorbasını da beslenmeye eklenebilir.

• **10. günden** itibaren beslenmeye rafadan yumurta ve lor peyniri gibi yumuşak, az yağlı ve tuzsuz peynirler eklenebilir. Beslenmeye eklenen her yeni besin aynı gün içerisinde eklenmemelidir. Bu şekilde bir besine karşı rahatsızlık durumu oluşursa hangisinin yaptığını bilip 1 hafta sonraya erteleyerek tekrar denenmelidir. Yumurta tüketimini rafadan şekilde sağladıktan sonraki günlerde alternatif olarak yağsız omlet veya menemen şeklinde pişirilmiş yumurtayı çok iyi çiğneyerek tüketim sağlan abilir.Özellikle ilk 10 gün şeffaf ve/veya sıvı besinler tüketirken yapılacak çorbalara un ve salça ilave edilmemelidir. Hava yutmaya neden olabileceğinden, sakız çiğnemekten kaçınılmalıdır.

Aşama II (2.hafta) İnce Püre Besinler

Yukarıdaki besinlere ilave olarak 14. günden itibaren tüketebilecek besinler; kaşıktan dökülecek kıvamdaki (veya bebek maması kıvamında) çiğnemeye gerek olmayan püre kıvamında besinleri içerir. Püre besinleri tercih ederken ilk olarak patates, kabak, havuç gibi sebzeleri tercih edilmelidir. 17. günde ıspanak, semizotu ve pazı gibi yeşil yapraklı sebzelerin püreleri tercih edilebilir. Sebze pürelerini tüketirken protein alımını arttırmak için yoğurt ile birlikte tüketilebilir. 18. günde pürelere meyve püreleri eklenebilir. Muz, kabuğu soyulmuş elma veya armut gibi meyveler bu dönemdeki ilk tercihler olabilir. 19. günden itibaren, besinler çatalın sırtı ile kolayca ezilebilecek kıvamda olmalıdır.

Aşama III (3.hafta) Püre Kıvamlı Besinler

Yukarıdaki besinlere ilave olarak 21. günden itibaren tüketilecek besinlere dikkat edilmelidir. Çünkü midedeki dikişler iyileşme aşamasındadır. Berrak sıvı alımı günde ortalama 6-8 bardak olacak şekilde ayarlanmalıdır. Dehidrasyonu önlemek için öğün aralarında sık sık su yudumlama unutmamalıdır. Su ve diğer sıvıların alımı yemek sırasında değil, yemekten 30 dakika önce veya sonra olmalıdır. Bu aşamadaki besinlerin yumuşak kıvamda ve sulu olmasına özen gösterilmelidir. Bu aşamada besinlerin çatal ile ezilmesi gerekir. Yaklaşık 1 çay bardağından (ortalama 100 mL) fazla tüketimlerden kaçınılmalıdır. 21. günde ilk önce ton balığı eğer herhangi bir rahatsızlık hissedilmezse taze mevsim balıkları (yağda kızartılmamalı) kılçıklarına dikkat edilerek fırında, ızgara veya buğulama şeklinde pişirilerek tüketilebilir. Meyve olarak muz, kabuğu soyulmuş ve rendelenmiş elma, armut, çilek, karpuz, kabuğu soyulmuş şeftali, taze kayısı, kabuğu soyulmuş incir tüketebilirsiniz. Bu aşamada portakal, mandalina ve greyfurt tüketilmemelidir. Kuru meyve tüketiminden kaçınılmalıdır.

Aşama IV (4.hafta) Yumuşak Katı Besinler

Yukarıdaki besinlere ilave olarak 28. günden itibaren daha koyu kıvamlı besinlere geçişte herkesin toleransı farklı olabilir. Köfte yoğurt ile ezilerek küçük lokmalar halinde denenebilir. Aynı gün farklı bir katı besin test edilmemelidir. Katı besinler ile birlikte sıvı alınmamalıdır. Katı besin alımından en az 30 dakika sonra sıvı alınabilir. İlk 4 hafta kırmızı et, tavuk eti, ekmek, pirinç, bulgur tüketilmemelidir.

Aşama V (5.hafta ve sonrası) Katı Besinler

İlk bir ay dolduktan sonra kızarmış ekmek tüketilebilir. Gün boyunca 1 dilimden fazla ekmek yememeye özen gösterilmelidir. Bu haftaya girildiğinde kırmızı et grubunun yumuşak olanları küçük parçalara bölünerek çok iyi çiğnemeye dikkat edilerek beslenmeye katılabilir. Eğer rahatsız olunursa 1 hafta ertelenebilir. Tavuk ve hindi eti yine yumuşak kısımları olan siyah etleri ve but gibi kısımlar ilk olacak şekilde 6.haftadan sonra beslenmeye katılabilir. Bu grupta da yine küçük parçalara bölerek çok iyi çiğneyerek tüketmeye dikkat edilmelidir. Daha önceki günlerde tüketilen sebzelere bu hafta iyi pişirilmiş diğer sebzeler ilave edilebilir. Gaz yapma şikayeti olursa yeniden denemek için 1 hafta beklenmelidir. Tam buğdaydan üretilmiş makarna az miktarda (ortalama 2 çorba kaşığı) tüketilebilir. Bu aşamada artık beslenmeye her türlü besin eklenebilir. Kuru baklagiller grubu besinlere (Yeşil mercimek, nohut, kuru fasülye gibi) 45. günden sonra mısıra ise 3 ay sonra beslenmede yer verilmeye başlanmalıdır. Çiğ yeşil yapraklı sebzelerin tüketimine 5.haftada başlanmalıdır.

Genel kurallar sıvılar

Özellikle 1. ayda öncelik su tüketimine önem verilmelidir. 7. günden itibaren alınan su miktarı 1,5 litreyi bulmalıdır. Daha kıvamlı besinlere geçilen 3. haftada yemekler arasında yeterince sıvı alınmalıdır (Günde ortalama 1,5 litre). Katı besinlerle birlikte sıvı alınmamalıdır. Sıvı alımı için öğün öncesi 10-15 dk., sonrası en az 30 dakika beklenmelidir. Gün boyunca susamayı beklemeden yudum yudum sıvı alınmalıdır. Çünkü 1. aydaki halsizliğin en sık karşılaşılan nedenlerinden biri yetersiz sıvı alımıdır. Alkol ve kahve gibi sıvılardan 1. ayda uzak durulmalıdır. Soda gibi gazlı içecekler 1 yıl boyunca tüketilmemelidir. Yüksek kalorili şeker oranı yüksek sıvılara dikkat edilmelidir.

Genel Beslenme

Beslenmede ilk tercih edilecek grup proteinler olmalıdır. Karbonhidrat içerikli besinlerden olabildiğince uzak durulmalıdır. İlk önce protein gru-

bu, daha sonra sebze grubu besinler, en son karbonhidrat içeriği yüksek besinler tercih edilmelidir. Protein ve lif içeriği yüksek bir beslenme alışkanlığı ile kilo kaybı daha verimli bir şekilde devam edecektir. Yemekler küçük porsiyonlar halinde, yavaş yavaş yenmeli ve besinler çok iyi çiğnenmelidir. Tatlıların tüketimine dikkat edilmelidir. Yemek yeme süresi en az 20 dakika olmalıdır. Lokmalar arasında en az 30 saniye beklenmelidir. Büyük lokmalar ve çiğnemeden hızlı yutma, ağrı ve hatta kusmaya yol açabilir. Göğüsün orta alt kısmında doluluk, basınç, şişkinlik, omuzda ya da üst göğüste ağrı, bulantı şeklinde doygunluk hissi yaşanabilir. Eğer hızlı yemek yenirse bu his zamanında algılanamayıp, yemek sonrası ağrı ve kusma görülebilir. Bu şikayetler yemeye ara verince ve hareket edince azalır. Yağ miktarı fazla olan yiyeceklerin (tereyağı, margarin, Krem peynir, Mayonez vb) tüketiminden kaçınılmalıdır. İçeriği bilinmeyen her türlü sos. çeşni vericiler, sosis, salam, sucuk gibi şarküteri ürünleri, tam yağlı süt. yağlı peynirler, tel peynirler, kızartılmış tüm yiyecekler, cipsler, şerbetli, hamur işi tatlılar, pilav, açma, poğaça, vb. hamur işleri, kabuklu yemişler (fındık, badem, vb), mısır patlağı veya haşlanmış mısır, kek, pasta, brownie, vb pastane ürünleri, fındık kreması ve kremalı dolgulu tatlılar, çikolata, içeriği bilinmeyen her türlü paketlenmiş üründen uzak durulmaldır.

Günlük Hayata Dönüş

Ameliyat sonrası 3. gün duş yapılabilir. Duş esnasında dikişler su geçirmez bandaj ile korunmalıdır. 3- 7. günlerde evde, 7. günden sonra ise düz zeminde açık havada yürüyüşler yapılabilir. Günlük olarak yapılacak yürüyüşler kilo kaybına yardımcı olacaktır. Taburcu olunan andan itibaren merdivenler kullanılabilir. 10. gün araba kullanılabilir. 15. günden itibaren deniz veya havuza girilebilir. 45. günden itibaren fitness, pilates, vb. salon sporlara bir eğitmen eşliğinde başlanabilir. Düzenli salon sporları hızlı ağırlık kaybına bağlı kas dokusu kaybı ve ciltteki sarkmaları en aza indirecektir.

Bir ay sonra beslenme planı

1 su bardağı su ile güne başlanmalı kahvaltıda tercih önceliği protein içeriği yüksek besinlerden Yumurta, süt, peynir, protein tozu vb.) yana olmalıdır. Sonrasında ekmek grubu olan tam tahıllı ekmekler tercih edilebilir. Ancak ekmek grubu günde 1 dilim ile sınırlı kalmalıdır.

Örnek Kahvaltı Seçenekleri;

- 1 tam yumurta (omlet/menemen/haşlama) + 1 dilim peynir +Söğüş sebzeler + 1 dilim ekmek veya 2 adet etimek (ince labne peynirli) • 2 yumurta + 1 dilim etimek + domates, salatalık vb.

- 2 dilim etimek üzerine light labne peynir + domates, salatalık, maydanoz vb.
- 1 dilim füme et/hindi + 3 adet zeytin + söğüş sebzeler
- 1 kase yoğurt + 1 porsiyon meyve
- 2 kaşık yulaf ezmesi + 1 su bardağı süt + Kuru meyveler + Yağlı tohumlar
- 1⁄2 yufkadan yapılmış bol sebze ve peynirli gözleme

Öğle/Akşam yemeklerinde öncelik yine protein içeriği yüksek besinlerden (Et grubu (Köfte/ Kırmızı et/ Balık/ Tavuk, yumurta, peynir, protein tozu) yana olmalıdır. Öncelikle karnıyarık içi gibi kıymalı sebze yemekleri ile başlanmalıdır. 5. Hafta içerisinde sulu köfteler, ızgara köfte tercih edilebilir. 6. Haftada kuşbaşı ya da yumuşak etlere başlanılabilir (lokum kıvamında bonfile et gibi). 7. Haftada et döner, tavuk but, kebap, kuzu etine başlanılabilir. 8. Haftada tavuk göğüs, pirzola gibi daha katı et denemeleri yapılabilir. Günlük lif ihtiyacı için ilk tercih olan protein kaynağı besinler tüketildikten sonra sebze grubu besinleri beslenmeye eklenmelidir. 45. Günden sonra kuru baklagiller de beslenmeye eklenebilir.

Örnek Öğle/Akşam Yemeği Seçenekleri:

- Izgara köfte + salata – Sulu köfte veya karnıyarık içi de olabilir.
- Izgara et + salata
- Izgara tavuk + salata – Tavuk haşlama (Terbiyeli şekilde)
- Izgara balık + salata
- Ton balıklı salata
- Cacık (1 su bardağı yoğurttan yapılmış semizotu veya salatalık)
- Sebze yemeği (mücver, kabak, ıspanak, fasulye) + 2-3 yemek kaşığı yoğurt + salata

Ameliyat sonrası sık karşılaşılan problemler ve çözümleri

Hafif ve orta şiddette ağrı cerrahi operasyon sonrasında normaldir. Bulantı ve kusma sıklıkla midenin alabildiğinden daha fazlasının yenmesine, besin kokularına karşı hassasiyete, ağrı kesicilere, yememeye ve az sıvı alımına bağlı olur. Doluluk hissi oluştuktan sonra yemeye devam edilirse

kusma olabilir. Birçok hastada, olabilen kusma atakları, yavaş yeme, iyi çiğneme ve doluluk hissi oluştuktan sonra bir lokma dahi almama gibi talimatların hızlı bir şekilde öğrenilmesini sağlar. Kusma gün boyu devam ederse, katı veya kıvamlı besinlerin alımını bırakıp, 6- 12 saat boyunca sadece berrak sıvılar alınmalıdır. Yemeklerin sindirimi için midede üretilen mukus bazı hastalarda yemek borusuna doğru geri çıkarak ağızda yapışkan, değişik tatta sıvı hissi verebilir. Genelde ilk üç ay devam eden bu şikâyet kendiliğinden düzelir. Çoğu hasta yemekten 30 dakika önce alınan açık çay veya limonlu sıcak su ile bu şikâyetin en aza indirildiğini tarif etmektedir. Eğer yeterince sıvı alınmazsa dehidratasyon oluşabilir. Belirtileri; halsizlik, koyu renkli idrar, bulantı, baş dönmesi, dil paslanması, bayılma, uyku hali, bel ağrısı şeklinde sıralanabilir. Şeker, dondurma, şerbetli tatlılar gibi basit karbonhidratların yüksek oranda bulunduğu besinlerden bol miktarda alınması nedeniyle dumping sendromu olur. Belirtileri; karın bölgesinde dolgunluk; kramplar, bulantı ve ishal şeklinde görülebilir. Bazı hastalar sersemlik hissi, vücutta sıcaklık, zayıflık ya da bayılma durumunu tarif edebilirler. Soğuk terleme, kalp hızında yükselme de belirtiler arasındadır. Basit karbonhidratları içeren besinlerin (Pirinç, makarna, patates, şekerli besinler) kısıtlanması; daha çok protein tüketerek ve yemekler ile birlikte sıvı almayarak belirtiler azaltılabilir. Ayrıca aşırı sıcak ve soğuk besin tüketiminden kaçınılmalıdır. Yetersiz su alımının beraberinde getirdiği en büyük problemlerden biri kabızlıktır. Kabızlık problemi varsa fiziksel aktivite ve su alımı arttırılmalı ve posalı gıdaların tüketimini arttırmak ilk haftada zor olacağından probiyotik içerikli yoğurt ve kefir tüketilebilir. İshal durumu (Bir günde 3 defadan daha fazla dışkılama) oluştuğunda süt gibi laktozlu besinler sınırlandırılmalıdır. Yavaş yenilmeli ve iyi çiğnenmelidir. Yağ ve baharat alımı sınırlandırılmalıdır. Baş dönmesi veya baş ağrısı durumlarında öğün atlanmadığından, yeterli besin alınıp alınmadığından ve sıvı alınıp alınmadığından emin olunmalıdır. Yemeklere bir miktar tuz eklenebilir. Yeterli sıvı alınmayan durumlarda yorgunluk ve bitkinlik hissi yaşanabilir. Çok soğuk veya çok sıcak, baharatlı ve salçalı besinler, Gazlı içecekler, çikolata, alkol, nane, yağlı yiyeceklerin tüketimi reflüye neden olabilir. İçeceklerin pipet ile tüketilmesinden kaçınılmalıdır. Yemek sonrasında hafif tempoda yürüyüş yapmak ve yastığı 45° eğimde tutmak şikâyetlerin önlenmesinde yardımcı olacaktır. Potasyumdan fakir beslenme, yetersiz sıvı alımı sonucu olarak bacak krampları görülebilir. Kefir, yoğurt gibi besinlerin tüketimi arttırılarak ve fiziksel olarak aktif bir yaşam krampları önleyebilir. Ameliyat sonrasında 3. ve 9. aylar arasında herhangi bir dönemde saç dökülmesi ortaya çıkabilir. Saç kaybı kalıcı değildir, kilo verme süreci tamamlandığında saçlar normal hale döner.

KAYNAKLAR

Scully T. Obesity. Nature. 2014 Apr 17;508(7496):S49.

Seidell JC, Halberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 2:7–12.

Demirci, Mehmet. Beslenme. In Rebel Yayıncılık; 2003.

p193u4mirhafv1ltlgdb12nghpv4.pdf [Internet]. [cited 2019 Jan 2]. Available from: http://www.rustuserter.com/tr/files/download/p193u4mirhafv1ltlgdb12nghpv4.pdf

WHO | Obesity [Internet]. WHO. [cited 2019 Jan 2]. Available from: https://www.who.int/topics/obesity/en/

Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Correction: actual causes of death in the United States, 2000. JAMA. 2005 Jan 19;293(3):293–4.

Solomon CG, Dluhy RG. Bariatric surgery--quick fix or long-term solution? N Engl J Med. 2004 Dec 23;351(26):2751–3.

Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med. 2004 Dec 23;351(26):2683–93.

Santos J, Salgado P, Santos C, Mendes P, Saavedra J, Baldaque P, et al. Effect of bariatric surgery on weight loss, inflammation, iron metabolism, and lipid profile. Scand J Surg SJS Off Organ Finn Surg Soc Scand Surg Soc. 2014 Mar;103(1):21–5.

Cottam DR, Schaefer PA, Shaftan GW, Velcu L, Angus LD. Effect of surgicallyinduced weight loss on leukocyte indicators of chronic inflammation in morbid obesity. Obes Surg. 2002 Jun;12(3):335-42.

De Luca M, Angrisani L, Himpens J, Busetto L, Scopinaro N, Weiner R, et al. Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). Obes Surg. 2016;26(8):1659–96.

Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. Circ Res. 2016 May 27;118(11):1844–55.

Hayes K, Eid G. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Surgical Technique and Perioperative Care. Surg Clin North Am. 2016 Aug;96(4):763–71.

Park S, Kim YJ, Choi C-Y, Cho N-J, Gil H-W, Lee EY. Bariatric Surgery can Reduce Albuminuria in Patients with Severe Obesity and Normal Kidney Function by Reducing Systemic Inflammation. Obes Surg. 2018 Mar;28(3):831–7.

Al Sabah S, Al Haddad E, Muzaffar TH, Almulla A. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus. Obes Surg. 2017;27(12):3187–93.

Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J, Goday A, Solà I, Ramón JM, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs. laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: a systematic review and meta-analysis of lipid effects at one year postsurgery. Minerva Endocrinol. 2018 Mar;43(1):87–100.

Amor IB, Petrucciani N, Kassir R, Al Munifi A, Piche T, Debs T, et al. Laparoscopic Conversion of One Anastomosis Gastric Bypass to a Standard Roux-en-Y Gastric Bypass. Obes Surg. 2017;27(5):1398.

Ames GE, Heckman MG, Diehl NN, Shepherd DM, Holgerson AA, Grothe KB, et al. Guiding Patients Toward the Appropriate Surgical Treatment for Obesity: Should Presurgery Psychological Correlates Influence Choice Between Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Sleeve Gastrectomy? Obes Surg. 2017;27(10):2759–67.

TENDO CALCANEUS (AŞİL TENDONU)

Mustafa CANBOLAT

TENDO CALCANEUS (AŞİL TENDONU)

Mustafa CANBOLAT

Yunan mitolojisinin ve Truva Savaşı'nın en önemli kahramanlarından biri olan Aşil (Akhilleus), yarı tanrı bir baba olan Peleus ile su tanrıçası Thetis'in oğludur. Annesi tarafından ölümsüzlük kazanması için kutsal Styx ırmağına batırılır. Aşil'in bedeni zırhla kaplanmış gibi silah işlemez bir hale gelirken, annesi tarafından topuğundan tutularak suya batırıldığı için tuttuğu bu bölge ıslanmaz ve korumasız kalır. Truva savaşında Paris tarafından işte bu korumasız kalan bölgesinden vurularak öldürülür. Bu olaya istinaden Aşil Tendonu olarak isimlendirilen Tendo calcaneus, baldırın arka kısmında bulunan kas kütlesini topuk kemiğine bağlar. Cilt üzerinden özellikle son kısmı çıplak gözle rahatlıkla görülebilen Aşil tendonu insan vücudundaki en kalın ve en kuvvetli tendondur. Aşil tendonu ile ilgili ilk kayıtlı bilgileri Hipokrat'ta görmekteyiz. Hipokrat "Aşil tendonu ezilir veya yırtılırsa, ani ateş yapar, boğulma hissi uyandırır, bilinç bulanıklığı yapar ve zamanla ölüme yol açar" demiştir

Bacağın arka tarafında derin ve yüzeyel olmak üzere iki kas grubu bulunmaktadır. Yüzeyel grupta iki kas bulunmaktadır:

- M. triceps surae
- M. plantaris

M. triceps surae, m. gastrocnemius ve m. soleus adlı kasların birlikte oluşturduğu yapıya verilen isimdir. M. gastrocnemius, m. triceps surae'nin yüzeyel bölümünü oluşturan, bacağımızın arka tarafındaki tipik kabarık görüntüyü meydana getiren kastır. İki baş şeklinde os femur'un epicondylus medialis ve epicondylus lateralis'inden başlar. Kasın caput laterale ve caput mediale'sine ait olan lifler orta hatta birleşerek öncelikle fossa poplitea'nın arka ve alt bölümünün sınırını yaparlar. Birleşen kas lifleri aşağı doğru uzanırken bacağın ortalarına doğru geniş bir aponeuroz ile sonlanırlar. Bu aponeuroz aşağı doğru yoluna devam ederken daralarak tendo musculi gastrocnemii adını alır. M. triceps surae'nin derin bölümünü oluşturan m. soleus ise geniş ve yassı bir kas olup m. gastrocnemius'un kenarlarından rahatlıkla görülebilir. Os tibia'nın arka yüzünde bulunan linea musculi solei'den, os fibula'nın arka yüzünün üst ¼'ünden ve iki bacak kemiği arasındaki arcus tendinous musculi solei'den başlar. Kas lifleri aşağı doğru ilerlerken m. gasrocnemius'da olduğu gibi aponeurozlaşır, bu aponeuroz aşağı doğru daralarak kirişleşir ve m. gastrocnemius'un kirişi ile birleşir. İşte bu iki kasın kirişlerinin birleşmesi ile oluşan ortak tendon Tendo Calcaneus (Aşil Tendonu) olarak isimlendirilir. M. gastrocnemius

ve m. soleus ayakta dik durma, yürüme, ayak parmakları üzerinde kalkma gibi durumlarda beden kütlesine karşı tendo calcaneus aracılığı ile topuğu kaldırırlar.

Aşil tendonu ortalama olarak 15 cm. uzunluğundadır. Ancak değişik çalışmalarda 11 ile 26 cm. arasında uzunluklar bildirilmiştir. Tendon kabaca yukarıdan aşağı kalınlığı azalarak ilerler. Başlangıç yerinde kalınlığı 6.8 cm. (4.5-8.6)'dir. Orta kısımlarında kalınlığının en az olduğu bölümdür. Burada kalınlık 1.8 cm (1.2-2.6) civarındadır. Os calcaneus'taki insersiyo noktasına yaklaşırken kalınlığı tekrar artar ve tutunma yerinde 3.4 cm. (2.0-4.8) kalınlığına ulaşır. Tendon orta kısımlarına kadar yassı bir şekilde uzanırken bu seviyeden os calcaneus'taki insersiyo noktasının yaklaşık 4 cm. üstüne kadar tamamen yuvarlaktır. Bu seviyeden sonra tekrar yalpaze şeklinde açılarak ve yassılaşarak os calcaneus'ta sonlanır. Os calcaneus'ta tendonun sonlandığı kısım konvekstir. Tendon os calcaneusa bu konvekstisiteye uygun şekilde bağlanırken, kalınlığı bu hat boyunca her yerde aynı değildir. Kalınlığı ve görünürlüğü medialde fazla, lateral kısmlarda daha az olacak şekilde "hilal" şeklindedir. Bu bölge ile ilgili cerrahilerde sağlıklı tendon zarar vermemek için dikkat edilmesi gereken bir husustur.

Tendonların esas görevi kasta üretilen kuvveti kemiklere iletmektir. Baldır kasları tendo calcaneus'a yük ilettikçe kısalır, bu esnada tendon ise gerilerek üzerine gelen enerjiyi depolar. Ciddi anlamda uzar ve depoladığı enerjinin uygun şekilde geri dönüşünü sağlar. Tendonun primer yapısal elemanı kollajendir. Kollajen, tendonun kütlesinin yaklaşık %70-80'ini meydana getirir. Tendonun yapısında bulunan kollajenin %95'i Tip-1 kollajendir. %5'ten daha az da Tip-3 kollajen bulunur. Tip-1 kollajen sayesinde uzayıp kısalarak üzerine gelen enerjiyi depolar. Tendon Tip-1 kollajen sayesinde uzunluğunun %4'ü kadar uzayabilir. Bu esneme miktarı %8'in üzerine çıkarsa tendon bu gerilime dayanamaz ve rüptüre olur. Yaş ilerledikçe Tip-1 kollajen miktarı azalır ve tendon esnekliğini kaybeder. Yine ortaya çıkan bir tendon yaralanması sonrası süreçte yeniden sentez edilen kollajen de Tip-3 kollajendir. Tip-3 kollajen Tip-1 kollajen kadar esnek değildir. Tendonun kütlesinin %1'ile %5'i arasında değişik oranlarda bulunan proteoglikanların yüzeyinde glikozaminler bulunmaktadır. Yüksek derecede negatif yüklü olan glikozaminler bu sayede ciddi anlamda hidratedirler. Bu hidrasyon durumu sağlıklı bir tendonun viskoelastik özelliğinin korunmasına katkı verir.

Kollajen liflerinin herbiri onları saran ince, gevşek bir bağ dokusu tarafından çevrelenmiştir. Endotenon adı verilen bu bağ dokusu ile sarılı kollajen lifleri demetler halinde bir araya gelerek epitenon adı verilen iki tabakalı bir yapı ile sarılırlar. Epitenon'un iç tabakası endotenon üzerinde seyrederken, dış tabakası çevre bağ dokusu ile devamlıdır. Epitenon

hücrelerinin tendon onarımında önemli fonksiyonları vardır. Epitenon tarafından sarılmış olan demetlerin herbiri fasikül olarak adlandırılır. Belli sayıda fasikül en dıştan paratenon adı verilen oldukça kalın bir bağ dokusu tarafından sarılır. Paratenon, tendona koruma ve dayanıklılık sağlar. Sinoviyası bulunmadığından gerçek bir tendon kılıfı değildir. Paratenonun kanlanması ve sinirsel inervasyonu çok zengindir.

Tendonun lifleri başlangıçtan insersiyo noktasına kadar tam dikey olarak hizalanmamışlardır. Özellikle m. gastrocnemius ve m. soleus liflerinin füzyonu sonrası değişik oranlarda sarmal bir yapı arzeder. M. gastrocnemius orijinli lifler posterolaterale doğru yer değiştirirken m. soleus orijinli lifler posteromediale doğru yer değiştirirler. Bu rotasyonun boyutu her iki kastan gelen liflerin füzyon seviyesine bağlıdır. Füzyon daha aşağıda bir seviyede gerçekleşirse spiralleşme fazla olacaktır. Tendonun liflerinde meydana gelen bu burulma tendon relax durumda iken liflerin daha az bükülmesini ve gergin durumda iken liflerin daha az deforme olmasını sağlar. Ancak bu burulma o bölümdeki vasküler yapıları da sıkıştırmaktadır.

Bu ortak tendon vücudumuzda bulunan en sağlam tendondur. Yaklaşık 1 tonluk güce karşı koyabilir. Yürmenin duruş safhasının sonuna doğru tendo calcaneus'a binen yük vücut ağırlığının yaklaşık %250'si kadardır. Aniden kalkma veya koşma esnasında bu yük 6-8 katına çıkmaktadır. Böyle büyük bir yüklenme tendonun os calcaneus'daki sonlanma yerinde ciddi bir stress kaynağı oluşturmaktadır. Tendonun os calcaneus'un arka kısmının ortasında bulunan hilal şeklindeki tutunma yeri bir "enthesis" organ olarak görev yapmaktadır. Bu enthesis organ fibrokartilaj yapıda bir sesamoid, tendonun yapışma yerinde os calcaneus'un periostunu saran fibrokartilaj bir tabaka, alt kısımda os calcaneus ile tendo calcaneus arasında yer alan bursa tendinis calcanei (retrocalcaneal bursa), Kager'in yağ dokusunun bu bölgeye ulaşan alt ucundan oluşur ve sonlanma noktasına binen stresi azaltmaya çalışırlar. Kager'in yağ dokusu; arka kenarını tendo calcaneus'un, ön kenarını m. flexor hallucis longus'un, alt kenarını ise os calcaneus'un oluşturduğu üçgen şeklindeki yapının içini dolduran yağ dokusudur. Bu yağ dokusunun alt ucu özellikle plantar fleksiyon esnasında retrocalcaneal bursa'ya kadar uzanarak Aşil tendon ile os calcaneus arasına girer. Böylece hem topuğun yerle temasını kesecek olan kaldıraç kolu artmış olur hem de dokular arasındaki gerilim azaltılmış olur. Tendonun, insersiyo bölgesinde retrocalcaneal bursa dışında cilt ile tendon arasında bulunan ve cilt hareketini destekleyen yüzeyel bir bir bursası daha vardır. Derin (retrocalcaneal bursa) ve yüzeyel bursaların birbirleri ile ilişkili oldukları düşünülmektedir.

Aşil tendon literatürde en sık hasarlanan tendondur. Bu hasarlanmalarının yarıya yakını sportif faaliyetler esnasında olmaktadır. Bu spor dalların-

dan futbol ve atletizm ilk sıraları almaktadır. Ciddi bir yüke karşı koymaya çalışan tendon inflamatuar süreçlere çok yatkındır. Bu yüklenmenin miktarı, süresi ne kadar fazla olursa tendonun iyileşme süreci olumsuz etkilenmektedir. Buna sebep olarak kanlanmasının nispeten kısıtlı kaynaklardan olması gösterilmektedir. Aşil tendonunun yaşın ilerlemesi ile patolojik süreçlerden daha fazla etkilenmesi de bu iddiayı güçlendirmektedir. Çünkü zaten kanlanması zengin olmayan tendonun, yaşın ilerlemesi ile birlikte beslenmesi daha çok bozulmakta ve hasarlanmalar artmaktadır. Aşil tendon rüptürleri çoğunlukla tendonun os calcaneus'taki yapışma yerinin 3-5 cm. yukarısındaki bir bölgede meydana gelmektedir. Yapılan anjiografik çalışmalarda bu bölgenin vaskülarizasyonunun diğer bölgelere oranla az olduğu gösterilmiştir. Aşil tendonunun beslenmesini sağlayan vasküler yapılar esas olarak paratenonu beslerler. Tendonun kabaca proximal 1/3'lük ve distal 1/3'lük kısmı a. tibialis posterior tarafından beslenir. Rüptürlerin en sık görüldüğü orta 1/3'lük hipovasküler bölge ise a. fibularis tarafından beslenmektedir. Kliniklere aşil tendon yırtılması ile başvuranların çoğunluğu ortalama 36 yaş civarında erkek hastalardan oluşmaktadır. Çoğunlukla masa başı çalışan ve ara sıra spor yapan bu hasta grubunda da suçlanan yine tendonun beslenmesinin bozulmasıdır. Çünkü sedanterleşen yaşam koşullarının aşil tendonunun kanlanmasını ve beslenmesini bozduğu ileri sürülmektedir.

Aşil tendonunun hasarlanmasına zemin hazırlayan başka faktörlerde bulunmaktadır. Özellikle sistemik hastalıkları olanlarda başta steroidler olmak üzere kullanılan bazı ilaçlar tendon deformasyonunu hızlandırırlar. Yine ailesel hiperkolesterolemi'de kolesterol esterleri içeren kollajen ve makrofajların tendon üzerinde birikmesiyle ksantomlar meydana gelir ve tendon kalınlığında artmaya yol açarak sağlıklı yapıyı bozar. Florokinolon grubu antibiyotikler aşil tendon rüptürü ile yakından ilişkilidir. Sigara tüm dokularda olduğu gibi aşil tendonunda da mikrovasküler değişikliklere yol açarak rüptür için ortam hazırlamaktadır. Ve tabii ki yaş arttıkça tendon hasarına yatkınlık da artmaktadır. Tüm bu faktörlerle yapısal deformasyonlar yaşayan aşil tendonu, ayak bileği dorsifleksiyonu ve eş zamanlı diz ekstansiyonu ile gerilmiş haldeyken üzerine gelen hızlı bir eksentrik yüklenme sonucu yırtılır. Ayrıca yüksekten atlamalarda olduğu gibi plantar fleksiyondaki ayağın aniden dorsifleksiyona zorlanmasıyla da yırtık gerçekleşebilir. Elbette yük taşıyan tendonun üzerine gelen direkt darbeler ve kesiler de tendon yırtılmasına yol açar.

Aşil tendon yüzeyel bir yapı olduğu için yüzeyel yapılarla komşuluk ilişkisi içerisindedir. Bunlardan önemli olanlar bacak arkası ve ayak sırtının lateralinin duyusal inervasyonundan sorumlu olan n. suralis ve arcus venosus dorsalis pedis'in lateral kısmından başlayıp, kendi kirli kanını da

alıp fossa poplitea'da v. poplitea'ya açılacak olan v. saphena parva'dır. Her iki yapı da proximalde orta hatta bulunurken, tendonun orta kısmından itibaren lateral kenarında ilerlemektedirler. Cerrahi girişimler esnasında bu yapılara zarar vermemek için komşuluklar dikkate alınmalıdır. Aşil tendonunun komşuluk ilişkisi içinde olduğu bir diğer yapı da m. plantaris'tir. Toplumun %7-10'unda bulunmayan m. plantaris iğ şeklinde küçük bir kastır. Femur'un popliteal yüzeyinde epicondylus lateralis'in üzerinden ve diz eklemi kapsülünden başlayarak aşağı ve mediale doğru ilerler. Kasın karnı m. soleus'un üst kenarı hizasında uzun bir kiriş şeklinde aşağıya doğru uzanır. M. gastrocnemius ve m. soleus kaslarının medial yarıları arasında ilerleyen kas kirişi daha sonra tendo calcaneus'un medial kenarı boyunca uzanır ve bu tendon ile birlikte os calcaneus'da sonlanır. M. plantaris'in tendon os calcaneus üzerinde farklı şekilde sonlanmalara sahiptir. Bunlardan en sık görüleni (%47) yelpaze şeklinde tendo calcaneus'un tutunma yerinin medialinde sonlandığı **Tip 1** olarak isimlendirilen sonlanmadır. %36,5 oranında ikinci sıklıkta görülen **Tip 2** sonlanmada ise m. plantaris'in tendonu aşil tendonunun medial kenarının 0.5 - 2.5 cm. anteriorunda sonlanır. **Tip 3** sonlanmada (%12.5) m. plantaris'in tendon aşil tendonunun dorsal ve medial yüzeyi boyunca geniş bir alanda sonlanır. **Tip 4** sonlanma %4 oranında görülür ve Aşil tendonu'nun medial kenarı boyunca 1-16 cm. arası herhangi bir seviyede aşil tendonu ile birleşerek ortak bir kirişle os calcaneus'ta sonlanır. Bu yakın komşuluk nedeniyle m. plantaris'in tendonunun crural bölge ve aşil tendonu ile ilgili patolojilerde etkili olduğu düşünülmektedir. Aşil tendonu ayak tabanında plantar fasya ile de ilişki içindedir. Tendon os calcaneus'ta sonlanmasına ragmen aponeurosis plantaris vasıtası ile bağlı olduğu kasların kuvvetini ayağın ucuna kadar iletmektedir. Bazı araştırmacılar aponeurosis plantaris'in embriyolojik olarak tendo calcaneus ile bağlantılı olduğunu ileri sürmektedirler. Bu bağlantının, yaşla kalınlığı ve elastikiyeti azalan periostal fibrillerden oluştuğunu iddia etmektedirler.

Aşil tendonu, oluşumuna katkı veren kaslardan gelen duysal sinirler ve özellikle yukarıda yakın komşuluk ilişkisinden bahsettiğimiz n. suralis olmak üzere komşu kutanöz sinirler tarafından inerve edilir. Paratenon tendonun kendisinden daha zengin bir inervasyona sahiptir. Sinir dallarının çoğu esas tendon gövdesine geçmezler ve tendon yüzeyinde sinir uçları şeklinde sonlanırlar. Myelinli sinir uçları tendon yapışma noktalarında fazla miktarda bulunurlar ve basınç-gerilme duyularını iletirler. Myelinsiz lifler ise duyu ve ağrı hislerinin algılanmasını sağlarlar.

İNSÜLİN HORMONU VE İLİŞKİLİ KRONİK HATALIKLAR

Nazal BARDAK[1]

1 Yrd.Doç.Dr., Lefke Avrupa Üniversitesi

İNSÜLİN HORMONU VE İLİŞKİLİ KRONİK HATALIKLAR

Nazal BARDAK[1]

İnsulin hormonu pankreas tarafından salgılanan bir anabolik hormon olup karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu gibi dokuları etkileyip kan şekeri düzeyini regüle etmektedir. Karaciğerde glikoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederken kas ve yağ dokusunda glikoz tutulumunu, kullanılmasını ve depolanmasını uyarmaktadır. Ek olarak dolaşımdaki glikozun hücre içerisinde girmesini sağlamaktadır. İnsulinin tamamı dolaşımda bulunup yarı ömrü 5 dakikadır, 10-15 dakikada endositoz işlemleriyle dolaşımdan temizlenir. Reseptöre bağlanmamış durumdaki insulin 'insulinaz' ile böbrek, kas ve dokularda yıkılır (Kahn, C.R. (1985) ; Saltiel AR, Kahn CR (2001)).

İnsülin Direnci

Periferik dokularda insulin duyarlılığının azalması sonucu glukozun dokularda kullanımı ve glikojene dönüşümü yetersiz hale gelir ve insulin düzeyi artmaktadır. İnsulin düzeyindeki artışa rağmen yeterli erkililikte olamama durumu insulin direnci olarak adlandırılmaktadır (Reineher,2004).

İnsulin direnci, plazma glukoz düzeyinin normal sınırlarda tutulmasında ve glikoz hemeostazında, insulinin etkinliğinin azalması ya da bozulması veya insuline verilen doku cevabının yetersiz kalması şeklinde tanımlayabiliriz. Bu durum glukoz intolernasına neden olmakta ve beliren ilk metabolik anormallik olarak tanımlanmaktadır. Bulgular ve diğer kronik hastalıklarla ilişkisi insulin reseptrlerinin çalışmadaki yetersizliği şeklinde açıklanmaktadır (Meigs,2003). İnsulinin sentez, sekresyon, reseptörüne bağlanma aşamalarından birinde ya da bir kaçında ortaya çıkabilecek bozukluk insuline yanıtın değişmesine, dolasıyla bir takım metabolik ve klinik sonuçlar oluşabilmektedir. Kalıtsal ya da sonradan edinilebilir (Varman TS, 2012).

Son yıllardaki çalışmalar insulin direncinin obeziteye zemin hazırladığını göstermektedir. Bu durumu yağ dokusu dışındaki dokularda, özellikle de beyin dokusunda azalan insulin etkisinin, organizmanın aldığı enerjiyi kullanmaktan çok adipoz doku olarak depolama eğiliminin fazla olmasına bağlamak mümkündür. Bu bağlamda obezite dışı birçok hastalığa zemin hazırlayan primer neden olarak insulin direncinin gösterilmesi mümkündür. Çalışmalar morbidite ve mortalite açısından beklenenden daha geniş bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Reaven, 1992).

1 Yrd.Doç.Dr., Lefke Avrupa Üniversitesi

Vücut yağ miktarı kadar yağ dağılımı, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Bu konuya dair ilk sistematik değerlendirme 1956 yılında Vague ve arkadaşları tarafından yapıldı. Obezitenin "android" (karın bölgesinde toplanan yağ dokusu) ve "jinoid"(vücudun alt bölgelerinde toplanan yapğ dokusu) tip olarak sınıflandırıldığı bu çalışmada, android tip obezitenin diyabet ve koroner arter hastalığı gibi kronik hastalıklarla jinoid tipe göre daha çok ilişkiili olduğuna rastlanmıştır (Vagua J. , 1956).

İnsulin Direnci ve İnflamasyon

İnflamasyon, organizmanın enfeksiyon, travma gibi olaylara karşı oluşturduğu önemkli bir korunma mekanizması olup kronik hastalıklar üzerine önemli bir rolü vardır. İnsulin direnci ve inflamasyonun arasında birçok mekanizmanın varlığından ve bazı iletişim yolları ile bağlantılarından söz edilmektedir (Saltiel Ar, 2001).

Düşük düzey kronik inflamasyon insulin direnci, diyabet, ateroskleroz, obezite ve metabolik sendrom gibi kronik hastalıklarla ilişkilidir. İnflamasyon nedeniyle sitokin salınımı ve makrofaj infiltrasyonu artmakta ve lipid birikimine bağlı damar daralma ve bozuklukları oluşmaktadır (Steckhan N, Hohmann C-D, Kessler C, et al. , 2015).

Plazminojen Aktivitör İnhibitörü (PAI-1), adipoz dokudan salınır. Obezite ve insulin direnci gibi durumlarda seviyesi artar ve ekstrasellüler matrikse bağlanarak obezite riskini artırır. Bu inhibitör obezite ve tip 2 diyabet gelişme rsikini artırmakta ve zemin hazırlamaktadır (Blackburn P, Despres JP, Lamarche B, et al. , 2006). Interlökin-6 (IL-6) adipoz dokudan salgılanan bir proinflamatuar sitokindir. Plazma seviyesi vücut bileşimi ve insulin direnci ile korelasyon gösterir. Bir akut faz reaktanı olan CRP sentezi IL-6 tarafından uyarılmakta ve plazma CRP düzeyi lie insulin direnci arasında pozitif korelasyon olduğu bilinmketedir (Cho, H., Mu, J., Kim, J. K., Thorvaldsen, J. L ve ark., 2001).

İnsulin Direnci ve Tip 2 Diyabet

İnsulin direnci eğilimi olan kişilerde diyabetin ortaya çıkışından 10 ile 20 yıl önce sıklıkla insulin direnci bulgusu olmakta ve diyabet gelişiminin belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. İnsulin direnci artık diyabet tedavisinin bir komplikasyonu olmaktan fazla komponenti olarak bilinmektedir (Nagai Y. , Takatsua K. , 2014).

İnsulin direncine bağlı olarak glikoz kullanımı bozulmakta, hepatik glikoz çıkışı artmakta ve bu etkilere bağlı olarak hiperglisemi katkıda bulunmakta ve diyabete zemin hazırlamaktadır. Uzun süre glukotoksisite

beta hücre yetmezliği ile sonuşlanmaktadır. İzlemdeki olguların yaklaşık %10'u her yıl diyabet vakasına dönüşmektedir (Reineher, 2004).

İnsulin direnci, tip 2 diyabet ve obezitenin ilk bulgusu olup her iki hastalıkta da genetik ve çevresel faktörleri güçlü bir şekilde etkilemektedir. Tip 2 diyabet gelişiminde tartışmasız ki en büyük pay çevresel faktörlere aittir. Modern yaşam tarzına bağlı olarak fiziksel aktiflik azalmakta ve beslenme şekli değişmektedir. İnsulin direnci zemininde oluşan diyabetin tedavisinde beslenme ve farmakolojik tedavinin eş zamanlı yürütülmesi önerilmektedir (Pan, X. R., Li, G. W., Hu, Y. H. Ve ark., 1997).

Adipoz dokunun sadece bir enerji deposu olmadığı, dolaşıma birçok proteinin yapısında görev aldığı ve sitokin öncüsü bir endokrin organ görevi gördüğünün bulunması ve bilinmesi tamamen görüşleri değiştirmiştir. Serbest yağ asitleri hem kas dokusunda glikoz alımını azaltmak hem de karaciğerden glikoz çıkışını arttırmak yönünde insülin karşıtı etkiler sergilemekteler. Hem kas hem de karaciğer dokusunda serbest yağ asitlerinin hücrede açil koenzim A (CoA) türevlerinin miktarını arttırdıkları ve bu artışa bağlı olarak da normal tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışan serin kinaz moleküllerinin etkisini arttırdığı anlaşıldı. Obez insanlardainsanlarda sözü edilen açil CoA moleküllerinin önemli bir kaynağıdır.Adipoz dokudan salınan interlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)-α gibi moleküllerin de metabolizma üzerine olumsuz etkileri vardır (Güven, 2004).

İnsulin Direnci ve Obezite

Obezite, vücutta artmış yağ dokusuna eşlik eden endokrin ve metabolik değişikliklerinde eşlik ettiği kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Obez bireylerdeki yağ dokusunun artması birçok metabolik ve sistemik komplikasyona neden olmaktadır. Adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden oluşan proteinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkiler ile hem lokal hem de sistemik etkileri olduğu aşikardır (Berköz M. , Yalın S. , 2008.)

İnsulin direnci ve karın bölgesindeki yağlanmanın artması patofizyolojisindeki rolü tam olarak net olmamakla birlikte obezitede insulin sekresyon paterninin değiştiği gösterilmiştir. Obezitede insulin direncinin olası aracılarından biri de artmış serbest yağ asitleridir. Obezitede serbest yağ asidi miktarları da artmakta ve bu duruma bağlı olarak serbest yağ asitleri insulinin uyardığı kaslardaki glikoz kullanımını ve insulinin hepatik klirensini inhibe etmektedir (Rosenquist KJ, et al. , 2013).

Obezite ile ilişki insulin direncini TNF-alfa, CRP, IL-6, IL-2, leptin, ghrelin ve resistine bağlamak mümkündür. Subkutan yağ dokusu ile insulin

direnci arasıdnaki ilişkiyi abdominal bölgedeki yağa bağlamak mümkündür. Bunların yanında açlık insulin düzeyi ve insulin duyarlılık indeksinin de değerlendirlimesi önem taşımaktadır (Reddy NL, et al. , 2014)

Yağ dokularından sentezlenen sitokinlerin homeostazisde, immün cevapta, vazoregülasyonda ve streoid metabolizmasında rol oynadığı aşikardır. Bu proteinler adiposit sayısına paralel olarak artmakta ve obezite morbiditesinden sorumlu olmaktadır. TNF-alfa, interlökin-6 ve resistinin artmış aktivitesi obezitede artmış insulin direncinin sorumlusudur. Bu olaylara paralel olarak adiponektin ve leptinde olduğu gibi diğer adipokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunda stimulatör etki yoluyla insulinin az kullanılmasına neden olmaktadır (Wagenknecht LE, Langfeld CD, Scherzinger Al et al. , 2003)

İnsulin Direnci ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendromu kardiyometabolik risk faktörü demeti olan, uygun genetik zeminde ortaya çıkan yaşam tarzı bozukluğu olarak tanımlayabilmek mümkündür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 yılında, diyabet, bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte, hipertansiyon (>160/90 mmHg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımlamıştır (Metabolik Sendrom Araştırma Grubu 2004; Oğuz 2008a; Oğuz 2008b). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program (NCEP) Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu hazırlayarak, bu raporda metabolik sendrom tanısı için; abdominal obezite için bel çevresinin erkeklerde 102 cm'nin, kadınlarda 88 cm'nin üstünde bulunması, kan basıncının sistolik ≥130 mmHg, diyastolik ≥ 85 mmHg olması, HDL-kolestrol düzeyinin kadınlarda 50 mg/dl, erkeklerde 40 mg/dl'nin altında bulunması, trigliserid düzeyinin ≥150 mg/dl bulunması ve açlık kan şekerinin 110 mg/dl veya üstünde bulunması olmak üzere belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğunu bildirmiştir (Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III 2001).

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği'ne (TEMD) göre insülin direnci Metabolik Sendrom'un temel tanı kriteridir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'e göre ise abdominal obezite Metabolik Sendrom'un temel tanı kriteridir (Çakmak, T., & Aşık, Z. 2016).

Metabolik sendroma zemin hazırlayabilecek olan üç temel yol olduğu düşünülmektedir. Bunlar obezite ve yağ dokusu bozuklukları, insülin direnci ve bunların dışında kalan bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi) şeklindedir (Güven, 2004).

Literatürde metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopati olarak tanımlanmaktadır. Hastalık için ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dörtlü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır(Bardak Dirikli, 2015).

İnsülin direncine bağlı olarak yağ dokusunda artış, tip 2 DM patogenezinde iş birliği içinde görünmektedir. İnsulin direnci varlığında plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalmakta ve buna bağlı olarak plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde artan LPL aktivitesine bağlı olarak HDL'nin yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur (Güven, 2004).

KAYNAKLAR

Bardak Dirikli, N. (2015). Hipertiroidili ve hipotiroidili kadınlarda metabolik sendrom belirteçleri üzerine tıbbi beslenme tedavisinin etkilerinin değerlendirilmesi.

Berköz M. , Yalın S. Yağ dokusunun immünolojik ve inflamatuar fonksiyonları. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 1(1):1-9, 2008.

Çakmak, T., & Aşık, Z. (2016). Evaluation of obesity and Metabolic Syndrome in patients who apply to the Family Medicine Clinics. *The Journal of Turkish Family Physician*, *7*(4), 94-102.

Cho, H., Mu, J., Kim, J. K., Thorvaldsen, J. L., Chu, Q., Crenshaw, E. B., ... & Birnbaum, M. J. (2001). Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKBβ). Science, 292(5522), 1728-1731.

Güven, G. S., & Gürlek, A. (2004). Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Acta Medica*, *35*(2), 96-99.

Kahn, C.R. The molecular mechanism of insulin action. Annu. Rev. Med. 1985; 36: 429-451

Metabolik Sendrom Araştırma Grubu (2004). METSAR sonuçları.

XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, 27-30 Kasım, Antalya.

Oğuz, A. (2008b). Metabolik sendrom tanımı nedir? Oğuz, A. (Ed.). Soru ve Cevaplarla Metabolik Sendrom. Medya Tower Yayıncılık, İstanbul, 8-13.

Pan, X. R., Li, G. W., Hu, Y. H., Wang, J. X., Yang, W. Y., An, Z. X., ... & Jiang, X. G. (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes care*, *20*(4), 537-544.

Reaven GM. Syndrome X. Blood Pres Suppl 1992; 4: 13-16.

Reinehr T, Arch Dis Child 89;419, 2004.

Saltiel AR. 2001. You are what secrete. Nat Med 7(8):887-888.

Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature 2001; 414:799-806

Steckhan N, Hohmann C-D, Kessler C, et al. Effects of different dietary appoaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: A systematic rev iew and meta analysis. Nutrition, 2015.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (2001). Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH Publication No. 01-3670.

Varman TS, Shulman. GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell 2012;148:852-871

Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predispodition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 1956; 4:20-34.

TİP 1 DİABETES MELLİTUS GELİŞİMİ VE İNTERLÖKİN-18 GEN VARYASYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Nevra ALKANLI[1], Arzu AY[2]

BÖLÜM 19

1 Dr. Öğr. Üyesi, T.C. Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye nevraalkanli@halic.edu.tr

2 Arş. Gör. Dr. Arzu AY, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye, arzuay78@yahoo.com

TİP 1 DİABETES MELLİTUS GELİŞİMİ VE İNTERLÖKİN-18 GEN VARYASYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Nevra ALKANLI[1], Arzu AY[2]

GİRİŞ

Kronik otoimmün bir hastalık olan Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM), pankreas beta hücrelerinin T hücresi aracılı yıkımı sonrasında ortaya çıkmaktadır (1). Otoimmünitede inflamatuar stokinlerin önemli bir rol oynadığı ve bu yüzden İnterlökin-18 (IL-18) gibi sitokinlerin aynı zamanda Tip 1 DM ile ilişkili oldukları belirlenmiştir (2). Tip 1 DM patogenezinde genetik ve çevresel faktörler birlikte etki etmektedir. Bu genetik faktörlerden biri de Tip 1 DM gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülen bir aday gen olan IL-18 genidir. Kromozom 11 üzerinde lokalize olan IL-18 geninde ortaya çıkan genetik varyasyonlar sonucunda nükleer bağlama bölgesinde değişmeler, element bağlayıcı protein bağlama bölgesinde bozulmalar meydana gelmektedir. Ayrıca bu gen varyasyonları sonucunda transkripsiyon faktörü bağlanmasında, IL-18 gen aktivitesinde farklılıklar meydana gelmektedir.

IL-18 gen varyasyonları ve Tip 1 DM gelişme riski arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçlayan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve farklı popülasyonlar ile gerçekleştirilmiş bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (1). Bu çalışmanın amacı, Tip 1 DM hastalığının mekanizması hakkında genel bilgi verilmesi ve bu hastalığın patogenezinde etkili olan genetik faktörlerden IL-18 gen varyasyonlarının Tip 1 DM gelişme riski ile ilişkisinin incelenmesidir.

1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM, kronik otoimmün bir hastalıktır ve pankreas beta hücrelerinin T hücresi aracılı yıkımı ve ardından eksojen insüline bağımlılık ile karakterizedir (1). Tip 1 DM, pankreatik adacıklarda Th1 ve Th2 lenfositlerinin infiltrasyonu sonrasında beta hücrelerinin progresif yıkımı sonucunda oluşmaktadır. Daha yüksek bir interferon-c (INF-c) üretiminden kaynaklanan Th1 yanıtının baskınlığının Tip 1 DM başlangıcı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (3). Kompleks ve multifaktöriyel bir bozukluk olan

1 Dr. Öğr. Üyesi, T.C. Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye nevraalkanli@halic.edu.tr

2 Arş. Gör. Dr. Arzu AY, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye, arzuay78@yahoo.com

Tip 1 DM'de pankreatik insülin üreticisi olan beta hücreleri, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim sonucunda immünolojik olarak imha edilmektedir. İnsüline bağımlı DM olarak da adlandırılan Tip 1 DM gibi kompleks hastalıkların çoklu gen değişmelerinden oluşan genetik bir bileşene sahip oldukları bilinmektedir. Otoreaktif T hücreleri ve apoptoz indükleyici sitokinlerin aracılık etmesi yolu ile pankreas beta hücrelerine otoimmün bir saldırı, insülin üretiminin sona ermesi ile sonuçlanmaktadır (2). Görülme sıklığı özellikle küçük çocuklarda arttığı bilinen Tip 1 DM, dünya çapında milyonlarca kişiyi etkilemektedir. Etiyolojisi multifaktöriyel ve kompleks olan Tip 1 DM'nin patogenezinde çevresel ve genetik faktörler bir arada rol oynamaktadır. Bu genetik faktörler arasında insan lökosit antijen genleri de (HLA) bulunmaktadır. Kalıtsal diyabet riskinin yaklaşık olarak %50'sini oluşturan HLA gen varyasyonları oldukça önemlidir. Ayrıca; IL-1, IL-2, IL-12, IL-18 ve interferon gama (INF-gama) gibi proinflamatuar sitokinlerin Tip 1 DM yatkınlığında önemli rol oynadıklarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (1).

2. İnterlökin-18

İnflamatuar yolak Tip 1 DM'nin gelişiminde ve komplikasyonlarında önemli bir rol oynamaktadır. Çeşitli interlökinler, inflamasyon olaylarında spesifik bağışıklık bileşenlerini aktive ederek, Tip 1 DM patogenezine bağlı olarak potansiyel bir faktör olabilmektedirler (3). Il-18, IL-1 süper ailesinin önemli bir üyesidir ve aktive edilmiş monositler/makrofajlar tarafından üretilen proinflamatuar bir sitokindir (1, 2). IL-18 ağırlıklı olarak aktive edilmiş monositler/makrofajlar tarafından salgılandığından; otoimmün, inflamatuar, enfeksiyöz hastalıklarda ve immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir pleiotropik sitokindir (4). Proinflamatuar IL-18, Th1 tipi yanıtı düzenlemek için monositleri, makrofajları, doğal öldürücü hücreleri (NK) aktive eder ve doğuştan gelen spesifik immün yanıt ile ilişkili bir sitokindir (3). IL-18, IL-12 ile birlikte etki ederek IFN-gama üretimini indüklemekte ve Th1 immün yanıtının gelişimini desteklemektedir. Upregüle edilmiş IL-18 üretimi, Tip 1 DM gibi inflamatuar hastalıklara yatkınlıkların belirlenmesinde etkili oldukları düşünülen INF-gama ve diğer tip 1 sitokinlerin üretimlerinde düzensizliklere neden olabilecek önemli bir patolojik olaydır. NK hücrelerinin aktivitesini modüle eden IL-18, tümör nekroz faktör alfa ve IL-1 artışına neden olmaktadır. Doğal ve adaptif immün yanıtın düzenlenmesinde etkili olduğu bilinen IL-18; otoimmünitede inflamatuar sitokinin merkezi rolünden dolayı, Tip 1 DM gelişiminde de önemli bir genetik risk faktörü olarak rol oynayabilmektedir. Nicoletti ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş bir çalışmada, Tip 1 DM hastalarının birinci dereceden akrabalarında Tip 1 DM subklinik aşamasında serum ve plazma IL-18 seviyelerinin anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir (1,

2). Bazı çalışmalarda IL-18 düzeylerinin Tip 1 DM başlangıcına karşı koruyucu bir faktör olduğu belirlenmiştir. Bazı çalışmalarda ise artmış IL-18 düzeyleri ve Tip 1 DM yatkınlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (3). Rothe ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş bir çalışmada da, IL-18 mRNA üretiminin arttığı ve ardından obez olmayan diyabetik farelerde artmış IFN-gama seviyeleri ile otoimmün diyabetin aktif dönemi arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ayrıca otoimmün diyabetin hayvan modeli ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada, IL-18 inhibitörleri ile yapılan bir profilaktif tedavi, bu hastalığın gelişmesine karşı önemli bir koruma ile sonuçlanmıştır (1, 2). IL-18'in insülit sürecinde inflamasyonun şiddetini indükleyen pankreas beta hücreleri tarafından üretildiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Başka çalışmalarda da, eksojen IL-18 ile diyabetik olmayan farelere yapılan sistemik uygulamanın, immün sistemin proinflamatuar aktivitelerinin regülasyonunun azalmasını sağlayarak diyabet gelişimini baskıladığı belirlenmiştir. Yapılmış çalışmalarda, kendiliğinden otoimmün diyabet gelişen diyabet olmayan farelerde, IL-18 gen pozisyonunun, farenin kromozom 9 üzerinde Idd2 aralığı içinde bulunduğu ve Idd2 yatkınlık geni için aday bir gen olarak gösterildiği saptanmıştır. Bazı çalışmalarda da, IL-18'in IL-12 ile birlikte IFN-mRNA transkripsiyonunun güçlendirilmesinde önemli olduğu ve IL12p40 gen lokusunun tip 1 DM ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (4).

3. İnterlökin-18 geni ve IL-18 gen varyasyonları

Çeşitli genetik çalışmalarda MHC, PTPN22 ve CTLA4 gibi Tip 1 DM yatkınlığı ile ilişkili aday genler tanımlanmıştır. IL-18 geni de Tip 1 DM yatkınlığı ile ilişkilidir ve deneysel hayvan modelleri ile gerçekleştirilmiş çalışmalarda, bu genin otoimmünitede önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. 6 ekzon ve 5 introndan oluşan IL-18 geni, kromozom 11 (11q22.2-q22.3) üzerinde lokalizedir (1). IL-18 geninin promotör bölgesinde çeşitli genetik varyasyonlar tanımlanmıştır. Bu genetik varyasyonlar arasında en yaygın olanlar IL-18 -137G/C ve IL-18 -607A/C gen varyasyonlarıdır. IL-18 -137G/C gen varyasyonu, IL-18 geninin promotör bölgesinde -137 pozisyonunda sitozin/guanin baz yer değiştirmesi ile karakterizedir. IL-18 -607A/C gen varyasyonu ise IL-18 geninin promotör bölgesinde -607 pozisyonunda Adenin/Sitozin baz yer değiştirmesi ile karakterizedir (2). IL-18 -137G/C ve IL-18 -607A/C gen varyasyonları için kullanılan pimer dizileri tabloda sunulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: *IL-18 gen varyasyonu için primer dizileri*

Varyasyon	Primer	Primer Dizileri
IL-18 (-137G/C)	R	5'-AGGAGG GCA AAATGC ACT GG-3'
	F1	5'-CCC CAA CTT TTA CGG AAG AAAAG-3'
	F2	5'-CCC CAA CTT TTA CGG AAG AAA AC-3'
	FK	5'-CCA ATA GGA CTG ATT ATT CCG CA-3'

Varyasyon	Primer	Primer Dizileri
IL-18 (-607C/A)	R	5'-TAA CCT CAT TCA GGA CTT CC-3'
	F1	5'-GTT GCA GAA AGTGTA AAA ATT ATT AC-3'
	F2	5'-GTT GCA GAA AGTGTA AAA ATT ATT AA-3
	FK	5'-CTT TGC TAT CAT TCC AGG AA-3

F: ***Forward;*** **R:** ***Reverse,*** **FK:** ***Forward Kontrol***

IL-18 -137G/C ve IL-18 -607A/C gen varyasyonları için kullanılan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) koşulları tabloda sunulmuştur (Tablo 2).

Tablo 2: *IL-18 gen varyasyonu için PZR koşulları*

Başlangıç:	94^0C'de 3 dakika	94^0C'de 3 dakika	***40 Döngü***
	94^0C'de 20 saniye	94^0C'de 20 saniye	
	54^0C'de 20 saniye	50^0C'de 20 saniye	
	72^0C'de 20 saniye	72^0C'de 20 saniye	
Sonlanma:	72^0C'de 5 dakika	72^0C'de 5 dakika	
	IL-18 -137G/C	***IL-18 -607A/C***	

IL-18 geninin promotör bölgesinde tanımlanan IL-18 -137G/C ve IL-18 -607A/C tek nükleotid gen varyasyonları ile ilgili çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Daha önce yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda da, genin promotör bölgesindeki bu gen varyasyonları araştırılmıştır. IL-18 gen varyasyonları ve Tip 1 DM arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçlayan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu ilişkiyi daha kesin olarak belirleyebilmek için çeşitli meta-analiz çalışmaları da yapılmıştır. IL-18-137G/C gen varyasyonu sonucunda H4TF-1 nükleer faktör bağlama bölgesi değiştirilmekte ve IL-18 -607A/C gen varyasyonu sonucunda ise cAMP'ye yanıt veren element bağlayıcı protein bağlanma bölgesi bozulmaktadır. Ayrıca gen ekspresyonu analizlerinde de, IL-18 -137G/C ve IL-18 -607A/C gen varyasyonları sonucunda transkripsiyon faktörü bağlanmasında farklılıkların olduğu, IL-18 gen aktivitesinde değişmelerin gerçekleştiği belirlenmiştir (1). IL-18 gen varyasyonları ve azalmış IL-18

ekspresyonu arasında da anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. IL-18 gen varyasyonları romatoid artrit, sarkoidoz, atopik egzema gibi çeşitli hastalıklar ile de ilişkilendirilmişlerdir. IL-18-137G/C gen varyasyonunun özellikle C alelinin Tip 1 DM gelişimi riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca IL-18-137G/C gen varyasyonunun GC genotipinin ya da IL-18-607A/C gen varyasyonunun CA genotipinin Tip 1 DM gelişimi için genetik risk faktörleri olabileceklerini gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (5). Kretowski ve arkadaşları tarafından Polonyalı popülasyon ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada, IL-18-137G/C, IL-18-607A/C gen varyasyonları ve Tip 1 DM gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (1). Polonya popülasyonu ile gerçekleştirilmiş bu çalışmada IL-18 promotör bölgesindeki IL-18-137G/C gen varyasyonunun C alelinin Tip 1 DM yatkınlığında genetik bir risk faktörü olabileceği belirlenmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, IL-18-607A/C gen varyasyonunun AA genotipi ve Tip 1 DM gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir (4). Çin-Han popülasyonu ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada, IL-18-607A/C gen varyasyonunun C aleli ile, Japon popülasyonu ile gerçekleştirilmiş bir başka çalışmada, IL-18-607A/C gen varyasyonunun CA genotipinin Tip 1 DM hastalarında daha sık gözlendiği belirlenmiştir. Irak, Çek ve İngiltere popülasyonları ile gerçekleştirilmiş çalışmalarda ise IL-18 gen varyasyonları ve Tip 1 DM gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (3). Güney Hırvatistan'ın Dalmaçya popülasyonu ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada ise IL-18 gen varyasyonları ve Tip 1 DM gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (2). Japon popülasyonu ile gerçekleştirilmiş çalışmada, Tip 1 DM hastaları ve sağlıklı kontroller arasında yapılmış karşılaştırmada, IL-18-607A/C gen varyasyonları genotip dağılımları bakımından anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Buna karşın Novota ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş bir çalışmada ise, IL-18 geninde ortaya çıkan IL-18-137G/C, IL-18-607A/C gen varyasyonlarının Tip 1 DM ve gizli otoimmün diyabet gelişimi için genetik risk faktörleri olmadıkları belirlenmiştir. Szeszko ve arkadaşları tarafından İngiliz popülasyonu ile gerçekleştirilmiş başka bir çalışmada, IL-18'de yaygın alelik varyasyonun Tip 1 DM yatkınlığına katkıda bulunmadığı belirlenmiştir (2). Brezilyalı bir popülasyon ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada ise IL-18 gen varyasyonları ve Tip 1 DM yatkınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (3). İde ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş başka bir çalışmada da, IL-18 geninin -137G/-607C haplotipinin daha yüksek bir promotör aktivite gösterebileceği ve böylece IL-18 ekspresyonunu arttırarak IFN-gama üreten T hücrelerinin yükselmesine neden olabileceği belirlenmiştir. Ancak çeşitli popülasyonların analiz edildiği bir meta-analiz çalışmasında ise bu IL-18 gen varyasyonlarının Tip 1 DM gelişimi için genetik risk faktörleri olmadıkları belirlenmiştir. Avrupa popülasyonu ile gerçekleştirilmiş tüm genetik analizlerde de IL-18 gen varyasyonları ve

Tip 1 DM gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (1). Otoimmün hastalıklar ile ilişkili olan tek nükleotid gen varyasyonlarının alel frekansları, farklı etnik gruplarda anlamlı derecede değişmektedir ve bu farklılıkların nedenlerinin bilinmesi, genetik varyasyonların patolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi açısından oldukça önemlidir (2). Aynı gen varyasyonlarının farklı etnik popülasyonlar ile gerçekleştirilmiş çalışmalarında farklı etkiler göstermelerinin altında yatan sebeplerden biri de kişilerin farklı çevresel faktörlere maruz kalmalarıdır. IL-18 gen varyasyonlarının Tip 1 DM gelişiminde genetik risk faktörleri olup olmadıklarını belirleyebilmek için daha geniş popülasyonlar ile ve daha farklı etnik kökenler ile yapılacak olan prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (1).

SONUÇ

Tip 1 DM gelişiminde IL-18 gen varyasyonlarının genetik risk faktörleri olup olmadıklarını araştırmak için gerçekleştirilmiş çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlardaki farklılıkların; hasta ve kontrol grupları için farklı seçim kriterlerinden, bu çalışmaların farklı ırk ve popülasyonlar, küçük popülasyonlar ile gerçekleştirilmiş olmalarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmalar, daha geniş ve farklı popülasyonlar ile gerçekleştirildiğinde, daha farklı sonuçlar elde edilebilecektir. Tip 1 DM hastalığının altında yatan genetik mekanizmanın, hastalığa yatkınlıkta rol oynayabileceği düşünülen IL-18 gibi genlerde ortaya çıkan genetik varyasyonların belirlenmesi, Tip 1 DM hastalığının teşhis ve tedavisinde yeni yöntemlerin ve ilaçların geliştirilebilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Kretowski A, Mironczuk K, Karpinska A, et al. Interleukin-18 Promoter Polymorphisms in Type 1 Diabetes. Diabetes. 2002; 51: 3347–3349. 2002; 51: 3347–3349.

Tavares NAC, Santos MMS, Moura R, et al. Interleukin 18 (IL18) gene promoter polymorphisms are associated with type 1 diabetes mellitus in Brazilian patients. Cytokine. 2013; 62: 286–289.Szeszko JS, Howson JMM, Cooper JD, et al. Analysis of Polymorphisms of the Interleukin-18 Gene in Type 1 Diabetes and Hardy-Weinberg Equilibrium Testing. *Diabetes.* 2006; 55: 559–562.

Szeszko JS, Howson JMM, Cooper JD, et al. Analysis of Polymorphisms of the Interleukin-18 Gene in Type 1 Diabetes and Hardy-Weinberg Equilibrium Testing. Diabetes. 2006; 55: 559–562.

Li J, Wu S, Wang M-R, et al. Association of the interleukin-18 -137 C/G, -607 A/C polymorphisms with type 1 diabetes: A meta-analysis. Biomedıcal

Boraska V, Terzić J, Škrabić V, et al. NeuroD1 Gene and Interleukin-18 Gene Polymorphisms in Type 1 Diabetes in Dalmatian Population of Southern Croatia. Croat Med J. 2006;47:571-8.

TÜMÖR BELİRTEÇLERİNE GENEL BİR BAKIŞ

Özlem COŞKUN[1]

1 Dr.Öğretim Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Çanakkale/TÜRKİYE

TÜMÖR BELİRTEÇLERİNE GENEL BİR BAKIŞ

Özlem COŞKUN[1]

GİRİŞ

Biyobelirteçler; hastalık ve sağlık durumundaki değişiklikleri gösterebilen, patolojik durumların ortaya konulmasını sağlayan biyolojik sürecin göstergeleridir (1). Biyobelirteç, Ulusal Kanser Enstitüsü (The National Cancer Institute; NCI) tarafından kan, vücut sıvıları veya dokularda bulunan, normal/anormal bir durum veya hastalığın göstergesi olan biyolojik bir molekül olarak tanımlanmaktadır (2). Biyobelirteçler klinik değerlendirmelerde, tanı konulması ve tedavinin yönlendirilmesi gibi konularda klinikte oldukça geniş bir uygulama alanı bulmaktadır (3).

Kanser, hayatta kalma avantajı sağlayan ve somatik veya germinal hücrelere proliferatif bir potansiyel kazandıran gen ekspresyonunda değişiklikler içeren bir hastalık kümesidir. Her yıl 11 milyondan fazla kişiye kanser teşhisi konmaktadır. 2020 yılına kadar 16 milyon yeni kanser vakasının olacağı tahmin edilmektedir (4).

Kanser hücreleri, nokta mutasyonlarını ve gen amplifikasyonlarını içeren geniş bir genetik değişiklik spektrumu sergiler ve hücre büyümesini, hayatta kalmayı ve metastazı düzenleyen moleküler yolaklarda bozulmalara yol açar. Spesifik bir tümör tipi olan hastaların çoğunda bu tür değişiklikler ortaya çıktığında çeşitli tedavilere yanıtları öngörmenin yanı sıra, hedef tedavileri saptamak ve geliştirmek için biyobelirteçler kullanılmaktadır (5). Normal hücreleri ve bunların kanserli hale gelmesini tanıyan ve anlayan teknolojiler; erken teşhis, tanı ve tedavi için yararlı olabilecek kanser etiyolojisi hakkında önemli bilgiler sağlamayı vaat etmektedir. Bu nedenle biyobelirteçler kanser tespiti, tanı, hasta prognozu ve tedavi seçimi için paha biçilmez bir araçtır. Ayrıca tümörü lokalizasyonunu ve evresini, alt tipini ve tedaviye yanıtını belirlemek için de kullanılabilirler (6).

Kanser biyobelirteçleri; nükleik asitler, proteinler, şekerler, lipitler ve küçük metabolitler, sitogenetik ve sitokinetik parametreler ve ayrıca vücut sıvısında bulunan tüm tümör hücreleri gibi çok çeşitli biyokimyasal varlıkları içerebilir. Her bir biyolojik belirleyicinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, sadece hastalığın güvenilir bir şekilde teşhis edilmesi için değil, aynı zamanda şu anda hastalara fayda sağlayacak muhtemel olan çoklu terapötik alternatiflerin seçiminde de yardımcı olacaktır (7).

1 Dr.Öğretim Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Çanakkale/TÜRKİYE

"Tümör belirteci" terimi, çok farklı özelliklere sahip olan bir molekül yelpazesini kapsar, bir tümör varlığının biyokimyasal göstergeleridir. Bunlar hücre yüzeyi antijeni, sitoplazmik proteinler, enzimler ve hormonları içerir. Tümör belirteci, kanser tanısı için birincil yöntem olarak yorumlanamaz. Ancak kanser hastalarının klinik teşhisinde (teşhis, tarama) ve yönetiminde (izleme, prognoz) uygulamalarını kolaylaştıran malignite ile ilişkilidir (8). Klinik tıpta teşhisi desteklemek için bir laboratuvar testi kullanılmaktadır (9).

Klasik olarak, tümör belirteçleri kötü huylu hücreler veya belirli iyi huylu durumlarda da sentezlenir ve kan dolaşımına salınır. Kanserli hastaların doku, serum, idrar veya diğer vücut sıvılarında normal konsantrasyonlardan daha yüksek bulunan moleküllerdir. Malignite tanısında tarama testleri olarak yararlı olmasının yanı sıra, prognozu değerlendirmede, tedavi seçimine rehberlik etmek ve tedavi sırasındaki ve sonrasında ilerlemeyi izlemek için de kullanılabilirler. Belirteçler klinikte malignite tedavisinde tedaviye yardımcı olur, ancak kullanımını sınırlamak ve uygun şekilde kullanmak çok önemlidir (10). Bununla birlikte belirteçler, tümör tarafından indüklenen doğrudan istila veya metabolik değişikliklere cevap olarak konak dokular tarafından üretilebilir. Genellikle tanı koymazlar, ancak tanı sürecine katkıda bulunabilecek bilgiler sağlayabilirler(11).

Daha spesifik olarak klinik fayda açısından, bir kanser biyobelirteci belirli bir dokuda kanser gelişme riskini ölçebilir veya alternatif olarak kanserin ilerlemesini veya tedaviye potansiyel yanıt riskini ölçebilir. Klinik karar vermede rehberlik konusunda yararlı bilgiler sağlamanın yanı sıra, kanser biyobelirteçleri belirli terapötik/girişimsel stratejilerin uygulanmasını doğrulamak adına, spesifik moleküler yolak düzenlemeleri ve/veya kanser patogenezi ile bir şekilde bağlantılıdır. Kanser biyobelirteç gelişiminin kavramsal çerçevesi, omik analizin hızla genişlemesiyle de gelişmektedir (12).

İdeal bir tümör belirteci şu özeliklere sahip olmalıdır:

--Sadece malignite mevcut olduğunda tespit edilebilmelidir.

--Malignite tipi ve yeri için spesifik olmalıdır.

--Mevcut malign doku miktarı ile ilişkili olmalıdır.

--Tümör boyutundaki bir değişime hızla yanıt vermelidir.

--Laboratuarda ölçülmesi kolay ve ucuz olmalıdır (13).

Bununla birlikte, çeşitli klinik uygulamalarda kullanılan hiçbir tümör belirteci yeterli hassasiyet ve özgüllük açısından yukarıdaki kriterlerin tümünü yerine getirmemektedir (14).

1. BİYOBELİRTEÇLERİN KLİNİK KULLANIMI

Biyobelirteçler, hastalık riskini tahmin etmek, gizli primer kanserleri taramak, iyi huylu bulguları malign bulgulardan ayırt etmek veya bir tür malignite türünü diğerlerinden ayırt etmek, kanser teşhisi konan hastalar için prognoz ve öngörüyü belirlemek, tedaviye yanıt veya ilerlemeyi belirlemek için hastalığın durumunu izlemek gibi birçok hasta değerlendirmesinde kullanılabilir (15).

1.1. Klinik yarar

Bir testin hasta bakımınında kullanılması için çok yüksek kanıt düzeyine sahip olduğu ve klinik faydaya sağladığı gösterilmelidir. Klinisyenler sıklıkla hastaları için prognostik biyobelirteçleri ölçerler. Bununla birlikte, bilginin hasta bakımı için nasıl kullanılacağı konusunda net bir bilgi eksikliği, karışıklığa ve daha kötü, yanlış tedavi kararlarına neden olabilir. Bu nedenle, bir biyobelirteç analitik doğrulama ve klinik fayda sağlamak için uygun titizlik, klinik uygulamaya getirilen yeni biyobelirteçlerin hasta yönetimini uygun şekilde yönlendirmesini sağlamak ve şu anda kullanılan karar verme faktörlerine ek olarak bilgi sağlamak açısından oldukça önemlidir. Klinik yararın değerlendirilmesi, zarar-yarar oranını ve biyobelirteç etkinliğinin değerlendirmesini içerir. Klinik olarak doğrulanmayan prognostik veya prediktif biyobelirteçler, uygun olmayan tedavi seçimi yoluyla veya dolaylı olarak artan sağlık hizmeti maliyetleri ile hastalara doğrudan zarar verme potansiyeline sahiptir (16).

1.2. Kanser teşhisi

Çoğu durumda, kanser sadece bir biyopsi ile teşhis edilebilir ve tümör belirteçleri genellikle kanseri teşhis etmek için kullanılmaz. Ancak, tümör belirteçleri bazı hastalarda kanser olup olmadığının belirlenmesine yardımcı olabilir.

Kanserin tespiti için kullanılan bir tümör belirteç testi aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

--Gerçekleştirmesi kolay olmalıdır.

--Düşük maliyete sahip olmalıdır.

--Hasta tarafından kabul edilebilir olmalıdır.

Böyle bir tanı testi, kanser olma olasılığı yüksek olan asemptomatik bireyleri tanımlamak için tasarlanmıştır.

1.3.Terapiye yanıtı belirlemek

Tümör belirteçlerinin en önemli kullanımlarından biri, kanser tedavisi gören hastaları izlemektir. Eğer başlangıçta yükseltilmiş tümör belirteç seviyesi tedavi ile düşerse, tedavinin olumlu ilerlediğini ve yararlı bir etkisi olduğunu gösterir. Diğer taraftan, eğer belirteç seviyesi yükselirse, o zaman tedavi muhtemelen etkili değildir ve tedavi değişikliği göz önünde bulundurulmalıdır.

1.4.Prognostik gösterge olarak tümör belirteci

Bir hastanın sonuç ve prognoz açısından değerlendirmek için kullanılan geleneksel yöntemler tümör büyüklüğü, dereceli ve lenf nodu durumunun belirlenmesidir. Bir hastanın tedaviye yanıtını tahmin etmek için başka yöntemlere ek olarak tümör işaretleyicileri kullanılabilir, böylece doktorun hastalığı yönetmek için gereken tedavi seviyesini uygun şekilde ayarlaması veya belirlemesi sağlanır (17). Tümör belirteçleri potansiyel olarak erken malignitelerin taranmasında, evre belirlemede, tedavi seçimi, prognoz tayini ve hastanın takibinde yararlı olabilmektedir (18).

1.5.Prediktif gösterge olarak tümör belirteci

Tümör belirteçleri, hastanın verilen bir tedaviye veya sonuca yanıtını tahmin etmek için kullanılabilir. Her ne kadar postoperatif kemoterapi kanser tedavisinde storedüksiyon sınırına ulaşmış gibi görünse de, bunun nedeni, storedüksiyonun gerçek sınırına ulaşılmasından ziyade, kemoterapötik ajanların seçici olmayan bir şekilde tatbik edilmesi olabilir. Bu nedenle, bazı hastalar ciddi yan etkilerden muzdaripken çok az fayda ile tedavi alırlar.

Tümör hücrelerinin moleküler profili, kemoterapiye tümör yanıtını belirleyebilir ve bu nedenle tahminlere dayanarak kemoterapinin seçici kullanımı, sonuçta meme tümörü için bir tedavi sağlayacaktır. Bu nedenle, bir hastanın verilen bir kemoterapiye veya sonuca tepkisini öngörmek için tümör belirteci "öngörücü gösterge" olarak kullanılabilir (19).

Teşhis ve prognostik biyobelirteçler, şüpheli hastalarla ilk etkileşimde klinik onkologlara yardımcı olan ölçülebilir özelliklerdir. Bunlar özellikle (a) kimin risk altında olduğunu tespit etmekte, (b) erken bir aşamada teşhis etmekte, (c) en iyi tedavi yöntemini seçmekte ve (d) tedaviye yanıtı izlemekte yardımcı olmaktadır (20).

2. TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN KULLANIM AVANTAJLARI

Tümör belirteçleri genellikle gizli kanserlerin tespiti için tarama testleri olarak kusurlu olsa da, bir belirteç kullanılarak belirli bir tümör bulunduğunda belirteç, tedavinin başarısını (veya başarısızlığını) izlemenin bir yolu olabilir.

Tümör belirteç düzeyi, hastalığın evresini yansıtabilir ve bu da kanserin ne kadar hızlı ilerleyebileceğini ve prognozun belirlenmesine yardımcı olduğunu gösterir.

Test sonuçlarında tümör belirteçlerinde yükselme olabilir, ancak bu her zaman endişe verici değildir. Tümör belirteç seviyeleri, diğer kanserli olmayan hastalıklar da değişebilir. Laboratuvarda test koşulları da sonuçları değiştirebilir (21,22).

3. DEZAVANTAJLARI

Her bir hasta örneğindeki biyolojik değişkenlik ve karşılaştırılan tüm hastalarda çok çeşitli biyobelirteç konsantrasyonları nedeniyle belirli kanser durumlarına özgü teşhis modellerini tespit edebilmek oldukça zor bir iştir.

Numune toplama, kullanma veya depolamadaki ve çeşitli araştırma sahalarındaki profilleme tekniklerindeki farklılıklar, belirli bir numuneden elde edilen protein profilini değiştirebilir. Bu nedenle, standart değerler belirlenmeden önce biyolojik çeşitlilik, preanalitik değişkenler ve analitik değişkenlikle ilgili standardizasyon sorunları ele alınmalıdır.

Kanser biyobelirteçlerinin tanımlanmasındaki ana problem, küçük, erken evre kanser lezyonlarına sahip dokulardan elde edilen belirteç konsantrasyonlarının çok düşük olmasıdır (23).

4. TÜMÖR BELİRTEÇ TESTİNİN SINIRLANDIRILMASI

Tümör belirteç düzeyinin ölçümü, bazı kanser türlerinde nüksü tespit etmek, izlemek ve tespit etmek için öykü, fizik muayene ve radyografik prosedürlerle birlikte kullanıldığında yararlı olabilir. Bununla birlikte, tek başına tümör belirteç seviyelerinin ölçümü çeşitli nedenlerden dolayı kanseri teşhis etmek için yeterli değildir. Tümör belirteç seviyeleri iyi huylu koşullarda da yükselebilir. Her kanser hastasında tümör belirteç seviyesi yükselmeyebilir. Mevcut birçok tümör belirteci, belirli bir kanser türüne özgü değildir. Bir tümör belirtecinin seviyesi, birden fazla kanser türü tarafından yükseltilebilir. Bu nedenle, tüm klinik uygulamaları yeterli hassasiyet ve özgüllükle yerine getirmek için ideal bir tümör belirteç mevcut değildir (24).

5. TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN GELECEKTEKİ YERİ

Tümör belirteçleri alanı gelecek için büyük umut vaat etmektedir. Hastalıklar; genomik ve proteomik teknolojideki gelişmeler ile morfolojik analizlerden ziyade moleküler esas alınarak sınıflandırılacaktır. Hastalığın erken teşhisi, çoklu biyobelirteçlerden oluşan eşsiz gen veya protein profilleri kullanılarak mümkün olacaktır. Ayrıca, genomik ve proteomik keşiflerin sonucu olarak ortaya çıkan daha birçok tanı testi olacaktır.

Gelecekte, biyoçiplerin geliştirilmesi ile DNA, RNA ve protein çipini içerecek olan tanı endüstrisinin çok daha hızlı büyümesi söz konusu olacak ve doku, hücre, vücut sıvıları dahil olmak üzere tüm örnek tipleri analiz edilecektir. Bu yöntemleri moleküler görüntüleme tekniği ile birleştiren entegre tanı araçları kullanılacaktır. Biyoinformatik, hastanın sağlığına daha iyi ve daha kapsamlı bir bakım sağlamak için bilimsel verilere klinik bilgilere bağlanacaktır. Laboratuvardan hasta yatağına yeni keşiflerin hızlı bir şekilde çevrilmesine tanık olmamız mümkün olacaktır. Proteomikteki ilerlemelerle birlikte, laboratuvar testleri ve dolayısıyla laboratuvar teşhisi, entegre sağlık hizmeti sunum sistemi daha da önem kazanacaktır (25).

SONUÇ

Tümör belirteçleri çoğunlukla spesifik maligniteleri teşhis etmek için kullanılır. Tedaviyi optimize etmek için evrelemede de belirteçlere ihtiyaç vardır (26).

Belirteçler kanserli hücrenin ürünü veya kansere cevap olarak olabilir. Genellikle kan veya idrarda bulunan proteinlerdir. Bu belirteçler birincil veya ikincil tümör riskini tahmin etmek için kullanılabilir. Bazı kanser dışı olgularda da tümör belirteçlerinin değeri normalden daha yüksek olabilir. Ayrıca, her kanser hastası bir tümör belirteç seviyesini yükseltmemiş olabilir. Bu nedenlerden dolayı, kanser biyobelirteçleri hakkında bilgi muazzam bir şekilde artmıştır. Kanser ve ilgili tümör belirteçleri için farkındalık, tedavinin tespiti ve etkinliğini artırarak kanser hastalarının yönetimini geliştirmek için büyük fırsatlar sunar (27).

Çok sayıda moleküler belirteç; karsinomun oluşumu, ilerlemesi ve prognozu ile ilişkilidir. Premalign lezyonlarda bu belirteçlerin tümör derecelendirilmesi ve farklı derecelerde displazi ile ilişkisi üzerine geniş bir literatür mevcut olmasına rağmen, prognoz üzerinde etkili olan sadece birkaç belirteç olması şaşırtıcıdır (28). Yeni biyobelirteçlerin keşfedilmesi ve klinik uygulamasının, yaşam bilimleri araştırması ve yaşam bilimi endüstrisinin yeniden şekillendirilmesinde önemli bir rol oynaması, bu sayede

özellikle birçok hastalığın ve kanserin saptanması ve tedavisini derinden etkilemesi beklenmektedir (29).

Elde edilen biyobelirteç paneli sadece tespit ve tanıya yardımcı olmakla kalmayacak, aynı zamanda tümörlerin biyolojik davranışları, tedaviye direnç ve tedaviyi kişiselleştirmeyi kolaylaştıran tedaviye duyarlılık ile birlikte, kansere yatkın olan bireyleri belirleme ile ilgili temel soruları cevaplayacaktır (30).

Kanser tedavisinin geleceği, görünür ya da semptomatik olmadan yıllar önce kanseri teşhis etme ve tedavi etme potansiyeli sunan biyobelirteçlerin kullanımında yatmaktadır. Tümör dokusunun onları tespit etmesini gerektirmeyen, ancak kanser hücreleri tarafından kan akışına salgılanan belirteçlerin varlığını araştırmak, sadece minimal cerrahi prosedür olmadan bile kolay tespit edilmesini sağlamakla kalmayacak, aynı zamanda popülasyona dayalı tarama için adaylar olacaktır (31).

Genomik ve proteomik teknolojiler yeni biyolojik belirteçlerin tanımlanmasında oldukça ümit vericidir; bu, teknolojiler; hastaya özgü moleküler lezyonları hedef alan terapinin bireyselleştirilmesini kolaylaştırarak ve ayrıca terapötik tepkinin öngörülmesi/izlenmesine yönelik araçlar sağlayarak kanser yönetiminin etkinliğini önemli ölçüde arttırabilir. Her ne kadar sinyal yollarının mevcut anlayışı, yeni ilaçlar ve terapötik stratejiler geliştirmek için özel hedefler belirlenmiş olsa da, tek tek kanserlerde genetik değişikliklere dayanan stratejiler geliştirmek için bozulmamış hücrelerde karmaşık sinyal ağlarının nasıl işlediğine dair kapsamlı bir araştırma gerekmektedir (32).

İnsan malignitelerinin genetiği ve moleküler temelinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalarla tümör belirteçleri daha iyi anlaşılmış, yalnızca tümör riskinin belirlenmesinde değil, aynı zamanda tedaviye rehberlik etme ve tedavinin karar aşamasında da kullanımı giderek artmıştır. Literatürde çok çeşitli tümör belirteçleri tanımlanmıştır, ancak bunlardan sadece birkaçının klinik olarak yararlı olduğu kanıtlanmıştır ve bu nedenle tümör belirteçleri primer yöntemler olarak yorumlanamaz ancak kanserin tanı ve tedavi planlamasında yardımcı olarak kullanılabilirler (33).

Bilimsel literatürün multidisipliner gruplar tarafından sistematik ve eleştirel bir şekilde değerlendirilmesi sonucunda geliştirilen tümör belirteçleri için oluşturulan klinik kılavuzlar, bu testlerin rutin uygulamalarda kullanımı için sağlam bir temel oluşturmaktadır. Mevcut kılavuzların daha geniş çapta yayılması ve uygulanmasının teşvik edilmesi birincil amaç olmalı ve bunu kanıta dayalı tıp uygulamasına ne kadar etkili bir şekilde katkıda bulunduklarını belirlemek için dikkatli bir denetim yapılmalıdır (34).

KAYNAKLAR

1. Moore, R. E., Kirwan, J., Doherty, M. K., & Whitfield, P. D. (2007). Biomarker discovery in animal health and disease: the application of post-genomic technologies. Biomarker insights, 2.
2. Köse, S. İ., & Maden, M.(2013). Biyomarkerlar ve Klinik Kullanımları. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, (2), 30-37.
3. Aronson, J. K. (2005). Biomarkers and surrogate endpoints. British journal of clinical pharmacology, 59(5), 491-494.
4. Cho, W. C. (2007). Contribution of oncoproteomics to cancer biomarker discovery. Molecular cancer, 6(1), 25.
5. Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. Nature medicine, 10(8), 789.
6. Sidransky, D. (2002). Emerging molecular markers of cancer. Nature Reviews Cancer, 2(3), 210.
7. Bhatt, A. N., Mathur, R., Farooque, A., Verma, A., & Dwarakanath, B. S. (2010). Cancer biomarkers-current perspectives. Indian J Med Res, 132(2), 129-149.
8. Segurado, G. C., van Dalen, H., & Zwirner, M. (1999). Tumour Markers in Gynaecological Cancers-EGTM Recommendations'. Anticancer Research, 19, 2785-2820.
9. Cotran, R. S., Kumar, V., & Collins, T. (2000). Robbins. Pathologic basis of disease, 702-706.
10. Diamandis, E. P. (2014). Present and future of cancer biomarkers. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 52(6), 791-794.
11. Lindblom, A., & Liljegren, A. (2000). Tumour markers in malignancies. Bmj, 320(7232), 424-427.
12. Goossens, N., Nakagawa, S., Sun, X., & Hoshida, Y. (2015). Cancer biomarker discovery and validation. Translational cancer research, 4(3), 256.
13. Chin Loy LCL, Keng CS, Lee GK, Nawawi H, Fun LC, Sin LC and Hooi ALK. Clinical practice Guidelines on serum Tumour Markers. J. Clin. Oncol 2003; 14: 1865-1878.
14. Nayak, A. C., & Chatra, L. (2010). Tumor markers: An overview. Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology, 22(3), 147.
15. Henry, N. L., & Hayes, D. F. (2012). Cancer biomarkers. Molecular oncology, 6(2), 140-146.
16. Simon, R. M., Paik, S., & Hayes, D. F. (2009). Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. Journal of the National Cancer Institute, 101(21), 1446-1452.

17. Kumar, K., Jain, P., Sinha, A., Singh, K. K., & Sharma, H. P. (2014). Clinical Significance of Tumour Markers. American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics (AJPCT), 2(8), 1005-1015.

18. Erderen, F . (2007).Tümör Belirteçleri.Istanbul Tıp Dergisi, 4(49),5215-19.

19. Paik, S. (2003). Clinical trial methods to discover and validate predictive markers for treatment response in cancer. Biotechnol Annu Rev, 9, 259-267.

20. Ludwig, J. A., & Weinstein, J. N. (2005). Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. Nature Reviews Cancer, 5(11), 845.

21. Garg, A., Ahmed, S., Sinha, A., & Singh, H. P. (2015). Tumor markers–Its advantages and limitations in diagnosis of oral cancer. Univ J Dent Sci, 1, 42-45.

22. Tumuluri, V., Thomas, G. A., & Fraser, I. S. (2002). Analysis of the Ki-67 antigen at the invasive tumour front of human oral squamous cell carcinoma. Journal of oral pathology & medicine, 31(10), 598-604.

23. Garg, A., Ahmed, S., Sinha, A., & Singh, H. P. (2015). Tumor markers–Its advantages and limitations in diagnosis of oral cancer. Univ J Dent Sci, 1, 42-45.

24. Torosian, M. H. (1988). The clinical usefulness and limitations of tumor markers. Surgery, gynecology & obstetrics, 166(6), 567-579.

25. Rein, B. J., Gupta, S., Dada, R., Safi, J., Michener, C., & Agarwal, A. (2011). Potential markers for detection and monitoring of ovarian cancer. Journal of oncology, 2011.

26. Lindblom, A., & Liljegren, A. (2000). Tumour markers in malignancies. Bmj, 320(7232), 424-427.

27. Babu, G. S., Supriya, A. N., Kumar, N. G. R., & Swetha, P. (2012). Tumor markers: An overview. Journal of Orofacial Sciences, 4(2), 87.

28. Nagpal, M., Singh, S., Singh, P., Chauhan, P., & Zaidi, M. A. (2016). Tumor markers: A diagnostic tool. National journal of maxillofacial surgery, 7(1), 17.

29. Goossens, N., Nakagawa, S., Sun, X., & Hoshida, Y. (2015). Cancer biomarker discovery and validation. Translational cancer research, 4(3), 256.

30. Kalia, M. (2013). Personalized oncology: recent advances and future challenges. Metabolism, 62, S11-S14.

31. Bhatt, A. N., Mathur, R., Farooque, A., Verma, A., & Dwarakanath, B. S. (2010). Cancer biomarkers-current perspectives. Indian J Med Res, 132(2), 129-149.

32. Sallam, R. M. (2015). Proteomics in cancer biomarkers discovery: challenges and applications. Disease markers, 2015.

33. Velpula, N., Yathavakilla, C. N., & Ramesh, A. (2017). Tumor Markers-A Review. International Journal of Oral Health Dentistry, 3(1), 1-5.

34. Sturgeon, C. (2002). Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. Clinical chemistry, 48(8), 1151-1159.

PROBİYOTİKLERİN GELECEĞİ VE BİYOMEDİKAL UYGULAMALARI

Özlem ÖZTOPUZ[1]

1 Dr. Öğretim Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD, Çanakkale

PROBİYOTİKLERİN GELECEĞİ VE BİYOMEDİKAL UYGULAMALARI

Özlem ÖZTOPUZ[1]

GİRİŞ

Sağlıklı bir bireyde doğal mikroflora dengelidir. Ancak çeşitli nedenlerle stres, obezite yada malnütrasyon, antibiyotiklerin aşırı kullanımı, alkol ve sigara gibi etmenler sindirim sisteminde bulunan doğal mikroflora dengesinin bozulmasına neden olmaktadır. Çalışmalar, dysbiosis'in (yani, bağırsak mikrobiyotasının dengeli bir bileşiminin bozulması) gastrointestinal ve gastrointestinal dışındaki hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (1,2). Aynı zamanda bu etkenler bağışıklık işlevlerinin zayıflamasına neden olan başlıca sebeplerdir. Bu durumlarda bağırsak mikrobiyal dengesini koruyan veya iyileştiren alternatif katkılar sistemin dengeli çalışmasına ve korunmasına yardımcıolabilir.

Yaşam için anlamına gelen probiyotik terimi Yunancadan türetilmiştir. Sanders and Huisin't Veld, probiyotik ürünlerin canlı mikroorganizma içermesi gerektiğini ve tüketimleri sonucu ağızda, gastrointestinal (GI) kanallarda, üst solunum kanallarında ya da ürogenital kanallarda yararlı etkiler yapmak yolu ile konakçının sağlığında iyileşmeye neden olduklarını ifade etmiştir(3).

Probiyotiklerin klinikte kullanımı ve fayda mekanizmaları bugünün henüz tam olarak keşfedilmemiş bir araştırma alanıdır. Birleşmiş Milletlerin Gıda ve Tarım Örgütü tarafından "yeterli miktarda kullanıldığında konağa sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanmaktadır (4). Probiyotiklerin etkinliği suşa özgüdür ve her suş farklı mekanizmalar yoluyla sağlığın korunmasına katkıda bulunabilir. Probiyotik mikroorganizmaların klinik olarak kullanılmasında güvenlik, fonksiyonel ve teknolojik özellikler gibi çeşitli hususların dikkate alınması gerekmektedir (Şekil 1). Güvenlik özellikleri, sağlıklı insan gastrointestinal yolu, patojenik olmayan ve antibiyotik direnç özellikleri gibi spesifikasyonları içerir. İşlevsel yönler, gastrointestinal kanaldaki canlılığı ve kalıcılığı, immünomodülasyonu, antagonistik ve antimutagenik özellikleri içerir. İyi güvenlik ve fonksiyonel özelliklerine göre seçilen probiyotik suşları canlıya fayda sağlayabilmeden önce, endüstriyel şartlar altında üretilebilmelidir(5).

1 Dr. Öğretim Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD, Çanakkale

Şekil 1. *Probiyotik mikroorganizmaların seçimi için teorik temel, güvenlik, fonksiyonel (hayatta kalma, uyum, kolonizasyon, antimikrobiyal üretim, immün stimülasyonu ve patojenlerin önlenmesi) ve teknolojik yönleri(5).*

Probiyotik olarak değerlendirilen mikroorganizmalar çoğunlukla laktobasiller, bifidobakteriler, enterokoklar ve streptokoklardır (Tablo 1). Bunların içerisinde laktobasillerin probiyotik olarak yaygın kullanılmasının nedeni; düşük maliyetli, işleme ve depolama sırasındaki canlılığını muhafaza etme yeteneği, uygulamanın kolay olması, üst gastrointestinal sistemden geçiş sırasında canlılığını koruyabilmesi ve fizikokimyasal işleme direnç gösterme yetenekleridir (6). Farmasötik endüstrisinde, Laktobasil suşları ayrıca, mikro kapsülleme ve nano kapsülleme gibi çeşitli teknikler yoluyla gıda formülasyonlarında çok önemli uygulamalara sahiptir. Mikro kapsülleme tekniğinin, duyarlı mikroorganizmaların sağkalım oranlarını konakçıdaki bir dizi olumsuz dış koşullara karşı arttırdığı gösterilmiştir(7).

Tablo 1. *Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar (8).*

Probiyotik bakteri cinsi	Probyotik bakteri türleri
Lactobacillus	*L. plantarum, L. paracasei, L. acidophilus, L. casei, L. rhamnosus, L. crispatus, L. gasseri, L. reuteri, L. bulgaricus*
Propionibacterium	*P. productus, P. jensenii, P. freudenreichii*
Bacillus	*B. coagulans, B. subtilis, B. laterosporus*
Lactococcus	*L. lactis, L. reuteri, L. rhamnosus, L. casei, L. acidophilus, L. curvatus, L. plantarum*
Enterococcus	*E. faecium*
Pediococcus	*P. acidilactici, P. pentosaceus*
Streptococcus	*S. sanguis, S. oralis, S. mitis, S. thermophilus, S. salivarius*
Bifidobacterium	*B. longum, B. catenulatum, B. breve, B. animalis, B. bifidum*
Bacteriodes	*B. uniformis*
Akkermansia	*A. muciniphila*
Saccharomyces	*S. boulardii*

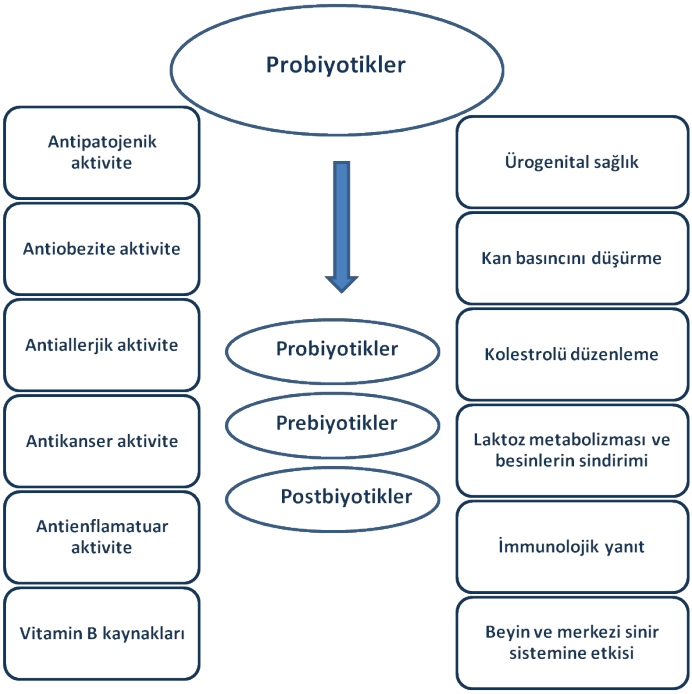
Bağışıklık sistemi, enfeksiyonlara karşı koruma sağladığı için yaşam boyunca dinamik olması şarttır. Bağışıklığın gelişimi bebeklikten hatta doğum öncesi dönemden başlayarak barsak mikrobiyotası ile gastrointestinal sistem arasındaki etkileşimden büyük ölçüde etkilenir. Doğumdan itibaren immun sistemin gelişimde mikrobiyal kolonizasyon önemli bir rol oynamaktadır. Bağırsakta mikrobiyal kolonizasyonun bağışıklık sistemi, beyin ve merkezi sinir sistemi ve davranış üzerine etkisi son yıllarda dikkat çekici konulardan biri haline gelmiştir (9). Bağırsak mikrobiyota, vitamin üretimi, besinlerin metabolize edilmesi ve bağırsak patojenlerinin sistemik infiltrasyonu gibi birçok hayati işlevi yerine getirir. Tüm bu metabolik fonksiyonların sistemli bir şekilde yerine getirilmesinde bağırsak mikrobiyal dengesinin kilit rolü vardır. Bu hassas dengede herhangi bir dengesizlik, kanser de dahil olmak üzere birçok insan patolojisine bağlı, dysbiosis adı verilen bozulmuş bir mikrobiyotaya yol açabilir (10).

Probiyotikler farklı mekanizmalar yoluyla canlı sağlığına katkıda bulunabilir, patojenlerin çoğalmasını önleyebilir ve inhibe edebilir veya immün tepkisini modüle edebilir. Probiyotiklerin sağladığı sağlık yararları ile ilgili

önerilen mekanizmalardan biri, organik asitler gibi düşük molekül ağırlıklı bileşiklerinin (<1,000Da) oluşumunu ve bakteriyosinler (>1,000Da) olarak adlandırılan antibakteriyel maddelerin üretimini içerir (11). Özellikle asetik asit ve laktik asit, organik asitler, gram negatif bakterilere karşı güçlü bir inhibe edici etkiye sahiptir. Bunlar, probiyotiklerin patojenlere karşı inhibe edici aktivitesinden sorumlu ana antimikrobiyal bileşikler olarak kabul edilmiştir (12). Organik asidin ayrışmamış formu bakteriyel hücreye girer ve sitoplazması içinde ayrışır. Hücre içi pH'ının düşmesi veya organik asidin iyonlaşmış formunun hücre içinde birikmesi patojenin ölümüne yol açabilir(13).

Probiyotik bakterilerin gastrointestinal sistemde oksidan- antioksidan denge gibi farklı biyokimyasal mekanizmalardaki yerleri anlaşıldıkça, farklı hastalıkların tedavisinde kullanılma yolları açılabilecektir.

Probiyotik, prebiyotik ve postbiyotiklerin; antipatojenik, antidiyabetik, antiobezite, antienflamatuar, antikanser, antialerjik, anjiyogenik ayrıca beyin ve merkezi sinir sistemi (CNS) üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. ***Probiyotiklerin biyomedikal uygulamaları ve etki şekilleri (8).***

1. Probiyotiklerin antipatojenik aktivitesi

Antibiyotik teriminin zıt anlamlısı olan probiyotik kelimesi, Yunanca 'pro' ve 'biotos' kelimelerinden türetilmiştir ve "yaşam için" anlamına gelmektedir. Klasik antibiyotiklerin aksine, bağırsak mikrobiyota popülasyonunun bileşimindeki bozulma veya değişiklik engellenir. Probiyotiklerin anti- patojenik aktivitesi ve probiyotik bakteri karışımları hakkında birçok önemli araştırma yapılmıştır. Probiyotiklerin tam etki şekli belirsiz olsa da, birkaç mekanizmanın birlikte çalışması muhtemeldir. Probiyotikler, patojenlerin bağırsak mikrobiyal florasında nişlerini işgal etmelerini önleyerek, patojenik bakterilerin epitele bağlanmalarını bloke eder veya laktik asit, propiyonik asit, asetik asit, bakteriyosinler ve reaktifoksijen türleri gibi metabolitler üreterek ile büyümelerini engellerler (14). Ayrıca çeşitli vitaminler, laktaz ve sağlığı teşvik edici bileşikler üretilmesiyle de besleyici bir rol oynamaktadır (14).

Reuterin, *L. reuteri* tarafından üretilen ve gram pozitif bakteriler, gram negatif bakteriler, mantarlar ve protozoa gibi geniş bir mikroorganizma spektrumunu inhibe edebilen güçlü bir anti-patojenik bileşiktir (15). Reuterin gibi probiyotik bakteriler tarafından üretilen anti-patojenik faktörler, kommensal ve patojenik mikroorganizmaların intestinal yolda aşırı büyümesini önleyerek sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasının korunmasını sağlayabilir. Son zamanlarda, *L. reuteri* ATCC 55730 veya reuterinin intestinal mikrobiyotaya eklenmesinin, in vitro fermentasyon modelinde *E. coli* popülasyonunu azalttığı gösterilmiştir(16).

Probiyotiklerin anti-patojenik aktivite sergilediği bir başka mekanizma da, patojenlere bağlanmasının yanı sıra mevcut besinler ve büyüme için rekabet etmektir. Ayrıca kommensal türevli probiyotik bakteriler enterik patojenleri inhibe eder ve gastrointestinal kanalda konakçı immün yanıtlarını düzenler, bu şekilde gastrointestinal mikrobiyotanın kompozisyonunu ve yapısını şekillendirmede ve modellemede temel bir role sahip olabilir. Tejero-Sarinena ve diğ., probiyotiklerin *Salmonella enterica*, *Serovar typhimurium* ve *Clostridium difficile*'nin, in vitro şartlarda etkisini araştırmış ve probiyotiklerin, asetik, propiyonik, bütirik ve laktik asitler gibi kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA'lar) üretmesiyle patojenleri inhibe ettiğini tespit etmiştir (17).

2. Probiyotiklerin ürogenital sistem üzerineetkisi

Dünya genelinde bir milyardan fazla kadın, bakteriyel vajinoz, idrar yolu enfeksiyonu ve diğer bazı maya enfeksiyonları gibi ürogenital enfeksiyonlarla karşı karşıyadır (18). Cinsel yolla bulaşan hastalıklar dünya çapında önemli bir morbidite nedenidir. Her 15 saniyede bir, dünyanın herhangi bir yerinde bir çocuk ishalden ölmekte ve her yıl 60 milyar kadar gastrointestinal hastalık vakası ortaya çıkmaktadır (19). Karşı karşıya

olduğumuz en büyük problemlerden biri patojenik mikroorganizmaların mevcut ilaçlara dirençli hale gelmesidir. Bu durumda yapılması gereken yeni ilaçlar geliştirmek yerine, patojenlere karşı etkili olan patojenik olmayan mikroorganizmaların veya onların metabolitlerinin geliştirilmesi üzerine olmalıdır. Anormal vajinal mikrobiyal flora ile idrar yolu enfeksiyonu insidansı arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Vajinada *Lactobacillus türleri, Lactobacillus brevis, Lactobacillus casei, Lactobacillus vaginalis, Lactobacillus delbrueckii, Lactobacillus salivarius, Lactobacillus reuteri* ve *Lactobacillus salivarius, Lactobacillus reuteri* gibi 50 farklı tür vardır. Mikrobiyal bileşimdeki dengesizlik, vajinal mikro çevrenin sağlığını büyük ölçüde etkiler ve bakteriyal vajinozun gelişmesine neden olur. Kadın vajinal ve mesane sağlığının korunmasında, tekrarlayan bakteriyel vajinoz, idrar yolu enfeksiyonu, maya vajiniti ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar için bir tedavi seçeneği olarak probiyotiklerin eklenmesi olabilir (18). Ancak in vitro şartlarda yapılan denemeler daha fazla bilgi edinmek için faydalı olmakla birlikte, insanlarda etkinliğini tahmin etmek için kapsam yeterli değildir. Ek olarak, hastalıkla ilişkili laktobasil yokluğunun gösterilmesi, laktobasillerin vajinaya uygulanmasının bu rahatsızlığı önleyeceği veya tedavi edeceği anlamına gelmez (20). Burada esas nokta bir suşun konakçıya faydasını sağlamak için yeterli bir süre boyunca kolonileşmesidir. Vajinal epitelinin suş tarafından günler veya hatta haftalarca kolonizasyonu gerekebilir. Ancak, kişinin kendi laktobasilinin tekrar kolonize edilmesi durumunda, aylarca veya yıllarca daha uzun süreli kolonizasyon gerekli olmayabilir. Bu suşlar semptomların bir miktar rahatlamasını sağlayabilir ve nihayetinde yararlı bir tedavi seçeneği olsa da, destekleyici etkinlik verilerinin yayınlanması sağlık toplumu ve tüketici tarafından güvenilirliği ve kabulünü artırır(20).

3. Probiyotiklerin antiobezite aktiviteleri

Obezite, dünya çapında ciddi bir sorundur. 2008 yılında, 20 yaş ve üstü 1.4 milyardan fazla yetişkinin aşırı kilolulu olduğu ve son 4 yılda özellikle çocuklarda % 80 oranında arttığı, 5 yaşın altındaki 40 milyondan fazla çocuğun fazla kilolu olduğu bildirildi(21).

Obezite prevalansı arttıkça, obezite ile ilişkili Tip 2-diyabet, kalp-damar hastalıkları, kanserin çeşitli tipleri (endometriyal, meme, böbrek ve kolon kanserleri) ve safra kesesi hastalıklarının prevalansı da artmaktadır(22).

Diyabetin kesin bir tedavisi olmamasına rağmen, bu hastalığın yönetimi çoklu ilaçlarla sağlanabilmektedir. Bununla birlikte, biyomoleküler ve farmakolojik araştırmacılar, hastalığın iyileştirilmesinde sinbiyotiklerin önemini anlamada ilerleme kaydetmiştir (23). Probiyotiklerin kullanımıy-

la faydalı mikrobiyotaların arttırılmasının hastalığın nötralizasyonunda önemli bir rol oynaması beklenmektedir.

Önceki çalışmalar, Laktobasillerin anti-obezite potansiyelleri hakkında bazı kanıtlar sağlamıştır.

Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda, *L. paracasei* ssp NTU101 veya NTU101 (SM101) tarafından fermente edilmiş soya sütü süpernatant tüketiminin, vücut ağırlığı ve vücut yağ birikiminin önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (24). Ayrıca yüksek yağlı diyetin desteklediği beslenmenin yalnızca ortalama adiposit yarıçapını düşürmekle kalmayıp aynı zamanda küçük adiposit sayısını da arttırdığını, böylece vücut yağlarının azaldığını tespit edilmiştir.

Lactobacillus plantarum DK211 ile yapılan bir çalışmada diyet kaynaklı obez sıçanlarda kilo alımının ve vücut yağ birikiminin önlendiği, testisin ağırlığı hariç, diğer organların ağırlığında önemli bir azalma olduğu, toplam kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliseritlerde önemli azalma ile kan glukoz seviyelerinde ve plazma insülin, leptin ve ghrelin düzeylerinde ciddi düşüşler olduğu saptanmıştır (25). *L. casei*, *L. acidophilus acidophilus* ve *Bifidobacterium longum* gibi diğer probiyotik mikroorganizmaların hipokolesterolemik etkileri olduğu bildirilmiştir (26).

Halen, araştırmalarda, yağ oranının düşürülmesi bağlantılı metabolik bozukluklarla mücadelede ümit verici sonuçlar alınmaktadır.

4. Probiyotiklerin antienflamatuar aktivitesi

Krohn hastalığı ve ülseratif kolit gastrointestinal sistemin en kronik enflamatuvar hastalıkları arasındadır ve gastrointestinal sistemin mukoza, submukoza ve serosa gibi herhangi bir bölümünü etkileyebilirken, ülseratif kolit kalın bağırsağı etkiler (8).

Yapılan çalışmalardan bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliğin probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerle takviye edilerek değiştirilebileceği de anlaşılmaktadır (27).Tek başına sindirilemeyen karbonhidratların prebiyotik ile veya probiyotik ve metabolitleri ile kombinasyon halinde kullanılması faydalı olabilecektir. *Lactobacillus, Bifidobacterium, Enterobacter ve E. coli,* gıdalarda en yaygın kullanılan probiyotiklerdir. Probiyotikler enflamatuar barsak hastalığında sitokin kaynaklı epitel hasarının önlenmesinde (28) ve mukozal bariyerin güçlendirilmesine de katkıda bulunabilir. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG)'den izole edilmiş P40 ve p75 olarak isimlendirilen iki peptidin yakın zamanda, bir fosfatidil inositol içinde bir

anti-apoptotik protein kinaz B'yi (PKB/Akt) aktive ederek sitokin kaynaklı hücre apoptozisini önlediği gösterilmiştir(29).

Probiyotikler hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık sistemlerinin düzenlenmesinde makrofajları, NK hücrelerini ve sitotoksik T hücrelerini aktive ederek, IgA üretimini modüle ederek, toll benzeri reseptörleri uyararak ve sitokin ekspresyon profilini değiştirerek önemli rol oynarlar (14).

Makrofajlar, fibroblastlar, epitel hücreleri ve endotel hücreleri gibi çeşitli immün ve immün olmayan hücrelerden eksprese edilen transmembran proteinlerinin (TLR) probiyotik kulanımı sonucu aşağı regülasyonu, TNF-a'nın kan mononükleer hücrelere girmesini engelleyebilecek metabolitlerin salgılanması ve enterositlerde NF-κB sinyalinin inhibe edilmesi yoluyla intestinal enflamasyonu, baskıladığı saptanmıştır (30).

5. Probiyotiklerin antikanser aktivitesi

Kanser, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olup kanser ölümlerinin % 70'inden fazlası Asya, Afrika ve Amerika kıtalarındadır. Kanser DNA replikasyonu sırasında spontan mutasyonların stokastik hücre içi birikiminin bir sonucu olarak, çevre etkisi ve yaşam tarzı alışkanlıkları ile birlikte oluşmaktadır. Son yıllarda, vücut yüzeylerini kolonize eden kommensal bakterilerin, kanser de dahil olmak üzere patolojik koşulların kilit belirleyicileri olarak rol oynadığına dair çok sayıda çalışma vardır(10).

Probiyotikler tümör büyümesini baskılayabilen ve çeşitli mekanizmalar vasıtasıyla tümör oluşumunu önleyebilecek moleküller salgılayabilirler. Bu özellikleri ile çeşitli kanser türleri için etkili, yan etkileri az olan veya hiç olmayan bir ilaç geliştirmek için klinik beslenme uzmanları, bilim adamları ve ilaç şirketleri birlikte çalışmaktadır. Laktik asit bakterileri, karsinogenezin baskılanması veya regresyonu ile bağlantılı bağışıklığa katkısı nedeniyle çok dikkat çekmektedir. Lactobacillus rhamnosus GG (LGG), antienflamatuar özelliklerinden dolayı, probiyotikler arasında en çok çalışılan ve iyi karakterize edilenlerden biri olup, LGG kanser büyümesini önleme yeteneğine sahiptir. LGG'nin ya anti- proliferatif etkileri ya da anti-metastatik etkileri gösterebildiği birkaç in vitro tümör modelinde (kolorektal, yumurtalık, meme, servikal, hepatik ve oral skuamöz dahil) gösterilmiştir (10).

İn vitro yapılan bir çalışmada *Lactobacillus fermentum* NCIMB- 5221 ve -8829'un ürettiği ferulik asit kolon kanseri hücrelerini baskılayarak, normal epitelyal kolon hücresi büyümesinin arttırılmasında oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (8).Yapılan bir çalışmada probiyotik *Bacillus polyfermenticus*'un vitro kolon kanseri hücrelerinin büyümesi ve in vivo kolon

kanserinin gelişimi üzerindeki etkileri araştırıldı, Alınan sonuçlara göre; kolon, meme, servikal ve akciğer kanserleri, HT-29 kolon kanseri hücrelerinin ve çeşitli kanser hücre hatlarının büyümesinin inhibe edildiği saptandı (31).

Bacillus ve *Lactobacillus* gibi bakteriler lipopolisakarit (LPS), flagellin gibi mikrobiyal metabolitler üretirler. Epitelyal tümör büyümesini inhibe eden LPS, Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) gibi reseptörlerin aktivasyonunu tetikler (31).

Lactobacilli genusuna ait bazı probiyotik türlerinin mide kanseri ile ilişkili *H. pylori* kaynaklı enfeksiyonları baskıladığı kanıtlanmıştır (32). İnsan papilloma virüsü (HPV) olan hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, 6 ay boyunca günlük probiyotik tüketiminin ardından HPV ve rahim ağzı kanseri öncüllerinin azaldığı gösterilmiştir(33).

Probiyotikler kanseri nötralize etmede önemli rolleri olsa da, araştırma in vitro testlerle sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle, probiyotiklerin anti-kanser potansiyeli, in vivo modellerde kanıtlanmış olmalı, hayvan ve klinik denemelere doğru ilerlemelidir.

6. Probiyotiklerin antialerjikaktivitesi

Astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gibi alerjik hastalıklar, en yaygın bağışıklık bozukluklarından bazılarıdır ve son yıllarda bağışıklık sistemi bozukluklarının neden olduğu alerjik hastalıkların görülme sıklığında bir artış gözlenmiştir.

Alerjik hastalıkların etiyolojisine katkıda bulunan temel moleküler mekanizmanın ve yeni tedavi yaklaşımlarının anlaşılması, bu hastalıkların takibi ve önlenmesi için hayati öneme sahiptir. Alerjiye duyarlı kişilerde görülen Th2 hücreleri, ev tozu akarları ve çim poleni gibi alerjenler adı verilen yaygın çevresel antijenlere tepki gösterir (34).

Son zamanlarda, probiyotiklerin alerjik hastalıkların korunmasında ve yönetimindeki yararlı rolü, anlaşılmaya başlanmıştır.

Rho ve diğ. tarafından yapılan bir çalışmada kimchi'den izole edilen *Enterococcus faecium* FC-K'nin immünomodülatör potansiyeli, in vitro ve in vivo olarak araştırılmış, Th2 aracılı patolojik yanıtı modüle edebilen faydalı bir probiyotik suş olabileceği kanıtlamıştır (34).

Lactobacillus plantarum L67 gibi bazı probiyotiklerin ürettiği glikoproteinlerin olgunlaşmamış dendritik hücrelerinkontrol edilmesi ,T-hücrefonksiyonunun düzenlenmesigibi anti- enflamatuar ve antialerjik etkiye

sahip olduğu tespit edilmiştir (35). Ayrıca bazı laktobasillerin bağışıklık sistemini düzenleyerek tip I alerjik hastalıkları inhibe ettiği gösterilmiştir. Probiyotiklerin anti-alerjik aktivitesini ve etki tarzlarını değerlendirmede daha ileri çalışmalar yardımcıolabilir.

7. Probiyotiklerin beyin ve CNS'yeetkisi

Beyin fonksiyonlarının sağlıklı bir şekilde çalışabilmesinde mikrobiyotanın önemli olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır. 'Mikrobiota-bağrsak-beyin ekseni', iki yönlü bir iletişimdir ve gastrointestinal sistem ile merkezi sinir sistemi arasında dengeli çalışması mikrobiyotaya bağlıdır. Bağırsak mikrobiyotasını, özellikle otonom sinir sistemi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen yoluyla etkiler (36).

Mikrobiyotanın beyin fonksiyonu üzerindeki etkisi çeşitli çalışmalarda incelenmiş, antibiyotik kullanımı, fekal mikrobiyal transplantasyon ve mikroorganizma içermeyen hayvan modellerinini de içeren çeşitli deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Merkezi sinir sistemi bağırsak mikrobiyotasını, özellikle otonom sinir sistemi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen yoluyla etkilediği değerlendirilmiş, bu yaklaşımların tümünde, mikrobiyotanın beyin kimyasını ve dolayısıyla davranışı etkileyebileceği görüşünü destekleyen kanıtlar sunmaktadır (37).

Bazı çalışmalar, özellikle erken yaşlarda stresli bir olayın mikrobiyota profilini bozabileceğini, zenginliğini ve çeşitliliğini sınırlayabildiğini ve bakteriyel türleri etkileyebileceğini göstermiştir (38,39). Ayrıca mikroorganizma içermeyen (GF) fareler üzerinde yapılan klinik öncesi çalışmalar, nöral büyüme faktörlerindeki anormalliklerin ve davranış değişikliklerinin yaşamın erken dönemimde güvenilir bakteri kolonizasyonu ile düzelebileceği gösterilmiştir (40).

Davari ve diğ., diyabetik ratlara *L. acidophilis. B. lactis ve L. fermentum* karışımını uyguladıklarında hafızada güçlenme ve öğrenmelerinde gelişme gözlemlemişlerdir (41).

Hsaio ve diğ., fare modelinde bazı bağırsak mikroorganizmalarının otizm spektrum bozukluklarına (ASD) neden olduğunu, otizm semptomlarının mikroorganizmaların ve metabolitlerinin kompozisyonsal ve yapısal değişimleriyle tetiklendiğini ancak semptomların *Bacteroides fragilis* probiyotik bakterisi tarafından hafifletildiğini göstermiştir. Bu nedenle probiyotikler, nörogelişimsel bozukluklar için terapötik stratejiler sağlayabilir(42).

Probiyotiklerin nörolojik hastalıkların önlenmesinde veya tedavisinde potansiyel faydası ilgi çeken bir konudur. Bununla birlikte, formülasyonun, dozajın ve zamanlamanın her bir nörolojik hastalık için en uygun biçimde uygulanabileceğini anlamak için daha fazla araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, gelecekte yapılacak denemeler nörolojik hastalıkları bulunan hastalarda probiyotiklerin tolerans ve güvenliğini de göz önünde bulundurmalıdır.

SONUÇ

Canlı gastrointestinal sistem mikrobiyotası, birçok mikrobiyal canlı tarafından oluşturulan ve korunan karmaşık bir ekosistemdir. Bu sistemdeki dağılımda gastrointestinal mikrobiyotanın kompozisyonundaki değişiklikler, enfeksiyona duyarlılık dahil olmak üzere bağırsak fizyolojisini ve bağışıklığını değiştirebilir.

Probiyotikler, çeşitli gastrointestinal hastalıklarda önleyici veya terapötik uygulamalar için önemli bir potansiyele sahiptir. Ancak tek bir bakteri suşu için kanıtlanan fayda tüm probiyotik bakteriler için geçerli değildir. Ayrıca, probiyotik dengenin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamıştır.

GELECEĞEDAİR

Bu derlemede, probiyotiklerin klinikte tedaviye yönelik olarak etki mekanizmalarına genel bir bakış sağlanmıştır. Günümüze kadar probiyotiklerin moleküler mekanizmalarının anlamaya yönelik yöntemlerin geliştirilmesine büyük çaba harcanmıştır. In vitro çalışmalar spesifik probiyotiklerin etki şekilleri ve mekanizmaları hakkında mevcut bilgimize katkı sağlamakla birlikte, dikkate alınması gereken bazı sınırlamalar vardır. Örneğin, elde edilen sonuçların dikkatli bir şekilde yorumlanması, kültür koşullarının belirli moleküler özelliklerin ifadesini etkileyebileceği belirtilmelidir.

Probiyotik etkinin moleküler olarak aydınlatılması, belirli hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavisi için en uygun olanların seçilmesine yardımcı olacaktır. Hayvan fizyolojisi, insanlardan önemli ölçüde farklı olduğu için hayvan denemelerinden elde edilen sonuçlar doğrudan insana aktarılamaz.

Probiyotik etki mekanizmaları hakkında fikir edinmek, yalnızca probiyotik kullanım güvenilirliğini arttırmak için değil, aynı zamanda gastrointestinal ve otoimmün hastalıkların tedavisi veya önlenmesi için yeni stratejilerin geliştirilmesini de teşvik etmek için yardımcıolabilir.

KAYNAKLAR

1. Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M., & Owen, L. J. (2015). Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial ecology in health and*

2. Shin, N. R., Whon, T. W., & Bae, J. W. (2015).

3. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in biotechnology*, *33*(9), 496-503.

4. Sanders, M. E., & Huis, J. (1999). Bringing a probiotic- containing functional food to the market: microbiological, product, regulatory and labeling issues. In *Lactic Acid Bacteria: Genetics, Metabolism and Applications* (pp. 293-315). Springer,Dordrecht.

5. FAO/WHO: Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Report of the Joint Food and

6. Agriculture Organization (FAO) of the United Nations/World Health Organization (WHO) Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. 2001, http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf

7. Saarela, M., Mogensen, G., Fonden, R., Mättö, J., & Mattila-Sandholm, T. (2000). Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *Journal of biotechnology*, *84*(3),197-215.

8. Song, D., Ibrahim, S., & Hayek, S. (2012). Recent application of probiotics in food and agricultural science. *Probiotics*, *10*,1-34.

9. Anal, A. K., & Singh, H. (2007). Recent advances in microencapsulation of probiotics for industrial applications and targeted delivery. *Trends in food science & technology*, *18*(5),240-251.

10. Kerry, R. G., Patra, J. K., Gouda, S., Park, Y., Shin, H. S., & Das, G. (2018). Benefaction of probiotics for human health: A review. *Journal of food and drug analysis*, *26*(3),927-939.

11. Young, W., Jester, T., Stoll, M. L., & Izcue, A. (2018). Microbiota and the Immune System in Intestinal Inflammation. *The Microbiome in Rheumatic Diseases and Infection*,251.

12. Vivarelli, S., Salemi, R., Candido, S., Falzone, L., Santagati, M., Stefani, S., ... & Libra, M. (2019). Gut microbiota and cancer: From pathogenesis to therapy. *Cancers*, *11*(1),38.

13. Bermudez-Brito, M., Plaza-Díaz, J., Muñoz-Quezada, S., Gómez-Llorente, C., & Gil, A. (2012). Probiotic mechanisms of action. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *61*(2),160-174.

14. De Keersmaecker SC, Verhoeven TL, Desair J, Marchal K, Vanderleyden J, Nagy I: Strong antimicrobial activity of Lactobacillus rhamnosus GG against

Salmonella typhimurium is due to accumulation of lactic acid. FEMS Microbiol Lett 2006; 259:89–96.

15. Ouwehand AC: Antimicrobial components from lactic acid bacteria; in Salminen S, von Wright A (eds): Lactic Acid Bacteria: Microbiology and Functional Aspects. New York, Dekker, 1998, pp139–159.

16. Umbrello, G., & Esposito, S. (2016). Microbiota and neurologic diseases: potential effects of probiotics. *Journal of Translational Medicine*, *14*(1), 298.

17. Talarico TL, Dobrogosz WJ: Chemical characterization of an antimicrobial substance produced by *Lactobacillus reuteri*. Antimicrob Agents Chemother. 1989, 33 (5): 674-679.

18. Cleusix V, Lacroix C, Vollenweider S, Le Blay G: Glycerol induces reuterin production and decreases *Escherichia coli* population in an in vitro model of colonic fermentation with immobilized human feces. FEMS microbiology ecology. 2008, 63 (1):56-64.

19. Tejero-Sariñena, S., Barlow, J., Costabile, A., Gibson, G. R., & Rowland, I. (2013). Antipathogenic activity of probiotics against Salmonella Typhimurium and Clostridium difficile in anaerobic batch culture systems: is it due to synergies in probiotic mixtures or the specificity of single strains?. *Anaerobe*, *24*,60-65.

20. Waigankar, S. S., & Patel, V. (2011). Role of probiotics in urogenital healthcare. *Journal of mid-life health*, *2*(1), 5.

21. Reid, G., Burton, J., & Devillard, E. (2004). Contemporary Issues in Ob/Gyn & Women's Health: The Rationale for Probiotics in Female Urogenital Healthcare. *Medscape General Medicine*, *6*(1),49.

22. Reid, G., Millsap, K., & Bruce, A. (1994). Implantation of Lactobacillus casei var rhamnosus into vagina. *The Lancet*, *344*(8931),1229.

23. EASO. Obesity facts and figures;2016Available from:http://easo.org/education-portal/obesity-facts-figures/

24. Evivie, S. E., Huo, G. C., Igene, J. O., & Bian, X. (2017). Some current applications, limitations and future perspectives of lactic acid bacteria as probiotics. *Food & Nutrition Research*, *61*(1),1318034.

25. Iqbal, M. Z., Qadir, M. I., Hussain, T., Janbaz, K. H., Khan, Y. H., & Ahmad, B. (2014). Probiotics and their beneficial effects against various diseases. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*,*27*(2).

26. Lee, BH, Lo, YH ve Pan, TM (2013). Lactobacillus fermente edilmiş soya sütü ürünlerinin obezite karşıtı etkinliği. *Fonksiyonel Gıdalar Dergisi* , *5* (2),905-913.

27. Hong, S. M., Chung, E. C., & Kim, C. H. (2015). Anti- obesity effect of fermented whey beverage using lactic acid bacteria in diet-induced obese rats. *Korean journal for food science of animal resources*, *35*(5),653.

28. Karimi, G., Sabran, M. R., Jamaluddin, R., Parvaneh, K., Mohtarrudin, N., Ahmad, Z., ... & Khodavandi, A. (2015). The anti-obesity effects of Lactobacillus casei strain Shirota versus Orlistat on high fat diet-induced obese rats. *Food & nutrition research*, *59*(1),29273.

29. Cammarota, G., Ianiro, G., Cianci, R., Bibbò, S., Gasbarrini, A., & Curro, D. (2015). The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacology & therapeutics*, *149*,191-212.

30. Sartor, R. B. (2006). Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *3*(7),390.

31 Yan, F., & Polk, D. B. (2002). Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *Journal of biological chemistry*, *277*(52), 50959-50965.

32 Gómez-Llorente, C., Munoz, S., & Gil, A. (2010). Role of Toll-like receptors in the development of immunotolerance mediated by probiotics. *Proceedings of the Nutrition Society*, *69*(3),381-389.

33. Ma, E. L., Choi, Y. J., Choi, J., Pothoulakis, C., Rhee, S. H., & Im, E. (2010). The anticancer effect of probiotic Bacillus polyfermenticus on human colon cancer cells is mediated through ErbB2 and ErbB3 inhibition. *International journal of cancer*, *127*(4), 780- 790.

34. Kuo, C. H., Wang, S. S., Lu, C. Y., Hu, H. M., Kuo, F. C., Weng, B. C., ... & Chen, L. W. (2013). Long-term use of probiotic-containing yogurts is a safe way to prevent Helicobacter pylori: based on a Mongolian gerbil's model. *Biochemistry research international*, *2013*.

35. Verhoeven, V., Renard, N., Makar, A., Van Royen, P., Bogers, J. P., Lardon, F., ... & Baay, M. (2013). Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus-related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. *European Journal of Cancer Prevention*, *22*(1),46-51.

36. Rho, M. K., Kim, Y. E., Rho, H. I., Kim, T. R., Kim, Y. B., Sung, W. K., ... & Kang, H. (2017). Enterococcus faecium FC-K derived from kimchi is a probiotic strain that shows anti-allergic activity. *J Microbiol Biotechnol*, *27*(6),1071-1077.

37. Song, S., Lee, S. J., Park, D. J., Oh, S., & Lim, K. T. (2016). The anti-allergic activity of Lactobacillus plantarum L67 and its application to yogurt. *Journal of dairy science*, *99*(12),9372-9382.

38. Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of clinical investigation*, *125*(3),926-938.

39. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? Neurogastroenterol Motil.2013;25:713–9.

40. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EM, Cryan JF, Dinan TG. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. Biol Psychiatry.2009;65:263–7.

41. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. Brain Behav Immun.2011;25:397–407.

42. Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., ... & Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(7),3047-3052.

43. Davari S, Talaei SA, Alaei H, Salami M. (2013). Probiotics treatment improves diabetes-induced impairment of synaptic activity and cognitive function: behavioral and electrophysiological proofs for microbiome–gut–brain axis. *Neuroscience*, *240*, 287- 296.

44. Hsiao, E. Y., McBride, S. W., & Hsien, S. (2013). Sharon g, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH, Mazmanian SK. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, *155*,1451-1463.

PROBİYOTİKLERİN VE BAZI FERMENTE ÜRÜNLERİN GLİSEMİK KONTROLE ETKİLERİ

Reyhan İRKİN[1], Zehra BATU[2]

BÖLÜM 22

1 İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Konak, İzmir
2 İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Konak, İzmir

PROBİYOTİKLERİN VE BAZI FERMENTE ÜRÜNLERİN GLİSEMİK KONTROLE ETKİLERİ

Reyhan İRKİN[1], Zehra BATU[2]

GİRİŞ

Metabolik sendrom (MetS) kardiyovasküler risk faktörleri arasında yer almakta, atherosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet ile bağlantılı bulunmaktadır. Metabolik sendrom bileşenleri abdominal obezite, bozuk glukoz metabolizması, dislipidemi, hipertansiyon ve bireysel endotel hücre bozukluğu olarak sıralanabilmektedir (Rezazadeh ve ark., 2019, ss.162-168, Li ve ark. 2016, ss. 26-34). Metabolik rahatsızlıklar içerisinde Amerika Birleşik Devletlerin'de Tip 2 diyabet ve obezite en yüksek oranda görülen hastalıklar içinde yer almaktadır. Sadece A. B. D.'de yaklaşık 90 milyon prediyabetli hastanın ve 100 milyonun üzerinde obeziteli hastanın olduğu bilinmektedir (Barengolts ve ark. 2019, ss. 1-2). Metabolik sendrom abdominal obezite ile birlikte artan açlık plazma glukozu ve trigliseridler ile ilişkilendirilmektedir (Brahe ve ark., 2016, ss. 90-101). Obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet glukoz metabolizmasındaki bozulmalar sonucu ortaya çıkan rahatsızlıklardır. Tüm dünyada 382 milyon kişinin diyabet hastası olduğu belirtilmektedir (Sekhar ve Unnikrishnan, 2015, s. 248). Kandaki glukoz miktarı diyabeti önlemek amacıyla diyet ve yaşam tarzını değiştirerek kontrol edilebilmektedir (Barazzoni ve ark., 2017, ss. 355-363, Ruan ve ark., 2015).

Karbonhidratlar sağlıklı bir diyetin temelinde yer alan bileşiklerdir. Karbonhidratların bileşiminde çoğunlukla glukoz yer almaktadır, bununla birlikte glukoz düzeyinin kanda hızla değişimi beraberinde pek çok sağlık problemini ortaya çıkarmaktadır. Glukoz metabolizmasının bozulmasının sonuçlarından biri olarak son yıllarda ortaya çıkan bir risk faktörü "insülin direncinin" bir sonucu olan alkole bağlı olmayan hepatik steatozis'in meydana gelmesinde serbest yağ asitlerinin karaciğerdeki artan miktarları, trigliseridli lipoproteinlerin salgılanmasında azalmanın meydana gelmesi neden olmaktadır. Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasının kolon mikroorganizmalarla ilgisi hakkında bazı mekanizmalar açıklanmıştır: 1) Kolon mikroorganizmaları tarafından etanol üretilmesi 2) diyette kolin metabolizmasının artması (çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin sentezi ve karaciğerden yağ atılması için gerekmektedir) 3) lipopolisakkaritlerin serbest kalması 4) safra asit metabolizmasının regülasyonu 5) obezitenin

1 İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Konak, İzmir

2 İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Konak, İzmir

artması ve yağ depolanmasının artması olarak açıklanmaktadır (Behrouz ve ark., 2017, ss.150-157).

Glisemik kontrolde diyet ile birlikte tüketilen besinlerin glisemik indeksleri de önemli bir rol oynamaktadır. Besinlerin glisemik indeksleri yemek sonrası glisemiyi yükseltme durumuna göre belirlenmektedir. Besinlerdeki karbonhidratlar yavaş sindiriliyor ve absorblanıyorsa plazma glukoz seviyesi kontrol altına alınabilir ve bu tür besinler düşük glisemik indeksli besinler olarak gruplandırılmaktadır (Scazzina ve ark. 2016, ss.419-429; Augustin ve ark., 2015, ss. 1-21). Glisemik kontrol pek çok hastalık için önleyici faktörler arasında gösterilmektedir. Obezite ve diyabet dışında pek çok kez kanser türü ile de ilişkilendirilmiştir. Glisemik indeksi yüksek besin tüketimi ve kanser türleri ile ilgili İtalya'da 47,749 kişi arasında yapılan geniş çaplı bir araştırmada glisemik indeksi yüksek besin tüketiminin kolon ve pankreas kanseri riskini arttırdığı tespit edilmiştir (Sieri ve ark., 2017, ss.1-10).

Farklı ülkelerde yapılmış çalışmalarda yöresel yiyeceklerin glisemik indekslerinin belirlenmesine yönelik araştırmalar artmış durumdadır. Etopya yöresel yiyeceklerinin glisemik indekslerinin tespit edildiği bir araştırmada en düşük glisemik indekse çözünebilir lif içeriği ve nişastanın yapısına bağlı olarak baklagillerin (nohut, bezelye ve mercimekli ürünlerin) sahip olduğu (GI :17-43), beyaz ekmek türevlerinin ise en yüksek glisemik indekse (GI :73) sahip olduğu belirlenerek diyabetin engellenmesinde yöresel yiyeceklerin tüketilmesinin faydaları açıklanmıştır (Assefa ve ark., 2017, ss.1-10). Benzer şekilde yapılan bir çalışmada Dhaheri ve ark. (2017) bir yemeğin hazırlanmasında aynı hammaddeler kullanılsa dahi pişirme işlemi ve katkı maddelerine göre glisemik indeks miktarının değişebileceği üzerinde durmuş ve Birleşik Arap Emirlikleri'nin yöresel yemeklerine ait glisemik indeks değerleri ortaya konulmuştur. Bu çalışmanın toplum sağlığını tehdit eden diyabet, obezite vb. pek çok hastalığın önlenmesinde bir kaynak oluşturacağı düşünülmüştür.

Bu çalışmada glisemik kontrol amacıyla son yıllarda fermente gıdalar ve probiyotikler ile ilgili yapılmış güncel araştırmalar, klinik bulgular değerlendirilmeye çalışılmıştır.

1. Fermente Gıdalar ve Glisemik İndeks

Fermente gıdalar ve içecekler yüzyıllardır bilinen vazgeçilmez besinler arasında ve sağlık yönünden potansiyel faydaları olan ürünlerdir. Hipertansiyon, diyabet, obezite, kolesterol, diyare vb. rahatsızlıklara faydalarının olduğu ve bu faydalarının başlıca nedenlerinin içerdikleri biyoaktif bileşiklere bağlı olduğu ifade edilmektedir. Biyoaktif bileşikler fermantasyon

sırasında faydalı laktik asit bakterileri tarafından üretilmektedir. Örneğin; yüzyıllardır bilinen ve tüketilen fermente bir ürün olan "sirkenin" diyabetli kişiler üzerinde olumlu etkileri olduğu, ince bağırsaklarda disakkaridlerin aktivitesini engelleyerek kaslardan glukoz alımını geliştirebildiği belirtilmektedir. Sirkenin yemek sonrası insülin direnci olan bireylerde insülin hassasiyetini geliştirdiği ve iskelet kaslarında glukoz-6-fosfat düzeyini arttırdığı da belirlenmiştir (Şanlıer ve ark., 2019, ss. 506-527).

Besinlerin glisemik indekslerinin sağlıklı bir diyet oluşturulmasında önemli olduğu ayrıca fermantasyon ve işlenme yöntemleri ile değişime uğratılabildiği ifade edilmektedir. Genel olarak glisemik indeks gıdanın yapısına, partikül büyüklüğüne içerdiği nişastanın tipi ve nişastanın jelatizasyonuna, gıdanın içinde nişastanın diğer moleküllerle oluşturduğu fiziksel yapıya ve diğer katkı maddelerine bağlı olarak değişebilmektedir. Örneğin; yapılan bir çalışmada kinoa unu içeren makarnanın düşük hidroliz indeksi ve glisemik indeksi olduğu belirlenmiştir. Yüksek oranda diyet lifi kullanılması veya ileride yapılacak olan çalışmalarda fermente un kullanılmasının besin değerini de değiştireceği vurgulanmıştır (Lorusso ve ark., 2017, ss. 215-221).

Flores-Silva ve ark. (2017)'nın çalışmasında glukozun kanda kontrollü bir şekilde bırakıldığı fonksiyonel krakerler üretilerek fare metabolizmasındaki fermantasyon ve glisemik yanıtları araştırılmıştır. Krakerler muz, mısır ve bezelye unları kullanılarak üç farklı tipte üretilmiştir. Araştırmanın sonucunda glütensiz krakerlerin kolonik fermantasyon modeli sağlayarak sağlık yönünden önemli faydalar sağladığı gözlenmiştir.

Glisemik indeksin fermantasyon işlemi ile değiştirilmeye çalışılmasına örnek diğer bir araştırmada biyolojik değeri çok yüksek olan yöresel "tigernut" ("yer bademi, kaplan fındığı") olarak bilinen fonksiyonel yiyeceğin kolon kanseri, kalp-damar hastalıkları ve sindirim sistemi hastalıklarına karşı yöresel olarak yaygın tüketilebildiği, fakat yüksek glisemik indekse sahip olmasından ötürü "tigernuttan" elde edilen unun fermantasyonu ve glisemik indeksinin düşürülmesiyle ilgili çalışma yapılmak istendiği açıklanmaktadır. Çalışmanın sonucunda glisemik indeks değerlerinde önemli bir değişimin elde edilemediği "tigernut un" örneklerinin glisemik indeksleri (GI) fermantasyon sonrası (24 ve 48 saat) sırasıyla 83.3 ve 95.9 arasında değişmekte ve pirincinkine yakın (GI: 80) yüksek glisemik indeksli bir besin olarak diyabet hastalarının tüketmesinin sakıncalı olabileceği belirtilmiştir (Ijarotomi ve ark., 2018, ss. 1-14).

Glisemik indeksi düşük fermente ürünlerin başında "fermente süt ürünleri" yer almaktadır. Glisemik indeksi düşük fermente süt ürünleri ile ilgili yapılmış bir araştırmada meyveli ve sade yoğurtların glisemik indeksleri

değerlendirilmiş ve tip 2 diyabet hastaları için en uygun yiyeceklerden biri olduğu gözlenmiştir. Sade ve aromalandırılmış yoğurt örneklerinde ortalama glisemik indeks (GI) 27±11 iken, tatlandırılmış yoğurtlarda ortalama 41±11 olarak bulunmuştur (Wolever, 2017, ss.1462-1467).

Fermente ürünlerin prediyabetik kişiler üzerinde etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Asya'da fermente bir içecek olan Kimchi'nin taze ve fermente halinin tüketilmesi sonucu elde edilen analiz sonuçlarında insülin direncinin azaldığı ve insülin hassasiyetinin arttığı gözlenmiştir. Glukoz toleransı fermente üründe % 33 gelişme gösterirken, taze olanların tüketilmesiyle % 9.5 gelişme elde edildiği belirtilmiştir (Chilton ve ark., 2015, 390-404).

Yoğurtlarla ilgili yapılmış bir diğer çalışmada sade yoğurtlara kakule, zerdeçal ve karanfil ilave edilerek özellikleri belirlenmiştir. Baharat ilaveli yoğurtların glisemik yüklerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Zerdeçal'de bulunan kurkumin bileşiğinin α-glukozoksidaz aktivitesini engelleyici etkisi olduğu bilinmektedir. Çalışmada kakule'nin α-amilaz ve α-glukozoksidaz aktivitesini önleyici etkilerinin olduğu ve kan akışındaki glukoz absorpsiyonunu stabilize ederek düzenleyebileceği ifade edilmiştir (Akande ve Adekoge, 2018, ss. 13287-13303).

2. Probiyotikler ve Glisemik Kontrol Parametreleriyle İlgili Çalışmalar

Probiyotikler içinde bulundukları canlıya sağlık yönünden önemli faydalar sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Genellikle laktik asit bakterilerinden oluşurlar (Rungsri ve ark., 2017, ss.7780; Islam 2016, ss.1-6). Probiyotiklerin genel olarak faydaları; bağışıklık sistemini güçlendirme, kan basıncını düşürme, kan glukozunu ve insülin direncini azaltma şeklindedir. Probiyotikler bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek kan glukozunu azaltmada fayda sağlamaktadır (Ruan ve ark., 2015). Sağlık yönünden olumlu etkileri nedeniyle en çok kullanılan probiyotik bakteri türleri *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'dur. Probiyotiklerin metabolizmadaki en önemli rolleri glisemik kontrolün geliştirilmesi, diyabet ilişkili vücut ağırlığının kontrolü, hayvan ve insan modellerinde enflamatuvar ve kan basıncı etkileridir (Razmpoosh ve ark., 2019, ss. 175-182). Samah ve ark. (2016)'nın araştırmalarında probiyotiklerin hipoglisemi ile ilişkili etkilerinin orta düzeyde olduğu açlık kan glukozunu azaltmaya yönelik önemli düzeyde etkilerinin olduğu ifade edilmiştir. Son yıllarda üzerinde çalışmalar yapılan probiyotik bir maya olan *Saccharomyces boulardii*'nin de obezite ve tip 2 diyabet tedavilerinde kullanılabileceği ile ilgili çalışmalar olduğu belirtilmiştir (Cani ve Hul, 2015, ss. 21-27). Probiyotik bakterilerin hipoglisemik etkilerinin mekanizmaları şu şekilde açıklanabilmektedir: Probiyotikler kolon bakterilerini insülin- tropik polipeptidler ve GLP-1 (peptid-1 tipi glukagon) üreterek etkileyebilmekte-

dirler. Böylece kaslardan glukoz alımı artmakta ve karaciğerin kandaki glukozu absorplaması sağlanabilmektedir (Khalili ve ark., 2019, ss. 68-77).

Tüm dünyada prediyabetli kişilerin % 25'i geçtiği ve tip 2 diyabete bağlı komplikasyonların hızla geliştiği belirtilmektedir. İnsülinin salınımına bağlı olarak prediyabet ve tip 2 diyabetli kişilerde iskelet ve kas sistemi, adipoz dokular ve karaciğer olumsuz etkilenir hale gelmektedir. Prebiyotikler sindirelemeyen polisakkarit veya liflerden oluşmakta mikrobiyotanın değişiminde olumlu yararlar sağlamaktadırlar. Prebiyotik ve probiyotiklerin bir arada kombinasyonuna sinbiyotik denilmektedir. Sinbiyotikler iştah, gıda tüketimi ve buna bağlı olarak vücut ağırlığını olumlu yönde etkilemektedirler. Bağırsak bakterileri enerji ve glukoz metabolizmasını kısa zincirli yağ asitleri üreterek etkilemektedirler. İnülin gibi prebiyotikler kolondaki probiyotik bakteri gruplarının sayısını ve metabolik aktivitilerini arttırmaktadırlar (Kassaian ve ark. 2018, ss.1019-1028).

Yağlanmış karaciğer rahatsızlığı tüm Dünya'da artmış bir problem haline gelmiştir. Bu hastalık karaciğerde trigliseridlerin birikmesine alkole bağlı olmayan şekilde ortaya çıkmaktadır. Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasının ileri seviyelerinde steatohepatit, fibroz, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir. Obezite ve tip 2 diyabetin artması sonucu tüm dünyada alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasının %10-24 arasında olduğu gözlenmiştir. Bu hastaların yaşam şekillerinin değiştirilmesi, vücut ağırlıklarının azaltılması ve fiziksel aktivitelerinin arttırılması ile gelişmeler kaydedilebilmiştir. İnce bağırsakların karaciğer sağlığı üzerindeki etkileri oldukça fazladır. Probiyotikler bağırsaklarda mikrobiyotanın dengesini sağlamakta ve karaciğerin zarar görmesine engel olabilmektedirler (Sepideh ve ark., 2016, ss. 500-505). Figür 1'de kolon ve metabolik rahatsızlıklar arasındaki ilişki verilmiştir.

Figür 1. *Kolon dysbiosis'inin metabolik komplikasyonlarla ilişkisi (Vallinaou ve ark., 2019, ss. 319)*

Glisemik indeks kontrolü ve probiyotik ürün tüketimi ile ilişkili yapılmış *in vivo* çalışma sayısı kısıtlıdır. Aşağıda probiyotikler ve glukoz metabolizması ile ilgili etkileri hakkında son yıllarda yapılmış bazı çalışmalardan kısa özetler sunulmuştur.

Ruan ve ark. (2015)'nın yaptıkları deneysel bir çalışmada gruplarda yoğurt tüketiminin diyabet tip 2 riskini % 18 oranında düşürebildiğini gözlemişlerdir.

Razmpoosh ve ark. (2019)'nın çalışmasında 6 hafta boyunca probiyotik takviyesinin (canlı *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Streptococcus*) açlık plazma insülin seviyesini kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalttığını ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyesini arttırdığını gözlemlemişlerdir.

Lactobacilus acidophilus ve *Bifidobacterium bifidum* içeren probiyotik yoğurtların kontrol gruplarıyla kıyaslandığı 60 kişilik Tip 2 diyabetli deneysel grupta kan şekeri seviyesinin önemli ölçüde azaldığı fakat homeostatik model uygulaması- insülin direncinin önemli düzeyde azalmadığı gözlenmiştir. Ayrıca probiyotik yoğurtların serum glukoz seviyelerinde azalmalara neden olduğu da belirlenmiştir (Sepideh ve ark., 2016, ss. 500-505).

Cai ve ark. (2017) çalışmasında diyabet Tip 2'li hastaların yüksek lifli düşük glisemik indeksli diyet ile beslenmelerinin intestinal flora ve kan glukozuna etkileri araştırılmıştır. Diyabetli kişilerin bağırsak florasında *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*' ların azaldığı ve istenmeyen Enterokokların arttığı bilinmektedir. Tip 2 diyabetlilerde bağırsak mikroflorasının düzenlenmesi ile kan glukozunun azaltılmasında önemli etkilerin olabileceği düşünülmektedir. Lifli diyetlerin anaerobik glikolizis yapan *Bifidobacterium* ve kısa zincirli yağ asitlerini sentezleyen bakterilerin sayısını arttırarak bağırsak hücrelerinin beslenmesini sağlayabileceği de belirtilmiştir.

Probiyotik ürünlerden biri olan fermente süt içeceği kefirin diyabetli hayvan modellerinde lipid profilini geliştirdiği insülin direncine karşı fayda sağladığı, kilo kazanımını azalttığı tespit edilmiştir. Pro-enflamatuvar sitokin ekpresyonunu (IL-1β, TNFα, IL-6) azalttığı, anti-enflamatuvar sitokin ekpresyonunu (IL-10) arttırdığı ifade edilmiştir. Ayrıca kefir streptozotosin ile indüklenmiş diyabetli fare modellerinde oksidatif stresin azalmasına yol açmıştır (Barengolts ve ark., 2019, ss. 671-689).

Barengolts ve ark.,(2019) çalışmasında probiyotik ve geleneksel yoğurt tüketiminin tip 2 diyabet ve obez kişilerde glukoz kontrolunu araştırmışlardır. Glisemik indeks göstergeleri incelenmiştir. Oniki haftanın

sonunda Hemoglobin-A1C seviyelerinin probiyotik ürün tüketenlerde daha iyi olduğu gözlenmiştir. Daha ileri çalışmalarda bağırsak mikrobiyomunun önce ve sonrasına ait araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.

Tip 2 diyabet ile ilgili uygulamalarda kullanılan potansiyel bakterilerden biri *Akkermansia muciniphila*'dır. Canlı *Akkermansia muciniphila* yüksek yağlı diyet uygulanan diyabetik farelerde glukoz intoleransını hafifletmiştir. *A. muciniphila*'nın tip 2 diyabetli kişiler için probiyotik bir bakteri olarak kullanılıp kullanılamayacağı ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bakterinin oksijene çok duyarlı oluşu ve mukus bazlı besiyerine ihtiyacının olması dezavantajlı yönleridir (Vallianou ve ark. 2019, ss. 317-332).

Tip 2 diyabetli kişilerin yer aldığı bir araştırmada ısıya dirençli bir probiyotik olan *Lactobacillus sporogenes* ve inülin ile sinbiyotik ekmek üretilmiştir. Araştırma sonucunda sinbiyotik ürünlerin lipid metabolizması ve glukoz homeostaz yönünden faydalarının olduğu belirtilmiştir (Vallianou ve ark. 2019, ss. 317-332).

Glisemik parametreler ve probiyotik kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada 89 alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması olan hasta seçilmiş ve üç test grubuna ayrılmıştır. Bir gruba bir probiyotik kapsülü +16 g/gün maltodekstrin (probiyotik grup), 16 g/gün oligofruktoz tozu +plasebo kapsülü (prebiyotik grup) ve bir plasebo kapsülü +16 g/gün maltodekstrin içeren kapsül alanlar (kontrol grup) olarak ayrılmışlardır. Çalışmanın sonucunda serum leptin düzeyleri, insülin, insülin direnci probiyotik ve prebiyotik grupları için kontrol gruba göre önemli düzeyde azalmıştır. Serum adinopektin düzeylerinde önemli farklılıklara rastlanmamıştır. Açlık kan şekeri gruplar için değişmemiş fakat prebiyotikli gruplarda daha düşük bulunmuştur. Kantitatif insülin hassasiyeti indeksi (QUICKI) probiyotik ve prebiyotikli gruplarda kontrol grubuna göre önemli ölçüde artmıştır. Araştırmaya göre probiyotik ve prebiyotik takviyesinin glisemik parametreleri ve leptin düzeyleri için çarpıcı sonuçlara sahip olduğu oligofruktoz içeren lifli diyetin insülinemi ve adipokinlerin kontrolü açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır (Behrouz ve ark., 2017, ss.150-157).

Shabani ve ark. (2018)'nın yaptıkları bir çalışmada polikistik over sendromlu 60 kadın üzerinde çalışılmıştır. İki gruptan birine günde $8x10^9$ kob/gün probiyotik + 200 µg/gün selenyum takviyesi yapılmış diğer gruba ise plasebo kapsülleri 12 hafta boyunca verilmiştir. Plasebo grubuna göre selenyum ve probiyotik takviyesi alan gruptaki kadınların vücut ağırlığı, serum insülin düzeyleri, insülin dirençleri ve hassasiyetlerinde, serum kolesterol düzeylerinde olumlu yönde önemli düzeyde farklılıklar gözlenmiştir.

Karbaschian ve ark. (2018)'in çalışmasında morbid obez kişilere gastrik bypass uygulamasından önceki 4 hafta ve uygulamadan sonra 12 hafta boyunca Familact® isimli ticari probiyotik verilmiştir. Kontrol grubuna ise plasebo uygulaması yapılarak analizler değerlendirilmiştir. Glisemik indeks değerleri ve lipid profillerinde kontrol gruba göre farklılıklar olmasına rağmen istatistiki olarak önemli düzeyde olmadığı kaydedilmiştir.

Ostadrahim ve ark. (2015)'nın çalışmasında 60 adet tip 2 diyabet hastası (35-65 yaş) iki gruba ayrılarak bir gruba probiyotik fermente içecek kefir (600 ml/gün) (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacteria* içeren) diğer gruba ise geleneksel fermente süt (dough) 8 hafta boyunca verilerek (600 ml/gün) verilerek kan ölçümleri alınmıştır. Açlık kan glukozunun, HbA1C değerlerinin probiyotik kefir tüketen grupta önemli düzeyde azaldığı, kan lipidleri açısından önemli bir farklılık oluşmadığı gözlenmiştir. Sonuçlar açısından kefir gibi probiyotik fermente ürünlerin diyabet hastalarının tüketimi açısından önemli ürünler olduğu belirtilmiştir. Fermente süt ürünleri tüketiminin glisemi ve insülinemi ile ters orantılı olduğu, kilo kontrolü açısından da önemli olduğu farklı çalışmalar da belirtilmiştir (Martinez-Gonzalez ve ark., 2014, ss. 1189- 1196, Santiago ve ark., 2016, ss. 468-475).

Khalili ve ark. (2019)'nın çalışmasında tip 2 diyabetli gruba yaklaşık 10^8 kob/g *L. casei* içeren kapsül uygulaması 8 hafta süresince uygulanmış, plasebo uygulanan gruba ise maltodekstrin içeren kapsüller verilmiştir. Açlık kan glukozu, insülin düzeyi ve insülin direncinin plasebo grubuna göre önemli düzeyde düştüğü gözlenirken, HbA1C'nin düzeyinin önemli düzeyde etkilenmediği tespit edilmiştir.

Xu ve ark. (2018) yaban mersini, kuşburnu, frenküzümü ve mango içeren probiyotik içeceklerin (aynı oranda yulaf ezmesi ve probiyotik içeren) glisemik yanıta etkilerini araştırmışlardır. Yüksek fenolik bileşen içeriğine bağlı olarak yaban mersini ve kuşburnu içeceklerinin tüketimden sonraki ilk 90 dakikalık süreçte glisemik yanıtı azalttığı tespit edilmiştir. Polifenoller metabolizmadaki glukoz ve insülin yanıtlarına karşı etkili olabilmektedirler. Bu konudaki mekanizmalar; 1) karbonhidrat sindirimine ve bunu takip eden glukoz absorpsiyonuna engel olmak 2) pankreatik β hücrelerinden salgılanan insülini stimüle etmek 3) hepatik glukoz çıktılarını değiştirmek 4) insülin reseptörlerini ve glukoz alımını insüline duyarlı dokularda aktive etmek 5)intrasellüler sinyalizasyon ve gen ekspresyon yolaklarını değiştirmektedirler (Xu ve ark., 2018, ss-34-44).

Yapılan bir araştırma sonuçlarına göre glukoz metabolizmasının gerektirdiği genlerin transkript düzeyleri *L. rhamnosus* 10^6 kob/ml şeklinde zebrabalığı larvası 6dpf'a verilerek modellenmiş; insülin ve glp-1 glukoz

düzeyinde bir azalma ve sonuçta probiyotiklerin metabolizmadaki hipoglisemik özelliklerine işaret etmektedir. Benzer şekilde yapılan diğer bazı çalışmalarda tip 2 diyabetli kişilerin bağırsak mikrobiyotası değiştirilebilmektedir. Bu çalışmada 50 adet tip 2 diyabetli genç kişilere *Lactobacillus acidophilus* (La-5) ve *Bifidobacterium animalis* (subsp *lactis* BB-12) 10^9 kob/gün şeklinde 6 hafta boyunca takviye yapılmış, glisemik kontrolün hemoglobin A1C' nin azalmasıyla sağlanabildiği ve plazma glukozunun hızlandığı gözlenmiştir (Falcinelli ve ark., 2018, ss.50-56).

Rezazadeh ve ark. (2019)'un yaptıkları çalışmada metabolik sendrom rahatsızlığı olan; yaş, cinsiyet, BMI ve fiziksel aktivite durumu eşit olan kişilerin kontrol grupları ve probiyotik yoğurt (*L. acidophilus* La5 ve *B. lactis* Bb12) tüketeten grupları arasında 8 hafta boyunca kan glukoz seviyelerinin azalmaları açısından önemli düzeyde farklılıklar olduğunu gözlemişlerdir. Daha önce yapılan çalışmalarda da *L. plantarum* suşu ile fermente edilmiş süt tüketen kişilerde 12 hafta boyunca benzer sonuçlar elde edildiği ifade edilmiştir.

Kassaian ve ark. (2018)'nın çalışmasında 120 kişilik prediyabetli kişiler gruplara ayrılarak probiyotik, sinbiyotik ve plasebo uygulamaları 24 hafta boyunca uygulanmıştır. Kullanılan probiyotik bakteriler *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Bifidobacterium longum* (1×10^9 kob- herbiri) maltodekstrin dolgu maddesi olarak kullanılarak uygulanmıştır. Sinbiyotik ürünlerde probiyotik bakterilerin yanısıra inülin prebiyotik olarak ilave edilmiştir. Plasebo olan numuneler ise sadece maltodekstrin içermiştir. Probiyotik ve sinbiyotik tüketen prediyabetli grupların HbA1C, açlık plazma glukozu, açlık insülin miktarları, insülin direnci (HOMA-IR) ve kantitatif insülin hassasiyeti kontrol indeksinin plasebolu gruplara göre geliştikleri fakat ürün kullanımının en az > 8 hafta olması gerektiği bildirilmiştir.

Tabrizi ve ark. (2018)'nın çalışmalarında hasta grupları için kullanılan probiyotik bakterilerin metabolik etkilerinin farklılıklar taşıyabileceği belirtilmiştir. Örneğin; *L. acidophilus* ve *Bifidobacterium lactis* tip 2 diyabet hastalarında açlık kan glukozuna olumlu etkiler yaparken, aynı probiyotik bakteriler fazla kilolu erkek ve kadınlarda glisemik kontrolü etkilememiştir. Yaptıkları çalışmada sinbiyotik kullanımının açlık kan glukozu, insülin, HOMA-IR, QUCKI, trigliseridler, toplam kolesterol düzeylerinde olumlu etkilere neden olduğu öte yandan LDL ve HDL kolesterolü etkileyemedikleri ortaya çıkmıştır.

2.1. Gestasyonel Diyabet ve Probiyotikler

Gestasyonel diyabet hamilelikte en sık rastlanılan metabolik komplikasyonlardan biridir ve gelişmiş ülkelerde dahi ekonominin % 12 oranında zarar görmesine neden olmaktadır. Lindsay ve ark. (2015)'nın yaptıkları çalışmada hamile kadınlara günlük *Lactobacillus salivarius* UCC118 suşu kapsül olarak verilmiş kontrol grubuna ise plasebo kapsülleri verilmiştir. Açlık kan şekerleri, glukoz, insülin, c-peptid ve yağ düzeyleri analiz edilmiştir. Sonuçta probiyotik verilen gestasyonel diyabeti olan hamile kadınlarda glisemik etki yönünden önemli düzeyde bir farklılık gözlenmemiştir. Yapılan bir çalışmada 60 gestasyonel diyabeti olan hamile kadınlar (18-40 yaş arası) probiyotik kapsül uygulaması yapılarak plasebo grubuyla 6 hafta boyunca kıyaslanmışlardır. Hastalar günlük 1 adet kapsül almışlardır ve kapsüllerin içerisinde dondurularak kurutulmuş canlı *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 kob/g), *L. casei* (2×10^9 kob/g) and *Bifidobacterium bifidum* (2×10^9 kob/g) bulunmaktadır. Plasebo uygulanan grupta ise içinde sellüloz olan kapsüller bulunmaktadır. Sonuçta 6 haftalık probiyotik uygulamasının glisemik kontrol, trigliseridler ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinlere (VLDL) olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır (Karamali ve ark., 2016, ss. 234-241).

Nabhani ve ark. (2018) 90 gestasyonel diyabetli hamile kadınlarda probiyotik bakteriler ile ilgili bir araştırma yürütmüşlerdir. Hastalar iki gruba ayrılmış, grubun birine günlük olarak *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. fermentum* ve *L. gasseri* ($1.5–7.0\ 10^{9–10}$ kob/g) + 38.5 mg fruktooligosakkarit içeren sinbiyotik kapsüller, diğer gruba ise plasebo kapsüller 6 hafta boyunca uygulanmıştır. Açlık plazma glukozu, insulin, insulin direnci (HOMA-IR), kantitatif insülin hassasiyet kontrol indeksi (QUICKI), yüksek ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolleri, toplam kolesterol gibi parametreleri incelenmiştir. Sonuçta plasebo gruba göre kan kolesterol düzeylerinde önemli farklılıklara rastlanmasına rağmen, açlık plazma glukozu, insülin direnci ve hassasiyetinde önemli farklılıklar gözlenmemiştir.

SONUÇ

Son yıllarda yapılan çalışmalardan görüldüğü gibi glisemik kontrolün sağlanmasında ve diyabetle ilgili önleyici tedbirlerin alınmasında hastalara probiyotik uygulamasının glukoz parametrelerine olumlu katkılarının olduğu görülmüştür. Fakat uygulamaların yapılacağı süre hakkında ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle diyabet ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişmeler, yeni bakteri suşlarının kullanılması gelecekteki çalışmalar arasında sayılabilecektir. Ayrıca ülkelerin geleneksel yemek kültürlerine göre geleneksel yiyeceklerine ait glisemik indekslerinin tespit edilmesi, listelenmesi toplumda diyabetin önlenmesinde ve kişilerin bilinçlendirilmesinde olumlu faydalar sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

Akande, A.A., Adegoke, G.O. (2018). Production, microbiological and quality evaluation of low-fat spiced yoghurts with low glycemic loads. African Journal of Food Agriculture Nutrition and Development, 18(2): 13287-13303.

Assefa, M., Umeta, M., Gnanaseknran. (2017). Glycemic Index of Some Traditional Ethiopian Foods. International Journal of Biochemistry Research and Review 18(4): 1-10.

Augustin, L.S.A., Kendall, C.W.C., Jenkins, D.J.A., Willet, W.C., Astrup, A., Barclay, A.W., Björck, I., Brand-Miller, J.C., Brighenti, F., Buyken, A.E., Ceriello, A., Vecchia, C.L., Livesey, G., Liu,S.,Riccardi, G., Rizkalla, S.W., Sievenpiper, J.L., Trichopoulou, A., Wolever, T.M.S., Baer-Sinnott, S., Poli, A. (2015). Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International , Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 25: 795-815.

Barazzoni, R., Deutz, N.E.P., Biolo, G., Bischoff, S., Boirie, Y., Cederholm, T., Cuerda, C., Delzenne, N., Sanz, M.L., Ljungqvist, O., Muscaritoli, M., Pichard, C., Preiser, J.C., Sbraccia, P., Singer, P., Tappy, L., Thorens, B., Gossum, A.V., Vettor, R., Calder, P.C. (2017). Carbonhydrates and insülin resistance in clinical nutrition:recommendations from ESPEN expert group. Clinical Nutrition 36: 355-363.

Barengolts,E., Smith, E.D., Reutrakul, S., Tonucci, L., Anothaisintawee, T. (2019). The effect of probiotic yogurt on glycemic control in Type 2 Diabetes or obesity: A meta-analysis of nine randomized controlled trials. Nutrients, 11(3): 671-689.

Behrouz, V., Jazayeri, S., Aryaeian, N., Zahedi, M.J., Hosseini, F. (2017). Effects of probiotic and prebiotic supplementation on leptin, adiponectin, and glycemic parameters in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. Middle East Journal of Digestive Diseases, 9(3):150-157.

Brahe, L.K., Astrup, A., Larsen, L.H. (2016). Can We Prevent Obesity-Related Metabolic Diseases by Dietary Modulation of the Gut Microbiota? Advances in Nutrition, 7(1):90-101.

Cai, X., Wang, L., Liu, S. (2017). Effect of high dietary fiber low glycemic diet on intestinal flora, blood glucose and inflammatory response in T2DM patients. Biomedical Research, 28(21): 9371-9375.

Cani, P.D., Hul, M.V. (2015). Novel opporunities for next generation probiotics targeting metabolic sndrome. Current opinion in Biotechnology, 35:21-27.

Chilton, S.N., Burton, J.P., Reid, G. (2015). Inclusion of fermented foods in food guides around the world. Nutrients, 7: 390-404.

Dhaheri, A.S.A., Henry, C.J.K., Mohamad, M.N., Ohuma, E.O., Ismail, L.C., Meqbaali, F.T.A., Jarrar, A.H. (2017). Glycaemic index and glycaemic load values of commonly consumed foods in the United Arab Emirates. British Journal of Nutrition, 117:1110-1117

Falcinelli, S., Rodiles,A., Hatef, A., Picchietti, S., Cossignani, L., Merrifield, D. L. , Suraj Unniappan, S., Carnevali, O. (2018). Influence of probiotics administration on gut microbiota core A review on the effects on appetite control, glucose, and lipid metabolism. Journal of Clinical Gastroenterology, 52:50–56.

Flores-Silva, P.C., Bello-Perez, L.A., Rodriguez-Ambriz, S.L., Osorio-Diaz, P. (2017). *In vitro*

Colonic fermentation and glycemic response of high fiber-gluten free snacks in rats.

Ijarotimi, O. S., Yinusa, M. A., Adegbembo, P. A., Adeniyi, M. D. (2018). Chemical compositions, functional properties, antioxidative activities, and glycaemic indices of raw and fermented tigernut tubers (*Cyperus esculentus* L.) flour. Journal of Food Biochemistry, 42:1-14.

Islam, S.U. (2016). Clinical uses of probiotics. Medicine 95(5):1-5.

Karamali, M., Dadkhah, F., Sadrkhanlou, M., Jamilian, M., Ahmadi, S., Tajabadi- Ebrahimi, M., Jafari, P., Asemi, Z. (2016). Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes and Metabolism 42: 234–241.

Karbaschian, Z., Mokhtari, Z., Pazouki, A., Kabir,A.,Hedayati, M., Moghadam, S. S., Mirmiran, P., Hekmatdoost, A. (2018). Probiotic Supplementation in Morbid Obese Patients Undergoing One Anastomosis Gastric Bypass-Mini Gastric Bypass (OAGB-MGB) Surgery: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial. Obesity Surgery, 28:2874–2885.

Kassaian, N., Feizi, A., Aminorroaya, A., Jafari, P., Ebrahimi, M. T., Amini, M. (2018). The effects of probiotics and synbiotic supplementation on glucose and insulin metabolism in adults with prediabetes: a double-blind randomized clinical trial. Acta Diabetologica, 55:1019–1028.

Khalili, L., Alipour, B., Jafar-Abadi, M.A., Faraji, I., Hassanalilou, T., Abbasi, M.M., Mehrabany, E.V., Sani, M.A. (2019). The effects of Lactobacillus casei on glycemic response, serum sirtuin1 and fetuin-A levels in patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A randomized controlled trial. Iranian Biomedical Journal, 23 (1): 68-77.

Li, C., Li, X., Han, H., Cui, H., Peng, M., Wang, G., Wang, Z. (2016). Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus, A meta-analysis of randomized, controlled trials. Medicine, 95: 26-34.

Lindsay, K.L., Brennan, L., Kenelly, M.A., Maguire, O.C., Smith, T., Curran, S., Coffey, M., Foley, M.E., Hatunic, M., Shanahan, F., Fionnuala, M., McAu-

liffe, M. D. (2015). Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 212(4): 496-507.

Lorusso,, A., Verni, M., Montemurro, M., Coda, R., Gobbetti, M., Rizello, C.G. (2017). Use of fermented quinua flour for pasta making and evaluation of the technological and nutritional features. LWT-Food Science and Technology, 78: 215-221.

Martinez-Gonzalez, M.A., Sayon-Orea, C., Ruiz-Canela, M., Fuente, C., Gea, A., Bes-Rastrollo, M. (2014). Yogurt consumption weight change and risk of overweight/obesity: The SUN cohort study. Nutrition, Metabolisma and Cardiovascular Diseases, 24:1189-1196.

Nabhani, Z., Hezaveh, S.J.G., Razmpoosh, E., Asghari-Jafarabadi, M., Gargari, B.P. (2018). The effects of synbiotic supplementation on insülin antioxidant capacity in women with gestational diabetes mellitus: A randomized double blind placebo controlled clinical trial. Diabetes Research and Clinical Practise, 38:149-157.

Ostadrahimi, A., Taghizadeh, A., Mobasseri, M., Farrin, N., Payahoo, L., Beyramalipoor, G., Vahedjabbari, M. (2015). Effect of probiotic Fermented Milk (Kefir) on Glycemic Control and Lipid Profile In Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. Iran Journal of Public Health, 44(2): 228-237.

Razmpoosh, E., Javadi, A., Ejtahed, H.S., Mirmiran, P., Javadi, M., Yousefinejad, A. (2019). The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews 13:175-182.

Rezazadeh, L., Gargari B. P. , Jafarabadi, M.A., Alipour, B. (2019). Effects of probiotic yogurt on glycemic indexes and endothelial dysfunction markers in patients with metabolic syndrome. Nutrition 62: 162-168.

Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. (2015). Effect of Probiotics on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. PloS One, 10(7):1-15.

Rungsri, P., Akkarachaneeyakorn, N., Wongsuwanlert, M., Piwat, S., Nantarakchaikul, P., Teanpaisan, R. (2017). Effect of fermented milk containing Lactobacillus rhamnosus SD11 on oral microbiota of healthy volunteers: A randomized clinical trial. Journal of Dairy Science 100:7780–7787.

Samah, S., Ramasamy, K., Lim, S.M., Neoh, C.F. (2016). Probiotics for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Research and Clinical Practice, 118:172-182.

Sekhar, M.S., Unnikrishnan, M.K. (2015).Probiotc research for diabetes prevention. Nutrition 31:248.

Scazzina, F., Dall'Asta, M., Casiraghi, M.C., Sieri, S., Del Rio, D., Pellegrini, N., Brighenti, F. (2016). Glycemic index and glycemic load of commercial Italian foods. Nutrition, Metabolisma and Cardiovascular Diseases, 26: 419-429.

Santiago, S., Sayón-Orea, C., Babio, N., Ruiz-Canela,M., Martí, M., Corella, D., Estruch, R., Fito, M., Aros, F., Ros, E., Gomez-Garcia, E., Fiol, M., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Becerra- Tomas, N., Salas-Salvado, J., Pinto, X., Schröder, H., Martinez, J.A. (2016). Yogurt consumption and abdominal obesity reversion in the PREDIMED study. Nutrition, Metabolisma and Cardiovascular Diseases, 26: 468-475.

Şanlier, N., Gökcen, B.B., Sezgin, A.C. (2019). Health benefits of fermented foods. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 59(3): 506-527.

Sepideh, A. , Karim, P., Hossein, A., Leila, R., Hamdollah, M., Mohammad,G. E., Mojtaba, S., Mohammad, S., Ghader, G., Moayed, A.S. (2016). Effects of multistrain probiotic supplementation on glycemic and inflammatory indices in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A double blind randomized clinical trial. Journal of the American College of Nutrition, 35(6): 500–505.

Shabania, A., Noshadiana, M., Jamilianb, M., Chamanic, M., Mohammadia, S., Asemid, Z. The effects of a novel combination of selenium and probiotic on weight loss, glycemic control and markers of cardio-metabolic risk in women with polycystic ovary syndrome.Journal of Functional Foods 46: 329-334.

Sieri, S., Agnoli, C., Pala, V., Grioni, S., Brighenti, F., Pellegrini, N., Masala, G., Palli, D., Mattiello, A., Panico, S., Ricceri, F., Fasanelli, F., Frasca, G., Tumino, R., Krogh, V. (2017). Dietary glycemic index, glycemic load, and cancer risk: results from the EPIC-Italy study. Scientific Reports 7(1):9757-9765.

Tabrizi, R., Moosazadeh, M., Lankarani, K.B., Akbari, M., Heydari, S.T., Kolahdooz, F., Asemi, Z. (2018). The effects of synbiotic supplementation on glucose metabolism and lipid profiles in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Probiotics and Antimicrobial Proteins 10: 329–342.

Vallianou, N., Stratigou, T., Christodoulatos, G.S., Dalamaga, M. (2019). Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in obesity and obesity-associated metabolic disorders: current evidence and perspectives. Current Obesity Reports, 8:317–332.

Wolever, T. M. S. (2017). Yogurt is a low–Glycemic index food. The Journal of Nutrition, 147(7):1462-1467.

Xu, J., Jönsson, T., Plaza, M., Hakansson, A., Antonsson, M., Ahren, I. L., Turner, C., Spegel, P., Granfeldt, Y. (2018). Probiotic fruit beverages with different polyphenol profiles attenuated early insulin response. Nutrition Journal, 17:34-44.

POSTOPERATİF KALICI KALP PİLİ İMPLANTASYONU

A. Savaş ÇELEBİ[1]

1 Dr., TOBB ETU Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

POSTOPERATİF KALICI KALP PİLİ İMPLANTASYONU

A. Savaş ÇELEBİ[1]

GİRİŞ

Kalp cerrahisi esnasında ve sonrasında yeterli kalp hızının idamesi hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonların korunmasına yardımcıdır. Bu nedenle göğüs duvarı kapatılırken geçici epikardiyal ventriküler pace leadleri yerleştirilmekte ve hastanın kardiyak fonksiyonlarını idame ettirecek kalp hızı sağlanabilmektedir. Ancak bazen cerrahinin kardiyak iletim sisteminde oluşturduğu hasara bağlı olarak bradiritmiler oluşmaktadır (Ben Ameur Y vd., 2016:55; Del Rizzo DF vd., 1996:11; Ashida Y vd., 2000:6). Bradiaritmilerin çoğunluğu geçici olmakla beraber nadiren süreklilik göstermekte ve kalıcı kalp pili implantasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. Kalıcı kalp pili gereksinimini belirleyen birçok faktör vardır. İleti sisteminin hangi düzeyde etkilendiği önemlidir. Örneğin atriyoventriküler ileti bozukluğu his-purkinje sistemindeki ileti bozukluğuna kıyasla daha fazla oranda kalıcı olabilmektedir (Goldman BS vd., 1984:7; Bagur R vd., 2011:97; Feldman S vd., 1992:15; Elahi M vd., 2006:33). Kardiyak cerrahinin oluşturduğu hasarın geri dönüşümlü olup olmaması da önemlidir. İskemiye bağlı hasar genellikle geri dönüşümlüyken mekanik veya travmatik hasar genellikle kalıcı olabilmektedir.

Postoperatif bradiaritminin ısrarcı şekilde devam ettiği hastalarda kalıcı kalp pili implantasyonu endikasyonları operatif olmayan hastalarla benzerdir. Ancak burada en önemli nokta kalıcı kalp pili implantasyon zamanına doğru karar vermektir. Bradiaritminin spontan düzelebileceği bir hastada yapılan erken implantasyon hastayı gereksiz kalp pili maruziyetine bırakabileceği gibi, gecikmiş implantasyon hastayı kardiyak istenmeyen olay riskine atacak ve hastaneye yatış süresini uzatacaktır. Sonuçta, kalıcı kalp pili implantasyonu hastanın hem kısa hem de uzun dönemde hayat kalitesini etkileyebilmektedir. Kalıcı kalp pili implantasyonu yapılan bir hasta tüm hayatı boyunca cihaz ilişkili sorunlarla karşılaşma ihtimali taşımaktadır. Postoperatif bradiaritmi gelişen bir hastaya ne zaman kalıcı kalp pili implantasyonu yapılmalı sorusunun cevabını hem hasta hem de yapılan cerrahinin özelliklerini gözönende bulundurarak vermek en uygun yaklaşım olacaktır.

1 Dr., TOBB ETU Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

1. Kalp cerrahisi Sonrası Kalıcı Pil İmplantasyonu İnsidansı

Kardiyak cerrahi sonrası kalıcı kalp pili implantasyon oranı %0,4-4,7 arasında bildirilmiştir (Lewis JW Jr vd., 1998:116; Gordon RS vd., 1998:66; Schurr UP vd., 2010:11). Aslında kardiyak cerrahi sonrası geçici kalp pili ihtiyacı cerrahi tipine bağlı olarak %15 'lere ulaşmaktadır (Baerman JM vd., 1987:44; Wexelman W vd., 1986:111). Ancak bu bradiaritmilerin birçoğu geçici olmaktadır. Yapılan cerrahinin tipi kalıcı kalp pili implantasyon oranı üzerinde oldukça etkilidir. Koroner arter bypass cerrahisine kıyasla kapak cerrahisinde risk yaklaşık 3,5 kat daha fazladır (Emlein G vd., 1993:126; Cook DJ vd., 2005:80; Onalan Ovd., 2008:101) Kardiyak cerrahi yapılan 39546 hastanın değerlendirildiği bir seride kalıcı kalp pili implantasyon oranı kardiyak bypass cerrahisi sonrası % 1,2 iken, kapak cerrahisi sonrası %4,4 olarak bildirilmiştir (Wiggins NB vd., 2017:19).

Zaman içerisinde operasyon tekniklerindeki gelişmeler, risk faktörlerinin preoperatif dönemde belirlenmesi gibi nedenlere bağlı olarak postoperatif kalp pili implantasyon ihtiyacı giderek azalmaktadır. Özellikle minimal invaziv cerrahi ve kapak tamirinin postoperatif bradiaritmi oranını azalttığı gösterilmiştir (Berdajs D vd., 2008:34; Meimoun P vd., 2002:89).

2. Risk Faktörleri

Postoperatif bradiaritmi oluşumu hem hastayla hem de yapılan cerrahi işlemle ilişkilidir. Bu nedenle postoperatif dönemde bradiaritmi riski taşıyan hastaları belirlerken preoperatif, ve intraoperatif risk faktörlerinin değerlendirilmesi önemlidir.

Postoperatif ileti defektlerine neden olan hasta ilişkili faktörler; ileri yaş (özellikle >64 yaş), preoperatif ritmin sinus ritmi olmaması, kadın cinsiyet, aortik anulusda yoğun kalsifikasyon, infektif endokardit, çok damar hastalığı, uzun süreli hipertansiyon renal yetmezlik ve ventriküler hız üzerine etkili ilaç kullanımı(betabloker, digoksin, kalsiyum kanal blokeri vb) şeklindedir (Nardi P vd., 2010:11; Al-Ghamdi B vd., 2016:7; Ribeiro V vd., 2015:34). Özellikle çok damar hastalığında septal arterlerde akımın azalması, infektif endokarditte enfeksiyonun iletim sistemini etkilemesi gibi nedenler postoperatif bradiaritmi riskini artırmaktadır.

Hastaların preoperatif risk faktörlerinin belirlenerek postoperatif kalıcı kalp pili ihtiyacının öngördürülmesine yardımcı olmak için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemlerinden klinik pratikte en

sık kullanılan Koplan B. tarafından geliştirilmiş skor sistemidir (Koplan BA vd., 2003:41) (Tablo 1).

Tablo 1: *Kalıcı kalp pili ihtiyacının öngördüren risk skorlaması*

	Puan
EKG Bulguları	
RBBB	2
LBBB	1
PR intervali >200 ms	1
Cerrahi	
Triküspid kapağı içeriyor	2
Triküspid kapağı içermiyor	1
Diğer	
Yaş≥70	1
Daha önce kardiyak cerrahi öyküsü	1

RBBB: Sağ dal bloğu, LBBB: Sol dal bloğu

Puan	%KKP
6	50
5	36
4	21
3	12
2	8,7
1	5,2
0	1,9

KKP: Kalıcı kalp pili

Operasyonla ilişkili risk faktörlerinden en önemlisi operasyon tipidir. Postoperatif kalıcı kalp pili riskinin en fazla olduğu cerrahi kapak cerrahisidir (Del Rizzo DF vd., 1996:11; Bagur R vd., 2011:97; Wiggins NB vd., 2017:19). Bunun en önemli nedeni atriyoventriküler nodun aort kapağının nonkoroner küspisine, anterior mitral kapakçığın postero-medial küspisine ve triküspit kapağın septal leafletine yakın seyretmesi dolayısıyla kapak cerrahilerinde direkt veya indirekt olarak etkilenmesidir.

Kapak cerrahisinde kullanılan kapak tipi ve çapı da postoperatif bradiaritmi gelişimi açısından önemlidir. şöyle ki, yapılan bir çalışmada <21 mm aort protezi uygulanan hastalarda bradiaritmi riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Elahi M vd, 2006:15). Stentless biyoprotez kapaklarda da bradiartmi riski stentli protez kapaklara kıyasla 2 kat artmıştır. Sütürlerin

devamlı olması intermeitan süturasyona kıyasla mekanik hasar ve dolayısıyla bradiaritmi riskini artırmaktadır (Totaro P vd., 2000:15).

Mitral kapak hastalarında antiaritmik veya ventriküler hız kısıtlayıcı ajanların kullanımı sıktır. Bu nedenle bu hasta grubunda planlanan kapak cerrahisinde bradiaritmi gelişme riskini değerlendirirken preoperatif ilaç kullanımı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Operasyonla ilgili bir diğer risk faktörü uygulanan kardiyoplejinin süresi, içeriği ve ısısıdır. Özellikle soğuk kardiyopleji uygulamalarında artmış bradiritmi riski bildirilmiştir (Gundry SR vd.,1989:47). Soğuk kardiyoplejinin hem potasyum içeriği açısından zengin olması ve dolayısıyla ileti sistemindeki elektrolit balansını olumsuz etkilemesi hem de intermmetant uygulanması olumsuz etki oluşturmaktadır. Şöyle ki kardiyoplejinin sürekli uygulanmasının aralıklı uygulanmasına kıyasla daha az bradiaritmi riski taşıdığı gösterilmiştir (Flack JE, vd., 2000:102). Uzamış kardiyopulmoner bypass süresi birçok çalışmada bradiaritmi gelişimiyle ilişkili bulunmuştur.

Re-do cerrahi planlanan hastalarda ilk operasyona kıyasla bradiaritmi riskinde artış mevcuttur. Ayrıca kapak cerrahisinin koroner arter cerrahisiyle beraber yapıldığı hastalarda risk yaklaşık 2 kat artmaktadır.

3. Kardiyak Cerrahi, Kardiyak ileti Sistemini Nasıl Etkiler ?

Kardiyak cerrahi esnasında kardiyak doluş basınçları değişmekte, geçici iskemi ve perfüzyon bozuklukları oluşmaktadır. Kardiyopulmoner bypass ile bu etkiler minimalize edilerek kardiyak dokunun korunmasına çalışılsa da kardiyak doku üzerinde hem fizyopatolojik hem de mekanik travma etkisi oluşmaktadır.

Kardiyak ileti sistemini oluşturan sinüs nodu, atriyoventriküler nod, hispurkinje sisteminin iskemisi veya mekanik hasarı postoperatif dönemde sinusal bradiaritmiler, değişken dereceli atriyoventriküler bloklar, yavaş ventriküler hızlı atriyal fibrilasyon gibi bradiaritmilere neden olmaktadır.

Cerrahi esnasında reperfüzyonun azalmasıyla ilişkili iskemik hasar oluşmasının en önemli nedeni koroner arter hastalığıdır. Çok damar hastalığında veya septal arterlerin stenozunda zaten sınırda olan iletim sistemi perfüzyonu, operasyon esnasında oluşan doluş basıncı değişikliklerinin etkisiyle azalarak ileti sisteminin iskemisine neden olacaktır. Ayrıca infektif endokardit gibi septik durumlarda ileti sisteminin enfeksiyonu ve iskemisi bradiaritmilere neden olabilmektedir.

Kardiyak ileti sistemindeki iskemik hasarın bir diğer nedeni kardiyopulmoner bypassdır. Kardiyopulmoner bypass süresi uzadıkça miyokardiyal koruma azalmaktadır. Çalışmalarda >120 dk kardiyopulmoner bypass süresinin postoperatif kalıcı kalp pili ihtiyacnın önemli bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (Raza SS vd., 2011:34; Merin O vd., 2009:32). Bu nedenle kardiyak korumanın optimal olabilmesi için kardiyopulmoner bypass süresinin mümkün olduğunca kısa süreli olmasına özen gösterilmelidir. Kardiyopleji solüsyonunun kardiyoprotektif etki gösterebilecek protektif ajanların (glukoz-insülin-potasyum) veya farklı kardiyopeji tiplerinin (L-arginin destekli dilüe olmayan kan kardiyopeji solusyonu kullanılması, iskemik ön koşullanma destekli kardiyopleji) uygulanması miyokardiyal korumayı artırarak bradiaritmi riskini azaltabileceği düşünülen yöntemlerdir. Ancak bununla ilgili geniş çaplı randomize çalışmaların olmaması nedeniyle etkinlikleri klinik pratikte netleşmemiştir.

İntraoperatif kardiyak ileti sisteminde oluşan disfonksiyonun bir diğer nedeni mekanik travmadır. Mekanik travma en sık sütürlerin ileti sistemi dokusunda oluşturduğu laserasyonlara bağlı oluşmaktadır. Ancak tek neden sütürler değildir. Yoğun kalsifiye dokunun debridmanı ve bunun oluşturduğu ödem, rezidü debridamnın oluşturduğu basınç ve valvüler aparatın ileti dokusuna yakın yerleştirilmesinin oluşturduğu basınç ileti sistemi disfonksiyonuna neden olmaktadır. Mekanik hasarın oluşturduğu etkiler yukarıda belirttiğimiz komşuluk özelliklerinden dolayı en fazla atriyoventriküler nodda görülmektedir. Bu nedenle kapak cerrahisi en sık değişken dereceli atriyoventriküler bloklara neden olmaktadır. Mekanik hasar riski kapak replasmanına kıyasla kapak tamirinde anlamlı olarak daha azdır.

İleti sisteminin intraoperatif iskemi ve ödeme bağlı disfonksiyonu genellikle birkaç günde düzelirken mekanik travmaya bağlı disfonksiyon genellikle kalıcı olmaktadır.

4. Postoperatif ileti bozukluklarında Kalıcı kalp pili ne zaman İmplante edilmeli ?

Yüksek dereceli atriyoventriküler blok, sinüs nod disfonksiyonu, semptomatik bradikardi trifasiküler blok ve yavaş ventrikül hızlı atriyal fibrilasyon postoperatif kalıcı kalp pili implantasyonu nedenleridir. Tek fasiküler blok ve dal blokları kalıcı olsa dahi çoğunlukla kalıcı kalp pili implantasyonu gerekli olmamaktadır.

Postoperatif bradiaritmiler önemli oranda ilk birkaç gün içinde düzelmektedir ve sadece bir kısmında kalıcı kalp pili implantasyonu gerekli olmaktadır. Bu aşamada en önemli karar postoperatif bradiaritmi gelişen hangi hastalarda ve ne zaman kalıcı kalp pili implantasyonu yapılacağı-

dır. Spontan düzelecek bir hastada kalıcı kalp pili takılması hastayı ömür boyu cihaz ilişkili sorun yaşama riskine maruz bırakacak, geciktirilmiş kalıcı pil implantasyonu ise hastanın hastanede yatış süresini uzatacak ve istenmeyen kardiyak olay riskini artıracaktır. Ek olarak, epikardiyal geçici pil elektrodlarıyla operasyondan çıkarılan ve pacing ihtiyacı devam eden hastaların çoğunda ilk 24 saatten sonra epikardiyal leadde sense ve pace eşiklerinin değişmesi nedeniyle transvenöz geçici kalp pili implantasyonu gerekli olmaktadır. Bu da hastalar açısından ek bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenle kalıcı kalp pili ihtiyacı olan hastalar ne kadar erken belirlenirse bu hastaların sürvisi o kadar iyi olmaktadır.

Postoperatif dönemde bradiaritmi gelişen hastalarda kalıcı kalp pili endikasyonları operasyonla ilişkisiz bradiaritmi gelişen hastalarla aynıdır (Brignole M vd., 2013:34) (Tablo 2a ve 2b).

Tablo 2a: *Sinus nod disfonksiyonunda kalıcı kalp pili endikasyonları*

	Öneri Sınıfı	ve Düzeyi
1. Sinüs düğümü hastalığı bradikardiye bağımlı taşikardi ile birlikte ya da tek başına semptomatik bradikardi şeklinde ortaya çıkar. Semptom-ritim bağıntısı şu şekilde olmalıdır: kendiliğinden ortaya çıkan alternatif ilaç tedavisinin olmadığı durumlarda ilacın neden olduğu	Sınıf I	C
2. Kendiliğinden ortaya çıkan ya da elektrofizyolojik tetkik sırasında görülen sinüs düğümü hastalığı varlığında senkop.		
3. Semptomatik kronotropik yetersizlik şeklinde görülen sinüs düğümü hastalığı: kendiliğinden ortaya çıkan alternatif ilaç tedavisinin olmadığı durumlarda ilacın neden olduğu		
1. Kendiliğinden ya da alternatifi olmayan bir ilaç ile tedavi nedeniyle ortaya çıkan semptomatik sinüs düğümü hastalığı vardır ama semptom-ritim bağıntısı kanıtlanmamıştır. İstirahat sırasında kalp atım hızı <40 vuru/dakika olmalıdır	Sınıf IIa	C
2. Başka bir açıklamanın yapılamadığı ama elektrofizyolojik anormalliklerin saptandığı senkop (CSNRT >800 ms)		

Tablo 2b: *Atriyoventriküler Bloklarda Kalıcı Kalp pili İmplantasyon Endikasyonları*

	Öneri Sınıfı	ve Düzeyi
1. Kronik semptomatik üçüncü ya da ikinci derece (Mobitz I ya da II) atriyoventriküler blok	Sınıf I	C
2. Nöromüsküler hastalıklar (örn. miyotonik müsküler distrofi, Kearns-Sayre sendromu vb.) ve birlikte üçüncü ya da ikinci derece atriyoventriküler blok[52-58]	Sınıf I	B
3. Üçüncü ya da ikinci derece (Mobitz I ya da II) atriyoventriküler blok: (i) atriyoventriküler kavşağın kateter ile ablasyonundan sonra (ii) bloğun kaybolmasının beklenmediği kalp kapakçığı cerrahisi sonrası durumlar	Sınıf I	C
1. Asemptomatik üçüncü ya da ikinci derece (Mobitz I ya da II) atriyoventriküler blok	Sınıf IIa	C
2. Semptomatik uzamış birinci derece blok	Sınıf IIa	C

Eğer hastanın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ≤%35 ise kalıcı kalp pili yerleştirilebilir kardiyak defibrilatör (ICD) veya kardiyak resenkronizasyon tedavisi şeklinde olması düşünülmelidir.

Önemli olan bradiaritminin geçici olup olmadığına karar vermektir. Bu kararı verirken hastanın preoperatif risk faktörleri, yapılan cerrahinin özellikleri, hastanın hemodinamisi ve oluşan bradiaritminin tipi önem taşımaktadır.

Yapılan çalışmalarda ne kadar süreyle beklenmesi gerektiğinin net cevabı yoktur. Bunun en önemli nedeni bradiaritmiye neden olan mekanizmaların farklılığıdır. Bu nedenle özellikle eski dönemlerde yapılan çalışmalarda beklenilen süre 2 gün ile 10 hafta arasında değişmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda postoperatif bradiaritmilerin ortalama ilk 3 gün içerisinde düzeldiği ve %90'dan fazlasında ilk 7 gün içerisinde normal sinüs ritminin geri döndüğü gösterilmiştir (Wiggins NB vd., 2017:19),

Avrupa Kalp Topluluğu kılavuzu postoperatif bradiaritmi gelişen hastalarda ortalama 5-7 gün izlem önermektedir. Sinüs disfonksiyonu gelişmiş hastalarda bu süre birkaç haftaya kadar uzatılabilir. Ancak yüksek dereceli atriyoventriküler blokta bekleme süresinin en fazla 7 günle sınırlı tutulması önerilmektedir. Bunun en önemli nedeni sinüs nod disfonksiyonunun çoğunlukla iskemi veya ödeme bağlı geçici bir durum olması ancak atriyoventriküler bloğun mekanik hasara bağlı kalıcı özellik taşımasıdır. Amerikan Kalp Cemiyeti Kılavuzu ise hangi seviyede olursa olsun geri dönüşümsüz olduğu düşünülen tüm atriyoventriküler bloklarda kalıcı pil implantasyonunu önermektedir (Epstein AE vd., 2008:51). Bu kılavuzda zamanlama hekim kararına bırakılmıştır.

Atriyoventriküler blok eğer yüksek dereceli ve aort ya da mitral kapak cerrahisinden sonra ortaya çıktıysa bu hastalarda bekleme süresinin 48 saatle sınırlanabileceği yönünde görüşler vardır. Aslında bu görüşlerin dayandığı hipotez oldukça kuvvetlidir. Sonuçta mitral kapak veya aort kapak cerrahisi sonrası gelişen yüksek dereceli atriyoventriküler bloklar çoğunlukla geri dönüşümsüz mekanik hasara bağlıdır ve bu hastaların kalp pili implantasyonunun geciktirilmesi hastaneye yatışı ve morbidite riskini artırmaktadır. Özellikle atriyoventriküler blokta düşük hızda ve geniş QRS kompleksli kaçış ritmi mevcutsa bu tip blokların ilk 48 saatten sonra geri dönüşüm oranı <%1'dir. Dolayısıyla bu hastalarda postoperatif 48 saatten sonra kalıcı pil implantasyonlarının yapılması uygun olacaktır.

Kardiyak görüntüleme özellikle magnetik rezonans (MR) görüntüleme ile miyokardın ödem ve fibrozis açısından değerlendirilmesi bradiaritminin kalıcı olup olmayacağı yönünde ipucu verebilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada aort kapak replasmanı sonrası MR ile miyokardiyal değerlendirmenin hemodinamik takip ve prognostik açıdan önemli olabileceği yönünde sonuçlar bildirmiştir (Azevedo CF vd., 2010:56).

Triküspit kapak cerrahisi esnasında blok gelişen preoperatif yüksek bradiaritmi riski taşıyan hastalarda işlem esnasında kalıcı kalp pili elektrodunun yerleştirilmesi veya preoperatif risk düşük hastalarda sternumun geçici suturasyonu ve 48 saat sonra kalıcı kalp pili elektrodunun yerleştirilerek sternumun kapatılması uygun bir yaklaşım olacaktır. Çünkü postoperatif dönemde bu hastalara perkutan olaran kalıcı pil elektrodunun yerleştirilmesi teknik olarak oldukça zordur.

5. Özel Durumlarda Kalıcı Kalp Pili İmplantasyonu

5.1. Transkateter Aortik Kapak İmplantasyonu

Transkateter aortik kapak implantasyonu (TAVI) son yıllarda klinik pratikte sıkça uygulanır hale gelmiştir. 2047 hastanın dahil edildiği bir seride TAVI sonrası kalıcı kalp pili implantasyon oranı %14,2 olarak bildirilmiştir (Bates MG vd., 2011:12). TAVI sonrası gelişen yüksek dereceli bloklar genellikle geri dönüşümsüzdür. İşlem öncesi ileti bozukluğu ve self expandable kapak kullanımı TAVI sonrası blok gelişme riskinin öngördürücüleridir.

Esasen uygulanan kapak tipi bradiaritmiyle doğrudan ilişkilidir. İlk dönemlerde kullanılan self-expandable kapaklarda kalıcı kalp pili implantasyon oranı yaklaşık %19,2-42,5 iken, balon ekspandable kapaklarda bu oran %5,4-22'di (Khawaja MZ vd., 2011:123). Ancak yeni geliştirilen bazı kapaklarda bu oranlar %6-7'lere kadar gerilemiştir (van Rosendael PJ, vd., 2018:39). TAVI teknolojisi geliştikçe kalıcı kalp piline ihtiyaç da azalacaktır. TAVI hastalarında işlem sonrası sol dal bloğu gelişimi nadir değildir. Ancak bunun klinik anlamı henüz bilinmemektedir. TAVI sonrası gelişen bradiaritmilerde kalıcı kalp piliimplantasyonu için bekleme süresi ve endikasyonlar diğer kardiyak cerrahilerle benzerdir.

5.2. Kalp Transplantasyonu Sonrası Kalıcı Kalp Pili İmplantasyonu

Kalp transplantasyonu sonrası sinus nod disfonksiyonu sıklıkla görülmektedir ve hastaların %8'inde kalıcı kalp pili implantasyonu gerekmektedir (DiBiase A vd., 1991:67). Sinus nod disfonksiyonu sinus nod arteri travması veya iskemisi, uzamış kardiyopulmoner bypass süresi ve mekanik harsala ilişkilidir. Atriyoventriküler blok çok nadirdir ve eğer oluşmuşsa çoğunlukla donor kalbinin yeterince korunmaması ile ilişkilidir. Kronotropik yetersizlik hemen hemen tüm hastalarda mevcuttur.

Kalp transplantasyonu sonrası sinus nod fonksiyonları genellikle zaman içerisinde toparlamaktadır. Dolayısıyla kalp transplantasyonu sonrası semptomatik sinus nod disfonksiyonunda en az 3 hafta süreyle beklenmesi ve sonrasında semptomlar devam ediyorsa kalıcı kalp pili implantasyonunun planlanması uygun bir yaklaşım olacaktır.

6. Postoperatif Dönemde Kalıcı Kalp Pili İmplantasyonu Yapılan Hastaların Uzun Dönem Takip Sonuçları

Postoperatif kalıcı kalp pili implante edilmiş olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde uzun dönemde pil ihtiyacı ortadan kalkmaktadır (Socie P vd.,

2017:120). Ancak hangi hastalarda uzun dönemde pil ihtiyacının ortadan kalkacağı ile ilgili veri henüz mevcut değildir. Pil implantasyonunun erken postoperatif dönemde yapıldığı hastalarda uzun dönemde pil ihtiyacı ortadan kalkıyor mu şeklinde düşünülmüş ancak yapılan çalışmalar kalp pili implantasyonunun erken dönemde yapılmasının uzun dönemde pil ihtiyacının ortadan kalkmasıyla ilişkili olmadığını göstermiştir (Kiehl EL vd., 2017:14). Hastaların pil ihtiyaçları ortadan kalksa bile pilin retraksiyonu veya jenaratörün replase edilmemesi gibi bir durum şu anki mevcut verilere dayanarak mümkün değildir.

Postoperatif kalıcı kalp pili implantasyonu yapılmış hastaların birinci yıldan sonraki mortalite oranının postoperatif kalıcı kalp pili implantasyonu ihtiyacı olmamış hastalara kıyasla yüksek olduğu gösterilmiştir. 39546 hastanın takip edildiği bir seride ilk bir yıl sürvi kalıcı kalp pili takılmamış hastalara kıyasla daha iyiyken, 1. Yıldan sonra durumun tersine döndüğü gösterilmiştir. Bu durum şöyle açıklanabilir; postoperatif bradiairtimiler bazen geç dönemde de ortaya çıkabilmektedir. Özellikle aort kapak cerrahisi sonrası geç dönem ani ölümlerin bu tip bradiairtmilerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Dolayısıyla erken dönem sürvi faydası bu şekilde açıklanabilir. Postoperatif kalıcı kalp pili implante edilmiş hastaların geç dönemde sürvilerinin implantasyon yapılmamış hastalara kıyasla daha kötü olması ise bu hastaların yaşlı olması, komorbiditelerinin fazla olması ve cihaz ilişkili enfeksiyon ve komplikasyonlarla ilişkili olabilir. Ayrıca sürekli sağ ventrikül pacingi istenmeyen kardiyak olaylarla ilişkili olabileceği için sürvide kötüleşmeye neden olabilir.

Bu nedenle postoperatif kalıcı kalp pili implantasyonu yapılmış olan hastanın elektrofizyolog tarafından aralıklı olarak takibi ve mümkün olduğunca gereksiz pacingin önlenmesine yönelik kalp pili ayarlarının yapılması önemlidir.

EVE GÖTÜRÜLECEK MESAJLAR

1. Postoperatif Kalp Pili İmplantasyonu gerektiren bradiaritmiler için hangi hastalar risk taşımaktadır?

2. Yaşlı, kadın cinsiyet, preoperatif ileti bozuklukları olan hastalar ve reoperasyon planlanan hastalar risklidir.

3. Hangi tip bradiaritmilerde kalıcı kalp pili ihtiyacı daha fazladır?

4. Postoperatif gelişen bradiaritmilerden en sık kalıcı kalp pili implantasyonu gerektiren atriyoventriküler tam bloktur. Ayrıca yüksek dereceli-2. Derece atriyoventriküler blokta da sıklıkla kalıcı kalp

pili implantasyonunun gereklidir. Sıklığı daha az olmakla beraber semptomatik sinus nod disfonksiyonu da kalıcı kalp pili implantasyonu gerektiren diğer bir durumdur. Nadiren yavaş ventrikül yanıtlı atrial fibrilasyon da

5. kalıcı kalp pili gerektirmektedir.

6. Hangi operayonlar kalıcı kalp pili implantasyonu gerektiren bradi aritmilere neden olur?

7. Kapak cerrahisi ve özellikle aort kapak cerrahisi kalıcı kalp pili implantasyonuna neden olmaktadır. Koroner arter cerrahisi özellikle kapak cerrahisi ile beraber yapılıyorsa kalıcı kalp pili implantasyonu gerektiren bradiairtimi riski artmaktadır.

8. Postoperatif Kalıcı Kalp pili İmplantasyonu İhtiyacını Azaltmak için ne yapılabilir?

9. Mümkün olduğunca ileti bozuklukları preoperatif dönemde düzeltilmeye çalışılmalı, metabolik ve hemodinamik stabilizasyon sağlanmalı, özellikle mitral kapak replasmanında minimal invaziv yaklaşım tercih edilmeli, kapak cerrahisinde kapak replasmanındansa mümkün olduğunca kapak tamiri operasyonu tercih edilmeli, kardiyopulmoner bypass ve aortik klemp süresi minimalize edilmeli ve mümkün olduğunca maksimal miyokardiyal koruma sağlanmalıdır, devamlı şekilde ve normotermik kardiyopleji tercih edilmeli ve mümkün olduğunca hipotermi intervalleri azaltılmalıdır, kapak cerrahisinde atlamalı sütürasyon tercih edilmelidir.

10. Postoperatif dönemde ne zaman kalıcı kalp pili implantasyonu yapılmalıdır ?

11. Atriyoventriküler tam blok veya yüksek dereceli atriyoventriküler bloklarda 48 saat içinde blok çözülmüyorsa kalıcı kalp pilinin 5. günü geçirmeden yapılması uygun olacaktır. Sinus nod disfonksiyonununda hastanın hemodinamisi stabilse birkaç hafta beklenebilir. ancak hemodinamisi stabil olmayan hastalarda 5-7 gün beklendikten sonra düzelme olmuyorsa implantasyon düşünülmelidir.

KAYNAKÇA

Ben Ameur Y, Baraket F, Longo S, Annabi N, Bouraoui L, Mokni W, Battikh K, Slimane ML. (2006). Conductive disorders following open-heart valvular surgery. Concerning 230 operated patients. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 55, 140-143

Del Rizzo DF, Nishimura S, Lau C, Sever J, Goldman BS.(1996). Cardiac pacing following surgery for acquired heart disease J Card Surg. 11, 332-340.

Ashida Y, Ohgi S, Kuroda H, Ishiguro S, Hamasaki T, Miyasaka S, Ono K. (2000). Permanent cardiac pacing following surgery for acquired valvular disease. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 6,161-166.

Goldman BS, Hill TJ, Weisel RD, Scully HE, Mickleborough LL, Pym J, Baird RJ. (1984). Permanent cardiac pacing after open-heart surgery: acquired heart disease. Pacing Clin Electrophysiol. 7, 367-371.

Bagur R, Manazzoni JM, Dumont É, Doyle D, Perron J, Dagenais F, Mathieu P, Baillot R, Charbonneau É, Metrás J, Mohammadi S, Côté M, Philippon F, Voisine P, Rodés-Cabau J. (2011). Permanent pacemaker implantation following isolated aortic valve replacement in a large cohort of elderly patients with severe aortic stenosis. Heart. 97, 1687-1694

Feldman S, Glikson M, Kaplinsky E. (1992) Pacemaker dependency after coronary artery bypass. Pacing Clin Electrophysiol. 15, 2037-2040.

Elahi M, Lee D, Dhannapuneni RR. (2006). Predictors of permanent pacemaker implantation during the early postoperative period after valve surgery. Tex Heart Inst J. 33, 455-457.

Lewis JW Jr, Webb CR, Pickard SD, Lehman J, Jacobsen G. (1998). J Thorac Cardiovasc Surg. 116,74-81. The increased need for a permanent pacemaker after reoperative cardiac surgery

Gordon RS, Ivanov J, Cohen G, Ralph-Edwards AL. (1998). Permanent cardiac pacing after a cardiac operation: predicting the use of permanent pacemakers. Ann Thorac Surg. 66, 1698-1704.

Schurr UP, Berli J, Berdajs D, Häusler A, Dzemali O, Emmert M, Seifert B, Genoni M. (2010). Incidence and risk factors for pacemaker implantation following aortic valve replacement. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 11, 556-560.

Baerman JM, Kirsh MM, de Buitleir M, Hyatt L, Juni JE, Pitt B, Morady F. (1987). Natural history and determinants of conduction defects following coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg. 44, 150-3.

Wexelman W, Lichstein E, Cunningham JN, Hollander G, Greengart A, Shani J. (1986). Etiology and clinical significance of new fascicular conduction defects following coronary bypass surgery. Am Heart J. 111, 923-927.

Emlein G, Huang SK, Pires LA, Rofino K, Okike ON, Vander Salm TJ. (1993) Prolonged bradyarrhythmias after isolated coronary artery bypass graft surgery. Am Heart J. 126, 1084-1090.

Cook DJ, Bailon JM, Douglas TT, Henke KD, Westberg JR, Shirk-Marienau ME, Sundt TM. (2005). Changing incidence, type, and natural history of conduction defects after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 80, 1732-1737.

Onalan O, Crystal A, Lashevsky I, Khalameizer V, Lau C, Goldman B, Fremes S, Newman D, Lukomsky M, Crystal E. (2008). Determinants of pacemaker dependency after coronary and/or mitral or aortic valve surgery with long-term follow-up. Am J Cardiol. 101:203-208.

Wiggins NB, Chong DT, Houghtaling PL, Hussein AA, Saliba W, Sabik JF, Wazni O, Wilkoff BL, Tarakji KG. (2017). Incidence, indications, risk factors, and survival of patients undergoing cardiac implantable electronic device implantation after open heart surgery. Europace. 19, 1335-1342

Berdajs D, Schurr UP, Wagner A, Seifert B, Turina MI, Genoni M. (2008). Incidence and pathophysiology of atrioventricular block following mitral valve replacement and ring annuloplasty. Eur J Cardiothorac Surg. 34, 55-61

Meimoun P, Zeghdi R, D'Attelis N, Berrebi A, Braunberger E, Deloche A, Fabiani JN, Carpentier A. (2002). Frequency, predictors, and consequences of atrioventricular block after mitral valve repair. Am J Cardiol. 89, 1062-1066.

Nardi P, Pellegrino A, Scafuri A, Bellos K, De Propris S, Polisca P, Chiariello L. (2010). Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, risk factors and surgical technical aspects. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 11:14-19

Al-Ghamdi B, Mallawi Y, Shafquat A, Ledesma A, AlRuwaili N, Shoukri M, Khan S, Al Sanei A. (2016). Predictors of Permanent Pacemaker Implantation After Coronary Artery Bypass Grafting and Valve Surgery in Adult Patients in Current Surgical Era. Cardiol Res. 7, 123-129

Ribeiro V, Mota Garcia R, Frutuoso C, Melão F, Pereira M, Pinho P, Maciel MJ. (2015). Permanent pacemaker implantation after aortic valve replacement: Long-term dependency or rhythm recovery? Rev Port Cardiol. 34, 529-533

Koplan BA, Stevenson WG, Epstein LM, Aranki SF, Maisel WH. (2003). Development and validation of a simple risk score to predict the need for permanent pacing after cardiac valve surgery. Am Coll Cardiol. 41, 795-801.

Elahi M, Usmaan K. (2006). The bioprosthesis type and size influence the postoperative incidence of permanent pacemaker implantation in patients undergoing aortic valve surgery. J Interv Card Electrophysiol. 15, 113-118.

Totaro P, Calamai G, Montesi G, Barzaghi C, Vaccari M. (2000). Continuous suture technique and impairment of the atrioventricular conduction after aortic valve replacement J Card Surg. 15, 418-422

Gundry SR, Sequeira A, Coughlin TR, McLaughlin JS. (1989). Postoperative conduction disturbances: a comparison of blood and crystalloid cardioplegia. Ann Thorac Surg. 47, 384-390.

Flack JE, Hafer J, Engelman RM, Rousou JA, Deaton DW, Pekow P. (2000). Effect of normothermic blood cardioplegia on postoperative conduction abnormalities and supraventricular arrhythmias. Circulation. 102, 84-89.

Raza SS, Li JM, John R, Chen LY, Tholakanahalli VN, Mbai M, Adabag AS. (2011). Long-term mortality and pacing outcomes of patients with permanent pacemaker implantation after cardiac surgery. Pacing Clin Electrophysiol. 34, 331-338.

Merin O, Ilan M, Oren A, Fink D, Deeb M, Bitran D, Silberman S. (2009). Permanent pacemaker implantation following cardiac surgery: indications and long-term follow-up. Pacing Clin Electrophysiol. 32, 7-12.

Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bänsch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. (2013). 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 34, 2281-329

ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW; (2008). American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/

NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices); American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 51, e1-62

Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Grinberg M, Rochitte CE. (2010). Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. J Am Coll Cardiol. 56, 278-287.

Bates MG, Matthews IG, Fazal IA, Turley AJ. (2011). Postoperative permanent pacemaker implantation in patients undergoing trans-catheter aortic valve implantation: what is the incidence and are there any predicting factors? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 12, 243-253

Khawaja MZ, Rajani R, Cook A, Khavandi A, Moynagh A, Chowdhary S, Spence MS, Brown S, Khan SQ, Walker N, Trivedi U, Hutchinson N, De Belder AJ, Moat N, Blackman DJ, Levy RD, Manoharan G, Roberts D, Khogali SS, Crean P, Brecker SJ, Baumbach A, Mullen M, Laborde JC, Hildick-Smith D. (2011). Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative). Circulation. 123, 951-960.

van Rosendael PJ, Delgado V, Bax JJ. (2018). Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. Eur Heart J. 39, 2003-2013

DiBiase A, Tse TM, Schnittger I, Wexler L, Stinson EB, Valantine HA. (1991). Frequency and mechanism of bradycardia in cardiac transplant recipients and need for pacemakers. Am J Cardiol. 67, 1385-1389.

Socie P, Nicot F, Baudinaud P, Estagnasie P, Brusset A, Squara P, Nguyen LS. (2017). Frequency of Recovery from Complete Atrioventricular Block After Cardiac Surgery. Am J Cardiol. 120, 1841-1846

Kiehl EL, Makki T, Matar RM, Johnston DR, Rickard JW, Tarakji KG, Kanj M, Wazni OM, Saliba WI, Varma N, Wilkoff BL, Cantillon DJ. (2017). Incidence and predictors of late atrioventricular conduction recovery among patients requiring permanent pacemaker for complete heart block after cardiac surgery. Heart Rhythm. 14, 1786-1792

KEMOTERAPİ VERİLEN KANSER HASTALARIN YAKINLARINDA BAKIM VERME YÜKÜ DEĞERLENDİRMESİ

Selim YALÇIN[1]

BÖLÜM 24

1 Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakülttesi Tıbbi Onkoloji BD Kırıkkale

KEMOTERAPİ VERİLEN KANSER HASTALARIN YAKINLARINDA BAKIM VERME YÜKÜ DEĞERLENDİRMESİ

Selim YALÇIN[1]

AMAÇ

Çalışmamızın amacı kemoterapi alan kanser hastalarına bakım veren bireylerinin fiziki, sosyal, ruhsal ve ekonomik durumlarının nasıl etkilendiği ve bakım verenin demografik özellikleri ile bu özelliklerin bakıcı yükü ile ilişkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır .

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı ve analitik nitelikteki bu çalışma, Kasım 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversiesi Onkoloji Bilim Dalında kemoterapi tedavisi gören 50 hasta ve 50 bakım veren birey ile görüşülmüştür Veriler hasta ve bakım veren bilgi formu, Zarit Burden Interview (ZBI)/Bakım Yükü ölçeği (BYÖ), ile toplanmıştır. Veriler Shapiro Wilk, Mann-Whitney U, Kruskal Wallis testleri ve Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir

BULGULAR

Kemoterapi alan bireylere bakım veren bireylerin %42.'i erkek, %50 si evli ortalama bakım verme süresi 10.07±11.13 ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bakım verenlerin, %50.5'inin yorgunluk, % 8'inin psikolojik sorun, %40.3'ünün maddi sorun yaşadığı, %33.3'ünün iş yaşamında olumsuz değişiklik olduğu, %70.9'unun ev yaşamında olumsuz değişiklik olduğu, %31.3' ünün aile içi ilişkilerinde olumsuz değişiklik olduğu, %33.3'ünün akraba ilişkilerinde olumsuz değişiklik olduğu bulunmuştur

Sonuç Bu konuda kemoterapi veren hemşirelerin kanserli hastalara bakım veren kişilerin yaşayacağı güçlüklere, bakım yüküne ve sorunlara ilişkin farkındalık oluşturması gerekmektedir.

GİRİŞ

Kanser global bir sağlık sorunudur. Uluslararası verilere göre Kanser Araştırma Ajansı, 2012 yılında 14.1 milyon yeni kanser vakası bildirdi ve bunların 8 milyonu gelişmekte olan ülkelerden gelen hastalarıydı [1] Son

1 Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakülttesi Tıbbi Onkoloji BD Kırıkkale

yıllarda kanser tedavisindeki gelişmeler ışığında, birçok vakanın prognozu kanseri uzun süreli bakım gerektiren bir hastalık yapmıştır. (Blum & Sherman, 2010; Çivi, Kutlu, & Çelik, 2011) [2]

Sağlık hizmeti uzmanlar, bakıcıların karşılaştığı zorlukların farkına vardılar Ülkemizde hasta bireyin bakımı genellikle aileler tarafından verilmekte ve bu aile içi sorumluluk olarak algılanmaktadır. Bakım veren haline gelme seçilemez ve planlanamaz bir durumdur. Bu nedenle bu duruma uyum, durum ortaya çıktıktan sonra gerçekleşmektedir.[3] Bakım verme işi formal veya informal adı altında iki kısımda incelenmektedir. Formal bakım olayı ; evde ya da kurumda sağlık bakımı ve kişisel bakım hizmetlerini sunan meslek grupları tarafından verilen bakımdır (Karahan ve Güven 2002).[4] Evde formal bakım sağlayanlar daha çok hemşire, terapistler, sosyal hizmet uzmanı, diyetisyen ve evde bakım yardımcılarıdır (Allender ve Spradley 2001)[5]. İnformal ya da uzmanlık gerektirmeyen bakım verme; bakım verenin bir yakınına yardım etme rolünü üstlenmesidir (Kasuya vd 2000)[6]. İnformal bakım verenler ücret almayan, evde bakım sağlayan aile üyeleri veya arkadaşlardır (Clark ve Weber 1997, Allender ve Spradley 2001, Karahan ve Güven 2002) [4][7]. banyo yapmasına yardım etmek, beslemek gibi süreğen bakımdan trakeostomi bakımı, intravenöz ilaç uygulaması gibi ileri düzeyde beceri gerektirecek uygulamaları da kapsamaktadır Bakım veren bu kişilerin karşılaştıkları güçlükler de araştırılmalıdır:

Bakım Verenlerin Yaşadığı Güçlükler Bakım verenin güçlük algısı, verdiği bakımın kendi yaşamını etkilenmesi olarak tanımlanabilir. Bu algı diğer aile üyeleri ya da sağlık profesyonellerinin algısından oldukça farklıdır (Kasuya vd 2000)[6]. Bakım verme, bakım verenin sağlığını ve iyilik halini olumsuz etkileyebilir.

Bu çalışmanın amacı mevcut araştırma çalışması bakım yükünü ve yaşamı belirlemeyi amaçlamaktadır Kemoterapi ‘ye başvuran kanser hastalarının bakım verenleri arasında memnuniyet.

Materyal Metod: Tanımlayıcı ve analitik nitelikteki bu çalışma, Kasım 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversiesi Onkoloji Bilim Dalında emoterapi tedavisi gören 50 hasta ve 50 bakım veren birey ile görüşülmüştür Veriler hasta ve bakım veren bilgi formu, Zarit Burden Interview (ZBI)/Bakım Yükü ölçeği (BYÖ), ile toplanmıştır. Veriler Shapiro Wilk, Mann-Whitney U, Kruskal Wallis testleri ve Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistik anlamlılık düzeyi için $p< 0.05$ kabul edilmiştir.

Sonuç, tartışma BYÖ, Zarit, Reever ve Peterson tarafından 1980 yılında geliştirilmiştir (Zaritand Zarit 1990) [8]. Bakım gereksinimi olan bireye

bakım verenlerin yaşadığı sorunu değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Bakım verenlerin kendisi ya da araştırmacı tarafından sorularak doldurulabilen ölçek, bakım vermenin bireyin yaşamı üzerine olan etkisini belirleyen 22 ifadeden oluşmaktadır. Ölçek "asla", "nadiren", "bazen", "sık sık", ya da "hemen her zaman" şeklinde "0-4" e kadar değişen Likert tipi değerlendirmeye sahiptir. Yapılan çalışmalarda ölçeğin iç tutarlılık katsayısı 0.87 ile 0.94 arasında, test tekrar test güvenilirliği ise 0.71 olarak bulunmuştur. Ülkemiz için geçerlik ve güvenirliği, İnci ve Erdem (2008) tarafından yapılmış olup Cronbach alfa değeri 0.95 olarak bulunmuştur. Ölçekten en az 0, en fazla 88 puan alınabilmektedir. Ölçek puanının yüksek olması, yaşanılan sorunun yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda ölçeğin Cronbach alfa değeri 0.66 olarak bulunmuştur Kemoterapi alan bireylere bakım veren bireylerin %42.'i erkek, %50 si evli ortalama bakım verme süresi 10.07±11.13 ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bakım verenlerin, %50.5'inin yorgunluk, % 8'inin psikolojik sorun, %40.3'ünün maddi sorun yaşadığı, %33.3'ünün iş yaşamında olumsuz değişiklik olduğu, %70.9'unun ev yaşamında olumsuz değişiklik olduğu, %31.3' ünün aile içi ilişkilerinde olumsuz değişiklik olduğu, %33.3'ünün akraba ilişkilerinde olumsuz değişiklik olduğu bulunmuştur. Araştırmada bakım verenlerin hastaya bakım verme sürelerinin bakım yükü puanlarını etkilediği, altı ay-bir yıllık süredir bakım verenlerin bakım verme yükü puanlarının diğer gruplara göre daha düşük olduğu, aradaki farkın istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0.000$, $p<0.001$) Yüksel ve ark. (2007) çalışmalarında bakım süresi ve bakım yükü arasında anlamlı düzeyde doğru orantı olduğunu ($p=0.032$), bakıcılık süresi uzadıkça bakıcının yükünün de arttığını tespit etmişlerdir.[19

Bakım verme ile ilişkili olarak fiziksel, psikolojik, emosyonel, sosyal ve ekonomik sorunlar olmak üzere çok boyutlu sorunlar yaşanmaktadır

Tablo 1: *Bakım Verenlerin Tanıtıcı Özelliklere göre dağılımı*

Özellikler	Sayı	Yüzde %
Cinsiyet		
Kadın	29	58
Erkek	21	42
Yakınlık Derecesi		
Eş	20	40
Anne-baba Çocuk	24	48
Diğer	6	12
Eğitim Durumu		
Okur-Yazar	8	16

İlkokul	12	24
Orta	25	50
Yüksekokul-Üniversite	5	10
Çalışma Durumu		
Çalışmıyor	12	24
Çalışıyor	38	76
Medeni Durum		
Evli	25	50
Bekar	25	50
İkamet		
Aynı ev	35	70
Başka ev	15	30

Tablo 2 *Hastaların Demografik Özellikleri*

Özellikler	N=50	Yüzde
Kanser Tipi		
Akciğer Kanseri	25	50
Gastrointestinal	12	24
Meme	8	16
Jinekolojik	3	6
Lenfoma	1	2
Diğer	1	2
Evre		
Evre 1-2	10	20
Evre 3-4	40	80
Metastaz		
Var	40	80
Yok	10	20

REFERANSLAR

Dünya Kanser Raporu 2008. Ed: Boyle P, Levin B. Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu Yayını, Lyon, Fransa 2008.

Blum, K., Sherman, D. W. (2010). Understanding the experience of caregivers: A focus on transitions. Seminars in Oncology Nursing, 26, 243-258. doi:10.1016/j.soncn.2010.08.005

5. Eicher PS, Batshaw ML. Cerebral palsy. Pediatr Clin North Am 1993;40:537–51

Karahan A, Güven S. Yaşlılıkta evde bakım. Türk Geriatri Dergisi 2002; 5(4):155-159.

Allender, J.A. and Spradley, B.W. (2001) Clients In Home Health, Hospice, and LongTerm Settings", Community Health Nursing Concepsts and Practice, Lippincott, 739-753.

Kasuya, R.T., Polgar-Bailey, and Takeuchi, R. (2000) Caregiver Burden and Burnout. Postgraduate Medicine, 108(7):119-123.

Clark, J. A. and Weber, K. A. (1997) Challenges and Choices: Elderly Caregiving. http://muextension.missouri.edu/explore/hesguide/humanrel (08.04.2005).

Zarit, S.H., Reever, K.E. and Bach-Peterson J (1980) Relatives of The Impaired Elderly: Correlates of Feelings of Burden. Gerontologist, 20:649-655.

ADİPOZ DOKU VE OKSİDATİF STRES ADİPOSE TİSSUE AND OXİDATİVE STRESS

Suat ÇAKINA[1], Şamil ÖZTÜRK[2], İlhan ÖZDEMİR[3]

BÖLÜM 25

1 Dr. Öğr. Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
2 Öğr. Gör. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
3 Öğr. Gör., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

ADİPOZ DOKU VE OKSİDATİF STRES ADİPOSE TİSSUE AND OXİDATİVE STRESS

Suat ÇAKINA[1], Şamil ÖZTÜRK[2], İlhan ÖZDEMİR[3]

GİRİŞ

1. Adipoz Doku v Özellikleri

Memelilerde farklı temel fonksiyonlara sahip iki farklı tip adipoz doku çeşidi mevcuttur. Birincisi erişkinlerde bulunan beyaz adipoz dokusudur ki alınan fazla enerjiyi gerektiğinde tekrar kan dolaşımına serbest yağ asidi şeklinde salgılamak üzere trigliseritler olarak depolar. Sağlıklı ve aşırı kilolu olmayan insanlarda, beyaz adipoz dokusu erkeklerde vücut ağırlığının 20%' sini, kadınlarda ise 25%' ni oluşturur. Beyaz adipoz doku hücreleri, nükleusu hücrenin kenarına sıkıştıran büyük bir yağ damlası içerir. Ayrıca insülin, cinsiyet hormonları, norepinefrin ve glukokortikoidler için reseptörleri vardır. İkincisi kahverengi adipoz dokudur, vücutta daha az miktarda bulunur ve soğuk hava gibi uyaranlara cevap olarak adaptif termojenezis ile ısı üretimini sağlar (Cypess et al., 2009; DiSpirito & Mathis, 2015). Kahverengi adipoz dokunun sınıflandırılması benzer fonksiyonlu iki farklı hücre grubunu kapsar. Birincisi daha büyük 'klasik' depozitlerde yerleşen ve kas hücreleri ile aynı embriyolojik orjine sahip hücre grubudur. İkinci grup ise beyaz adipsoitlerden köken alan ve sempatik sinir sistemi tarafından uyarılan hücrelerdir. Bu adipositler beyaz adipoz dokunun içinde dağılmışlardır ve bundan dolayı 'bej' veya 'brit' adiposit olarak isimlendirilmişlerdir (Choe, Huh, Hwang, Kim, & Kim, 2016). Kahverengi adipositler çok sayıda küçük yağ tanecikleri ve dokuya kahverengi rengi veren demir içeren mitokondrilere sahiptirler. Bu adipoz doku tipi aynı zamanda daha fazla vaskülarizasyona sahiptir. Bu nedenle dokuya daha çok oksijen ve besin sağlanır ve üretilen ısıyı bütün vücuda dağıtır. Kahverengi adipoz doku, yeni doğanlarda ve çocuklarda bol bulunur ve soğuk havada hayatta kalmayı sağlar. Uzun yıllar yetişkinlerde kahverengi adipoz dokunun olmadığı düşünülmüştü, daha sonraları yapılan çalışmalarda yetişkinlerde de metabolik olarak aktif kahverengi adipoz dokunun olduğu ve enerji dengesinde önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir (Bonet, Oliver, & Palou, 2013; Cypess et al., 2009; Saely, Geiger, & Drexel, 2012). Yapılan tomografi (pozitron emisyon/computed) çalışmaları, kahverengi adipoz dokunun yetişkinlerde de varlığını ve fonksiyonunun olduğunu göstermiştir (Cypess et al., 2009). Yetişkinlerde boyun ve supraklavikular

1 Dr. Öğr. Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
2 Öğr. Gör. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
3 Öğr. Gör., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

bölgede kahverengi adiposit benzeri termojenik hücreler bulunmaktadır (DiSpirito & Mathis, 2015). Bu nedenle çeşitli adipoz dokular, fazla enerjiyi depolayıp termogenezisi kontrol ederek enerji homeostazisinin merkezi düzenleyicisi olarak görev yaparlar (Choe et al., 2016).

2. Adipoz Dokunun Fizyolojik ve Hormonal Rolü

Yağ dokusunun birincil ve klasik rollü, vücudu izole etmek ve dış etmenlere karşı korumak, yiyecek alımından sonra serbest yağ asitlerini (FFA'lar) depolamak ve açlık durumunda FFA'ları yeterli enerji durumunu sağlamak için serbest bırakmaktır. Postprandiyal fazda FFA'lar, lipoprotein lipaz (LPL) tarafından hidroliz edilen trigliseritler (TG), trigliserit bakımından zengin lipoproteinler (çok düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterolden (VLDL-c), (chylomicrons ve kalıntıları) adipoz dokudaki kandan alınır. Bu rezervin mobilizasyonu, adiposit TG'nin hormona duyarlı lipaz (HSL) tarafından hidrolizi ile gerçekleşir. İnsülin, adiposit yağ içeriğinin ana düzenleyicisidir, çünkü hem HSL'nin güçlü bir inhibitörü hem de LPL'nin önemli bir aktivatörüdür, böylece adipositlerdeki FFA alımını ve trigliserit sentezini arttırır (Hajer, van Haeften, & Visseren, 2008).

İnsandaki en büyük yağ deposu beyaz yağ dokusudur. Tek bir büyük yağ damlası içerir ve esas fonksiyonu sağlığın korunması ile ilgilidir (Gravholt, Moller, Jensen, Christiansen, & Schmitz, 2001). Beyaz adipositler, küre şeklinde içlerinde depoladığı tek yağ damlasının boyutuna bağlı olarak büyüklüğü değişen hücrelerdir. Bu yağ damlasının %90'nı trigliseritler oluşturur. Beyaz adipositlerdeki mitokondri zayıf ve değişken miktardadır (Gilsanz et al., 2012; Gravholt et al., 2001; Saito, 2013). Obez bireylerde beyaz adipoz dokuda bulunan mitokondriyal DNA miktarının azaldığı bildirilmiştir. Bozulmuş mitokondriyal aktivitenin obeziteye yatkınlığa neden olabileceği ve obezitede mitokondriyal biyogenezisin değiştiği rapor edilmiştir (Boudina & Graham, 2014; De Pauw, Tejerina, Raes, Keijer, & Arnould, 2009).

Kahverengi adipoz doku, çok sayıda, değişken çapta, çok köşeli küçük yağ damlaları ve multilokular adiposit içerir (Medina-Gomez, 2012; Saito, 2013). Kahverengi adipositler paraksiyal mezodermden köken alırlar ve iskelet kasıyla ortak projenitörden gelişirler ki bunlar Myf5 eksprese ederler (Seale et al., 2008). En önemli organeli olan mitokondri geniş, küresel ve fazladır. Kahverengi adipoz dukunun oksijen ihtiyacı fazla olduğu için beyaz adipoz dokusundan daha çok kapiller içerir (Medina-Gomez, 2012). İç mitokondriyal membranda bulunan uncoupling protein1 (UCP1), kahverengi adipoz dokunun belirleyici proteinidir ve enerji harcamasına pozitif yönde katkı sağlar (Saito, 2013; Timmons et al., 2007). Kahverengi

adipoz dokuu için substratlar dokudaki trigliseritlerden gelen yağ asitleri, dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve lipoproteinlerdir (Saito, 2013).

Adipoz doku adipositlerin, makrofajların, fibroblastların, endotel hücrelerinin ve preadipositlerin bulunduğu vasküler-stromal bir fraksiyonda bulunur. Preadipositler, mezodermal kökenli çok kutuplu bir kök hücreden kaynaklanır ve yeni yağ hücreleri üretme potansiyeli tüm insan ömrü boyunca devam eder (Otto & Lane, 2005). Adipoz dokudan elde edilen ve sürekli bölünebilme yeteneğine sahip olan hücreler adipoz kök hücreler olarak adlandırılırlar. Yağ dokusundan izole edilebilen pluripotent kök hücrelerin, kemik iliği kaynaklı kök hücreler kadar farklılaşma kapasitesine sahip olduğu bildirilmektedir (Kapur et al., 2012). Adipoz doku son zamanlarda fonksiyonel karmaşıklığı ve yapısından dolayı oldukça önem kazanmıştır. Temel alt bileşenleri olan olgun adipositler ve stromal vasküler fraksiyonları çok fazla fizyolojik roller üstlenirler. Adipoz kök hücreler doku mühendisliği ya da rejeneratif tıp alanlarında stromal vasküler fraksiyonlar şeklinde doğrudan adipoz dokudan enzimatik parçalamayla santrifüj edilerek elde edilip, kültüre edilmeden kullanıldığı gibi kültürü yapılarak da kullanılabilmektedir (Kivanc et al., 2015).

Adipositler ve yağ dokusu, glikoz metabolizması (adiponektin, resistin), lipit metabolizması (kolesteril ester transfer proteini, CETP), inflamasyon (TNF-a, IL-6), pıhtılaşma (PAI-1), kan basıncı (anjiyotensinojen, anjiyotensin II) ve beslenme davranışı (leptin) içeren çok çeşitli hormonlar ve sitokinler üretir ve böylece kas, karaciğer, damar ve beyin dahil olmak üzere birçok organ ve dokunun metabolizmasını ve işlevini etkilerler (Ran et al., 2006; Yamauchi et al., 2001). Obezitede daha düşük olan plazma adiponektin dışında, plazma adipositik seviyeleri, yağ dokusu ve adiposit hacmindeki artışla yükselir (Wannamethee et al., 2007).

Leptin: iştah, doygunluk, beslenme, fertilite, puberte, hareket ve enerji tüketimi, gibi olaylarda önemli role sahiptir (Bluher & Mantzoros, 2015). Leptin sadece beslenmede rol almaz, aynı zamanda adipoz dokudaki spesifik metabolik yolakları etkilemesi ile lipid depolanmasını sınırlandırır. Leptin, yağ asidi sentezini baskılayıp, oksidasyonunu uyararak adipositlerden gliserol salınımına neden olmaktadır. Bu fonksiyonu yağ asidi ve trigliserid sentezinde etkili genlerin oluşumunu azaltarak sağlar (Oswal & Yeo, 2010). Leptin üretimi büyük adipositlerde belirgin şekilde artar, insülin tarafından uyarılır ve TNF-a, östrojenler, FFA'lar ve büyüme hormonundan etkilenir, ancak gıda alımından doğrudan etkilenmez (Zhang, Kumar, Barnett, & Eggo, 2000). Bu nedenle, leptin, beyinde uzun vadeli beslenme ve yağ kütlesi durumu ile ilgili bir sinyal molekülü olarak kabul edilebilir (Long & Zierath, 2006). Merkezi etkilerin yanı sıra, leptin, iskelet kası ve adipositlerde hepatik lipid oksidasyonunu ve lipolizi arttırır. Yağ

depolarının azaldığı kişilerde, örn. Anoreksiya nervozada, leptin seviyeleri düşüktür (Holtkamp et al., 2003). Leptin eksikliği olan çocuklar sadece aşırı derecede obez değil, ekzojen leptin ikamesi bu çocuklarda ergenliğin başlamasıyla sonuçlanır (Farooqi et al., 1999).

Adiponektin, sadece adipositler tarafından üretilir ve üç farklı tam boy izoformunda (trimer, heksamer ve multimerler) ve küresel formda plazmada dolaşır. Adiponektin sentezi obezite, insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabette azalır (Hajer, van der Graaf, Olijhoek, Edlinger, & Visseren, 2007). Erkeklerde plazma adiponektin düzeyleri kadınlardan daha düşüktür (Wolk et al., 2007). Adiponektin, bir dizi anti-aterosklerotik etkiye sahiptir ve hepatik glukoz üretimini inhibe ederek insülin duyarlılığını arttırır ve kasta glikoz alımının artırılması hem karaciğerde hem de kasta yağ asidi oksidasyonunun artırılması ve muhtemelen mitokondride adenosin trifosfat (ATP) oluşumunun ayrışmasının artmasıyla in vitro enerji harcamasını artırır (Kadowaki & Yamauchi, 2005). İnsüline dirençli bir fare modelinde adiponektinin uygulanmasının, hiperglisemiyi ve hiperinsülinemiyi iyileştirdiği gösterilmiştir (Yamauchi et al., 2001).

IL-6 (İnterlökin-6): yangı, hematopoez, immun cevaplar ve savunma mekanizmasının düzenlenmesinde çok yönlü etkiye sahip bir sitokindir (Makki, Froguel, & Wolowczuk, 2013). IL-6, beyaz adipoz doku, iskelet kası ve karaciğerden salgılanmaktadır (Wieckowska et al., 2008). Sağlıklı bireylerin dolaşımdaki IL-6' nın 1/3' ü adipoz doku kaynaklı olduğundan adipokin olarak da düşünülmektedir. Adipoz dokudan salgılanan IL-6'nın bir kısmı adipositlerden bir kısmı da özellikle makrofajlar olmak üzere diğer hücrelerden salınmaktadır (Weisberg et al., 2003). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, IL-6'nın GLP-1 sentezindeki artışa bağlı olarak insülin salınımı uyardığı gözlemlenmiş ve buna bağlı olarak oluşan obeziteye bağlı IL6 salınımının, obezitede gelişen insülin direnci durumunda artan insülin salınımı mekanizmasını yansıtabileceği düşünülmektedir (Makki et al., 2013).

Tümör nekroz faktör-α (TNF-α): Proinflamatuar sitokin olan TNF-α, öncelikli olarak myeloid hücrelerden salınır, IL-6 ve IL-1β gibi diğer yangı sitokinlerinin salınmasını tetikler. TNF α, insülin direncinde etkili olan beyaz adipoz doku kaynaklı ilk sitokin olarak bildirilmiş ve önceleri adipositlerden salındığı düşünülmesine rağmen kaynağının çoğunluğunun adipoz dokuda bulunan makrofajlar olduğu tespit edilmiştir. Obez oluşturulan hayvanların adipoz dokusunda TNF-α salınımın çok fazla olduğu, ancak kendisi ya da reseptörünün azaltılmasının, bu hayvanlarda insülin direncinin oluşumuna karşı koruyucu etki yaptığı belirlenmiştir. Obez insanların plazma ve adipoz dokusunda fazlaca olan TNF α'nın kilo kaybı ile dolaşımdaki seviyesi azalmaktadır. Son zamanlarda insanlarda yapılan çalışmalar obez insanlarda TNF-α'nın insülin direncindeki rolü kanıtlanmıştır (Makki et al., 2013).

İnterlökin-1β (IL-1β): IL-1β hem immun hücreler tarafından hemde adipoz doku tarafından salgılanan bir proinflamatuar sitokindir. Dolaşımda albümine bağlı olarak bulunur ve hedef hücrelerde IL-1 reseptörlerine (IL-R1 ve IL-R2) bağlanarak uyarıcı etkisini gösterir. Yangısal pankreatik β hücresi parçalanmasında ve apoptozisinde önemli bir role sahip olması ve böylece tip 1 diyabetin gelişimine katkıda bulunması söz konusudur. IL-1β'nın bloke edilmesinin obezite ilişkili insülin direnci ve adipoz doku kaynaklı inflamasyonun azaltılması, böylece aslında daha çok pankreatik β hücrenin hayatta kalması sağlanabileceği düşünülmektedir (Fasshauer & Bluher, 2015).

3. Serbest Oksijen Radikalleri (ROS) ve Oksidatif Stres

Serbest radikal, dış orbitalinde eşleştirilmemiş bir elektron içeren herhangi bir moleküler tür olarak tanımlanabilir. Yarı ömürleri çok kısa olmasına rağmen son derece reaktiftirler. Oksijen kaynaklı serbest radikaller arasında (ROS) süperoksit (O_2.-), hidroksil (OH.), peroksil (ROO.), lipitperoksil (LOO.) ve alkoksil (RO.) radikalleri sayılabilir. ROS'i hücre membranlarında lipoproteinlerde lipid peroksidasyonu, proteinlerde yapısal değişiklikler ve enzimlerde işlev bozulması, DNA'da mutajenik olabilen hasarlar yapabilirler. ROS'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta antioksidan savunma sistemi yer almaktadır. Bunlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz, glutatyon S-transferaz, katalaz, tiyoredoksin redüktaz, peroksi redoksinler (Prx) ve NAD(P)H:ubikuinonoksido redüktaz (NQO1) gibi antioksidan enzimlerdir (Chouchani et al., 2016; Hauck, Huang, Hertzel, & Bernlohr, 2019).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisindedir. Oksidatif stres, serbest radikallerin üretilmesi ile antioksidan sistem arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır ve metabolik sendrom, diabetes mellitus, karaciğer, kardiyovasküler hastalıklar, kanser vb. hastalıklarla ilişkili olduğu çalışmalar sonucunda rapor edilmiştir (Curtis et al., 2012; Hajer et al., 2007).

Adipoz dokuda, ROS'un oluşumu çeşitlilik gösterir. Mitokondri, ROS'un ana kaynağı olmasına rağmen adipositler, ROS üreten çeşitli enzim sistemlerini bulundurmaktadır. İltihaplanma ya da insülin direnci gibi bir olaya cevaben, ROS kaynaklarının oluşumunda karmaşık bir sistem bulunmaktadır. Her ne kadar ROS negatif metabolik sonuçlarla yol açsa da adipoz biyolojide önemli bir düzenleyici olarak rol oynamaktadır (Lin et al., 2005; Makki et al., 2013).

NADPH oksidaz, adipoz dokusunda agonist stimülasyona cevap olarak süperoksit ve / veya H_2O_2 üreten düzenleyici bir enzimdir. Nox ailesinin yedi izoformu vardır: Nox1, Nox2, Nox3, Nox4, Nox5, Duo1 ve Duo2. Nox4, adipositler tarafından eksprese edilen Nox izotipidir ve yüksek yağlı diyetlerle aktive edilir. Nox4, diğer NADPH oksidaz ailesi üyeleri tarafından yapılan, süperoksit anyonunun aksine H_2O_2 üretmesi bakımından özeldir. Fare doku kültüründe adipositler, yüksek glukoz ve/veya doymuş yağ asitleri Nox4 ekspresyonunu arttırmaktadır ve ROS seviyelerinin yükselmesine neden olur (Bedard & Krause, 2007).

Adipoz dokuda oksidatif stresin ana kaynağı mitokondri olarak kabul edilmiştir. Elektron taşıma zincirinin I ve III kompleksleri, kararsız süperoksit anyonunu üreten ROS, süperoksit dismutaz ile birleştiğinde daha kararlı ROS olan hidrojen peroksit üretir. Kompleks I, NADH'den elektronlar alır veya kompleks II geri dönüşümlü reaksiyon sonucunda oluşan mitokondriyal matristeki ROS ürünlerini alır. Aşırı mitokondriyal ROS'un, mitokondriyal disfonksiyona neden olduğu, ayrıca tip 2 diyabet, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve kalp yetmezliğine yol açtığı rapor edilmiştir. Mitokondriyal ROS'un, mtDNA hasar yolu yoluyla kalp dokusu iltihabına neden olan immünomodülatör olarak rol oynadığı gösterilmiştir (Cadenas, 2018).

Adipositlerde tanımlanmamış bir ROS kaynağı endoplazmik retiküler oksidoredüktin 1 (ERO1). ERO1, protein katlanması ve salgılanmasının bir sonucu olarak H_2O_2 üreten ER'nin protein disülfür oksidazıdır. ERO1 önemli bir ER oksidatif stres kaynağıdır ve mitokondri veya ksantin dehidrojenaz sistemi gibi klasik ROS kaynaklarından daha büyük bir hücre içi ROS kaynağı olabilir. Adipositlerin salgıladığı çok sayıda protein göz önüne alındığında, reaktif oksijen türlerinin sentezinde ERO1 büyük bir rol oynamaktadır (Zito, 2015).

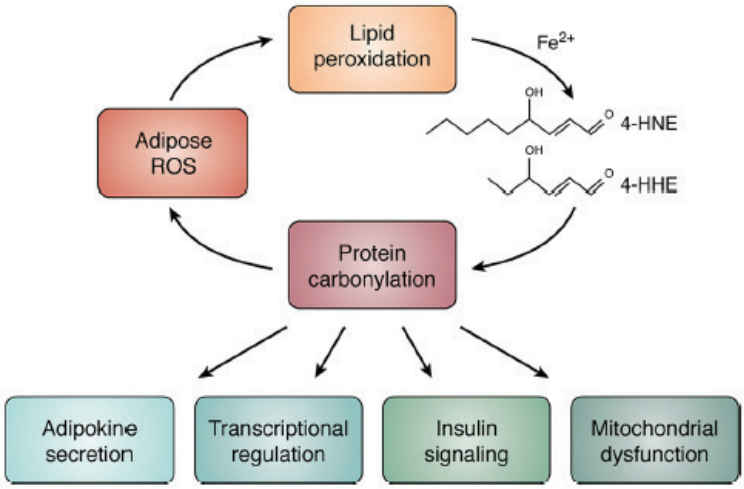
Hidrojen peroksit ortamda bulunan metal ile Fenton tipi tepkimeye girerek hidroksil radikali oluşur. Hidroksil radikali, H_2O_2'den farklı olarak, detoksifikasyondan sorumlu herhangi bir enzimi yoktur ve lipidler, proteinler ve nükleik asitler dahil komşu moleküllerle reaksiyona girebilir (Nomura, Imai, Koumura, Kobayashi, & Nakagawa, 2000).

Yağ dokusundaki doymamış yağ asitleri, OH radikali tarafından oksidasyonun önemli bir hedefidir. Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar), sahip oldukları ikili bağlar nedeniyle reaktifdirler. PUFA'lar membran yapılarında bol olduğu için lipid peroksidasyonunun önemli bir sonucu membran hasarı oluşmaktadır. Lipit aldehitler aldehit dehidrojenaz 2'ye bağlı oksidasyon, aldo-keto redüktaz azaltma ve GSH S-transferaz a3 ve a4 ile glutatilasyon ile detoksifiye edilir. Viseral adipoz dokuda GSH

S-transferaz a4 ve aldehit dehidrojenaz 2 mRNA ekspresyonu adipositler tarafından lipit aldehit birikimini artırmaktadır. Lipid aldehitler oldukça elektrofiliktir ve proteinlerin lizin, histidin ve sistein rezidüleri nükleofilik saldırılara maruz kalabilir (Frohnert, Long, Hahn, & Bernlohr, 2014).

Protein karbonilasyonu, birçok dokuda akut veya uzun süreli oksidatif stresin bir sonucu olarak yükselir. Obezitede, 4-HNE ve 4-HHE seviyeleri insan adipoz dokusunda vücut kütle indeksi ile artmaktadır. Kültür hücrelerde ve in vivo olarak, obezojenik diyet, antioksidan tükenme, iltihaplanma, ER stresi ve yaşlanma dahil olmak üzere çeşitli metabolik fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak yüksek protein karbonilasyonu gösterilmiştir(Frohnert et al., 2011).

Sitoplazmik protein karbonilasyonu, insülin sinyali veren yolların yanı sıra glikoz ve lipit metabolizmasının kontrolünde rol oynamaktadır. Birçok çalışmada glikolitik enzimler, modifikasyonun büyük ölçüde enzimin etkisizleşmesine yol açtığı in vivo ortamda yüksek oranda karbonileştirilir. Kültürlenmiş yağ hücrelerinde, mitokondriyal GSH S-transferazın bulunmaması, trikarboksilik asit döngüsü metabolizması, elektron taşıma zinciri fonksiyonu ve amino asit metabolizmasına bağlı enzimlerin ve proteinlerin karbonilasyonunun artmasına neden olur. Bu tür bir modifikasyonun sonucunda artan ROS'a bağlı membran yapısının bozulmasına yol açar (Şekil 1.) (Curtis et al., 2012; Hauck et al., 2019).



Şekil 1. *ROS-karbonilasyon döngüsü (Hauck et al., 2019).*

Oksidatif stres ve metabolik bozukluklar arasındaki bağlantı, fare modellerini kullanarak çeşitli dokularda araştırılmıştır. Antioksidanlar metabolik hastalıklar arasında bağlantılı birkaç polimorfizm

örneği vardır. Aldehit dehidrojenaz 2'de (ALDH2) tanımlanmış bir polimorfizmin, çeşitli çalışmalarda tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durumda, rs671 SNP (G ila A) polimorfizmi sonucu 504. rezidüde Glu ila Lys sübstitüsyonu ile sonuçlanır, sonuçta ALDH2'nin enzim aktivitesinin azalmasına neden olmaktadır. Diğer örnekler, katalaz ve GSH S-transferaz enzimlerine ait polimorfizmleri içerir. Ayrıca, yapılan çalışmalarda lipid peroksidasyonu ile vücut kitle indeksi ve yağ protein karbonilasyonu arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. Bu veriler, metabolik hastalıkların etiyolojisinde oksidatif stres ve bunun sonucunda ortaya çıkan lipit peroksidasyonunun rolünü belirlemek için kliniksel daha fazla çalışmanın gerekliliğini göstermektedir (Li et al., 2017).

SONUÇLAR

Adipoz dokunun yağ asitlerini depo eden klasik algısı, son zamanlarda lipid ve glukoz metabolizmasında merkezi bir rol oynayan ve metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda önemli rol üstlenen aktif bir endokrin organ olduğu fikriyle yer değiştirmiştir. Adiposit biyolojisinin temelini yaşlanma ve yağ asidi depo özelliği ile ROS birikimi oluşturmaktadır. Yağ dokusu genişledikçe, makrofajlar yağ dokusu içine sızar ve glikoz ve lipid metabolizmasında ve hemostatis veinflamasyonda yer alan adipositokinlerin üretimi, azalan adiponektin üretimi hariç, artar. Günlük klinik uygulamada, adiposit disfonksiyonu kavramı, bireysel hastalarda abdominal obezite ve insülin direnciyle yakın ilişki içinde vasküler risk kümelenmesini anlamak için patofizyolojik bir çerçeve sağlayabilir. Yağ dokusu disfonksiyonu kavramı, hastalar ve hekimler arasında, vasküler riskte abdominal obezitenin önemi ve tip 2 diabetes mellitus gelişme riski konusunda farkındalığı artırabilir. Adipoz doku fonksiyon bozukluğunun temelleri hakkında daha fazla bilgiye ulaşmak, obezite yönetimi ve vasküler hastalıkların ve tip 2 diabetes mellitusun önlenmesi için hedef odaklı yeni ilaçların geliştirilmesini sağlayabilir.

ROS, adiposit biyolojisinin temelini oluşturur ve dahası yağ hücresi metabolizması, tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Son olarak, ROS tarafından hedeflenen moleküller ve oksidasyonun fonksiyonlarını nasıl etkilediği üzerine odaklanan mekanistik ve yolak çalışmaları ile oksidatif stresin ve bunların metabolik hastalığa olan bağlarının etkilerini belirleme güncel çalışmalar arasındadır. Analitik metodolojilerde ve genom mühendisliği araçlarında yeni teknolojilerin gelişimesiy ile metabolik hastalıklarda oksidatif stresin rolünü belirlemeye yönelik araştırmalar ortaya koyulabilir.

KAYNAKLAR

Bedard, K., & Krause, K. H. (2007). The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev, 87*(1), 245-313. doi:10.1152/physrev.00044.2005

Bluher, M., & Mantzoros, C. S. (2015). From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism, 64*(1), 131-145. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.016

Bonet, M. L., Oliver, P., & Palou, A. (2013). Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue. *Biochim Biophys Acta, 1831*(5), 969-985. doi:10.1016/j.bbalip.2012.12.002

Boudina, S., & Graham, T. E. (2014). Mitochondrial function/dysfunction in white adipose tissue. *Exp Physiol, 99*(9), 1168-1178. doi:10.1113/expphysiol.2014.081414

Cadenas, S. (2018). Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta Bioenerg, 1859*(9), 940-950. doi:10.1016/j.bbabio.2018.05.019

Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Kim, J. I., & Kim, J. B. (2016). Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Frontiers in endocrinology, 7*, 30-30. doi:10.3389/fendo.2016.00030

Chouchani, E. T., Kazak, L., Jedrychowski, M. P., Lu, G. Z., Erickson, B. K., Szpyt, J., Spiegelman, B. M. (2016). Mitochondrial ROS regulate thermogenic energy expenditure and sulfenylation of UCP1. *Nature, 532*(7597), 112-116. doi:10.1038/nature17399

Curtis, J. M., Hahn, W. S., Stone, M. D., Inda, J. J., Droullard, D. J., Kuzmicic, J. P.,. Bernlohr, D. A. (2012). Protein carbonylation and adipocyte mitochondrial function. *J Biol Chem, 287*(39), 32967-32980. doi:10.1074/jbc.M112.400663

Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., Kahn, C. R. (2009). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med, 360*(15), 1509-1517. doi:10.1056/NEJMoa0810780

De Pauw, A., Tejerina, S., Raes, M., Keijer, J., & Arnould, T. (2009). Mitochondrial (dys)function in adipocyte (de)differentiation and systemic metabolic alterations. *Am J Pathol, 175*(3), 927-939. doi:10.2353/ajpath.2009.081155

DiSpirito, J. R., & Mathis, D. (2015). Immunological contributions to adipose tissue homeostasis. *Semin Immunol, 27*(5), 315-321. doi:10.1016/j.smim.2015.10.005

Farooqi, I. S., Jebb, S. A., Langmack, G., Lawrence, E., Cheetham, C. H., Prentice, A. M., O'Rahilly, S. (1999). Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med, 341*(12), 879-884. doi:10.1056/nejm199909163411204

Fasshauer, M., & Bluher, M. (2015). Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci, 36*(7), 461-470. doi:10.1016/j.tips.2015.04.014

Frohnert, B. I., Long, E. K., Hahn, W. S., & Bernlohr, D. A. (2014). Glutathionylated lipid aldehydes are products of adipocyte oxidative stress and activators of macrophage inflammation. *Diabetes, 63*(1), 89-100. doi:10.2337/db13-0777

Frohnert, B. I., Sinaiko, A. R., Serrot, F. J., Foncea, R. E., Moran, A., Ikramuddin, S.,. Bernlohr, D. A. (2011). Increased adipose protein carbonylation in human obesity. *Obesity (Silver Spring), 19*(9), 1735-1741. doi:10.1038/oby.2011.115

Gilsanz, V., Smith, M. L., Goodarzian, F., Kim, M., Wren, T. A., & Hu, H. H. (2012). Changes in brown adipose tissue in boys and girls during childhood and puberty. *J Pediatr, 160*(4), 604-609.e601. doi:10.1016/j.jpeds.2011.09.035

Gravholt, C. H., Moller, N., Jensen, M. D., Christiansen, J. S., & Schmitz, O. (2001). Physiological levels of glucagon do not influence lipolysis in abdominal adipose tissue as assessed by microdialysis. *J Clin Endocrinol Metab, 86*(5), 2085-2089. doi:10.1210/jcem.86.5.7460

Hajer, G. R., van der Graaf, Y., Olijhoek, J. K., Edlinger, M., & Visseren, F. L. (2007). Low plasma levels of adiponectin are associated with low risk for future cardiovascular events in patients with clinical evident vascular disease. *Am Heart J, 154*(4), 750.e751-757. doi:10.1016/j.ahj.2007.07.013

Hajer, G. R., van Haeften, T. W., & Visseren, F. L. (2008). Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J, 29*(24), 2959-2971. doi:10.1093/eurheartj/ehn387

Hauck, A. K., Huang, Y., Hertzel, A. V., & Bernlohr, D. A. (2019). Adipose oxidative stress and protein carbonylation. *J Biol Chem, 294*(4), 1083-1088. doi:10.1074/jbc.R118.003214

Holtkamp, K., Herpertz-Dahlmann, B., Mika, C., Heer, M., Heussen, N., Fichter, M., Hebebrand, J. (2003). Elevated physical activity and low leptin levels co-occur in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab, 88*(11), 5169-5174. doi:10.1210/jc.2003-030569

Kadowaki, T., & Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev, 26*(3), 439-451. doi:10.1210/er.2005-0005

Kapur, S. K., Wang, X., Shang, H., Yun, S., Li, X., Feng, G., Katz, A. J. (2012). Human adipose stem cells maintain proliferative, synthetic and multipotential properties when suspension cultured as self-assembling spheroids. *Biofabrication, 4*(2), 025004. doi:10.1088/1758-5082/4/2/025004

Li, G.-Y., Li, Z.-B., Li, F., Dong, L.-P., Tang, L., Xiang, J., Bao, M.-H. (2017). Meta-Analysis on the Association of ALDH2 Polymorphisms and Type 2 Diabetic Mellitus, Diabetic Retinopathy. *International journal of environmental research and public health, 14*(2), 165. doi:10.3390/ijerph14020165

Lin, Y., Berg, A. H., Iyengar, P., Lam, T. K., Giacca, A., Combs, T. P., Scherer, P. E. (2005). The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem, 280*(6), 4617-4626. doi:10.1074/jbc.M411863200

Long, Y. C., & Zierath, J. R. (2006). AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest, 116*(7), 1776-1783. doi:10.1172/jci29044

Makki, K., Froguel, P., & Wolowczuk, I. (2013). Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm, 2013*, 139239. doi:10.1155/2013/139239

Medina-Gomez, G. (2012). Mitochondria and endocrine function of adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 26*(6), 791-804. doi:10.1016/j.beem.2012.06.002

Nomura, K., Imai, H., Koumura, T., Kobayashi, T., & Nakagawa, Y. (2000). Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase inhibits the release of cytochrome c from mitochondria by suppressing the peroxidation of cardiolipin in hypoglycaemia-induced apoptosis. *Biochem J, 351*(Pt 1), 183-193. doi:10.1042/0264-6021:3510183

Oswal, A., & Yeo, G. (2010). Leptin and the control of body weight: a review of its diverse central targets, signaling mechanisms, and role in the pathogenesis of obesity. *Obesity (Silver Spring), 18*(2), 221-229. doi:10.1038/oby.2009.228

Otto, T. C., & Lane, M. D. (2005). Adipose development: from stem cell to adipocyte. *Crit Rev Biochem Mol Biol, 40*(4), 229-242. doi:10.1080/10409230591008189

Ran, J., Hirano, T., Fukui, T., Saito, K., Kageyama, H., Okada, K., & Adachi, M. (2006). Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance. *Metabolism, 55*(4), 478-488. doi:10.1016/j.metabol.2005.10.009

Saely, C. H., Geiger, K., & Drexel, H. (2012). Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology, 58*(1), 15-23. doi:10.1159/000321319

Saito, M. (2013). Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes Metab J, 37*(1), 22-29. doi:10.4093/dmj.2013.37.1.22

Seale, P., Bjork, B., Yang, W., Kajimura, S., Chin, S., Kuang, S.,Spiegelman, B. M. (2008). PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature, 454*(7207), 961-967. doi:10.1038/nature07182

Timmons, J. A., Wennmalm, K., Larsson, O., Walden, T. B., Lassmann, T., Petrovic, N., Cannon, B. (2007). Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A, 104*(11), 4401-4406. doi:10.1073/pnas.0610615104

Wannamethee, S. G., Lowe, G. D., Rumley, A., Cherry, L., Whincup, P. H., & Sattar, N. (2007). Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care, 30*(5), 1200-1205. doi:10.2337/dc06-2416

Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W., Jr. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest, 112*(12), 1796-1808. doi:10.1172/jci19246

Wieckowska, A., Papouchado, B. G., Li, Z., Lopez, R., Zein, N. N., & Feldstein, A. E. (2008). Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol, 103*(6), 1372-1379. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01774.x

Wolk, R., Berger, P., Lennon, R. J., Brilakis, E. S., Davison, D. E., & Somers, V. K. (2007). Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J, 28*(3), 292-298. doi:10.1093/eurheartj/ehl361

Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K.,Kadowaki, T. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med, 7*(8), 941-946. doi:10.1038/90984

Zhang, H. H., Kumar, S., Barnett, A. H., & Eggo, M. C. (2000). Tumour necrosis factor-alpha exerts dual effects on human adipose leptin synthesis and release. *Mol Cell Endocrinol, 159*(1-2), 79-88. doi:10.1016/s0303-7207(99)00194-x

Zito, E. (2015). ERO1: A protein disulfide oxidase and H2O2 producer. *Free Radic Biol Med, 83*, 299-304. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.011

ÇALIŞMA HAYATINDA ENGELLİ BİREYLER: TÜRKİYE'DE ENGELLİ İSTİHDAMI VE ENGELLİLERİN İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ

Şerafettin ERTEN[1], İsmail Can ATAŞ

1 Dr. Öğretim Üyesi

ÇALIŞMA HAYATINDA ENGELLİ BİREYLER: TÜRKİYE'DE ENGELLİ İSTİHDAMI VE ENGELLİLERİN İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ

Şerafettin ERTEN[1], İsmail Can ATAŞ[2]

GİRİŞ

Çağdaş hukuk ve insan hakları metinlerinin hemen hepsinde "çalışma" temel bir hak ve özgürlük olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında kişilerin bu hakkı kullanabilmesi için devlete bir takım görevler de verilmektedir. Çünkü sağlıklı birey ve sağlıklı toplumun gereklerinden birisi de insanların en azından asgari bir yaşam standardını sağlayacak geliri elde etmeleridir. Konunun bir başka boyutu ise bireylerin sağlıklı ve güvenli bir çevrede çalışmaları gerektiğidir. Onların işyerindeki bir takım tehlikelerden korunarak, gelecekteki olası mağduriyetlerin önlenmesi de çalışma hakkının bir parçası olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte toplumda bazı sosyal gruplar bu haklarını gereği gibi kullanamamaktadır. Engelliler bunların başında gelmektedir

Engellilik bugün ortaya çıkmış bir olgu değildir. Tarihin en eski dönemlerinde bile insan topluluklarında engelli bireyler var olmuştur. Her toplum gelenek, görenek, din, üretim biçimi gibi bir takım etkenlere bağlı olarak engellilere farklı şekillerde davranmıştır. Ancak yakın bir döneme kadar engellilik kişiye ait bir kusur, bozukluk durumu olarak görülmüş ve bu bozukluğu ya da kusuru düzeltme yoluna başvurulmuştur. Bu gün ise bu anlayış yerini, engelliliğin sosyal bir konu ve temel hak ve özgürlükleri ilgilendiren bir mesele olduğu fikrine bırakmıştır (Shakespare ve Watson, 2002; Mackelprang ve Salsgiver, 2009).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 yılı verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık % 15'inin, yani bir milyardan fazla bireyin çeşitli engellilik problemleri yaşadığı tahmin edilmektedir (WHO, 2011a). Ülkemizde ise, 2011 yılında yapılmış olan Nüfus ve Konut Araştırması verilerine göre en az bir fonksiyonunda (görme, duyma, konuşma, yürüme ve merdiven çıkma ve inme, bir şeyler taşıma ve tutma ve öğrenme, dört işlem yapma, hatırlama vb.) bozukluk olduğunu beyan edenlerin sayısı 4.882.841 kişidir. Bu rakama göre 2011 yılı için Türkiye'de en az bir vücut fonksiyonunda bozukluk olanların sayısının genel nüfusa oranı yaklaşık % 6,5'dir (Türkiye İstatistik Kurumu, 2013).

1 Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı
2 Uşak Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı

Toplum içerisinde büyük bir kesimi oluşturan, engelliler, günlük hayatlarında diğer bireylerden daha fazla sorunla yüz yüze kalmaktadır. İşsizlik bunların en başında gelmektedir. Ülkemiz de dâhil olmak üzere dünya genelinde engellilerin oldukça düşük istihdam oranlarına sahip olduğu görülmektedir. Çalışma hayatına dâhil olamayan engelliler bir taraftan sosyal dışlanmaya maruz kalırken, diğer yandan da yabancılaşma sorunu ile başbaşa kalmaktadır (Öz ve Orhan, 2012: 45). Bu durum daha kronik ve yıkıcı sonuçları olan yoksulluğa neden olmaktadır (Erdugan, 2010: 9). Oysa çalışma, engelliler için hem refahlarını artırma, hem de topluma uyum sağlamanın en önde gelen yollarından birisi olarak kabul edilmektedir (Ameri vd., 2018: 329).

Engellilerin sorunları istihdama dâhil olmakla sona ermemektedir. Çalışan engellilerin iş yerlerinde sağlık ve güvenliklerine ayrıca dikkat edilmesi gerekmektedir. Çünkü kadınlar, çocuklar vb. bir takım sosyal gruplar ile birlikte engelliler, çalışma hayatında özel olarak korunması gerekenler içerisinde kabul edilmektedir. Dolayısıyla engellilerin çalışma ortamlarının onlara göre düzenlenmesi gerekmektedir. Bu noktada da devlete ve işverenlere önemli sorumluluklar düşmektedir. Bu bağlamda çalışmada Türkiye'de engelli bireylerin istihdama katılmaları için yapılan düzenlemeler ve istihdam durumları ile iş yerlerinde sağlık ve güvenlikleri için alınan önlemler ortaya konulmaya çalışılmıştır.

1. ENGELLİLİK VE ENGELLİLİK YAKLAŞIMLARI

Engellilik çalışmalarında en başta gelen sorun kavramın tanımlanması ve sınıflandırılması noktasında yaşanmaktadır. Yapılan tanımlama ve sınıflandırmalar bir taraftan ortaya atıldıkları tarihsel dönemin düşünsel ve toplumsal yapısına göre şekillenirken; diğer yandan farklı bilim dalları, ideolojiler ya da gruplar engelliliği kendi çerçevelerinden ele almaktadır (Aysoy, 2004: 13; Erdugan, 2010: 5). Bu nedenle günümüzün en önemli sosyal gerçeklerinden birisi olarak kabul edilen engellilik, karmaşık, dinamik, çok yönlü ve aynı zamanda tartışmalı bir olgu olarak kabul edilmektedir (WHO, 2011b: 3).

1.1. Kavramsal Çerçeve

Literatürde engelli yerine kullanılan özürlü, sakat, muhtaç, yatalak, kör, sağır vb. gibi çeşitli kavramlar bulunmaktadır. Bunun yanında zaman içerisinde engelliliğe atfedilen anlamın değişmesi nedeniyle de çok sayıda tanım ortaya çıkmıştır. Ancak en genel ifade ile engellilik, "bireyin yeteneklerinde ve iş yapabilme gücündeki sınırlılık ya da noksanlıktır." Yani birey, normal bireylerden farklı olarak belirli faaliyetleri yerine getirememekte ve toplumsal yaşamdaki rolünü oynamada yetersiz kalmaktadır (Burcu,

2007: 7). Bu bağlamda engelli birey ise "doğuştan ya da sonradan herhangi bir kaza veya hastalık nedeni ile bedensel, zihinsel, duyusal, ruhsal ve sosyal yetilerini kaybetmiş, normal yaşamın gereklerine ayak uyduramayan kişi" olarak tanımlanmaktadır (ÖZİDA ve DİE, 2004: X).

Engellilerin toplumun önemli bir parçası ve konunun esasen sosyal bir sorun olduğunu ileri sürenler engelliliği "sosyal organizasyonların, bireylerin fiziksel ve ruhsal engelleri nedeniyle onları yeterince ya da hiç dikkate almamaları sonucu ortaya çıkan ve engellilerin sosyal hayatın temel dinamikleri içerisinde yer alamamalarına neden olan dezavantaj veya kısıtlılık hali" (Barnes ve Mercer , 2003: 11) olarak tanımlamışlardır.

Engellilik sorununun uluslararası alanda ele alınması yani evrensel haklar alanına dâhil edilmesi de farklı tanımlara neden olmuştur. Bunlardan biri de istihdam bağlamında, Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO)'nün yapmış olduğu tanımdır. 159 Nolu Sakatların Mesleki Rehabilitasyonu ve İstihdamı Sözleşmesi'nin 1. maddesine göre sakat terimi "uygun bir iş temini, muhafazası ve işinde ilerlemesi hususundaki beklentileri, kabul edilmiş zihinsel veya fiziksel bir engel sonucu önemli ölçüde azalmış olan bireyi" ifade etmektedir (ILO, 1983).

Ülkemiz engelli mevzuatının temelini oluşturan 5378 sayılı Engelliler Hakkında Kanun'un 3. maddesinde ise engelli "fiziksel, zihinsel, ruhsal ve duyusal yetilerinde meydana gelmiş olan çeşitli düzeylerdeki kayıp nedeniyle topluma diğer bireyler gibi eşit düzeyde tam ve etkin katılamayan ve kısıtlayıcı tutum ve çevre koşullarından etkilenen birey" olarak tarif edilmiştir.

Tanımlar çoğaltılabilmekle birlikte engellilik çalışmaları ve yapılan düzenlemeler bağlamında asıl önemli olan engelliliğin nasıl algılandığı hususudur. Çünkü tarih boyunca engellilik farklı şekillerde ele alınmış ve onlara yönelik tutum, davranış ve düzenlemeler buna göre şekillenmiştir. Tarihi süreç içerisinde engelliliğe yönelik yaklaşımlar, bugün engellilik modelleri çerçevesinde ele alınmaktadır.

1.2. Engellilik Modelleri ve Engelliliğe Yaklaşımlar

Günümüz engellilik literatürü incelendiğinde, medikal (tıbbi) ve sosyal olmak üzere iki ana modelin ön plana çıktığı görülmektedir. Bu modeller arasındaki temel fark, engelliliğin fiziksel mi yoksa sosyal bir olgu mu olduğu sorusu etrafında şekillenmektedir (Burcu, 2007: 8). Engelliliğin bilimsel ve sosyal bir mesele olarak ele alınmasından önce var olan bir takım yaklaşımlar ise, geleneksel model içerisinde ele alınmaktadır. Bununla bir-

likte, bu üç ana modelin içerisinde gelişmiş, farklı yaklaşımların etkisi ile oluşan alt-modeller bulunmaktadır.

Gerek geleneksel, gerekse medikal modele göre engellilik bireysel bir durumdur. Engellilik, toplumun diğer bireyleri göz önünde tutulup, bir yetersizlik durumu olarak açıklanmaktadır. Bu nedenle, her iki modelde de engellilik hali ile bunun sosyal maliyetleri farklı alanlar olarak kabul edilmekte ve birbirinden ayrılmaktadır. Öncelikli sorumluluk, engellilerin mümkün olduğunca topluma dâhil edilmesidir. Dolayısıyla bireyin fiziksel durumu, müdahale için temel belirleyici unsurdur. Engelli birey, bilimsel araştırmaların ve politika amaçlarının bir nesnesi konumuna getirilmektedir. Engelliliğin bir hastalık durumu olarak kabul edilmesi, engellilerin kategorileştirilmesini de beraberinde getirmiştir (Rioux ve Valentine, 2005: 50; Smart ve Smart, 2007: 80).

Geleneksel ve sosyal modelde engelliler toplumsal bir varlık olarak ele alınmadığı için, bireyin kendisi dışında oluşan çevresel engeller göz ardı edilmektedir. Engelli kişiler, sağlık kuruluşlarında, rehabilitasyon merkezlerinde, bakım evlerinde ve hatta özel eğitim kurumlarında toplumdan ayrı bir şekilde yaşamaya itilmekte; verilen her türlü hizmet engellilere özgü olacak şekilde planlanmaktadır. Ancak bu yaklaşım ayrımcılık, eşitsizlik ve adaletsizlikle sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte, engellilere verilen özel hizmetlerin maliyeti bir noktadan sonra onların, toplum üzerinde bir yük olarak görülmesine de neden olmaktadır (Çağlar, 2009: 19).

Sosyal model ise engelliliğe çok farklı bir bakış açısı getirmiştir. Engelli hareketleri temelinde şekillenen sosyal model, medikal modele bir cevap ve bir tepki olarak doğmuştur. Sosyal modele göre engellilik dış çevrenin bir ürünüdür ve bireyin fiziksel veya düşünsel eksikliğinin bir sonucu olarak açıklanamaz. Engelliliğin sosyal bir ürün olması nedeniyle modelde yurttaşlık, seçim, güçlendirme gibi kavramlara ve engelliler ile ilgili politikalara öncelik ve önem vermiştir (Lang, 2007: 3).

Sosyal model engelliliğe hak temelli bir yaklaşımın önünü açmıştır. Bu yaklaşıma göre engelliler, temel insani haklardan yararlanamadıkları için toplumun diğer bireylerinden daha düşük bir yaşam kalitesine katlanmaktadırlar. Oysa insan hakları, evrensel ve herkes için geçerlidir. Dolayısıyla, engellilerin de bu haklardan sonuna kadar yararlanması gerekmektedir (Cooper, 2000: 59). Bu nedenle temel amaç, engellilere toplum içerisinde bağımsız ve kendilerini gerçekleştirebilecekleri bir yaşam için gerekli fırsatları sağlamaktır (Beaulaurier ve Taylor, 2007: 54). Engellilerin, pasif-tüketici konumdan, aktif-üretici konuma geçmeleri ve kendileri ile ilgili konularda söz sahibi olmalarını amaçlayan hak temelli yaklaşım fırsat eşitliği, bağımsız yaşam, sosyal refah, sosyal adalet, vatandaşlık, kimlik

tabanlı siyaset, erişebilirlik, sosyal ve ekonomik dâhil olma gibi bir takım kavramları, günümüz engellilik anlayışının temeline oturtmuştur.

Günümüzde, engellilere yönelik ulusal ve uluslararası politikaların sosyal model ve hak temelli yaklaşım tarafından şekillendirildiği görülmektedir (Cooper, 2000: 60). Artık devletler tüm vatandaşların esenliğini sağlama hususundaki sorumluluğunu kabul etmekte ve engelliliği sosyal bir sorun olarak ele alıp, buna uygun politikalar üretme yoluna gitmektedir (Drake, 1999: 36). Bu bağlamda engelli bireyin topluma tam katılımının sağlanması için öncelikle her türlü yasal, kurumsal, moral ve fiziki kısıtlamaların kaldırılması gerekmektedir. Bu toplumsal kısıtlamaların en önemlilerinden biri de engellilerin istihdamı, yani iş hayatına katılımlarının sağlanmasıdır. İstihdam, hem sosyal politika, hem de temel hak ve özgürlükler alanı açısından engellilerin önemli sorunlarından birisi olarak karşımıza çıkmaktadır.

2. TÜRKİYE'DE ENGELLİ İSTİHDAMI

Engelliler tarih boyunca kısmen de olsa çalışma hayatına dâhil olmuş, üretime ve ailelerinin geçimine katkıda bulunmuşlardır. Ancak sanayi devrimi ile birlikte değişen sosyo-ekonomik yapı, medikal anlayışın da etkisi ile engellilerin çalışma hayatından daha fazla uzaklaşmalarına neden olmuştur. Engelliliğin sosyal modelinin getirdiği yeni anlayış ve çalışmanın her birey için en temel haklardan biri olduğunun kabul edilmesi ile birlikte bu durum da değişmeye başlamıştır. Bu gün engellilerin de toplumun diğer bireyleri gibi eşit fırsatlardan yararlanabilmeleri, iş ve meslek sahibi olabilmeleri ve hepsinden önemlisi ekonomik yönden bağımsız, insan onuruna yakışır bir hayat sürebilmeleri gerekliliği herkesçe kabul edilmektedir (Seyyar, 2001: 23-25).

Fakat düşünce ve anlayıştaki bu pozitif yaklaşımın günlük hayatta uygulanabilir hale getirildiğini söylemek güçtür. Birleşmiş Milletler (BM) verilerine göre dünya genelinde engelli nüfusun işsizlik oranı halâ çok yüksektir. Bunun yanında engelli istihdamı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler açısından da farklılık göstermektedir. Engellilerin işsizlik oranları gelişmekte olan ülkelerde % 80-90'lar civarında iken, gelişmiş ülkelerde % 50-60 bandında seyretmektedir (Birleşmiş Milletler, 2019).

Engellilerin çalışamamalarının en önemli sonucu yoksulluktur. Engellilik ve yoksulluk arasında karmaşık, dinamik ve karşılıklı bir ilişki bulunmaktadır. Engellilik yoksulluk riskini artırdığı gibi, yoksulluk da engellilik riskini artırmaktadır (Mitra vd., 2011: 1). Bir taraftan engellilerin iş imkânlarından yararlanamamaları onları yoksullaştırmakta, diğer taraftan da kötü ve ağır çalışma koşulları, iş kazaları gibi nedenlerle bireyler engelli

durumuna düşebilmekte ve sosyo-ekonomik durumları kötüleşebilmektedir (Yeo, 2001: 25).

Engellilik, yoksulluk ve kötü yaşam koşulları arasındaki bu çok yönlü ilişkinin olumsuz sonuçlarını ortadan kaldırabilecek en önemli araç istihdamdır. Dolayısıyla engellilerin bireysel koşulları elverdiği ölçüde, aktif iş gücü piyasasına dâhil edilmeleri gerekmektedir. Bu konudaki faaliyet ve düzenlemeler ulusal ve uluslararası olmak üzere iki düzeyde ele alınabilir.

2.1. Engelli İstihdamına İlişkin Temel Düzenlemeler

Anayasamızın 90. maddesine göre, usulüne uygun şekilde yürürlüğe konulmuş uluslararası anlaşmalar kanun hükmündedir. Dolayısıyla taraf olunan sözleşme ve belgelerin hem ulusal hem de uluslararası hukuk bakımından bağlayıcılığı bulunmaktadır. Bunun yanında üyeliğe aday ülke konumu ile Türkiye, Avrupa Birliği (AB) müktesebatını kendi hukuk sistemi ile uyumlaştırmak zorundadır. Dolayısıyla Birlik organlarının almış olduğu kararlar da ülkemiz açısından bağlayıcıdır.

Uluslararası alanda engellilere ilişkin temel belge BM Engelli Haklarına İlişkin Sözleşme'dir. Türkiye'nin de taraf olduğu belgenin 27. maddesi çalışma ve istihdam başlığını taşımaktadır. Buna göre taraf devletler, istihdam hakkının toplumdaki diğer bireyler gibi engellilerin de temel haklarından biri olduğunu kabul eder. Bu hak açık, bütünleştirici, erişilebilir bir iş piyasası ve dilediği işi serbestçe seçip çalışma olanağını içerir. Taraf devletler, çalışırken engelli olanlar dâhil, tüm engellilerin çalışma haklarının korunması için gerekli yasal tedbirleri alır. Bu bağlamda Sözleşmeye göre taraf devletler, istihdama ilişkin her konuda ayrımcılığı engellemek, engellilerin mesleki eğitim ve rehabilitasyonları ile sürekli eğitime dâhil olmalarını sağlamak, engellilerin eşit işe eşit ücret ilkesi ve uygun çalışma koşullarının sağlanması gibi haklarını korumak, engellilerin iş ve sendikal haklarını kullanmalarını sağlamak, engellileri kamu sektöründe istihdam etmek, olumlu eylem programları ve teşvikler gibi araçlarla engellilerin özel sektörde istihdamını sağlamak, engellilerin girişimci olarak iş hayatına girmelerini sağlamak ve engellileri zorla veya mecburi çalışmaya karşı korumak gibi yükümlülüklere sahiptir (Birleşmiş Milletler, 2006).

Bu konuda ele alınabilecek bir diğer önemli uluslararası belge yine BM tarafından ortaya konulan Engelliler İçin Fırsat Eşitliği Konusunda Standart Kurallar'dır. Kural 7' de, devletlerin, engellilerin en doğal haklarından biri olan istihdam hakkını sağlamaları gerektiği belirtilmiştir. Devletler, istihdama ilişkin politika ve düzenlemelerde engellileri de gözeterek bu alandaki ayrımcılığı önlemekle sorumlu tutulmuşlardır. Bu bağlamda işveren olarak devlet, engellilerin kamu sektöründe istihdamı için uygun koşulları

oluşturmalıdır. Devletler özel sektördeki mesleki eğitim ve istihdam programlarına engellilerin de dâhil edilmesini sağlamalıdır. Engelli çalışanlara yönelik toplumsal ön yargı ve olumsuz tutumlara karşı politikalar üretmeli ve engellilerin iş hayatında erişilebilirliğini sağlamalıdır. Engellilerin mesleki eğitimi, istihdamı, kendi işlerini kurmaları gibi alanlarda sendikalar, engelli kuruluşları ve engellilerle birlikte işbirliği içerisinde çalışılmalıdır (Birleşmiş Milletler, 1993).

Engellilerin istihdamına ilişkin bir diğer önemli bir uluslararası düzenleme 159 sayılı Sakatların Mesleki Rehabilitasyonu ve İstihdamına İlişkin Sözleşme'dir. Ülkemizin de taraf olduğu ve bağlayıcılığı bulunan Sözleşme'nin amacı, engellilerin mesleki rehabilitasyonlarının sağlanarak, onlara uygun iş imkânlarının oluşturulması ve bu yolla engellilerin topluma dâhil edilmesini kolaylaştırmak ve geliştirmek olarak belirtilmiştir. Bu amaçla taraf ülkelere, kendi imkânlarına göre engellilerin mesleki rehabilitasyonlarının sağlanması ve iş gücü piyasasında uygun iş fırsatları oluşturulması için gerekli her türlü tedbiri alma yükümlülüğü getirilmiştir. 4. maddeye göre Sözleşme'nin temelinde fırsat eşitliği ilkesi yatmakta olup, bu ilke aynı zamanda, kadın ve erkek engelli bireyler arasında da önemle dikkate alınacaktır (ILO, 1983).

Avrupa Konseyi ve Avrupa Birliği tarafından ortaya konulan belgeler de konu açısından önem arzetmektedir. 1961 yılında imzaya açılan Avrupa Sosyal Şartı'nda, taraf devletlerin engellilerin niteliklerine uygun mesleki eğitimi almalarını ve olanaklar dâhilinde kendi işlerini seçmelerine ve bu işlerde ayrımcılık görmeden çalışmalarına yardımcı olacak düzenlemeleri yapmaları gerektiği belirtilmiştir (Council of Europe, 1961).

2000 yılında kabul edilen Avrupa Birliği Temel Haklar Şartı'nda ise toplumda engellilik durumu dâhil çeşitli sebeplerle ayrımcılık yapılamayacağı belirtilmiş ve 26. maddede AB'nin engelli kişilerin bağımsızlıklarını, sosyal ve mesleki açıdan içinde yaşadıkları topluma katılıp katkıda bulunmalarını sağlayacak önlemlerden yararlanma haklarını tanıyacağı ve bu hakları gözeteceğini belirtilmiştir (European Union, 2000).

Avrupa Komisyonu'nun 2000 yılında kabul ettiği İstihdam ve Meslekte Eşit Muamele için Genel Bir Çerçeve Oluşturulmasına Yönelik Direktif'te engellilerin istihdama ve mesleki eğitime dâhil olabilmeleri için makul bir uyumlaştırmanın sağlanması gerektiği vurgulanmıştır (European Council, 2000).

AB tarafından 2010 yılında engelli haklarını düzenlemek için kabul edilen Avrupa Engellilik Stratejisi 2010-2020'de de istihdama ilişkin hükümler bulunmaktadır. Bu belgede taraf devletlerin ve Birlik organlarının engellilerin çalışma hayatına katılımlarının sağlanması için aktif iş gücü politikalarının geliştirilmesi, onların çalışma hayatına katılımlarının önün-

deki engellerin kaldırılması, işe yerleştirmede ve mesleki eğitimde desteklenmeleri gibi çok sayıda alanda çalışma yapılması kararlaştırılmıştır (European Comission, 2010).

Anayasadan başlayarak ulusal mevzuatımızda da engellilerin istihdamı noktasında çeşitli hüküm ve düzenlemelerin gerçekleştirildiği görülmektedir. Anayasamızın "Çalışma Hakkı ve Ödevi" başlığı altında yer alan 49. maddesine göre çalışma herkesin hakkı ve ödevidir. Devlet çalışanların yaşam seviyesini yükseltmek, çalışma hayatını geliştirmek için çalışanları ve işsizleri korumak, çalışmayı desteklemek, işsizliği önlemek ve çalışma barışını sağlamakla yükümlüdür. 50. maddeye göre ise kimse yaşına, cinsiyetine ve gücüne uygun olmayan işlerde çalıştırılamaz. Küçükler, kadınlar ile bedeni ve ruhi yetersizliği olanlar çalışma şartları bakımından özel olarak korunurlar. Bunun devamı olarak 61. maddede devlet sakatların korunmaları ve toplum hayatına intibaklarını sağlayacak tedbirleri alma noktasında görevlendirilmiştir.

Engelli istihdamına ilişkin ilk ve önemli yasal düzenleme 1967 yılında 854 sayılı Deniz İş Kanunu ile yapılmıştır. Kanun'un Engelli ve Eski Hükümlü Çalıştırma başlıklı 13. maddesinde bu kanun kapsamına giren iş yerlerinde engelli ve eski hükümlü çalıştırma zorunluluğu getirilmiştir. Bu gün gerek 4857 sayılı İş Kanunu'nda gerekse 657 sayılı Devlet Memurları Kanunu'nda engelli çalıştırma zorunluluğu devam ettirilmektedir. 4857 sayılı Kanun'un 5. maddesinde işverenin işçi temin ederken kişinin engellilik halini bir ayrımcılık aracı olarak kullanamayacağı belirtilmiştir. 30. maddesine göre ise işverenler, elli veya daha fazla işçi çalıştırdıkları özel sektör iş yerlerinde yüzde üç engelli çalıştırmak zorundadır. Kamu işyerlerinde ise bu oran yüzde dörttür. 657 sayılı Kanun'un 53. maddesine göre ise kamu kurum ve kuruluşları, bu Kanun'a göre çalıştırdıkları personele ait kadrolarda yüzde üç engelli çalıştırmak zorundadır. Ayrıca 4857 sayılı Kanun'un 101. maddesi engelli çalıştırma yükümlülüğüne uymayan iş yerleri için idari para cezası öngörmüştür. Bu ceza kamu kurumlarını da kapsamaktadır.

5378 sayılı Engelliler Kanunu'nun 13 ve 14. maddeleri de engelli istihdamına ilişkin düzenlemeler getirmektedir. 13. maddede engellilerin meslek seçebilmesi ve bu alanda eğitim alabilmesi için gerekli tedbirleri alma görevi devlete verilmiştir. İstihdam başlığını taşıyan 14. maddeye göre ise devlet engellilerin iş gücü piyasasında sürdürülebilir istihdamı ve kendi işini kurmaları için rehberlik ve mesleki eğitim ve danışmanlık hizmetleri de dâhil olmak üzere, her türlü tedbiri almakla yükümlüdür. İşe başvuru, çalışma şartları, istihdamın sürekliliği ve kariyer gelişimi gibi alanları da kapsayacak şekilde, engellilerin istihdamına dair hiçbir uygulamada ayrımcılık yapılamayacağı kabul edilmiştir. Engellilerin işe başvuru sü-

recinde ve iş yerindeki çalışma ortamında erişilebilirlikleri sağlanacaktır. Özellikle iş yeri koşullarında yapılacak makul düzenlemeler için işveren ve bu konuda görevli ve yetkili kuruluşlar sorumlu tutulmuştur. Engellilik durumları nedeniyle, işgücü piyasasına katılmaları güç olan engellilerin istihdam edildiği korumalı iş yerleriyle ilgili usul ve esasların belirlenmesi ise Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, Maliye Bakanlığı ve Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığının sorumluluğuna verilmiştir.

Bu temel düzenlemeler dışında 3308 sayılı Mesleki Eğitim Kanunu, 4721 sayılı Türk Medeni Kanunu, Yurtiçinde İşe Yerleştirme Hizmetleri Hakkında Yönetmelik, Korumalı İşyerleri Hakkında Yönetmelik, Aktif İşgücü Hizmetleri Yönetmeliği gibi çok sayıda farklı mevzuat içerisinde de engellilerin istihdamına yönelik hükümler bulunmakta ve engelli istihdamı teşvik ve desteklemelerle de artırılmaya çalışılmaktadır. Mevcut düzenlemeler dikkate alındığında engelli istihdamına ilişkin mevzuat noktasında büyük bir sorun görülmemektedir. Bununla birlikte asıl ele alınması gereken bu düzenlemelerin pratiğe yani günlük hayata ne kadar aktarılabildiğidir.

2.2. Engelli İstihdamına İlişkin Veriler

Engellilerin çalışma hayatına dâhil edilmeleri için dünyada farklı istihdam yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar kota sistemi, korumalı işyeri, kişisel çalışma, işverenlerin zorunluluk olmadan engelli istihdam etmeleri, evde çalışma, kooperatif çalışma yöntemi ve sadece engellilerin çalıştığı seçilmiş işlerde istihdam başlıkları altında toplanabilir. Bunlar içerisinden en çok kullanılan ise kota sistemidir (Öz ve Orhan, 2012: 38). Ülkemizde de kabul edilen bu sistemde, kamu ve özel sektör kuruluşları belirli bir yüzde veya sayıda engelli birey çalıştırmakla yükümlü tutulmaktadır (Mori ve Sakamoto, 2018: 1).

Daha önce de belirtildiği üzere 4857 sayılı Kanun'a göre 50 veya daha fazla işçi çalıştıran özel sektör iş yerlerinde engelli kotası % 3, kamu sektöründe % 4'tür. Bu bağlamda 2015-2019 (Mart) yılları arasındaki engelli çalıştırmakla yükümlü olan iş yeri sayısı, kamu ve özel sektörde engelli istihdam sayıları ve istihdam kota durumuna ilişkin temel göstergeler aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

Tablo-1 *Engelli Çalıştırmakla Yükümlü 50+ İşyeri Sayısı*

YILLAR	KAMU	ÖZEL	TOPLAM
2019 (Mart)	1.316	17.139	**18.455**
2018	1.352	17.826	**19.178**
2017	782	19.957	**20.739**
2016	806	18.332	**19.138**

2015	844	17.144	**17.988**

Kaynak: *Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2019; Türkiye İş Kurumu, 2019a.*

Tablo-2 *Engelli Çalıştırmakla Yükümlü İşyerlerinde İşçi Olarak Çalışan Engelli Birey Sayısının Dağılımı.*

Yıllar	**Çalıştırmakla Yükümlü Olunan Engelli Birey Sayısı**		**Çalışan Engelli Birey Sayısı**			
	Kamu	**Özel**	**Kamu**		**Özel**	
2019 (Mart)	16.566	107.632	50+ işyerin de çalışan: 14.853	50- işyerin de çalışan: 961	50+ işyerinde çalışan: 96.142	50- işyerinde çalışan: 7.864
2018	16.157	107.373	50+ işyerin de çalışan: 14.453	50- işyerin de çalışan: 1.033	50+ işyerinde çalışan: 97.893	50- işyerinde çalışan: 8.916
2017	7.801	117.687	10.323		102.751	
2016	8.206	104.966	10.822		92.413	
2015	8.432	99.262	10.696		84.370	

Kaynak: *Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2019; Türkiye İş Kurumu, 2019a.*

Tablo-3 *Engelli Birey Çalıştırmakla Yükümlü İşyerlerinde Kota Açığı/ Fazlası.*

Yıllar	**Engelli Birey Çalıştırmakla Yükümlü Olan Kurumlarda Kota Açığı**		**Engelli Kotasının Üzerinde Çalışan Engelli Birey Sayısı**	
	Kamu	**Özel**	**Kamu**	**Özel**
2019 (Mart)	4.557	19.013	2.844	7.523
2018	4.775	17.871	3.071	8.391
2017	466	23.232	2.988	8.296
2016	387	20.336	3.003	7.783
2015	472	22.037	2.736	7.145

Kaynak: *Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2019; Türkiye İş Kurumu, 2019a.*

Tablo-4 *Kamu Kurumlarında ve Özel Sektörde Engelli Kotasından İşe Yerleştirilen İşçilerin Dağılımı.*

Yıllar	**İşe Yerleştirme**		
	Kamu	**Özel**	**Toplam**
2019 (Mart)	305	4.210	4.515
2018	722	14.208	14.930
2017	192	11.959	12.151

2016	236	14.795	15.031
2015	258	20.197	20.455

Kaynak: *Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2019; Türkiye İş Kurumu,* ***2019a.***

Tablo-5 *Kayıtlı İşgücünün İşe Yerleştirilme Oranları*

Yıllar	**İşe Yerleştirme**		
	Kayıtlı İşgücü	**İşe Yerleştirme**	**İşe Yerleştirme Yüzdesi**
2019 (Mart)	-	4.515	-
2018	-	14.930	-
2017	92.766	12.151	13,10
2016	98.962	15.031	15,18
2015	125.999	20.455	16,23

Kaynak: *Türkiye İş Kurumu, 2019a.*

Tablolar incelendiğinde 2015 yılından itibaren engelli istihdamında göreceli bir artış olduğu açıktır. Bununla birlikte kayıtlı engellilerin istihdam oranlarında düşüş gözlenmektedir. Ancak konu ile ilgili temel sorun Türkiye'de ne kadar engelli bulunduğunu ve bu engellilerin ne kadarının iş gücüne katılabilecek yeterlilikte olduğunu kesin olarak gösteren istatistiki bilginin eksikliğidir. Mevcut veriler Türkiye İş Kurumu'na yapılan başvuranlardan elde edilmektedir. Örneğin Türkiye İş Kurumu'nun 2017 yılı İstatistik Bültenine göre Türkiye genelinde kuruma kayıtlı engelli iş gücü sayısı 92.766'dır. Bunlardan 74.438'i erkek, 18.328'i kadındır. 2018 ve 2019 yılı verileri ise bulunmamaktadır (Türkiye İş Kurumu, 2018). Yine Türkiye İş Kurumu Nisan 2019 Aylık Bülteni verilerine göre kuruma kayıtlı olup işsiz olan engelli sayısı 79.201 olarak belirtilmiş ancak kayıtlı engelli sayısına yer verilmemiştir (Türkiye İş Kurumu, 2019b).

657 sayılı Kanun'un 53. maddesine göre istihdam edilen engellilerin sayısı ise Tablo-5'te verilmiştir.

Tablo-6 *Kamu Kurumlarında Engelli Kotasında İstihdam Edilen Memurların Yıllara Göre Dağılımı.*

YILLAR	**ENGELLİ MEMUR SAYISI**
2018	53.017
2017	49.873
2016	48.134
2015	40.655

Kaynak: *Devlet Personel Başkanlığı, 2019.*

2018 yılı Nisan ve Aralık aylarında yapılan yerleştirmelere ilişkin atamalar henüz yapılmadığı için tabloda bu sayılar yer almamaktadır. Bun-

larında eklenmesi ile engelli memur sayısının 56.000'i geçeceği belirtilmektedir. Kamu kurumlarında 2018 yılı sonu itibariyle kontenjan açığı ise 9.379 olarak görülmektedir (Devlet Personel Başkanlığı, 2019). Bu veriler dikkate alındığında kamuda engelli memur sayısında da kademeli bir artışın olduğu görülmektedir.

Mevcut veriler dışında Türkiye'de engelli istihdamına ilişkin yapılmış araştırmalar konu ile ilgili daha net bir tablonun oluşması açısından önem arz etmektedir. Türkiye Özürlüler Araştırması 2002 verilerine göre 15 yaş ve daha üstü ortopedik, görme, işitme, dil ve konuşma ile zihinsel engellilerin % 21,71'i iş gücü piyasasında yer almaktadır. Yani bu engellilerin % 78, 29'u çalışmamaktadır (ÖZİDA ve DİE, 2004: 14).

2011 yılında Özürlü ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından gerçekleştirilen "İşgücü Piyasasının Özürlüler Açısından Analizi"[3] araştırması da, Türkiye'de engellilerin özel sektör içerisinde istihdam durumları ve koşulları ile ilgili önemli veriler ortaya koymaktadır. Çalışmadan elde edilen verilere göre analize dâhil olan işletmelerde çalıştırılan engellilerin oranı % 2,1'dir. Çalıştırılan engelli personel sayısı ise işletmenin büyüklüğü ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Buna göre araştırmaya dâhil olan işletmelerde çalışan engelli ortalaması 8'dir. Bu rakam küçük ve orta boy işletmelerde 2-3 kişiye düşerken, büyük firmalarda ise 17 işçiye kadar çıkabilmektedir. Yine analiz sonuçlarına göre engelli istihdamının en yoğun olduğu sektörler sırası ile insan sağlığı ve sosyal hizmet faaliyetleri, imalat, eğitim, kültür sanat, eğlence ve bilgi iletişimdir. Analizin çarpıcı sonuçlarından birisi ise engelli istihdamının gerekçeleridir. Analize katılan işletmelere sorulan neden engelli çalıştırdıkları sorusuna % 71'lik en yüksek oranla verilen cevap yasal zorunluluk olmuştur. Bu cevabı % 22'lik oranla sosyal sorumluluk ve % 7'lik oranla engelli çalışanın işe uygunluğu cevapları takip etmiştir (Özürlü ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2011: 67-82).

Çalışmanın ortaya koyduğu bir diğer önemli sonuç istihdam edilen engellilerin hangi meslek kollarında çalıştıkları ile ilgilidir. Buna göre çalışan engellilerin yaklaşık % 70'i nitelik gerektirmeyen işler ile büro ve müşteri hizmetleri iş kollarında çalışmaktadır. Çalışan engellilerin engel gruplarına göre istihdam olanakları incelendiğinde ise, istihdamda en çok tercih edilen engel grubunun % 81,7 ile ortopedik engelliler olduğu görülmektedir. Bu engel grubunu sırasıyla işitme, dil ve konuşma engelliler (% 37,3), süreğen hastalığa sahip olanlar (% 26), görme engelliler (% 23,9), birden faz-

3 2011 yılında Özürlü ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından gerçekleştirilen "İşgücü Piyasasının Özürlüler Açısından Analizi" çalışması TÜİK' ten elde edilen 79 ildeki 2573 işletmeye ait bilgiler çerçevesinde kendilerine ulaşılan değişik sektörlerdeki 1628 işletme ve işveren ile gerçekleştirilen anket çalışmasının sonucunda ortaya çıkmıştır. Bu işletmelerden % 26,5'i 50'den az, % 46'sı 50-199 ve % 27,2'si 200 üzeri işçi çalıştırmaktadır. Çalıştırılan toplam işçi sayısı 430 binden fazladır (Özürlü ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2011: 65).

la engeli olanlar (% 12,5), zihinsel engelliler (% 8) ve ruhsal ve duygusal engelliler (% 7,6) takip etmektedir. Bu sonuçlardan da ortaya çıktığı üzere zihinsel engelliler ile ruhsal ve duygusal engelliler istihdam alanında en dezavantajlı gruptur (Özürlü ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2011: 92-98).

Engellilerin istihdam alanında bu kadar düşük oranlarda yer almalarının bir takım sebepleri vardır. Öncelikle mesleki ve diğer eğitim ve öğretim imkânlarına ulaşmada çektikleri güçlükler, engellilerin belirli işlerin gerektirdiği nitelikleri kazanmalarına olumsuz etkide bulunmaktadır. Toplumsal yaşamda fırsat eşitliğinin sağlanamaması, engellilerin kendilerine uygun işlere ulaşmasını güçleştirmektedir. Bunun yanında bilgiye erişimlerinin kısıtlı olması da uygun iş fırsatlarından haberdar olmalarını engellemektedir. Ayrıca iş yerlerinin fiziki ortamının engellilerin kullanımına uygun olmaması ve buraya ulaşımda yaşanan sıkıntılar da engellilerin iş hayatına katılımının önündeki fiziki bariyerler arasında yer almaktadır. Bütün bu kısıtlamalar kadar önemli olan bir diğer unsur ise engellilere yönelik toplumsal algıdır. Bu konuda özellikle işverenlerin tutumları etkili olmaktadır. İşverenler, engelli bireylerin sorunlu olduğu, engelleri nedeniyle istenilen düzeyde verim alamayacakları, müşterilerinin engelli çalışanlardan rahatsız olacağı gibi olumsuz düşüncelerle engellileri istihdam etmekten kaçınmaktadırlar. Ayrıca iş yerinin engelli bireylerin kullanımına uygun hale getirilmesi de işveren tarafından bir maliyet unsuru olarak görülmektedir (Lord vd., 2007: 121).

Eldeki veriler ve çalışma sonuçları Türkiye'de engellilerin çalışma hayatına katılımında sorunların devam ettiğini göstermektedir. Bu sorunlar esasen ayrımcılık, erişebilirlik, eğitim gibi çok sayıda etkenin bir araya gelerek oluşturduğu bir durumdur. İstihdama dâhil olmakta bu kadar zorlanan engelliler için bir diğer sıkıntı çalışma ortamlarında iş sağlığı ve güvenliği açısından korunmalarıdır.

3. TÜRKİYE'DE ENGELLİLERİN İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ

İnsanların sağlık ve esenlik içerisinde yaşaması evrensel bir insan hakkı olarak kabul edilmektedir. Bu hakkın bireylerce kullanılabilmesi için devletlere, uluslararası ve ulusal bir takım düzenlemelerle, çeşitli sorumluluk ve görevler de verilmektedir. Toplumsal düzenin merkezinde yer alan çalışma ilişkileri ve çalışma hayatı bu hakkın korunmasına yönelik düzenlemelerin yapıldığı en başta gelen alandır. Sanayi devriminin bu alanda meydana getirdiği köklü değişiklik, çok sayıda sorunu da beraberinde getirmiştir. Kötü ve sağlıksız çalışma koşulları, kadın ve çocuk işçiliği, artan

iş kazaları ve hastalıklar konunun önemini ortaya koymuş ve bu alandaki tartışmaları başlatmıştır. Devam eden süreç içerisinde de iş sağlığı ve güvenliği alanına farklı perspektiflerden yaklaşılmış ve bu alan çeşitli şekillerde düzenlenmiştir.

Bu gün gelinen noktada iş sağlığı ve güvenliği sadece çalışma hayatını ilgilendiren bir konu olarak değil, sosyal, ekonomik, kültürel vb. pek çok alanı ilgilendiren çok boyutlu bir alan olarak görülmektedir. Öncelikli olarak iş sağlığı ve güvenliğine temel bir hak olarak yaklaşılmaktadır. İkincisi konunun sadece işçi, işveren ve devlet arasındaki bir mesele değil, işçinin ailesi, yakınları, müşteriler ve diğer paydaşları da ilgilendiren, önem verilmesi gereken bir alan olarak kabul edilmesidir. Üçüncüsü ise iş sağlığı ve güvenliğinin çalışanın refahı ile ilgili olduğu ve dolayısıyla sadece iş yerinde değil, iş yeri dışında da takip edilmesi gerektiğidir (Ahmad, vd., 2016: 223).

3.1. İş Sağlığı ve Güvenliği Kavramı ve Temel İlkeler

Günümüz endüstriyel ilişkileri ve çalışma hayatında iş sağlığı ve güvenliğinin önemi giderek artmaktadır. İş gücü piyasasının büyümesi, iş kazası ve meslek hastalıklarında da bir artışa neden olmuştur. Bununla birlikte konu, sadece iş kazası veya meslek hastalığına uğrayanları değil, sosyal ve ekonomik etkileri nedeniyle çok sayıda aktörü de ilgilendirmektedir (Hermanus, 2007: 531).

İş sağlığı ve güvenliğinin tarihçesi Antik Yunan ve Mısır uygarlıklarına kadar götürülmektedir. Bu dönemlerde çeşitli yönetici ve düşünürler özellikle köle olarak çalıştırılan insanların hastalıklar ve sakatlıklar nedeniyle verimlerinin düşmesini engellemeye yönelik çeşitli fikirler ileriye sürmüşler ve düzenlemeler yapmışlardır (Çiçek ve Öçal, 2016). Bu alanın bir sorun olarak algılanması, bir başka ifadeyle araştırma inceleme konusu yapılarak, yasal düzenlemelere tabi tutulması Sanayi Devrimi sonrası döneme denk gelmektedir. 19. Yüzyılla birlikte endüstriyel gelişmeler sonucu işyerlerinde ortaya çıkan yangınlar, patlamalar, farklı iş kazaları ve hastalıklar iş sağlığı ve güvenliği konusuna dikkat çekmiştir. Özellikle bu döneme damgasını vuran insan ve yurttaş hakları söylemleri ve sendikal faaliyetlerin hız kazanması, gazeteler gibi iletişim araçlarının da etkisiyle devletleri bu alanda düzenleme yapmaya itmiştir (Tüzüner ve Özaslan, 2011: 140).

20. yüzyılın ilk yarısı ile birlikte sanayileşmiş ülkeler iş sağlığı ve güvenliğine ilişkin mevzuat ve kurumsal yapılandırmayı oluşturmaya başlamışlardır. II. Dünya Savaşından sonra ise ILO, WHO gibi kuruluşların

da dâhil olmasıyla, konu uluslararası bir boyut kazanmıştır. Bu bağlamda ILO, 155 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Sözleşmesi (1981), 161 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Hizmetleri Sözleşmesi (1985) ve 187 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliğini Geliştirme Çerçeve Sözleşmesi (2006) ile bu alanda hem taraf ülkelere rehberlik etmiş hem de uluslararası standartların oluşmasına katkıda bulunmuştur (Efendioğlu, 2011).

Günümüzde iş sağlığı ve güvenliğinin sağlık, güvenlik ve esenlik olmak üzere üç ana bileşenden oluştuğu kabul edilmektedir. Sağlık, çalışanın fizyolojik ve psikolojik bütünlüğünün tam olmasını; güvenlik çalışanın fiziksel yapısının korunmasını; esenlik ise işyerindeki şartların uygunluğunu ifade etmektedir. Çağdaş endüstri ilişkilerinde güvenlik genellikle çalışanın sağlığı ve esenliği anlamında da kullanılmaktadır. Bu nedenle iş yerlerinde sağlık ve güvenlik birbirlerinin ayrılmaz parçaları olarak kabul edilmektedir (Erickson, 1996: 3). İş sağlığı ve güvenliği de en basit şekliyle iş yerinde "güvende olma durumu veya kazalara, yaralanma ve hastalıklara ya da işe ara verilmesine neden olabilecek faktörleri engelleme (Saad, 2011: 13)" olarak açıklanmaktadır.

Uluslararası düzeyde çalışma hayatının ana düzenleyici kurumu olan ILO iş sağlığı ve güvenliğini bir disiplin ve uğraş alanı olarak görmektedir. Bu nedenle temel bir tanım üretmemiştir. Bir disiplin ve uğraş alanı olarak iş sağlığı ve güvenliği ise iş yerindeki riskleri belirleyip, yeterli ve uygun önleyici ve koruyucu tedbirleri alarak iş kazalarını, meslek hastalıklarını ve işle ilgili diğer olumsuz durumları meydana gelmeden engellemeyi amaçlamaktadır. Bununla birlikte WHO ile ortak yapmış oldukları güvenliği de içeren oldukça geniş kapsamlı bir meslek hastalığı tanımı bulunmaktadır. Buna göre meslek hastalığı "tüm mesleklerde çalışanların en üst düzeyde fiziksel, zihinsel ve sosyal esenliğinin teşviki ve korunmasıdır" (ILO, 2016: 18-19).

Uzun bir geçmişe sahip olan iş sağlığı ve güvenliği alanına ilişkin bilimsel çalışmalar, ülke uygulamaları ve başta ILO olmak üzere uluslararası kuruluşların yapmış oldukları düzenlemeler sonucunda bir takım ortak ilkeler de oluşmuştur. Modern iş sağlığı ve güvenliği anlayışının ve sistemlerinin çerçevesini bu ilkeler çizmektedir (Alli, 2008: 17-19):

- Her çalışan haklara sahiptir. Çalışanlar, işverenler ve hükümetler iş yerlerinde çalışma koşulları ve çevresi ile ilgili bu hakları düzenlemeli ve korumalıdır.

- Hükümetler mutlaka iş sağlığı ve güvenliğine ilişkin politikalar oluşturmalıdır. Bu politikaların çalışma hayatının her alanında uygulanması sağlanmalıdır.

- İş sağlığı ve güvenliğine ilişkin ulusal bir sistem oluşturulmalıdır. Bu sistem işler halde olmalı ve önleyici bir iş sağlığı ve güvenliği kültürünün oluşmasına katkın sağlamalıdır.
- İş sağlığı ve güvenliğine ilişkin ulusal bir program oluşturulmalı, uygulanmalı, gözlemlenmeli, periyodik olarak değerlendirilmeli ve yenilenmelidir.
- İş sağlığı ve güvenliği ile ilgili politika ve uygulamalara konunun muhatapları ve diğer paydaşlar dâhil edilmelidir.
- İş sağlığı ve güvenliği ile ilgili politika ve programların öncelikli amacı önleme ve koruma olmalıdır.
- İş sağlığı ve güvenliğinin sürekli olarak iyileştirilmesi teşvik edilmelidir.
- Etkili program ve politikaların geliştirilmesi ve uygulanması için bilgi çok önemlidir. Dolayısıyla konu ile ilgili her türlü verinin tutulması ve paylaşılması gerekmektedir.
- Sağlık uygulamalarının teşviki ve geliştirilmesi iş sağlığı ve güvenliği alanının merkezinde yer almalıdır. Çalışanların fiziksel, ruhsal ve sosyal refahları gözetilmelidir.
- Tüm çalışanları kapsayan bir iş sağlığı hizmet sistemi kurulmalıdır.
- İş ile ilgili olarak kaza, yaralanma ve hastalıklardan zarar gören çalışanların tazminat, rehabilitasyon ve iyileştirici hizmetlere erişimi sağlanmalıdır.
- Eğitim ve uygulama güvenli ve sağlıklı çalışma ortamının temel bileşenlerindendir. Dolayısıyla çalışanların ve işverenlerin iş sağlığı ve güvenliğine ilişkin eğitimlerine önem verilmelidir.
- İş sağlığı ve güvenliği alanında işçilerin, işverenlerin ve yetkili makamların belirli görev, sorumluluk ve yükümlülükleri mevcuttur.
- İş sağlığı ve güvenliği politikalarının mutlaka uygulanması sağlanmalıdır. Bu amaçla bir denetim mekanizması kurulmalıdır.

Türkiye'de iş sağlığı ve güvenliğine ilişkin düzenlemelerinse esasen Cumhuriyet döneminde başladığını söylemek mümkündür. Bu dönemde sanayileşme yolunda atılan adımlar, çalışma hayatına ilişkin çeşitli mevzuat hükümlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Yine ülkemizde iş sağlığı ve güvenliği alanı işle ilgili bir başka özellik çalışanların sağlık ve

güvenliklerine ilişkin hususların genellikle iş kanunları ve çeşitli yönetmelikler tarafından düzenlenmiş olmasıdır. Bu husus 2012 yılında çıkarılan 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu'na kadar sürmüştür. Bu kanunla birlikte Türkiye'de iş sağlığı ve güvenliği temel bir yasaya kavuşmuş ve yine iş sağlığı ve güvenliği örgütlenmesi de yeniden yapılandırılmıştır (Çiçek ve Öçal, 2016).

Bugün Türkiye'de iş sağlığı ve güvenliğine ilişkin hususlar Aile Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı bünyesinde bulunan İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü tarafından düzenlenmekte ve takip edilmektedir. Müdürlük başta mevzuatın uygulanmasını sağlamak, denetlemek ve ulusal politikaları belirleyip programlar hazırlamak olmak üzere iş sağlığı ve güvenliğine ilişkin çok sayıda görevi yerine getirmektedir.

3.2. Engellilerin İş Sağlığı ve Güvenliği Bağlamında Durumu

Çalışma sadece kişinin geçimini sağlamaya yönelik bir araç değil, aynı zamanda kendini gerçekleştirebileceği en başta gelen yöntemlerden birisidir. Bu bağlamda engelliler için topluma dâhil olmaları, üretime katkıda bulunmaları, yeteneklerini geliştirebilmeleri ve kendilerini ifade edebilmelerinin de başlıca yollarından birisi çalışma hayatına katılmalarıdır (Önver, 2017:32). Yapılan araştırmalar özellikle iş kazalarının % 80'inin insan kaynaklı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu kazalar iş yerindeki tehlikeli ve dikkatsiz davranışlar yanında, çalışanların kişisel, fizyolojik ve psikolojik özelliklerinden de kaynaklanmaktadır (Camkurt, 2013: 72). Bu nedenle bazı çalışanlar kişisel durumlarından dolayı iş kazası ve meslek hastalıklarına karşı daha savunmasız durumdadırlar ve iş sağlığı ve güvenliği bakımından daha farklı muamele görmeleri gerekmektedir (OHD Insider, 2011: 2). Dolayısıyla gerek uluslararası gerekse çok sayıda ulusal düzenlemede engelli çalışanların iş yerlerinde diğer çalışanlardan daha fazla risk altında bulunduğu ve özel olarak korunmaları gerektiği kabul edilmektedir.

BM Engelli Haklarına İlişkin Sözleşme'nin Çalışma ve İstihdam başlıklı 27. maddesinde engellilerin iş sağlığı ve güvenliğine ilişkin genel kurallar sayılmıştır. Buna göre taraf devletler çalışırken engelli olanlar dâhil, tüm engellilerin çalışma haklarını güvenceye almak, kariyer gelişimi ve sağlıklı ve güvenli çalışma koşullarını sağlamak ve engellilerin çalıştıkları işyerlerinde makul uyumlaştırmanın[4] yapılmasını sağlamakla yükümlüdür (Birleşmiş Milletler, 2006).

4 Makul uyumlaştırma, engellilerin tüm insan haklarını ve temel özgürlüklerini diğerleriyle eşit şekilde kullanmasını veya bunlardan yararlanmasını sağlamak üzere somut durumda ihtiyaç duyulan, ölçüsüz veya aşırı bir yük getirmeyen, gerekli ve uygun değişiklik ve uyarlamaları ifade eder.

ILO tarafından ortaya konulan belgeler incelendiğinde, özel olarak engellilerin iş sağlığı ve güvenliğine ilişkin bir sözleşme bulunmadığı görülmektedir. Bununla birlikte ILO'nun, başta 155 nolu İş Sağlığı ve Güvenliği ve Çalışma Ortamına İlişkin Sözleşme olmak üzere, çeşitli sözleşmelerle oluşturduğu uluslararası iş sağlığı ve güvenliği ilkelerinin çalışan engelliler için de uygulanacağı ilkesini prensip olarak kabul ettiği ortaya çıkmaktadır. Ayrıca çeşitli çalışmalarla işyerlerinde engellilerin sağlık ve güvenliklerinin nasıl sağlanacağına ilişkin bir takım standart ve kuralları oluşturmaya çalıştığı da görülmektedir (ILO, 2002).

Avrupa Birliği'nde engellilerin iş sağlığı ve güvenliği alanını düzenleyen bir takım Avrupa Konseyi Direktif'leri bulunmaktadır. Bu direktifler esasen iş sağlığı ve güvenliği alanına ilişkin temel ilkeleri belirlemekte olup, engelliler de bu alana dâhil edilmiştir. Bunlardan ilki Çalışanların İş Yerlerinde Sağlık ve Güvenliğinin İyileştirilmesini Teşvik Edici Tedbirlerin Getirilmesine İlişkin Konsey Direktifi'dir. Bu belgede risk grupları içerisinde yer alan çalışanların özellikle korunması gerektiği belirtilmiştir (European Council, 1989a). İkincisi İş Yerlerinde Minimum Sağlık ve Güvenlik Gereksinimleri Hakkında Direktif'dir. Belgenin 20. maddesinde lüzum olduğunda iş yeri ortamının mutlaka engelli çalışanlar için düzenlenmesi gerektiği belirtilmiştir (European Council, 1989b). Üçüncüsü Çalışanlar Tarafından Kullanılan İş Ekipmanları İçin Asgari Sağlık ve Güvenlik Gereksinimleri Direktif'idir. Burada da işe uygun olan ve çalışanların sağlık ve güvenliğine zarar vermeyecek iş ekipmanlarının kullanılması ve bu ekipmanların seçiminde ergonomik ilkelerin mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır (European Council, 1989c). Son olarak yine İstihdam ve Meslekte Eşit Muamele için Genel Bir Çerçeve Oluşturulmasına Yönelik Direktif'te de çalışma ortamının engellilere uygun hale getirilmesi için gerekli önlemlerin alınması talep edilmiştir (European Council, 2000).

Ülkemizde engellilerin iş sağlığı ve güvenliğine ilişkin onlara özel olarak çıkarılmış bir mevzuat bulunmamaktadır. Bununla birlikte engellilerin iş sağlığı ve güvenliği bağlamında özel olarak korunmaları Anayasal bir ilke olarak 50. maddede kabul edilmiştir. Daha önce de değinildiği üzere bu maddede kimsenin yaşına, cinsiyetine ve gücüne uygun olmayan işlerde çalıştırılamayacağını ve küçükler, kadınlar ile bedeni ve ruhi yetersizliği olanların çalışma şartları bakımından özel olarak korunacağı belirtilmiştir. Bu temel prensip çerçevesinde çeşitli, yasa, yönetmelik vb. mevzuat içerisinde engellilerin iş sağlığı ve güvenliğine ilişkin çeşitli hükümler getirilmiştir.

5378 sayılı Engelliler Kanunu'nun 14. maddesine göre engellilerin çalıştığı iş yerlerinde makul düzenlemelerin, bu konuda görev, yetki ve so-

rumluluğu bulunan kurum ve kuruluşlar ile işverenler tarafından yapılması zorunludur. 4857 sayılı Kanun'a göre engellilerin yer altı ve su altı işlerinde çalıştırılması yasaktır (Madde 30). Ülkemizde iş sağlığı ve güvenliği alanını düzenleyen temel mevzuat olan 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu ve bu kanuna istinaden çıkarılan yönetmeliklerde engellilerin korunmasına ilişkin hükümler bulunmaktadır. Kanun'un "Risk Değerlendirmesi, Kontrol, Ölçüm ve Araştırma" başlıklı 10. maddesinde işverenin risk değerlendirmesi yaparken/yaptırırken genç, yaşlı, engelli, gebe veya emziren çalışanlar gibi özel politika gerektiren gruplar ile kadın çalışanların durumunun özel olarak dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir.

Bunun yanında, İş Sağlığı ve Güvenliği Risk Değerlendirmesi Yönetmeliği, İşyeri Bina ve Eklentilerinde Alınacak Sağlık ve Güvenlik Önlemlerine İlişkin Yönetmelik, Çalışanların İş Sağlığı ve Güvenliği Eğitimlerinin Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik, İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetmeliği, İşyeri Hekimi ve Diğer Sağlık Personelinin Görev Yetki Sorumluluk ve Eğitimleri Hakkında Yönetmelik ve İşyerlerinde Acil Durumlar Hakkında Yönetmelik gibi mevzuatta da çeşitli hükümler bulunmaktadır.

Mevzuat hükümlerinin yanı sıra engelli iş sağlığı ve güvenliği ile ilişkilendirilebilecek bir takım uluslararası standartlar da bulunmaktadır (Türk Standartları Enstitüsü, 2019):

- TS 9111 - Engelliler ve Hareket Kısıtlılığı Bulunan Kişiler İçin Binalarda Ulaşılabilirlik Gerekleri
- TS 12460 - Şehir İçi Yollar-Raylı Taşıma Sistemleri Bölüm 5: Engelli ve Yaşlılar İçin Tesislerde Tasarım Kuralları
- TS 12576 - Şehir İçi Yollar - Kaldırım ve Yaya Geçitlerinde Ulaşılabilirlik İçin Yapısal Önlemler ve İşaretlemelerin Tasarım Kuralları
- TS ISO 23600 - Görme Engelliler İle Görme ve İşitme Engelliler İçin Yardımcı Mamuller - Yaya Trafik Işıkları İçin Sesli ve Hissedilebilir Sinyaller
- TS ISO 23599 - Görme Engelli veya Az Görenler İçin Yardımcı Mamuller - Hissedilebilir Yürüme Yüzeyi İşaretleri
- TS 13536 - TS ISO 23599'un Uygulamasına Yönelik Tamamlayıcı Standart.

İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü (İSGÜM) tarafından oluşturulan uygulama rehberleri de bu alanda işverenler açısından yönlendirici bir başka politika belgesidir. 2016 yılında Müdürlük tarafından çıkarılan "En-

gelli Çalışanlar İçin İş Sağlığı ve Güvenliği Rehberi" engellilerin iş yerlerinde sağlık ve güvenlik içinde çalışmalarına yönelik standart ve uygulamaları göstermektedir (İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü, 2016).

Rehberde engellilerin iş sağlığı ve güvenliğine ilişkin risk değerlendirmesi, iş yeri fiziksel ortamı ve temel ulaşılabilirlik konuları, engelliler için iş ekipmanı tasarımı, iş organizasyonu ve acil durum uygulamaları olmak üzere beş ana başlıkta tavsiye niteliğinde ilkeler belirlenmiştir. Rehber uluslararası ve ulusal mevzuat başta olmak üzere, uluslararası standartlar ve uygulamalar örnek alınarak ve ilgili tarafların görüşlerinden yararlanılarak hazırlanmıştır (İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü, 2016: 6).

Risk değerlendirmesi başlığı altında 6331 sayılı Kanun'un 10. Maddesi bağlamında iş yerinde risk değerlendirmesi yapılırken engellilere ilişkin hangi hususların dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir. Bu bağlamda engelliliğe duyarlı risk değerlendirmesi ve uyumlaştırma kavramları vurgulanmıştır. Engelliliğe duyarlı risk değerlendirmesinde işveren ayrımcılığa başvurmadan daha fazla risk altında olan çalışanlarını belirlemeli ve buna göre özel bir risk değerlendirmesi yapmalıdır. Uyumlaştırma ile ise iş yerindeki düzenlemelerin engellilerin erişebilirliklerini sağlayacak ve risk oluşturmayacak şekilde yapılması amaçlanmıştır. Bu iki ilke çerçevesinde engellilik türlerine göre risk ve kontrol tedbirleri sıralanmıştır (İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü, 2016: 14-15).

İş yeri fiziksel ortamı ve temel ulaşılabilirlik konuları, İşyeri Bina ve Eklentilerinde Alınacak Sağlık ve Güvenlik Önlemlerine İlişkin Yönetmelik ve TS 9111 ve TS 12460 standartları çerçevesinde ele alınmıştır. Bu bölümde ilgili yönetmelik ve standartlar gereği iş yerlerinde engellilerin ulaşılabilirliğine ilişkin düzenlemelerin nasıl yapılacağı açıklanmıştır (İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü, 2016: 21-24).

Engelliler için iş ekipmanı tasarımı başlığı altında engelli başkasına ihtiyaç duymadan ekipmanları rahatça kullanabilmesi için gerekenler belirtilmiştir. İş organizasyonu ile engellilerin özel ihtiyaçları göz önüne alınarak, çalışma ortamlarının tasarım ve uyumlaştırılmasında kullanılabilecek yöntemlere değinilmiştir. Son olarak acil durum uygulamaları bölümünde, herhangi bir acil durumda engellilerin karşılaşabilecekleri bir takım sorunlar sayılmış ve bu sorunların üstesinden gelinebilmesi için uygulanabilecek yöntemler açıklanmıştır (İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü, 2016).

Daha önce de belirtildiği üzere engellilerin çalışma hayatına katılmalarına yönelik çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlardan hangisi kullanılırsa kullanılsın mutlaka işyeri ve çalışma ortamının engelli bireyin sağlık ve güvenliğine uygun hale getirilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte engellilerin homojen bir grup olmadığı da göz önüne alınmalıdır. Farklı engel

türleri farklı ihtiyaç ve dolayısıyla düzenlemeleri de zorunlu kılmaktadır (Health and Safety Authority, 2009: 5).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde engellilik öncelikle sosyal bir mesele olarak ele alınmaktadır. Bu bağlamda engellilerin karşılaştıkları sorunlara daha bütüncül çözümler üretme zorunluluğu doğmuştur. Engelliler için toplumsal bütüne dâhil olmanın en başta gelen yöntemlerinden birisi istihdama katılmaktır. Çalışmak, engelli birey için sosyalleşme, kendini gerçekleştirme, yeteneklerini gösterme, yaşam kalitesini artırma, kendine güven gibi birçok faydayı beraberinde getirmektedir. Ancak tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de engelli istihdamında istenilen düzey yakalanmış değildir.

Öncelikli olarak belirtmek gerekir ki Türkiye'de engelli bireylere ilişkin hemen her alanda istatistiki veri noktasında sıkıntı bulunmaktadır. Bu bağlamda en başta gelen eksiklik engelli sayısının bilinmemesidir. Bu gün elimizde olan en kapsamlı sayılar 2002 yılında Başbakanlık Özürlüler İdaresi Başkanlığı ve Devlet İstatistik Enstitüsü işbirliği ile gerçekleştirilen "Türkiye Özürlüler Araştırması" ve Türkiye İstatistik Kurumu'nun "2011 Nüfus ve Konut Araştırması" verilerinden elde ettiklerimizdir. Türkiye İş Kurumu ve Sosyal Sigortalar Kurumu verileri ise kendilerine kayıtlı olan engellilere aittir.

Kayıtlı iş gücü bağlamında engelli istihdamına bakıldığında kamu sektöründe büyük ilerleme kaydedildiği ancak özel sektörde işe yerleştirme oranının son beş yılda % 15'ler civarında kaldığı görülmektedir. Dolayısıyla mevcut yasal düzenlemelere rağmen engelli istihdamı sorununun hala bir çözüme kavuşmadığını söylemek mümkündür. Bu noktada hemen belirtmek gerekir ki hangi sayıda engellinin kendi işini yaptığına dair bir veri de bulunmamaktadır.

Türkiye'nin engelli istihdamına ilişkin mevzuat açısından bir eksikliğinin bulunduğunu söylemek güçtür. Hatta zaman zaman hükümetler tarafından engelli istihdamına yönelik teşvikler de verilmektedir. Ancak yapılan araştırmalar özel sektörde engelli istihdamının daha çok yasal zorunluluk nedeniyle gerçekleştirildiğini ortaya koymaktadır. Bu ise ülkemiz çalışma hayatında engelliliğin hala sosyal bir mesele olarak algılanmadığını göstermektedir. Bu durumun bir başka kanıtı ise çalışan engellilerin büyük çoğunluğunun nitelik gerektirmeyen işlerde istihdam edilmesidir.

Günümüz çalışma hayatının önemli bir bölümünü iş sağlığı ve güvenliği uygulamaları oluşturmaktadır. Engelliler kadınlar, çocuklar, gençler, yaşlılar ve göçmenlerle birlikte özel olarak korunması gereken gruplar

içerisinde yer almaktadır. İş sağlığı ve güvenliği ile engellilik ilişkisinin iki boyutu bulunmaktadır. Birinci boyut çalışanların iş kazası veya meslek hastalığı sonucu engelli kalma ihtimallerinin bulunmasıdır. İkinci boyut ise çalışan engellilerin iş yerlerinde sağlık ve güvenliklerinin korunmasıdır.

Ülkemizde çeşitli mevzuat hükümleri ile çalışan engellilerin iş sağlığı ve güvenliğine ilişkin bir takım genel ilkelerin belirlendiği görülmektedir. Ayrıca İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü tarafından da çeşitli rehberlik faaliyetlerinde bulunulmaktadır. Ancak yine, bu önlemlerin ne kadar uygulandığı veya uygulanabildiğine ilişkin her hangi bir denetim mekanizması bulunmadığı gibi, istatistiksel veri ya da buna yönelik bir çalışma da bulunmamaktadır. Bu bağlamda iş yerlerinde engellilerin sağlık ve güvenliğine ilişkin hususlar tamamen işverenin vicdanına bırakılmış görülmektedir. Engelli çalışanlar göz önüne alındığında bu durum iş sağlığı ve güvenliğinin temel ilkeleri ile de uyuşmamaktadır.

Bu bağlamda engellilerin gerek istihdam, gerekse iş sağlığı ve güvenliğine yönelik durumları yeniden ele alınarak, makro politikaların ve bunlara ilişkin denetim mekanizmalarının oluşturulması gerekmektedir. Bu politikalar güvenilir istatistiksel verilerle desteklenmelidir. Bunun yanında hem engelliler, hem de işverenler için rehberlik faaliyetlerinin artırılması gerekmektedir. Engelliliğin sosyal bir mesele olduğu dikkate alınmalı ve ortaya konulacak çözüm önerileri için toplumun çeşitli kesimlerinin de katılımları sağlanmalıdır. Dolayısıyla amaç sadece engellilerin istihdama dâhil edilmesi değil, aynı zamanda onların sağlıklı ve güvenli bir ortamda çalışmalarını sağlayarak, istihdamda sürekliliklerinin sağlanması olmalıdır.

KAYNAKÇA

Ahmad, I., Sattar, A., ve Nawaz, A. (2016). Occupational Health and Safety in Industries in Develeoping World. *Gomal Journal of Medical Sciences, 14*(4), 223-228.

Alli, B. O. (2008). *Fundamental Princeples of Occupational Health and Safety.* Geneva: International Labour Office.

Ameri, M., Schur, L., Adya, M., Bentley, F. S., Mckay, P., ve Kruse, D. (2018). The Disability Employment Puzzle: A Field Experiment on Employer Hiring Behavior. *ILR Review, 71*(2), 328-364.

Aysoy, M. (2004). *Avrupa Birliği Sürecinde Özürlüler Politikası.* İstanbul: Açı Kitaplar.

Barnes, C., ve Mercer , G. (2003). *Disability: Key Concepts.* Cambridge: Polity Press.

Beaulaurier, R. L., ve Taylor, S. H. (2007). Social Work Practice with People with Disabilities in The Era of Disability Rights. A. O. Dell, ve P. W. Power (Dü.) içinde, *Psychological and Social Impact of Illness and Disability* (s. 53-75). New York: Springer Publishing.

Birleşmiş Milletler. (1993). *Engelliler İçin Fırsat Eşitliği Konusunda Standart Kurallar.* 06.10.2019 tarihinde http://www.un.org/esa/socdev/enable/dissre01.htm, adresinden alındı.

Birleşmiş Milletler. (2006). *Engelli Haklarına İlişkin Sözleşme.* 05.27.2019 tarihinde https://www.un.org/disabilities/documents/convention/convoptprot-e.pdf, adresinden alındı.

Birleşmiş Milletler. (2019, 06 10). *Employment of Persons with Disabilities.* 06.10.2019 tarihinde http://ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_emp/documents/publication/wcms_103324.pdf, adresinden alındı.

Burcu, E. (2007). *Türkiye'de Özürlü Birey Olma: Temel Sosyolojik Özellikleri ve Sorunları Üzerine Bir Araştırma.* Ankara: Hacettepe Üniveristesi Yayınları.

Camkurt, M. Z. (2013). Çalışanların Kişisel Özelliklerinin İş Kazalarının Meydana Gelmesi Üzerindeki Etkisi. *TÜHİS İş Hukuku ve İktisat Dergisi, 24*(6), 70-101.

Cooper, J. (2000). Improving The Civil Rights of People With Disabilities Through International Law. J. Cooper (Dü.) içinde, *Law Rights and Disability* (s. 59-81). London: Jessica Kingsley Publishers.

Council of Europe. (1961). *European Social Charter.* 06.26.2019 tarihinde https://rm.coe.int/168006b642, adresinden alındı.

Çağlar, S. (2009). *Uluslararası Hukuk ve Türk Hukuk Sisteminde Engellilerin Eğitim Hakkı ve Devlet Yükümlülükleri.* İstanbul: Beta Yayınları.

Çiçek, Ö., ve Öçal, M. (2016). Dünyada ve Türkiye›de İş Sağlığı ve Güvenliğinin Tarihsel Gelişimi. *HAK-İŞ Uluslararası Emek ve Toplum Dergisi, 5*(11), 106-129.

Devlet Personel Başkanlığı. (2019). Engelli Personel İstatistikleri. 06.10.2019 tarihinde http://www.dpb.gov.tr/tr-tr/istatistikler/engelli-personel-ve-omss-istatistikleri, adresinden alındı.

Drake, R. F. (1999). *Undestanding Disability Policies.* London: McMillan Press.

Efendioğlu, Ü. (2011). Occupational Health and Safety: The ILO Perspective. *Occupational Health and Safety.* (Special Issue for XIX World Congress on Safety and Health at Work), 5-8.

Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (Mayıs 2019). *Engelli ve Yaşlı Bireylere İlişkin İstatistik Bülteni.* 06.10.2019 tarihinde https://www.ailevecalisma.gov.tr/media/6204/bulten-mayis.pdf, adresinden alındı.

Erdugan, F. E. (2010). *Türkiye'de Özürlü Yoksulluğu ve Mücadele Politikalarının Değerlendirilmesi: Ankara-Keçiören Örneği.* Ankara: Özürlüler İdaresi Başkanlığı Yayınları.

Erickson, P. A. (1996). *Pratical Guide to Occupational Health and Safety.* New York: Academic Press.

European Comission. (2010). *European Disability Strategy 2010-2020.* 06.26.2019 tarihinde https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2010:0636:FIN:EN:PDF, adresinden alındı.

European Council. (1989a). *Council Directive 89/391/EEC on the introduction of measures to encourage improvements in safety and health at work.* 06.24.2019 tarihinde https://eur-lex.europa.eu/legal content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31989L0391vefrom=EN, adresinden alındı.

European Council. (1989b). *Council Directive 89/654/EEC on the minimum safety and health requirements for the workplace.* 06.24.2019 tarihinde https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31989L0654vefrom=EN, adresinden alındı.

European Council. (1989c). *Council Directive 89/655/EEC on the minimum safety and health requirements for the use of work equipment by workers at work.* 06.24.2019 tarihinde Particularlysensitiveriskgroupsmustbeprotectedagainstthedangerswhichspecificallyaffectthem, adresinden alındı.

European Council. (2000). *Council Directive 2000/78/EC establishing a general framework for equal treatment in employment and occupation.* 06.24.2019 tarihinde https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000L0078vefrom=EN, adresinden alındı.

European Union. (2000). *Charter of Fundamental Rights of The European Union.* 06.26.2016 tarihinde http://www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text_en.pdf, adresinden alındı.

Health and Safety Authority. (2009). *Employees with Disabilities – Health and Safety Guidance.* 06.21.2019 tarihinde https://www.hsa.ie/eng/Publications_and_Forms/Publications/Safety_and_Health_Management/Employees_with_disabilities1.pdf, adresinden alındı.

Hermanus, M. A. (2007). Occupational Health and Safety in Mining - Status, New Developments, and Concerns. *Journal of the Southern African Institute of Mining and Metallurgy, 107*(8), 531-538.

ILO. (1983). *159 Nolu Sakatların Mesleki Rehabilitasyonu ve İstihdamı Sözleşmesi.* 05.27.2019 tarihinde https://www.ilo.org/ankara/conventions-ratified-by-turkey/WCMS_377302/lang--tr/index.htm, adresinden alındı.

ILO. (2002). *Managing Disability in the Workplace.* 06.26.2019 tarihinde https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---safework/documents/normativeinstrument/wcms_107777.pdf, adresinden alındı.

ILO. (2016). *2016-2020 Occupational Safety and Health Policy Document.* 06.14.2019 tarihinde https://www.ilo.org/safework/lang--en/index.htm, adresinden alındı.

İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü. (2016). *Engelli Çalışanlar İçin İş Sağlığı ve Güvenliği Rehberi.* 06.24.2019 tarihinde https://www.aile-vecalisma.gov.tr/isggm/hizmetlerimiz/yayinlar/, adresinden alındı.

Lang, R. (2007). *The Development and Critique of The Social Model of Disability*, Working Paper. (Leonard Cheshire Disability and Inclusive Development Centre). 06.11. 2019 tarihinde https://www.ucl.ac.uk/iehc/research/epidemiology-public-health/research/leonard-cheshire-research, adresinden alındı.

Lord, J. E., Guernsey, K. N., Balfe, J. M., ve Karr, V. L. (2007). *İnsan Hakları Evet! Engelli Haklarına Dair Eylem ve Savunuculuk.* (N. Flowers, Dü., Ç. Gülabioğlu, ve E. Çopuroğlu, Çev.) Minnesota Üniversitesi İnsan Hakları Kaynak Merkezi: İnsan Hakları Ortak Platformu.

Mackelprang, R. W., ve Salsgiver, R. O. (2009). *Disability: A Diversity Model Approach in Human Service Practice.* Chicago: Lyceum Books.

Mitra, S., Posarac, A., ve Vick, B. (2011). *Disability and Poverty in Developing Countries: A Snapshot from the World Health Survey.* The World Bank.

Mori , Y., ve Sakamoto, N. (2018). Economic Consequences of Employment Quota System for Disabled People: Evidence From a Regression Discontinuity Design in Japan. *Journal of the Japanese and International Economies*(48), 1-14.

OHD Insider. (2011). *Protecting Vulnerable Worker in Your Workplace.* 06.26.2019 tarihinde http://ohsinsider.com/wp-content/uploads/2012/02/Protecting-Vulnerable-Workers-in-Your-Workplace-21-pg.pdf, adresinden alındı.

Önver, M. Ş. (2017). Çalışma Yaşamında Mekânsal Esneklik ve Sakatlar. *Batman Üniversitesi Yaşam Bilimleri Dergisi, 1*(1), 32-44.

Öz , C. S., ve Orhan, S. (2012). Özürlü İstihdam Yöntemlerinin Uygulanabilirliği Üzerine Bir Değerlendirme. *Çalışma İlişkileri Dergisi, 3*(2), 36-48.

ÖZİDA, ve DİE. (2004). *Türkiye Özürlüler Araştırması 2002.* Ankara : Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası.

Özürlü ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2011). *İşgücü Piyasasının Özürlüler Açısından Analizi.* Ankara: Özürlü ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü Yayınları.

Resmi Gazete. (07.07.2005 tarih ve 25868 sayı). *5378 sayılı Engelliler Hakkında Kanun.*

Resmi Gazete. (10.06.2003 tarih ve 25134 sayı). *4857 sayılı İş Kanunu.*

Resmi Gazete. (23.07.1965 tarih ve 12056 sayı). *657 sayılı Devlet Memurları Kanunu.*

Resmi Gazete. (29.04.1967 tarih ve 12586 sayı). *854 sayılı Deniz İş Kanunu.*

Resmi Gazete. (30.06.2012 tarih ve 28339 sayı). *6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu.*

Rioux, M. H., ve Valentine, F. (2005). Does Theory Matter? Exploring The Nexus Between Disability Human Rights and Public Policy. D. Pothier, ve R. Devlin (Dü.) içinde, *Critical Disability Theory: Essays in Philosophy, Politics, Policy and Law* (s. 47-69). Vancouver: UBC Press.

Saad, A. (2011). *Occupational Safety and Health Management.* Malaysia: Penerbit USM.

Seyyar, A. (2001). *Sosyal Siyaset Açısından Özürlüler Politikası.* İstanbul: TÜRDAV Yayınları.

Shakespare, T., ve Watson, N. (2002). The Social Model of Disability: An Outdated Ideology? *Research in Social Science and Disability, 2*, 9-28.

Smart, J. F., ve Smart, D. W. (2007). Implications for The Counseling Profession. A. O. Dell, ve P. W. Power (Dü.) içinde, *Psychological and Social Impact of Illness and Disability* (s. 75-100). New York: Springer Publishing Company.

Türk Standartları Enstitüsü. (2019). 06.24.2016 tarihinde https://intweb.tse.org.tr/standard/standard/StandardAra.aspx, adresinden alındı.

Türkiye İstatistik Kurumu. (2013). *Nüfus ve Konut Araştırması 2011.* 06.14.2019 tarihinde http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=15843, adresinden alındı.

Türkiye İş Kurumu. (2018). *Yıllık istatistik Bültenleri 2017*. 06.10.2019 tarihinde https://www.iskur.gov.tr/kurumsal-bilgi/istatistikler/, adresinden alındı.

Türkiye İş Kurumu. (2019a). *İstihdamı Zorunlu Kontejyanları İstatistikleri* . 06.10.2019 tarihinde https://www.iskur.gov.tr/kurumsal-bilgi/istatistikler/, adresinden alındı.

Türkiye İş Kurumu. (2019b). *Aylık İstatistik Bültenleri*. 06.10.2019 tarihinde https://www.iskur.gov.tr/kurumsal-bilgi/istatistikler/, adresinden alındı.

Tüzüner, V. L., ve Özaslan, B. Ö. (2011). Hastanelerde İş Sağlığı ve Güğvenliği Uygulamalarının Değerlendirilmesine Yönelik Bir Araştırma. *İstanbul Üniversitesi İşletme Fakültesi Dergisi, 40*(2), 138-154.

WHO. (2011a). *Dünya Engellilik Raporu Yönetici Özeti.* 23.05.2019 tarihinde http://siteresources.worldbank.org/TURKEYINTURKISHEXTN/Resources/455687-1328710754698/YoneticiOzeti.pdf, adresinden alındı.

WHO. (2011b). *World Report on Disability.* 23.05.2019 tarihinde http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report.pdf, adresinden alındı.

Yeo, R. (2001). *Chronic Poverty and Disability.* Action on Disability and Development.

PANKREAS NÖROENDOKRİN LEZYONLARINA GÜNCEL KLİNİK YAKLAŞIMLAR

Uğur TOPAL

PANKREAS NÖROENDOKRİN LEZYONLARINA GÜNCEL KLİNİK YAKLAŞIMLAR

Uğur TOPAL

GİRİŞ

Nöroendokrin tümörler (NET'ler), farklı bölgelerdeki pluripotent endokrin hücrelerinden kaynaklanan, çeşitli belirti ve semptomlar ile ortaya çıkan , farklı malign potansiyellere ve prognozlara sahip heterojen bir hastalık grubudur

Pankreas nöroendokrin tümörleri (PNET'ler) Langerhans adacıklarının hormon üreten hücrelerinden ortaya çıkan neoplazmalardır. (1) PNET'ler gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin bir alt grubu olarak kabul edilir (2)

Bu tümörler, genellikle tümör alt tipine dayanan yerleşik kalıplarda, semptom üreten peptit hormonlarını salgılamasına bağlı olarak "fonksiyonel" veya "nonfonksiyonel" olarak sınıflandırılır. (3) PNETler histolojik özelliklerini diğer bölgelerdeki nöroendokrin tümörlerle paylaşılmasına rağmen, PET'ler diğer nöroendokrin tümörlerden farklı bir biyolojik ve klinik davranış sergilerler.(1)

İnsidans ve Epidemiyoloji :

Pankreas nöroendokrin tümörleri (PNET) genellikle yavaş ilerleyen nadir tümörler olarak kabul edilir.(5) Bununla birlikte PNET ler yavaş büyüyen ve infiltratif olmayan tümörlerden lokal olarak invaziv ve hızlı metastaz yapanlara kadar çok çeşitli malign potansiyel sergilerler. Yeni tanı alan pankreas nöroendokrin tümörlerin insidansı (PNET), 1970'lerden günümüze on kattan fazla artması tıpta genel olarak artan hassas görüntüleme yöntemleri , biyokimyasal testler ve özellikle kesitsel görüntülemenin yoğun kullanımıyla ilişkilidir.(3) Bu tümörler tüm pankreas tümörlerinin % 1-5'ini oluştururlar(6)

Pankreas nöroendokrin tümörleri (PNET'ler), nadir nöroendokrin neoplazmalarıdır. Avrupa ve Asya'dan popülasyona dayalı araştırmalarda insidansı yılda 1<100.000 kişi olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidans yaklaşık 100.000 nüfusda 3.65 olarak bildirilmiştir. Ayrıca Otopsi serilerinde %3-10 kadar sık rastlanılmaktadır. Her yaşta görülebilirse de sıklıkla 4-6. dekatlarda ortaya çıkar. Erkeklerde hafifçe daha sık (%55,2/44,8) görülürler (7)

Genetik, Etiyoloji VE Patogenez

PNET'lerin genetiği ve moleküler patogenezinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler sağlanmış ve tedavi açısından yeni seçenekler sağlayan çok sayıda temel eksen yolu tanımlanmıştır (5,8,9)

PNET'lerin patogenezi büyük ölçüde bilinmemektedir. Tüm PNET'lerin yaklaşık% 10'u, multipl endokrin neoplazisi sendromu tip 1 (MEN1), von HippelLindau hastalığı (VHL), nörofibromatoz tip 1 (NF1) ve tuberoz skleroz (TSC) gibi familyal endokrin tümör sendromlarının bileşenleridir. Bu ailesel sendromlarda PNET'lerin etiyolojisi ilgili tümör baskılayıcı genin kalıtsal germline kaybıdır. (10,11)

PNeT'lerinin moleküler patogenezi diğer birçok nöroendokrin tümörden farklıdır. Patogenezlerinde genetik değişiklikler önemli rol oynar . Genel olarak, bir tümör baskılayıcı gen kaybının veya bir onkojenin kazancının, kromozomal değişikliklerin PNET'lere neden olduğu mekanizma olduğu varsayılmaktadır, (7,10) Tüm PNET'lerin% 90'ını oluşturan sporadik PNET'lerin patogenezi üzerine yapılan çalışmalarda PNET'lerde 1, 3p, 6q, 11q, 17p veya 22q kromozom kaybı ve 4 veya 9q kromozom kazançları gözlenmiştir.(10,12,13,14,15,16,17)

MEN1 geninin mutasyonlarının sporadik PNET'lerin ~% 25–44'ünde mevcut olduğu ve metastatik hastalığı olan hastalarda bu tümörlerin patogenezinde rol olduğunu gösteren uzun süreli sağkalım ile ilişkili oldukları tespit edilmiştir . MEN1 geni tarafından kodlanan menin, kromatin yeniden yapılanmasını koordine ederek hidrojen transkripsiyonunu düzenleyen bir nükleer proteindir. Hücre proliferasyonunun bir inhibitörü olarak çalışır ve hücre döngüsü progresyon inhibitörlerinin ekspresyonunu düzenler(8,18,19,20)

MEN1 genininkilerden sonra, sporadik PNET'lerde en yaygın mutasyonlar a-talasemi / mentral retardasyon sendromu, X'e bağlı (ATRX) ve death domain-associated protein (DAXX) genleridir. ATRX / DAXX mutasyonları ile PNET'li birinin klinik sonuçları arasındaki klinik ilişki açık olmamakla beraber telomeraz aktivitesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir.(21)

Diğer bildirilen genetik bozukluklar p16/MTS 1 tümör supresör geni,-DPC4/Smad 4 geni, HER-2/neu protoonkogen amplifikasyonu ile Hox C6 gibi transkripsiyon faktörlerinde, büyüme faktörü ve bunların reseptör ekspresyonlarındaki değişiklikler olarak sıralanabilir(7,22)

NF-PNET'lerde gen ekspresyon paternleri normal adacıklar ve 3 nöroendokrin tümör hücre dizisi ile karşılaştırıldığında 667 genin upregüle

olduğu (özellikle SERPINA10, BIN1, LCK ve BST2) ve 323 genin downregüle olduğu bulundu .Bu çalışmalar PET'lerin patogenezinde veya prognostik etkileri olabilecek büyüme davranışının belirlenmesinde önemli olabilecek birçok yeni aday genin tanımlanmasına yol açmaktadır.(23)

Klinik özellikler

PNET'ler, ilişkili klinik semptomların varlığına veya yokluğuna bağlı olarak fonksiyonel veya nonfonksiyonel tümörler olarak sınıflandırılabilir. İlişkili klinik semptomlar nedeniyle, fonksiyonel tümörler genellikle erken dönemde tümör küçük boyutlarda tanı alırlar Fonksiyonel olmayan tümörler ilse genellikle büyük boyuta ulaştıklarında olduklarında, çevre yapılar üzerinde kitle etkisi uyguladıklarında veya metastatik hastalık olduğunda tanı alırlar .(24,25)

PNET'lerin çoğu sporadiktir . Bununla birlikte, PNET'ler, Multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN1), von Hippel Lindau (VHL) sendromu, nörofibromatoz tip I ve tuberoskleroz (TSC) gibi kalıtsal endokrinopatilerle ilişkilendirilebilir. Bu hastalıkların tümü otozomal dominant kalıtım gösterir. MEN1'li hastaların yaklaşık% 30-80'inde, VHL sendromlu hastaların% 20'sinde, nörofibromatozisli hastaların% 10'unda ve TSC'li hastaların% 1'inde PNET gelişmesi beklenir (5,8)

PNET'nin klinik özellikleri tümörün fonksiyonel olup olmaması ve hangi hormonu ürettiğine bağlı olarak değişiklik gösterir Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) 2010 yılında oluşturduğu fonksiyonel PNT'lerinin klasifikasyonu Tablo 1'de görünmektedir.(7,26)

Fonksiyonel ve nonfonksiyonel PNET'ler arasındaki fark, klinik sunuma dayanmaktadır Fonksiyonel ve nonfonksiyonel PNET'ler arasında hormon salgılanmasında mutlak bir fark yoktur. Örneğin, küçük bir PNET'teki tümör hücreleri, glukagonu eksprese edebilir, glukagon seviyelerinin sınırda yükselmesine neden olur, ancak klinik olarak PNET, işlevsiz olarak sınıflandırılır, çünkü glukagonun hafif yükselmesi, glukagonoma için yeterli değildir.

İmmünokimyasal inceleme ile çoğu PNET çok sayıda hormon ifade eder. Bazı hormonlar normalde adacıklarda (ör., İnsülin, glukagon, somatostatin ve pankreas polipeptidi) üretilebilir. Normalde üretilmeyen [ör. , gastrin, vazoaktif bağırsak peptidi (VIP), serotonin, adrenokortikotropin (ACTH), kortikropropin salınım hormonu (CRH), paratiroid hormonu ile ilişkili peptid (PTHrp), paratiroid hormonu (PTH), büyüme hormonu salgılayan hormon (GHRH), büyüme hormonu, kalsitonin, grelin, ve renin] PNET'ler de üretilebilir.(10,27)

Eksprese edilen hormonlar salgılanabilir veya biyolojik olarak aktif olabilirler veya her bir tümörün hormon ekspresyon profili zaman içinde değişebilir. Başlangıçta işlevsiz bir PNET ,daha sonra hormonal hipersekresyon sendromunu tetikler(10,27).

PNET'lerin yaklaşık% 10'u, hormon salgılanması tipi ile ilgili semptomlarla işlevseldir; Bu grupta insülinomalar en yaygın olanlarıdır (% 30-40), bunu gastrinomalar (% 16-30), glukagonomalar (<% 10), VIPomlar (<% 10) ve somatostatinomlar (<% 5) izler.(28)

TABLO 1: PNET'lerinin fonksiyonel sınıflandırması (WHO).(7,26)

Sendromlara yol açan PNET				
Tümör	Salgıladığı peptid	Pankreatik tutulum %	Malignite oranı %	Semptomlar
ZES	Gastrin	25	60-90	Ağrı, diare
İnsülinoma	İnsülin	>99	< 10	Hipoglisemi
Vipoma	Vazoaktif intestinal peptid	90	40-70	Diare, hipokalemi, dehidratasyon
Glukagonoma	Glukagon	100	50-80	Döküntü, zayıflama, glukoz intoleransı
Somatostatinoma	Somatostatin	55	70	Diabet, diare, kolelitiasis
GRFoma	Growt hormon releasing hormon	30	>60	Akromegali
ACTHoma	ACTH	4-16	>95	Cushing Sendromu
PNT, Carsinoid sendrom	Seratonin, takikinin	<1	60-88	Diare, flushing, astım, ağrı
PNT, Hiperkalsemi	PTHrP	Çoknadir	84	Karaciğer metastazı nedeniyle ağrı
PNT, calcitonin	Calcitonin			
Olası fonksiyonel sendrom oluşturanlar				
Tümör	Salgıladığı peptid	Malignite oranı %	Semptomlar	
Calsitonin salgılayan PNT	Calcitonin	>80	Diare	
Renin salgılayan PNT	Renin	Bilinmiyor	Hipertansiyon	
LH salgılayan PNT	LH	Bilinmiyor	Anovulasyon, virilizasyon, libido azalması	
Eritropoetin salgılayan PNT	Eritropoetin	100	Polisitemi	
IF-II salgılayan PNT	İnsülin like growth faktör II	Bilinmiyor	Hipoglisemi	
Fonksiyonel sendrom oluşturmayanlar				
Tümör	Salgıladığı peptid	Malignite oranı %	Semptomlar	
PPoma/nonfonksiyonel	Yok	>60	Kilo kaybı, ağrı, abdominal kitle	

Windows'u Etkinleştirme
Windows'u etkinleştirme

Pankreas Nöroendokrin Tümörlerinin Spesifik Tipleri

İnsülünoma

Pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerinden kökenalırlar. İnsülinomalar en yaygın F-PNET'tir ve yılda milyonda 0.1 ila 0.3 oranında görülmektedir. Ayrıca, en iyi huylu F-PNET'lerdir ,% 10'dan daha azının teşhis konusunda malign olduğu ve% 95'ten fazlasının cerrahi tedaviye uygun olduğu bildirildi.(29,30) Tüm insülinomalar pankreasta bulunur ve organ boyunca eşit olarak dağılırlar. İnsülinomalar genellikle küçük tümörlerdir (% 82-90% <2 cm) ve % 90'ı soliterdir Yüzde doksanı sporadik , % 5 ila 10'u MEN1 ile ilişkilidir (31) Bazen, beta hücreli hiperplazi klinik olarak insülinomayı taklit edebilir.(32)

Aşırı insülin salınımına bağlı olarak gelişen hipoglisemi semptomları ile kendini gösterir. Hastalardakonfüzyon, davranışsal değişiklikler, göz kararması,halsizlik, konvülziyon gibi semptomlar vardır, koma veölüme neden olabilir.(7) Hipoglisemi, hastaların % 90'ında nöroglikopenik semptomlara % 60 ila% 70'inde otonomik semptomlara neden olur(40)Bu semptomların, egzersiz sırasında veya oruç tutma sırasında olduğu gibi, vücut substratı yetersiz olduğunda ortaya çıkması daha olasıdır(33).

Whipple triadı olarak adlandırılan bulgular tanı koydurucudur. Bu bulgular, hipoglisemi semptomları, kan glukoz düzeyinin düşük oluşu veglukoz verilmesi ile semptomların düzelmesidir.İnsülinoma teşhisi 6 kriter kullanılarak konulur:(1) kan şekeri seviyelerinin ≤2.2 mmol / L (40 mg / dL) (2) Eşzamanlı insülin seviyelerinin> (36 pmol / L); (3) C-peptid seviyelerinin ≥200 pmol / L (4) proinsülin seviyelerinin≥5 pmol / L, (5) b-hidroksibutirat seviyelerininin ≤ 2.7 mmol / (6) plazma veya idrarda sülfonilüre (metabolitler) bulunmaması (30)

Lokalizasyonu saptandıktan sonra cerrahi tedavi uygulanır ki bu en iyi ve başarılı seçenektir Hastların %85-95inde küratiftir.(10).Çoğu kez soliter ve küçük olduğundan dolayı enükleasyon tercih edilecek yöntem olabilir (7) . Daha büyük tümörlerde distalpankreatektomi ya da pankreatikoduodenektomi uygulamak gerekebilir(34) Cerrahi tedavi için uygun olmayan olgularda diazoksid tedavisi ile semptomatik tedavi sağlanır ayrıca verapamil, difenilhidantoin ve glukokortikoidler alternatif olarak görev yapabilir. (7,27) Diazoksit hipoglisemiyi hastaların% 50-60'ında kontrol eder ve bazı insülinoma hastalarında> 20 yıl boyunca etkili olmuştur. İnsülinoma hastalarında hipoglisemiyi kontrol etmek için çeşitli uzun etkili somatostatin analogları (octreotid, lanreotide) kullanılabilir ve hastaların% 35-50'sinde etkilidir,(35)

Gastrinoma

İkinci en sık görülenpankreas nöroendokrin tümörüdür.Yılda 100.000›de 0,5 ila 2 oranında görülmektedir..(41) Sıklıkla 5-6. dekatlarda görülürler. Hafifçe kadınlarda daha sık görülür. (7) Gastrinomaların %90'ı gastrinoma üçgeninde bulunur Gastrinomaların %70 i duodenumda % 25pankreasta ve% 5'i bitişik dokularda bulunur. Gastrinomaların % 60 ila% 90'ı malignndir ve üçte birinde tanı anında karaciğerde metastatik hastalık görülür (36) Gastrinomların% 20 ila % 30'u MEN1 ile ilişkilidir; bu nedenle, gastrinomalı tüm hastaların MEN1 taramasından geçirilmesi önerilir.

Gastrinomlar, aşırı gastrinin tümör üretiminden kaynaklanan Zollinger-Ellison sendromu (ZES) olarak bilinen bir klinik sendroma yol açar Zollinger-Ellison tarafından üst jejunal ülserasyon, gastrik asid hipersekresyonu ve pankreasta beta hücrelerinden köken almayan tümördenoluşan bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Yüksek gastrin seviyeleri artmış gastrik asitdeteye yol açar . Sonuç olarak, hastalarda peptik ülser hastalığı veya gastroözofageal reflü hastalığı gelişir Hastaların % 75 ila% 98'inde karın ağrısına yol açmaktadır. Diğer semptomlar arasında ishal (% 30 -% 73), kanama (% 44 -% 75) ve kilo kaybı (% 7 -% 53) bulunur (7,30,33)

Tekrarlayan, şiddetli veya ailesel Peptik ülseri hastalığıolan hastalarda gastrinomadan şüphelenilmeldir. Gastrinomdan şüphelendikten sonra, laboratuar testleri kombine kullanılarak tanı koyulabilnir: açlık serum gastrin (ASG) seviyesi, gastrik pH, bazal asit çıkışı (BAO) ve sekretin testi kullanılan testlerdir. ASG genellikle gastrinomdan şüphelenildiğinde yapılan ilk çalışmadır. FSG, tüm gastrinomların% 98'inden daha fazlasında yükseldiği için mükemmel bir tarama testidir.Gastrinom teşhisi, önceden vagotomi veya gastrektomi yapılmamış hastalarda 15 mEq / saat'ten daha büyük bir BAO değeri ile desteklenir. (33,35) Yaygın olarak kullanılan bir diğer test sekretin provakasyon testidir. Sekretin, midenin G hücrelerinden gastrin salınımını uyarmaz, ancak gastrinomlardan gastrin salınımını uyarır. Sekretin infüzyonundan sonra açlık gastrin seviyesinin 200 pg / mL'den yüksek olması tanısal kabul edilir(10)

Gastrinom lokalizasyonu saptamak zor olabilir. Üst gastrointestinal endoskopiBT / MRG,oktreotid taraması ve endoskopik ultrasonun hepsi gastrinomayı lokalize etmek için gerekli olabilir.Eğer mümkünse 67 Ga-DOTA-D'Phe1-Tyr3-oktreotid (67 Ga-DOTATOC) ile pozitron emisyon tomografisi(PET)de kullanılır.(10,27)

Asid hipersekresyonuna bağlı semptomlar protonpompa inhibitörleri (PPI) ile kontrol altına alınabilir. Semptomatik kontrol sağlansa bile, tümörün lokalize edilebildiği ve cerrahi girişeme uyguntüm hastalarda cerrahi

tedavi uygulanmalıdır. Pankreas baş tümörlerinin enükleasyonu ve duodenal tümörlerin eksizyonunu önerilir Cerrahigirişim ile potansiyel kür şansı elde edilir. Cerrahi tedaviuygulanmayan olgularda 15 yıllık yaşam şansı %74 iken,cerrahi tedavi ile bu oran %98'e yükselmektedir.(7)

Asit hipersekresyonunun tıbbi kontrolü, ZES hastalarının% 98'inde proton pompa inhibitörleri tarafından sağlanır. Bu nedenle, hormonal fazlalıktan ziyade tümör kitle etkileri nihayetinde sağ kalımı belirler (27)

Glukagonoma

Glukagonomalar, Pankreatik tümör ve eşlik eden cilt hastalığı olarak tanımlanmıştır.Klasik klinik tablosu diyabet, dermatit, depresyon ve derin ven trombozundanoluşur yıllık insidansı milyonda 0,18 ila 0,12 oranındadır .PNET'lerin% 10'undan azını temsil eder. Glukagonomaların% 20'si MEN-1 sendromu ile ilişkilidir.Glukagonomalar tipik olarak beşinci dekatta teşhis edilir ve cinsiyetler arasında eşit olarak dağılırlar. Glukagonomazlar genellikle büyük tümörlerdir (> 5 cm) ve genelikle pankreas kuyruğuna yerleşirler ,% 60'ından fazlası malignd ir ve% 50 ila% 80'i metastatik karaciğer hastalığı ile ortaya çıkar. (7,33,37,38,39)

Glukagonoma sendromu kilo kaybı (% 60 -% 90); diabetes mellitus (% 40 -% 95); ishal (% 10 -% 25), kabızlık, karın ağrısı ve anoreksi gibi gastrointestinal semptomlar; ataksi, demans, depresyon, optik atrofi ve proksimal kas güçsüzlüğü gibi nörolojik semptomlar ile karakterizedir. (7,33,37,38,39)

Glukagonoma sendromu ayrıca nekrolitik migratuar eritem (NME) adı verilen hastaların% 90'ında spesifik bir dermatite neden olur. Glukagonoma sendromu, dermatit, diyabet, depresyon ve derin ven trombozunun semptomlarını gösteren 4D sendromu olarak adlandırılmıştır(7,33,37,38,39).

Teşhis, 500 pg / mL'den daha yüksek serum glukagon seviyelerini gerektirir, ancak bu, glukagonoma özgü değildir.(33)

Çoğu glukagonomalar büyük kitleler olması nedeniyle, BT / MRG, oktreotid taraması ve endoskopik ultrason ile lokalizasyonunu saptamak kolaydır.(10)

Vipoma

Vazoaktif intestinal peptid (VIP) salgılayan PNET'leridir. VIP barsak lümenine sıvı ve elektrolit sekresyonunu stimule eder. VIPomaların , yılda on milyonda bir insidansı vardır. VIPomalar sıklık sporadiktirler , 3 cm'den büyük soliter lezyonlardır. % 85 ila % 95'i pankreasta ortaya çı-

karlar ,% 75'i pankreas kuyruğunda bulunur.%75 ile %90 ı maligndir ve %60-80inde tanı anında metastatik hastalık bulunur. (7,33,36)

VIPomlar VIP salgılayarak barsak lümenine sıvı ve elektrolit sekresyonunu stimule eder.Aşırı sekresyonu ile hastada sulu diyare ve vücuttan su, NaCl ve potasyum kaybına yol açar Verner-Morrison sendromu, (sulu ishal, hipokalemi ve aklorhidri) veya pankreas kolera sendromu olarak bilinen bir klinik sendroma neden olurlar.(5,33)

Teşhis, büyük miktarda sulu ishal (> 700 mL / gün) ve plazma VIP seviyesinin (500 pg / mL)'den daha yüksek olması ile koyulur . Çoğu, kontrastlı BT veya somatostatin reseptörü sintigrafisi ile kolayca lokalize edilirler. (5,7,33)

VIPoma'nın ilk tedavisi sıvı kayıplarının yerine koyulması , elektrolit dengesizliklerinin ve asidozun düzeltilmesidir. Somatostatin analogları VIP seviyelerini düşürürek diyareyi önlerler. Diğer PNET'lerinde olduğu gibi bunlarda da tümörün rezeksiyonu tek kür şansıdır. Metastaz varlığında bile rezeksiyon planlanmalıdır(5,7,10,33)

Somatostatinoma

Somatostatinomlar (SSoma), 40 milyonda 1 imsidans ile nadir PNET'lerdir. Somatostatin pankreas delta hücrelerinden üretilir. Hipersekresyonu halinde diyabet, malabsorbsiyon steatore ve safra kesesi kontraktilitesi azaldığı için safra taşları oluşumuna yol açar. SSomların en sık görülen semptomları tümör kitle etkisinden kaynaklanır. Bu tümörü olan hastaların% 10›undan azında gerçek bir SSoma sendromu görülür. Bu nadir sendrom diyabet, safra kesesi hastalığı, kilo kaybı, diyare, steatore ve anemi ile karakterizedir.(7,33,40)

Yaklaşık olarak yarısı pankreasta, diğer yarısı duodenum ve jejunumda görülür. % 60 - 70'i maligndir Bu tümörler nadiren VHL veya MEN1 ile birliktelik gösterirler Nörofibromatazosis 1 hastalarının % 10'unda ortaya çıkabilir.(7,33,40)

SSoma tanısı nadiren cerrahi veya biyopsi öncesi yapılır. Tanı en güçlü şekilde pankreas veya duodenal kitle ve yüksek serum SS düzeyi ile desteklenir. Somatostatin düzeyinin 14mol/L üzerinde saptanması ile tanı kesinleştirilir.(7,33,40)

Tedavisi mümkün olduğunda cerrahidir. Metastatik hastalık olduğunda, streptozotosin, tek başına veya 5-florasil ,doksorubisin ve adriamisin ile kombine kullanılabilinir. Steatoreyi ve beslenme durumunu iyileştirmek için oral pankreas enzim takviyesi ile tedavi desteklenmelidir(41). Litera-

türde Uzun etkili somatostatin analogları (octreotide- lanreotide) ile tedavinin başarılı olduğunu bildiren yayınlar vardır(5,37)

GRFoma

GRFomalar, insidansı bilinmeyecek kadar nadirdir. Vakaların% 30-50'si maligndir. GRFomalar hipofiz adenomlarında görülenlerden klinik olarak ayırt edilemeyen akromegali ile ortaya çıkarlar. GRFomalar , hipofiz adenomu olmayan, karın kitlesi olan akromegali hastalarında şüphelenilmelidir. Tanı, yüksek serum Growth hormon releasing hormon ile doğrulanır.(33,42)

ACTHoma

ACTHoma, adrenokortikotropik hormonu (ACTH) salgılayarak Cushing sendromuna neden olurlar . ACTHomalar nadir görülürler vakaların% 95'i ve maligndir. ACTHomlar, ZES'li hastalarda eşzamanlı olarak ortaya çıkabilirler . Daha önce ZES'li hastaların% 8'inde ACTHoma eşlik ettiği bildirilmiştir. (33,43)

PTHrpoma

Paratiroid hormonu ile ilişkili peptit salgılayan PNET'ler (PTHromas) nadirdir ancak bir F-PNET olarak kabul edilmektedir. PTHrpomalar pankreasta bulunur % 85'den daha fazla maligndir.. Pankreas lezyonları olan Hiperkalsemili hastaların ayırıcı tanısında PTHrpoma düşünülmelidir. (44,45)

Nonfonksiyone PNET

PNET'lerin yaklaşık% 70'i belirli bir hormon salgılamaz ve spesifik klinik sendromlarla ilişkili değildir salgıları, klinik sendromlara neden olmayan pankreatik polipeptit hastların (% 25-70) inde salgılanır bu nedenle alternatif adI, PPomadır, bununla birlikte kromogranin-A (% 60-100), nöron-spesifik enolaz. (% 31), ghrelin, nörotensin ve insan koryonik gonadotrofin alt birimleri (% 20) (a / b-alt birimleri) gibi salgıları da vardır. (5,35,38,46)

Hastalar genellikle kilo kaybı, karın ağrısı ve sarılık, tümör büyümesi ve yayılmasına atfedilen semptomlar ile başvururlar. Nonfonksiyone lezyonları olan hastaların% 70'inden fazlasında primer tümör> 5 cm büyüklüğünde ve>% 60'ında tanı sırasında karaciğer metastazı vardır .Bu lezyonlar, görüntüleme çalışmalarındaki genel bir artış nedeniyle daha yaygın bir şekilde tanımlanmakta, Sendroma eşlik etmeyen PNET'lerin% 35'inin

tesadüfen keşfedildiği tespit edilmiştir . (3,47) İlerlemiş hastalığı olan hastalar ise mezenterik damarları içeren lokal olarak ilerlemiş veya yaygın metastazlar gösterebilirler.

Sporadik NF-PNET'lerde, ekstrahepatik metastazlar hariç tutulduğunda lokal ve hepatik rezektabilite sağlanabiliyorsa küratif cerrahi önerilir. Unrezaktabl karaciğer metastazılarına Karaciğer nakli, seçilmiş hastalarda düşünülebilinir. Lokarejyonel ablatif teknikler (TACE, RFA) sadece ekstrahepatik metastazı olmayan hastalarda önerilmektedir, Somatostatin reseptör(SR) pozitif NF-PNET hastalarında birinci basamak biyoterapi somatostatin analogları ile yapılan tedavidir. Alternatif olarak, SR negatif tümörlerde veya somatostatin tedavisinin başarısızlığından sonra interferon düşünülebilir.Son basamak tedavide ise streptozotosin ile 5-FU ve doksorubisin kombinasyonu şeklinde sistemik kemoterapi düşünülmelidir. (27,46,48)

TANI

PNET tanı ve tedavisi için multidisipliner bir yaklaşım en uygunudur. PNET'li hastaların tanısında ayrıntılı öykü alma ve fizik muayene önemlidir Tanısal değerlendirme, fonksiyonel bir sendrom için biyokimyasal bir değerlendirme, primerin lokalizasyonu, nodal durumun değerlendirilmesi, metastatik hastalık değerlendirmesi, ailesel genetik arka plan ve hastalığın histolojik sınıflandırmasını içermelidir.(27)

Nöroendokrin tümörden şüphe edildiğinde tam bir biyokimyasal inceleme yapılmalı ve bu incelemeye mutlaka pankreastan salgılanan hormonlarda dahil edilmelidir. Bu sayede tümörün fonksiyonel olup olmadığı ortaya konulacaktır. Tanı için biyokimyasal analiz dışında tümör belirteçlerinin önemli rolü vardır. Bu belirteçler, özellikle nonfonksiyonel PNT'lerinde olmak üzere, hem tanı hem prognoz açısından belirleyicidir.(7)

Önceki kılavuzlarda NF-PNET›lerde dolaşımdaki tümör belirteçleri olarak kromogranin A ve pankreas polipeptidi önerildi. Bununla birlikte, artmış pankreas polipeptid düzeyi olan hastaların yüzdesi, kromogranin A düzeyi yüksek olanlara göre daha düşüktür.(46,48)

Kromogranin A'nın ölçülmesi, NF-P-NET hastalarının tanıya ulaşmak için yararlı olabilir ve eğer yüksekse, tedavi yanıtını değerlendirmek ve erken bir aşamada ilerlemeyi ve nüksü tespit etmek için potansiyel olarak yararlıdır. (46,48)

Kromogranin A (CgA) düzeyi en yaygın kullanılanıdır. Olguların %88-100'ünde tespit edilir. plazma nonspesifik enolaz, (olguların %83-

100'ünde tespit edilir), pankreatik polipeptid sensitivitesi düşük olduğundan çok fazla kullanılmamaktadır. CgA ile birliktekullanıldığında tanı değeri artar, CgA yalancı pozitiflikve yalancı negatiflik durumlarını değerlendirmede önemlidir.(7)

Ayrıca pankreostatin normal kromgranin A ve Pankreatit polipeptid varlığında ek tanısal katkı sağlayabilir. Serum paratiroid hormonu ve kalsiyum düzeyleri ile MEN1 taraması uygun hastalarda yapılmalıdır (örneğin, genç yaşta tanı, çok odaklı tümörler veya aile öyküsü olanlar)(49)

Gastrinom teşhisi, açlık serum gastrin düzeyi yüksek (> 1000 ng / L) ve gastrik pH değeri 2.5'ten düşük olduğunda doğrulanır.(28)

Glukagonomdan etkilenen hastalarda anemi, hipoalbüminemi, hiperkolesterolemi ve kan glukagonu> 200 ng / dl bulunur. (28)

VIPoma durumunda, hipokalemi, hipoklorhidri, hiperkalsemi ve plazma VIP seviyesinin> 500 pg / ml artması gibi ciddi serum elektrolit değişiklikleri gözlemlenebilir. (28)

Somatostatinoma varlığında görülen yaygın biyokimyasal değişiklik, somatostatin düzeyinin plazmada artışıdır. (28)

PNET'lerin erken teşhisi nadirdir ve tesadüfidir, çünkü bu tümörlerin yaklaşık% 90'ı işlevsel değildir, bu nedenle hastaların yaklaşık% 60 ila 70'inde tanı sırasında metastatik bir hastalık vardır. (28)

Radyolojik değerlendirme, özellikle cerrahi rezeksiyonu tanımlamak amacıyla primer tümörü, yeri ve tümörün yayılımını tespit etmek için kritik öneme sahiptir. Genellikle PNET'ler küçüktür görüntüleme ile tanı koymak gerçekten zordur.

Karaciğer metastazlarına tipik olarak ultrason veya BT kılavuzluğu ile biyopsi yapılır Pankreas kitlelerine ise genellikle endoskopik ultrason kılavuzluğu ile biyopsi yapılır. Tümör biyopsisi, sadece tümörün nöroendokrin yapısını göstermek için değil, aynı zamanda tümörü sınıflandırmak ve karaciğer metastazlarının pankreatik kökenini belirlemek için yararlıdır .(10)

Görüntüleme yöntemleri

Tanısal görüntüleme, bilinen veya şüpheli PNET'lere sahip hastalarda başlangıç evrelemesinde veya tedavi yanıtını değerlendirmede merkezi bir rol oynar. Kesitsel görüntüleme, PNET olduğundan şüphelenilen tüm hastalarda yapılmalıdır.

Bilgisayarlı tomografi (CT) veya MRI kullanan yüksek çözünürlüklü anatomik görüntülemeyi, somatostatin reseptör sintigrafisi ve florin-18-florodeoksiglükoz (F-FDG) PET / CT içeren fonksiyonel görüntüleme ile birleştiren çok modlu bir görüntüleme yaklaşımıdır

BT veya MRG, doğru primer tümör karakterizasyonu, lokal tümör evrelemesi ve bölgesel metastatik hastalığın tespitini sağlayabilir.

Somatostatin reseptörü sintigrafisi ve / veya F-FDG PET / CT daha uzak metastatik hastalıklar hakkında bilgi sağlayabilir ve tedavi planlamasının bilgilendirilmesine yardımcı olabilir (8)

Abdominal ultrasonografi (US)

Ucuz ve kolay ulaşılabilir olduğundan, tanı için genellikle ilk başvurulan yöntem olmaktadır, buna karşın yöntemin sensitivitesi, yapan kişiye bağımlı olarak %9-64 arasında değişmektedir.(7)

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Multifazik kontrastlı teknik, PNT'lerinin tanısı için en önemli görüntüleme yöntemidir. Tipik PNET'ler erken arteriyel fazda kontrast artışı gösterirler en iyi bu fazda tespit edilirler. Benzer şekilde, PNET'lerden karaciğer metastazı en iyi arteriyel fazda görülür. BT ile primer lezyon tespiti için duyarlılığın% 96 özgüllük ile% 73–94 olduğu bildirilmiştir sensivitesi küçük tümörlerde azalmaktadır. (8,50) Arteriyel ve venöz fazların alındığı görüntülerde,pankreatik kitle yanısıra peripankreatik vasküler anatominin ortaya konulabilmesi yöntemin avantajıdır. Oral kontrastlı çekimlerde duodenumun optimal görüntülemesi elde edilir ki, bu duodenal gastrinomaların tanısında çok önemlidir.(7,51)

Manyetik Rezonans İncelemelerde (MRI)

PNT'leri tipik olarak T1 serilerde hipointens ve T2 serilerde ise hiperintens sinyal verirler. Metastatik hastalıkta, hepatik metastazları göstermede BT ve somatostatin sintigrafisine göre daha üstündür. Abdominal MRG, PNET'li hastaların değerlendirilmesi için oldukça hassastır. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi sekansları primer tümör ile pankreas ve safra kanalları arasındaki ilişkiyi karakterize etmede yardımcı olabilir. Primer lezyon tespitinde MRG'nin duyarlılığının% 88 özgüllük ile% 93 olduğu bildirilmiştir.(7,8,50) Yöntemin sensitivitesi tümör büyüklüğü ile yakın ilişkilidir.

Ayrıca Karaciğer metastazlarının saptanması ve karakterizasyonunda ve kist ve hemanjiyom gibi benign karaciğer lezyonlarının gerçek metastatik lezyonlardan ayrılmasında MRI BT'den üstün olabilir(8)

BT ve MRG'nin dezavantajı, çapı 2 cm'den küçük olan küçük tümörlerde duyarlılığın azalmasıdır.

Endoskopik ultrasonografi (EUS)

Endoskopik ultrasonografi (EUS) ile pankreasın yüksek rezolüsyonlu görüntülemesi elde edilebilmektedir. Tümör saptamadaki sensitivitesi çok yüksektir (%79-82), 2–5 mm kadar küçük lezyonlar EUS ile görülebilirler ve yapılan araştırmalar BT, MRI ve SRS gibi diğer görüntüleme yöntemlerinin bu boyuttaki PNET'lerin tanımlanmasında daha az duyarlı olduğunu göstermiştir. Peripankreatik lenf nodu metastazları yanı sıra duodenum duvarında yerleşmiş gastrinomaların tespit edilmesinde üstünlükleri vardır. (7,8)

EUS incelemesi ile pankreas parankimi, duktal sistem ve damar sistemi hakkında bilgi sağlayabilir. EUS eşliğinde ince iğne aspirasyonu veya ince iğne biyopsisi ile primer lezyon, şüpheli lenf düğümleri ve olası metastazları değerlendirmek için sitolojik, histolojik ve immünohistokimyasal için örnek alınabilinir(52,53)

EUS / ince iğne aspirasyonunun tanısal değerinin pankreas adenokarsinomu için% 80, PNET'ler için% 46 olduğu bildirilmektedir. Fonksiyonel PNET'lerde (özellikle insülinomlar / gastrinomlar) ince iğne aspirasyonuna nadiren ihtiyaç duyulur, çünkü tanı biyokimyasal / fonksiyonel testlerle koyulabilmektedir.(5)

Genel olarak, EUS'da PNET'ler pankreas parankimi içerisinde düzenli sınırları olan solid, yuvarlak, homojen ve hipoekoik lezyonlardır. Nadiren, PNET'lerin düzensiz kenar boşluklarıyla hiperekoik olduğu ve bu özelliklerin malignite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PNET'lerin saptanmasında EUS tanı değeri % 87.2 - 98.0 arasında bildirilmiştir(8,52,53)

Küçük çaplı asemptomatik NF-PET'lerin yönetimi tartışmalıdır. Bununla birlikte, EUS küçük NF-PET'ler (10 mm) takibi için tekrarlanabilir olduğundan, büyümeyi izlemek ve müdahalenin ne zaman düşünülmesi gerektiğini belirlemek için kullanılabilinir.(5)

Somatostatin Reseptör Sintigrafisi (SRS)

PNT'lerinin büyük bölümü somatostatin reseptörü içerir. Bu nedenle bu kitleler radyoaktif işaretli (indium 111) somatostatin analogları ile görüntülenebilmektedir.(7)

PNET'lerin tespiti için genel duyarlılık% 70–90'dır, ancak tümör tipine göre değişir . (14) Gastrinoma, glukagonoma ve nonfonksiyonel PNT'lerin tespitinde çok etkindir. Buna karşın insülinomalar ve az differansiye tümörlerde, somatostatin reseptör ekspresyonu düşüktür ve bu nedenle,SRS ile gösterilmeleri daha zordur.(7)

Somatostatin reseptörü görüntülemesindeki en büyük bir ilerleme, PET somatostatin reseptörü görüntülemesini mümkün kılmak için pozitron yayan izotoplarla işaretlenmiş yüksek afiniteli somatostatin analaoglarının gelişimi olmuştur NET'lerde primer veya metastatik lezyonların tanısında 68 Ga-DOTATATE PET / BT'nin, duyarlılığı %93ve özgüllüğü %95 bulunmuştur (8,54)

Somatostatin reseptörü sintigrafisi, fonksiyonel PNET'lerden şüphelenildiğinde, ancak tümörler kesitsel görüntülerde lokalize olmadığında sıklıkla kullanılır. Ayrıca iyi farklılaştırılmış PNET'lerin tedavisinde octreotid analoğunun uygulanmasına ve radyoaktif işaretli somatostatin analoglarını kullanarak yapılan heradyoterapiye karar vermede etkilidir..(5)

18F-FDG PET BT

FDG PET / CT görüntüleme, PNET'lerde sınırlı ancak tamamlayıcı bir role sahip olan glikoz metabolizmasına dayanan fonksiyonel bir görüntüleme tekniğidir. Bu tümörler, az differansiye , yeterli 18 F-FDG alımı gösterme eğiliminde değildir, bu nedenle, 18 F-FDG PET / CT, fonksiyonel ve iyi differansiye nonfonksiyone PNET'leri olan hastalarda sınırlı bir role sahiptir.(8)

Anjiyografi ve Selektif Hormon Örneklemesi

Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesinden önce, PNET li hastalarda anjiyografi ve hormon gradyanları için örnekleme yaygın olarak kullanılmış ve son derece yardımcı olmuştur. (5)

Günümüzde Hormonal olarak aktif ancak radyolojik yöntemler ile tespit edilemeyen tümörlerde, tümör lokalizasyonunu saptamak ve tedavi planlamak için invaziv yöntemlerin kullanılması gerekir. Bu durumlarda arteriyel stimülasyon ve venöz örnekleme yöntemlerine başvurmak gerekir. Pankreası besleyen arterlere doğrudan sekretuar ajanlar verilip, hepatik venöz akımdan örnekleme yapılabilir. Bu yöntemde gastrinomalar için sekretin, insülinomalar için Ca-glukonat enjeksiyonu uygulanır.(7)

Son yıllarda, diğer fonksiyonel tümör lokalizasyon yöntemlerinde kaydedilen ilerlemelerle , bu invaziv lokalizasyon tekniklerinin kullanımı azalmıştır. Günümüzde en sık uygulanan durumlar (1) Negatif Octreoscan / EUS sonrası insülinomların lokalizasyonu için, (2) Debulking ameliyatından önce karaciğerin preoperatif değerlendirilmesi için (3) Multipl lezyonu olan MEN1 hastalarında fonksiyonel PNET'in lokalizasyonu için

İntraoperatif lokalizasyon

İntraoperatif ultrasonografi pankreasın yüksek çözünürlükte incelenmesini sağlar. Organ palpasyonu ile kombine edildiğinde tümör saptama duyarlılığı % 83 ile% 100 arasında değişmektedir. Bu teknik, ameliyat öncesi tanımlanamayan veya lokalize edilemeyen hormon salgılayan bir PNET şüphesi olan hastalarda intraoperatif tanıya yardımcı olarak kullanılır.(22)

SINIFLANDIRMA

WHO'nun 2017 yeni sınıflandırmasında gastro-enteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NT) birlikte değerlendirilmektedir. Bu sınıflandırma histopatolojik kriterlere göre (mitoz sayısı, Kİ-67 indeksi) yapılmaktadır. 2017 sınıflamasına göre PNETler patolojik diferansiasyon derecesine dayalı olarak iyi differansiye Nöroendokrin tümörler (NET) ve Az differansiye Nöroendokrin karsinomlar (NEC) olarak ikiye ayırdı.(56)

Daha sonra, iyi farklılaşmış NET'ler NET G1 (Ki67 endeksi <% 3 ve Mitotik indeksi <2/10 HPF), NET G2 (Ki67 indeksi <% 3 veya Mitotik indeksi <2/10 HPF) ve NET G3 (Ki67 indeksi>% 20 veya Mitotik indeks> 20/10 HPF). Az differansiye NEC'ler NEC G3 (Ki67 indeksi>% 20 veya Mitotik indeksi> 20/10 HPF) olarak sınıflandırıldı(56) Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2 . *Nöroendokrin tümörlerin histolojik sınıflaması (WHO 2017).*

Histolojik tip	Mitoz sayısı	Proliferasyon indeksi % (Ki-67)
İyi differansiye		
NET G1	<3%	<2 /10
NET G2	3-20%	2-20/10
NET G3	>20%	>20/10
Az differansiye		
NEC	>20%	>2 /10

EVRELEME

Diğer tümörler gibi pankreas nöroendokrin neoplazmaları da (TNM) sınıflamasına göre sınıflandırılır. DSÖ sınıflaması nöroendokrin neoplazmlarının biyolojik davranışına dayanan bir malignite derecesidir; Öte yandan, TNM sınıflaması nöroendokrin neoplazmının anatomik boyutuna dayanan mortalite risk değerlendirmesi için klinik bir evrelemedir. The American Joint Committee on Cancer (AJCC), EuropeanNeuroendocrine Tumor Society (ENETS) ve Union for International Cancer Control (UICC) gibi örgütler bukonuda ortak çalışmalar sürdürmektedir. Her birinin önerileri farklı olsa da bugün için kabul edilen en güncel TNM (2016)(57)= tablo 3 de gösterilmiştir

Tablo 3. *AJCC / UICC TNM sınıflaması (8. Edisyon)*

Primer tümör			
TX	Primer tümör saptanamıyor		
T0	Primer tümör kanıtı yok		
Tis	Karsinoma in situ		
T1	2 cm ve altında ve pankreasa sınırlı		
T2	Pankreasa sınırlı ancak 2 cm'den büyük		
T3	Pankreas dışına taşmış ancak çölyak ya da superior mesenterik arter tutulumu yok		
T4	Çölyak turunkus ya da süperior mezenterik arter tutulumu var		
Bölgesel lenf nodları			
Nx	Bölgesel lenf nodlarının durumu bilinmiyor		
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok		
N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu var		
Uzak metastaz			
M0	Uzak organ metastazı yok		
M1	Uzak organ metastazı var		
Anatomik evreleme ve prognoz			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Evre III	T4	Herhangi bir N	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

TEDAVİ

PNET'lerin tedavisin yönetimi, semptomların şiddeti, tümör farklılaşması ve evrelemesi Kalıtsal sendromların varlığı gibi bir dizi faktöre dayanır. Tedavinin amacı küratif olmakla birlikte, özellikle Nonfonksiyone PNET'lerde asemptomatik seyir sıklıkla gecikmiş tanı ve palyatif bir yaklaşım gerektirebilecek ilerlemiş hastalığa yol açar (22)

Klinik senaryoya bağlı olarak, farklı PNET'lerde tedavide farklı yaklaşımlar gerekir

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi seçenek hem işlevsel hem de işlevsel olmayan tümörler için pNET'in potansiyel olarak iyileştirici tedavisidir. Cerrahi tedavi için hasta seçimi tümör işlevselliği, derecesi, evresi ve MEN-1 ile ilişkisi gibi faktörlere dayanmaktadır.(58)

Preoperatif dönemde hormon aşırı üretimine bağlı semptomlar tedavi edilmelidir. Glukagonoması ve VIPoması olan hastalarda diyarenin önlenmeli ve sıvı- elektrolit resüsitasyonu sağlanmaldır. İnsülinoma hastalarında gerektiğinde diyet, oktreotid ve diazoksit kullanılarak kan şekerleri kontrol altına alınmaldır. Gastrinoma hastalarında proton pompası inhibitörleri ve oktreotid kullanarak aşırı asit üretimi kontrol altına alınmalıdır. Ciddi derecede malnutrisyonu olan hastalar , cerrahi tedaviden önce ek beslenmeye ihtiyaç duyabilir(59)

Dirençli bir hormonal sendromu kontrol altına almak, lokal komplikasyonları önlemek veya tedavi etmek ve / veya karaciğere riski veya tümörün yayılımını sınırlamak için makroskopik olarak tamamlanmamış cerrahi tartışılabilir (60)

Karaciğer metastazı yokluğunda primer tümör rezeksiyonu:

Primer pankreas tümörünün ve metastatik lenf nodlarının küratif amaçlı rezeksiyonu, kabul edilebilir morbidite ve mortalite ile mümkün olduğu durumlarda endikedir. Hastalık kontrolü en iyi cerrahi tedavi ile sağlanır . PNET'in cerrahi endikasyonları pankreas adenokarsinomundan daha geniştir. Preoperatif görüntülemede şüpheli vasküler invazyon PNET'in vasküler yapıları invaze etmeden komprese edebileceği için, intraoperatif invazyonla her zaman eşanlamlı değildir Ayrıca, belirli hastalarda lokal olarak ilerlemiş PNET, vasküler rekonstrüksiyonlar ve / veya bitişik organların rezeksiyonu ile birlikte rezeke edilebilirler. (61,62)

Rezektabl karaciğer metastazı varlığında primer tümör rezeksiyonu:

Karaciğer metastazı varlığında bile küratif amaçlı cerrahi tedavi tartışılmalıdır. En iyi yanıtı düşük proliferasyon indeksine sahip (Ki67 <% 10), ekstra hepatik hastalık olmayan (hepatik pedikülde rezektabl lenf nodu metastazı hariç) ve rezeksiyon sonrası >%30 üstünde karaciğer volümü kalan ve yavaş ilerleyen PNETleri olan hastalar verir.(61) Karaciğer metastazı ile birlikte küratif cerrahi rezeksiyon yapılan PNET için 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım % 80 idi. Karaciğerde nüks, R0 rezeksiyonundan sonra bile vakaların% 90›ında görülür.(63)

Anrezektabl karaciğer metastazı varlığında primer tümör rezeksiyonu:

Anrezaktabl karaciğer metastazında primer tümörün rezeksiyonu PNET için iyi tanımlanmamıştır. Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS), ve diğer uzman fikir birliği raporlarında yerleşim yeri ince bağırsaklar olduğunda primer tümörün rezeksiyonunu tavsiye edilirken, PNET içim tavsiye edilmemektedir.(26,61,64)

Anrezektabl karaciğer metastazı varlığında primer pankreas tümörünün rezeksiyonu için nadir endikasyonlar vardır. Anrezektabl karaciğer metastazı varlığında primer tümörün rezeksiyonunun hedefi, lokal komplikasyonları önlemek veya tedavi etmek olabilir (duodenal invazyona sekonder kanama, venöz tutuluma sekonder segmental portal hipertansiyon, sarılık gibi) veya daha agresif eylemler (kemo-embolizasyon, radyo-embolizasyon, peptit reseptörü radyonüklid tedavisi ve hatta karaciğer nakli) planlamak için hastalığın tutulmasını bir bölmeye (karaciğer) sınırlamak . Seçilecek pankreas rezeksiyonu tipi, tartışmalıdır . Seçilmiş olgularda distal pankreatektomi (DP) önerilebilse de, pankreatoduodenektomi (PD) önerilmemektedir.(26,61,65)

Sitoredüktif ve debulking cerrahi

PNETlerde Sitoredüktif cerrahi ile ilgili literatürde kanıt düzeyi yüksek çalışmalar bulunmamaktadır. Retrospektif çalışmaların dikkatli yorumlanması gerekmektedir . Uygulamada, sitoredüktif cerrahi endikasyonları istisnai olarak kalmaktadır. Sitoredüktif cerrahinin amaçları: Fonksiyonel PNET'lerde nöroendokrin salgı sendromunu kontrol etmek (bu endikasyon şu anda mevcut olan tıbbi tedavi ile gözden düşmüştür. En az altı ay boyunca stabil kalan karaciğer metastazı varlığında nonfonksiyone PNET'in tümör kitle etkisi

ile ilgili semptomlarını iyileştirmek; ve son olarak, bazı retrospektif çalışmalara göre sağkalımı artırmaktır Klasik olarak, debulking tümör kütlesinin% 90›ından fazlasının rezeksiyonunu ifade etse de, yakın zamanda, tümör kitlesinin% 70›inin rezeksiyonunun yeterli olabileceği öne sürülmüştür (61,66)

2 cmden küçük nonfonksiyone sporadik PNETler:

2 cmden küçük nonfonksiyone PNETlerde iki farklı yönetim planı düşünülebilir: (i) eksizyon veya (ii) yakın gözetim altında "bekle ve gör". Eksizyon riskleri, yani ameliyat sonrası erken ve geç dönem morbidite ve mortalite, Bekle görün riskler metastatik hastalık gelişme riskidir.Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda Lenf nodu metastazı riski ile tümör boyutu arasında, PNET ≤ 2 cm, 2-4 cm ve> 4 cm için sırasıyla% 14,% 22 ve% 49 oranında bir korelasyon bulunmuştur . Bu nedenle PNET ≤ 2 cm lenf nodu metastazı riski sıfır değildir .Ameliyat ve gözlem arasındaki seçimi yönlendirmek için kullanılan 2 cm'lik kesim tartışmaya konu olmaya devam etmektedir ve diğer eşik değerleri önerilmiştir

Üç bilimsel topluluğun (Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS)), Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) ve Fransız Ulusal Gastro-Enteroloji Derneği (Société nationale franc ¸aise de gastro-entérologie (SNFGE)) 'nin sporadik PNET ≤ 2 cm için mevcut önerileri terapötik bir seçenek olarak gözlemi belli durumlarda önermektedir. Bunlar Gözlemin nonfonksiyone PNET ≤ 2 cm ve G1 iyi farklılaşmış tümör olmalıdır, asemptomatik olmalıdır biliyer veya pankreas duktal sisteminde dilatasyon olmamalıdır ve lenf nodları veya karaciğer metastazı olmamalıdır. (48,67,68)

Yukarıda belirtilen özelliklere sahip bir hastayı ameliyat etme veya gözlemleme konusundaki nihai karar, hasta yaşı, komorbidite, tümör yerleşimi ve hasta isteklerinden etkilenmektedir . Önerilen 6 ayda bir (EUS veya MRG) ile gözlem tümörün büyüklüğünün artması durumunda ise cerrahidir (68)

Sporadik fonksiyonel PNET lerde cerrahi

İşlevsel PNET'lerde , ek olarak hormonal hiper sekresyon sorunu vardır. Bu aşırı hormon salgısını kötü klinik sonuçlarını önlemek için operasyon öncesi, sırası ve sonrasında multidisipliner yaklaşım gerekir.

İnsüloma

Tek küratif tedavi cerrahidir Küçük boyutta olmaları ve düşük malignite riskleri nedeniyle enükleasyon, tercih edilen tedavi yöntemidir. Enükleasyon tümörün pankreatik kanala yakınlığı nedeniyle mümkün değilse, veya lenfadenektomi gerektiren malignite sorunu (% 10) varsa . Formal rezeksiyonlar gerekebilir.(79)

Gastrinoma

Gastrinom durumunda multipl endokrin neoplazisi dışlanmalıdır, çünkü sporadik gastrinom için R0 cerrahisinden sonra uzun süreli iyileşme mümkün olsa da (% 20-45), gastrinom MEN in bir bileşeni olduğunda tam kürlenme çok nadirdir Proton pompası inhibitörlerinin çok yüksek etkinliği ve iyi toleransı ve tümör yerleşiminin olası zorlukları sporadik gastrinom için cerrahi endikasyonlar insülinoma için olanlardan daha seçici ve tartışmalıdır (30).

Laparotomi, gastrinoma ameliyatı için önerilen bir yöntemdir (30). Lokalize sporadik gastrinom durumunda primer tümör ve metastatik lenf nodlarının tam rezeksiyonu ile yapılan cerrahi tedavi için tek çözümdür. Lokarejyonel lenfadenektomi rutin olmalıdır. (30,61). Enükleasyon, pankreas kanalına (3 mm) uygun bir marjı olan tümörler için, özellikle pankreas baş tümörlerinde, pankreastoduodenektomiden kaçınmak için uygulanabilirken, pankreas gövde veya kuyruğunun tümörleri için distal pankreatektomi gerekebilir. 2 cm'den büyük tümörler veya pankreas kanalını içeren tüm pankreatikoduodenektomi gerekebilir Sporadik gastrinomada primer tümörün (baş, gövde, kuyruk) yeri nerede olursa olsun, lenfadenektomi ve hepatik eksplorasyon rutin olarak yapılmalıdır, çünkü karaciğer metastazı sıklıkla mevcuttur .(4,30)

Preoperatif lokalizasyonun yokluğunda (<% 30) cerrahi tartışmalıdır. Cerrahiye karar verilirse, Abdominal eksplorasyon yapılmalı pankreas ve karaciğer intraoperatif ultrasonografi ile değerlendirilmelidir (30)

Diğer fonksiyonel PNETler

Diğer fonksiyonel PNET (glukagonoma, VIPoma, somatostatinoma, GRFoma, ACTHoma,) daha nadirdir. Bu tümörler genellikle malign, lokal veya karaciğere yayılım gösteren tümörlerdir . Boyutları , ilişkili karaciğer metastazı ve lenf nodu tutulumunun yüksek prevalansı nedeniyle, laparotomi bu tümörler için tercih edilen cerrahi yaklaşımdır. Cerrahi rezeksiyon tipik olarak pankreas başının (pankreatikoduodenektomi) veya gövde / kuyruğun (splenektomili veya splenektomisiz) distal

pankreatektomi) formal anatomik rezeksiyonu içerir. Tüm makroskopik hastalıkların çıkarılması durumunda, yakındaki organların veya vasküler yapıların lokal istilası, potansiyel olarak küratif rezeksiyona kontrendikasyon değildir. Rezeksiyonun tamamen mümkün olmadığı durumlarda, refrakter hormonal sendromu kontrol altına almak için sitoredüktif cerrahi düşünülebilir (4,30)

Ne tür pankreas rezeksiyonu uygulanmalı

Seçilecek ameliyat türü esasen tümörün büyüklüğüne , bulunduğu yere, çevre yapılarla olan ilişkisine ,lenf nodu metastazlarının varlığına , karaciğer metastazı varlığına, hasta komorbiditelerine ve olası hormon salgılanmasına bağlıdır .(61)

Seçilecek cerrahi pankreas başındaki lezyonlar için Pankreatikoduodenektomi (PD) iken isthmustan kuyruğa kadar olan lezyonlarda dalak koruyucu olan veya olmayan distal Pankreatektomi.

Pankreatikoduodenektomi (PD)

Tümörsüz marjlı ve lenfadenektomili PD, pankreas başının lezyonları için önerilen onkolojik operasyondur. Bu operasyonun bazı dezavantajları vardır. İlk olarak, tüm pankreas operasyonları arasında en yüksek postoperatif mortalite oranı ile ilişkilidir. Beklenen risk / fayda oranı, özellikle lezyonun iyi huylu olması veya sınırda malignite olması durumunda, çok dikkatli bir şekilde ölçülmelidir.(61)

Rrezeksiyonun hacminden dolayı, hasta (özellikle ekzokrin) pankreas yetersizliği riski altındadır. Ayrıca bu operasyon ileride karaciğer metastazı için uygulanacak (kemo) embolizasyonu ,radyofrekans veya mikrodalga ablasyonu gibi prosedürlerin risklerini arttıran bir bilio-enterik anastomoz içerir(61,69)

Dalak koruyucu olan veya olmayan distal pankreatektomi(DP)

Distal pankreatektomi, pankreasın gövdesinde ve kuyruğundaki lezyonlar için uygulanacak operasyonudur. Splenektomi genellikle anatomik ve vasküler yakınlık nedeniyle DP ile birliktedir ve hastayı uzun vadede artmış enfeksiyon riskine maruz bırakır. Dalak koruyucu distal pankreatektomi, yayınlanan meta-analizde bildirildiği gibi DP ile ilişkili kan kaybı ve morbiditeyi artırmaz tam tersine azaltabilir.(61,70)

Parankim koruyucu pankreas rezeksiyonları

Özellikle tümör küçük, iyi huylu veya düşük dereceli malign ise endokrin ve / veya ekzokrin yetmezliği risklerinden kaçınmak için mümkün olduğu kadar pankreas parankimini korumak uygundur .Bu tekniklerin mortalitesi (enükleasyon, santral pankreatektomi) teorik olarak DP veya PD'den daha düşüktür ancak hastayı post-operatif pankreas fistülü riskine maruz bırakır(61)

Enükleasyon

En sık yapılan parankim koruyucu operasyondur ve retrospektif serilerde formal rezeksiyonlarla karşılaştırılabilir sağkalım oranları sağladığı görülmektedir Enükleasyon özellikle küçük, iyi huylu, yüzeysel tümörler için geçerlidir. Ana pankreas kanalına daha yakın olan tümörler, enükleasyon sonrası postoperatif pankreas fistülü riskini daha yüksek olacaktır. Parankimin derinliklerinde bulunan tümörler, daha büyük tümörler veya malignite şüphesi olan tümörler formal rezeksiyon ile daha uygun şekilde tedavi edilir. (4,61,71)

PNET pankeas duktusa yakın olduğunda enükleasyon önerilmemektedir . Pankreas fistülü riskini sınırlamak için lezyon ve pankeatik duktus arasındaki mesafenin en az 3 mm olmasını önerilmiştir.(71)

Enükleasyon sonrası fistül oranı PD'ye göre biraz daha yüksek (>% 30) iken, enükleasyon sonrası mortalite PD'den düşüktür(61)

Santral pankreatektomi

Gastroduodenal arterin solunda yer alan PNET tümörlerinde, enükleasyon mümkün olmadığında, genişletilmiş bir distal pankreatektomiden kaçınmak için santral bir pankreatektomi yapmak mümkündür; pankreas fistül oranının yüksek olması en önemli dezavantajıdır (61)

SİSTEMİK TEDAVİLER

PNET lerin çoğunluğu maligndir, iyi differansiye tümörler uzak hastalığın varlığına rağmen çok yavaş bir büyüme gösterebilir. Bu hastalar için mevcut çok sayıda Cerrahi olmayan tedavi seçeneği vardır. Terapi seçimi, hastanın fonksiyonel durumuna, tümörün işlevsel durumuna ve hastanın yaşadığı semptomlara göre kişiselleştirilmelidir.

Palyatif bakım, cerrahi, lokal ablatif müdahaleler, sistemik kemoterapi ve biyolojik yaklaşımlar, dahil olmak üzere lokal ve / veya sistemik sitoredüktif tedaviler yoluyla hormonal sendromların tıbbi kontrolünü kapsar.(27)

Medikal tedavinin amacı, işlevsel tümörlerde hormonla ilişkili semptomları kontrol etmek ve hastaların genel sağkalımını uzatmaktır. Cerrahi olmayan terapötik yaklaşımlar biyoterapiler. peptit reseptörü radyoterapisi (PRRT), kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler, lokal ablasyon tekniklerini içerir.

Biyoterapiler

Hormonoterapi

Pankreas nöreoendokrin tümörlü hastaların tedavisinde somatostatin analoglarının (SSA) kullanımı iyi bilinen bir uygulamadır ve ayrıca semptomatik tedavinin temelini oluşturur., SSA'lar antitümör aktivitesine sahiptir ve tümör büyümesini önleyebilir ve hormonal aktiviteye bakılmaksızın hastalığı stabilize edebilir.(8)

SSA'lar, hormonal semptomları olan fonksiyonelPNET hastaları üzerinde önemli etkileri vardır . SSA'ların çoğu durumda metastatik hastalığı tümör regresyonu olmadan stabilize edebilen sitostatik etkileri vardır. Halen klinik pratikte mevcut olan SSA'lar oktreotid ve lanreotid'dir. CLARINET ve PROMID çalışmasında her ikisi ajanda progresyonsuz sağkalım açısından önemli ölçüde uzatmıştır (72,73). SSA'lar yeni hedeflenen terapötik ajanlarla kombinasyon en çok kullanılan tedavi şeklidir ve sonuçları daha da iyileştirebilir(74)

İnterferon tedavisi

İntferon tedavisi (insan lökosit / interferon-alfa) de metastatik hastalığın tedavisi için sıklıkla kullanılır, octreotide olduğu gibi, en önemli etkisi, regresyonun indüklenmesinden ziyade tümör büyümesinin dengelenmesidir.SSA benzer şekilde, bu tümöristatik etkinin sağkalımın iyileşmesine neden oması beklenmektedir. PNET'lerde interferonun antiproliferatif etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir; Bununla birlikte, bcl-2'nin ekspresyonunu arttırır, hücre proliferasyonunun azalmasına neden olur ve diğer hücrelerde protein ve hormon sentezi anjiyogenezini inhibe eder ve bağışıklık sistemini uyarır(5)

Hem interferon hem de oktreotid terapisi farklı mekanizmalarla tümöristatik olduğundan, kombinasyon terapisi şeklinde kullanılabilmektedir.(5)

Peptit reseptörü radyonüklid tedavisi(PRRT)

Peptit reseptörü radyonüklid tedavisi(PRRT) moleküler temeli, sentetik olarak geliştirilen SSA'ların, belirli tümör hücreleri tarafından arttırılmış seviyelerde eksprese edilen endojen somatostatin reseptörleri ile seçici olarak bağlanma kabiliyetine dayanmaktadır. (8)

Şimdiye kadar geliştirilen en başarılı analoglardan biri, ^{90}Y-DOTA-TOC'tur. Klinik çalışmalarda, ^{90} Y-DOTATOC tedavisinin etkisi, tümörlerin boyutuna, hastalığın evresine, tümör hücrelerinin farklılaşmasına ve diğer faktörlere bağlıdır Çoğunlukla, başka PNET tedavi seçeneği olmayan ileri düzey PNET'li hastalarda kullanılır.Belirgin dezavantajları renal toksite yapması ve kemik iliğini deprese etmesidir.(8)

Bir başka umut verici PRRT ajanı ^{177}Lu-labeledSSA DOTATATE'dir , ^{90} Y-DOTATOC ile karşılaştırıldığında somatostatin reseptör alt tipi 2'ye dokuz kez daha yüksek afinite gösterdiği ve test edilen tüm oktreotid analogları içinde en yüksek tümör uptake'ine sahip olduğu bulunmuştur.(8)

Genel olarak, farklı izotoplarla peptit reseptörü radyonüklid tedavisi, nadir görülen ciddi yan etkiler nedeniyle güvenli olmuştur. Hastaların yaklaşık% 30'u genellikle hafif olan, semptomatik tedavi ile kontrol altına alınabilen ve sürekli tedaviye etki etmeyten , akut yan etkiler (mide bulantısı, ağrı, kusma) gelişir(5)

Kemoterapi

Her ne kadar sindirim sisteminin NET'leri sıklıkla kemorezitans olarak kabul edilse de, gittikçe daha fazla sayıda kanıt, PNET'lerin sitotoksik ilaçlara karşı daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Spesifik adacık hücresi toksisitesinden ötürü, streptozosin (STZ), özellikle hızlı tümör büyümesi veya yüksek tümör yükü olan hastalarda, ileri PNET'lerde diğer ilaçlarla kombinasyon halinde veya monoterapi olarak kullanılmıştır.(8)

Geleneksel kemoterapötik yaklaşımlar. Biyoterapi başarısız olursa veya PNET hızla büyüyorsa veya kötü bir şekilde farklılaşmışsa, sıklıkla kullanılır. Streptozotosin, malign PET'ler için prospektif bir çalışmada monoterapi olarak önemli bir fayda sağladığı gösterilen ilk ajandı. Bununla birlikte, bu yaklaşım önemli böbrek / hematolojik toksisite ile sınırlı yarar sağlamıştır. Daha sonra streptozotosin ve 5-fluırourasil veya doksorubisin ile kombinasyon terapisi, daha düşük dozda streptozotosin dozunun, etkinlikten ödün vermeden yan etkileri potansiyel olarak sınırlandırmasına izin vermek için kullanıldı.. Streptozotosin,verilen hastaların% 74-100'ünde mide bulantısı / kusma gelişirken uzun süreli tedavide ile renal toksisite hastaların % 20-40'ında gelişmiştir.. Sadece veya genel olarak kombinas-

yon halinde etoposid, dakarbazin ve sisplatin veya karboplatin dahil olmak üzere diğer kemoterapötik ajanların kullanıldığı çalışmalar da oldukça hayal kırıklığı yaratmıştır. (5,75)

Hedefe yönelik tedaviler

PNET'te incelenen çok sayıda moleküler hedefli ajan arasında mTOR inhibitörleri ve VEGF / VEGFR / PDGFR inhibitörleri, PNET'lerin tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır.(8)

Anjiyogenez yolunu hedef alan ajanlar

Sunitinib

Pankreasın Nöroendokrin tümörleri, VEGF ve VEGFR'yi eksprese eder. Sunitinib, VEGFR 1 ve 2'yi, PDGFR'yi, CD117'yi, CSF-1R'yi, Flt-3'ü, c-KIT'i ve RET'i hedefleyen bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür. Sunitibin etkinliğinin ,PNET'leri olan hastalarda incelendiği bir çalışmada . PNET'lerde genel objektif cevap oranı% 16,7 ve stabil hastalık oranı % 68. Tümör progresyonuna kadar geçen medyan süre 7.7 aydı ve 1 yıllık sağkalım oranı% 81.1 idi.(8,76)

Bevacizumab

Bevacizumab, dolaşımdaki VEGF-A'yı hedefleyen hümanize bir monoklonal antikordur ve VEGF'nin endotel hücrelerinde bulunan reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder. PNET'ler için monoterapi olarak bevacizumab ile ilgili çok az veri vardır. Bevacizumab bazlı kombine tedavilerde kullanılır(8)

Sorafenib

Çok hedefli reseptör Tirozin kinaz inhibitörü ailesinin bir başka temsilcisi, sorafenib, VEGFR2, PDGFR, FGFR1 ve RAF›ı hedef alır. Tek bir ajan olarak, sorafenib kullanılan, faz II çalışmasında metastatik PNET'lere karşı mütevazı aktivite göstermiş PNET'lerde% 20.9 oranında yanıt vermiş bunun yanında , hastaların% 43'ünde önemli toksisiteler görülmüştür. Bevacizumab ve everolimus ile kombine kullanılabileceğine dair yayınlar vardır.(8,77)

The mammalian target of rapamycin (mTOR) yolağını hedefleyen ajanlar

Everolimus

Everolimus, sirolimusun makrolid lactone40-0- (2-hidroksietil) türevidir. Everolimus, FKBP-12'ye bağlanıp bloke ederek. PNET hücreleri üzerinde belirgin bir antiproliferatif etkiye sahip olan mTOR'u inhibe eder. Anormal mTOR yolu genleri, pNET'lerin% 16'sında bulunduğundan, mTOR sinyalinin inhibe edilmesinin, en azından bir hasta alt grubunda tümör büyümesini inhibe etmesi beklenir. Everolimus'un etkinliğini değerlendiren randomize faz III çalışmalarda plaseboya kıyasla ilerlemiş evre pNEN'li hastalarda progresyonsuz sağ kalım süresini uzattığı bulunmuştur.(74,78)

İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörü hedefleyen ajanlar

IGF-1 reseptörünü bloke eden, cixutumumab ve ganitumb gibi monoklonal antikor bu tümörlerin tedavisinde araştırılmaktadır.

Lokal ablasyon teknikleri

Minimal invaziv lokal tedavi, temel olarak, PNET'lerin metastazların büyük çoğunluğunu oluştuğu karaciğerdeki metastatik hastalık bölgelerine yöneliktir .Termal ablasyon ve transarteriyal tedavileri içerir. Transarteriyel tedaviler, transarterial embolizasyon (TAE), transarterial kemoembolizasyon (TACE) ve Yttrium-90 radyoembolizasyondan oluşur.

Radyofrekans ablasyon

Radyofrekans ablasyonu içeren termal ablasyon, kolorektal kanserden karaciğer metastazlarının tedavisinde, PNET'lerin hepatik metastazların tedavisi için yoğun bir şekilde kullanılmıştır. Radyofrekans ablasyonu, karaciğer metastazlarının sayısı sınırlı ve nispeten küçük (<3-4 cm) olması koşuluyla uygun bir tedavi yaklaşımıdır.(8)

Transarterial embolizasyon(TAE)

TAE, karaciğer içindeki tümör bölgelerine yönelik embolizan parikullerin transkateter tabanlı bir şekilde verilmesini içerir, Bu, tümörlerde iskemiyi indükler ve hormonal semptomların giderilmesinde özellikle etkilidir (8)

Transarterial kemoembolizasyon (TAKE)

TAKE, intra-arteriyel kemoterapiyi, embolizan partiküllerlee birleştirir. Bu, tümörlerde nispeten yüksek konsantrasyonda kemoterapi, tümör dokusu içinde kemoterpik ajanın uzun süreli kalmasını sağlar

Yttrium-90 radyoembolizasyon

Radyoembolizasyon, potansiyel bir taşıyıcı yoluyla karaciğer tümörlerinde yüksek doz iç radyasyon sağlar. Bu, hepatik radyosensitivitenin radyasyona bağlı karaciğer hasarının gelişmesinden önce verilebilecek aktivite miktarını sınırladığı harici ışın radyasyon terapisinden farklıdır(8)

Prognoz

PNET tanısı konan hastalar için bildirilen ortanca sağ kalımın, tümör tipinin malign potansiyeline bağlı olarak değişken olduğuna ve fonksiyonel tümörlerin erken teşhisinin daha iyi bir prognoza yol açtığı düşünülmektedir.

Tüm PNET›ler arasında ortanca sağkalım 38 - 104 ay arasında değişmektedir. Bildirilen 5 yıllık sağkalım oranları% 40 -% 60 arasında değişmektedir Rezeksiyon sonrası nüks oranı yaklaşık% 25'tir .Nüks gelişimi için risk faktörleri MEN-1 sendromu , 4 cm'den büyük tümör boyutu, tanıda hepatik metastaz varlığı ve TNM evre III / IV'ü içerir Metastatik hastalığı olan hastalarda medyan sağkalım 23 ay izole lokaljiyonel hastalığı olanlarda 70 - 24 aydır Ancak, metastazlar karaciğer ile sınırlı olduğunda, 5- ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla% 46 ve% 38'dir (81)

KAYNAKLAR

Boushey RP, Drucker DJ. Gastrointestinal hormones and gut endocrine hormones. In: Williams K, editor. Textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p. 1777–1796.

Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. Endocr Relat Cancer. 2005 Dec;12 (4):1083–1092.

Parbhu, S. K., & Adler, D. G. (2016). Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management. *Hospital practice*, *44*(3), 109-119.

Clancy, T. E. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Hematology/Oncology Clinics*, (2016). *30*(1), 103-118.

Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology 2008; 135:1469–1492.

Marchegiani, G., Landoni, L., Andrianello, S., Masini, G., Cingarlini, S., D'Onofrio, M., ... & Amodio, A. (2018). Patterns of recurrence after resection for pancreatic neuroendocrine tumors: who, when, and where?. *Neuroendocrinology*.

Metin K. Pankreas Nöroendokrin Tümörleri Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2015;8(4):25-33

Gao, L., Natov, N. S., Daly, K. P., Masud, F., Chaudhry, S., Sterling, M. J., & Saif, M. W. (2018). An update on the management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Anti-cancer drugs*, *29*(7), 597-612.

Scarpa A, Chang DK, Nones K, Corbo V, Patch AM, Bailey P, et al. Wholegenome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. Nature 2017; 543:65–71.

Ro, C., Chai, W., Victoria, E. Y., Yu, R. (2013). Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chinese journal of cancer*, *32*(6), 312.

Oberg K. Genetics and molecular pathology of neuroendocrine gastrointestinal and pancreatic tumors (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors). Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes,2009,16:72-78

Capurso G, Archibugi L, Delle Fave G. Molecular pathogenesis and targeted therapy of sporadic pancreatic neuroendocrine tumors.J Hepatobiliary Pancreat Sci 2015; 22:594–601.

Speel EJ, Scheidweiler AF, Zhao J, et al. Genetic evidence for early divergence of small functioning and nonfunctioning endocrine pancreatic tumors: gain of 9Q34 is an early event in insulinomas. Cancer Res, 2009,61:5186-5192.

Zhao J, Moch H, Scheidweiler AF, et al. Genomic imbalances in the progression of endocrine pancreatic tumors. Genes Chromosomes Cancer, 2001,32:364-372.

Chung DC, Smith AP, Louis DN, et al. A novel pancreatic endocrine tumor suppressor gene locus on chromosome 3p with clinical prognostic implications. J Clin Invest, 1997,100: 404-410.

Wild A, Langer P, Celik I, et al. Chromosome 22q in pancreatic endocrine tumors: identification of a homozygous deletion and potential prognostic associations of allelic deletions. Eur J Endocrinol, 2002,147:507-513.

Beghelli S, Pelosi G, Zamboni G, et al. Pancreatic endocrine tumours: evidence for a tumour suppressor pathogenesis and for a tumour suppressor gene on chromosome 17p. J Pathol, 1998,186:41-50.

Corbo V, Dalai I, Scardoni M, Barbi S, Beghelli S, Bersani S, et al. MEN1 in pancreatic endocrine tumors: analysis of gene and protein status in 169 sporadic neoplasms reveals alterations in the vast majority of cases. Endocr Relat Cancer 2010; 17:771–783.

Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al. DAXX/ ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered inpancreatic neuroendocrine tumors. Science 2011; 331:1199–1203.

Balogh K, Rácz K, Patócs A, Hunyady L. Menin and its interacting proteins :elucidation of menin function. Trends Endocrinol Metab 2006;17:357–364.

Heaphy CM, Subhawong AP, Hong SM, Goggins MG, Montgomery EA, Gabrielson E, et al. Prevalence of the alternative lengthening of telomeres telomere maintenance mechanism in human cancer subtypes. Am J Pathol 2011; 179:1608–1615

Muniraj T, Vignesh S, Shetty S, Thiruvengadam S, Aslanian HR. Pancreatic neuroendocrine tumors. Dis Mon 2013;59(1):5-19.

Capurso G, Lattimore S, Crnogorac-Jurcevic T, et al. Gene expression profiles of progressive pancreatic endocrine tumours and their liver metastases reveal potential novel markers and therapeutic targets. Endocr Relat Cancer 2006;13:541–558.

Tamm EP, Bhosale P, Lee JH, et al. State-of-the-art imaging of pancreatic neuroendocrine tumors. Surg Oncol Clin N Am 2016;25(2):375–400.

Lo, G. C., Kambadakone, A. (2018). MR Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*.

Bosman F T, Carneiro F, Hruban R H, et al. WHOclassification of tumours of the digestive system.International Agency for Research on Cancer, 2010:1089

Ehehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, Grützmann R. Neuroendocrine tumors of the pancreas. **Oncologist** 2009;14(5):456–467

Orditura M, Petrillo A, Ventriglia J et al (2016) Pancreatic neuroendocrine tumors: nosography, management and treatment. Int J Surg 28(Suppl 1):S156–S162

de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma:insulinoma. Neuroendocrinology 2006;84:183–8.

Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al, Barcelona Consensus Conference Participants. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology 2012;95:98–119

Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor-syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, andcontroversies. Cancer 2008;113:1807–43.

Service FJ , Natt N, Thompson GB , et al . Noninsulin oma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6. 2 a nd SUR1 genes . J Clin Endocri nol Metab , 1999, 8 4: 15 82-1589

Anderson CW, Bennett JJ (2016) Clinical presentation and diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. Surg Oncol Clin N Am 25(2):363–374

niraj T, Vignesh S, Shetty S, Thiruvengadam S, Aslanian HR. Pancreatic neuroendocrine tumors. Dis Mon 2013;59(1):5-19.2. O'Gr

Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features,-diagnosis and medical treatment: advances. Best Pract Res Clin Gastroenterol2012;26:737–53.

Grozinsky-Glasberg S, Mazeh H, Gross DJ. Clinical features of pancreatic neuroendocrine tumors. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2015;22(8):578–85.

Wermers RA, Fatourechi V, Kvols LK. Clinical spectrum of hyperglucagonemiaassociated with malignant neuroendocrine tumors. Mayo Clin Proc 1996;71:1030–8.

Jensen RT, Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinaltract. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran'sgastrointestinal and liver disease. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 491–522.

Vinik A, Feliberti E, Perry RR. Glucagonoma syndrome. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth(MA): MDText.com, Inc; 2014. 2000.

Nesi G, Marcucci T, Rubio CA, et al. Somatostatinoma: clinico-pathological features of three cases and literature reviewed. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:521–6.

Navarro, S. Pancreatic neuroendocrine tumours. What do we know of their history?. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*, (2016). *39*(4), 293-300.

Garby L, Caron P, Claustrat F, et al. Clinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH): a French nationwide series of 21 cases. J Clin Endocrinol Metab2012;97:2093–104

Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Cushing's syndrome in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med 1986;315:1–5.

Kaltsas G, Androulakis II , de Herder WW, et al. Parane oplastic syn dromes secon dary to neu roen docrine tu mo urs . Endocr Re lat Cancer , 2010, 17: R173-R193.

Kanakis G, Kaltsas G, Granberg D, et al. Unusual complication of a pancreatic neuroendocrine tumor presenting with malignant hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E627–31.

Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al:ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. Neuroendocrinology 2012; 95: 120–134

Massironi S, Sciola V, Peracchi M, et al. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. World J Gastroenterol. 2008 Sep 21;14(35):5377–5384. Review

Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional PancreaticNeuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology 2016; 103: 153-171.

Cloyd JM, Poultsides GA. Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: advances in diagnosis and management. World J Gastroenterol 2015; 21: 9512-9525.

Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological examinations.Neuroendocrinology2009;90:167–183

Luo Y, Dong Z, Chen J, Chan T, Lin Y, Chen M, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors correlation between MSCT features and pathological classification. Eur Radiol 2014; 24(11):2945-52.

Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, Pamulaparthy SR, Cashman MD, Estes NC, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis.World J Gastroenterol2013;19:3678–3684

Töx U, Hackenberg R, Stelzer A, Schulte S, Nierhoff D, Goeser T,et al.Endosonographic diagnosis of solid pancreatic tumors: a retrospective analysis from a tertiary referral center.Z Gastroenterol2007;45:307–312

Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging2013;40:1770–1780.

Lee DW, Kim MK, Kim HG. Diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. Clin Endosc. 2017;50(6):537–545

Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs 4th ed. Lyon: IARC, 2017.

Brierley JD, Gospodarowicz M, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumours 8th ed. New York: Wiley-Blackwell, 2016.

BELOTTO, M., CROUZILLARD, B. D. N. S., ARAUJO, K. D. O., PEIXOTO, R. D. (2019). Pancreatic neuroendocrine tumors: surgical resection. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, *32*(1).

Clark OH, Ajani J, Benson AB 3rd,et al.Neuroendocrine tumors. J Natl Compr Canc Netw 2006; 4:102–138.

Deguelte, S., de Mestier, L., Hentic, O., Cros, J., Lebtahi, R., Hammel, P., & Kianmanesh, R. (2018). Sporadic pancreatic neuroendocrine tumor: Surgery of the primary tumor. *Journal of visceral surgery*.

S.Deguelte L,de Mestier,O.Hentic,J.Cros,R.Lebtahi,P.Hammel. et al Sporadic pancreatic neuroendocrine tumor: Surgery of the primary tumor Journal of Visceral Surgery Volume 155, Issue 6, December 2018,s 483-492

Prakash L, Lee JE, Yao J, et al. Role and operative techniqueof portal venous tumor thrombectomy in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. J Gastrointest Surg 2015;19:2011—8.

Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical Management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol 010;17:3129—36.

Niederle B, Pape U-F, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the Jejunum and Ileum. Neuroendocrinology 2016;103:125—38

Bertani E, Fazio N, Botteri E, et al. Resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in patients with unresectable liver metastases: possible indications for a multimodal approach. Surgery 2014;155:607—14.

Graff-Baker AN, Sauer DA, Pommier SJ, et al. Expanded criteria for carcinoid liver debulking: maintaining survival and increasing the number of eligible patients. Surgery 2014;156:1369—77.

NCCN Clinical practice guidelines in oncology [https://www.nccn.org/professionals/physician gls/f guidelines.asp].

Sallinen, V. J., Le Large, T. Y., Tieftrunk, E., Galeev, S., Kovalenko, Z., Haugvik, S. P., et al . Prognosis of sporadic resected small (≤ 2 cm) nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors–a multi-institutional study. *HPB*, (2018). *20*(3), 251-259

Geisel D, Powerski M-J, Schnapauff D, et al. No infectious hepatic complications following radioembolization with 90Y microspheres in patients with biliodigestive anastomosis. Anticancer Res 2014;34:4315—21

Shi N, Liu S-L, Li Y- T, et al. Splenic preservation versus splenectomy during distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2016;23:365—74.

Heeger K, Falconi M, Partelli S, et al. Increased rate of clinically relevant pancreatic fistula after deep enucleation of small pancreatic tumors. Langenbecks Arch Surg 2014;399:315—21.

Delavault P, Caplin ME, Liyange N et al. The CLARINET study: Assessing the effect of lanreotide autogel on tumor progression-free survival in patients with nonfunctioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 2012;30: (suppl; abstr TPS4153).

Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A

report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol. 2009; 27:4656-4663.

Jian Sun. Pancreatic neuroendocrine tumors. Intractable Rare Dis Res. 2017;6(1):21-8.

Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. J Clin Oncol 2004;22:4762– 4771.

Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J,et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors.J Clin Oncol 2008;26:3403–3410

Hobday TJ, Rubin J, Holen K, Picus J, Donehower RC, Marschke R,et al. MCO44h, a phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): a phase II consortium (P2C) study.J Clin Oncol2007;25:4504.

Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016. Epub 2016/09/14

Kanthan, R., Senger, J.-L., Ahmed, S. and Kanthan, S.C. Pancreatic Neuroendocrine Tumors in the 21stCentury—An Update. Journal of Cancer Therapy, 2017 ; 8, 1194-1233

NÖROLOJİK HASTALIKLAR VE D VİTAMİNİ

Zehra BATU[1], Reyhan İRKİN[2]

1 İzmir Demokrasi Üniversitesi, Dr. Öğr. Üyesi
2 İzmir Demokrasi Üniversitesi, Prof. Dr.

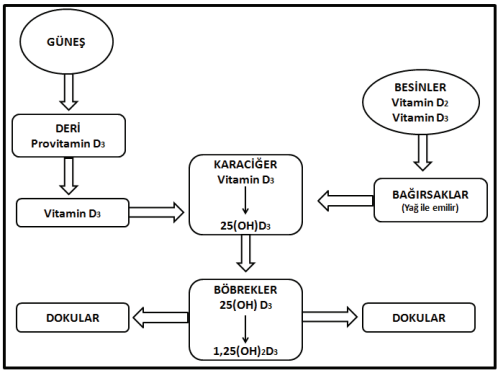
NÖROLOJİK HASTALIKLAR VE D VİTAMİNİ

Zehra BATU[1], Reyhan İRKİN[2]

Sinir sisteminin oluşumu, gelişimi, işleyişi ve onarımında proteinler, lipitler, elektrolitler, mineraller ve vitaminler görev yapmaktadır. Bu nedenle sinir sistemi için beslenme durumu önemli bir belirleyicidir(Baysal vd, 2014, s:459).

Tıbbi muayene ve sağlık öyküsü nörolojik değerlendirmenin önemli bir parçasıdır. Nörolojik hastalıklara çeşitli semptomlar ve malnutrisyon eşlik edebilmektedir. Baş ağrısı, baş dönmesi, insomia, halsizlik, ağrı gibi küçük şikayetlerde bile durumun nedeni ve/veya tedavisinde bir beslenme bileşenin varlığının çok iyi değerlendirilmesi önerilmektedir. Birincil önleme yetersiz veya aşırı beslenmeden kaynaklanan nörolojik hastalıklardan korunmada oldukça önem taşımaktadır. Tüm nörolojik hastalıkların beslenme etiyolojisi olmasa da hastalığın medikal ve klinik olarak etkin yönetilmesinde beslenme durumunun değerlendirilmesi temel taşlarından biri olarak kabul edilmektedir(Mahan&Escott, 2008, s:1068).

D vitamini steroid yapıda olan, uygun koşullar altında vücutta sentezlenen ve bir takım metabolik olaylardan sonra aktifleşen, yağda eriyen bir vitamindir(Fidan vd, 2014, s:71). Deride güneş ışığıyla üretimi ya da diyetle alımı sağlanabilmektedir(VanAmenongen vd, 2004, s:1096). D vitamini statüsünün belirlenmesinde plazma 25(OH)D düzeyine bakılmakta olup, <20 ng/mL ise düşük, 21 - 29 ng/mL ise yetersiz, >30 ng/mL ise (tercih edilen aralık 40-60 ng/mL) yeterli ve >150 ng/mL ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir (Fidan vd, 2014, s:72). D vitamini ihtiyacının büyük bir kısmı(%90) deride sentezlenmektedir. Güneş ışınları aracılığı ile sentezlenen kolekalsiferol dolaşıma geçip vücut dokularında depolanmakta veya karaciğer ve böbreklerde aktiflenerek vücutta kullanılmaktadır (Şekil 1). Yıl içinde güneş ışığından yararlanma düzeyi farklılık gösterdiğinden D vitamininin depolanabilmesi önemli bir avantaj sağlamaktadır. D vitamininin küçük bir kısmı ise (%10) besinler (karaciğer, yumurta sarısı, yağlı balıklar vb) ile sağlanmaktadır(Rakıcıoğlu,2008, s:13).



Şekil **1:** *D vitamini metabolizması*

1 İzmir Demokrasi Üniversitesi, Dr. Öğr. Üyesi
2 İzmir Demokrasi Üniversitesi, Prof. Dr.

Kişide D vitamini düzeyi belirlenirken yarı ömrü 2-3 hafta olan ve kan dolaşımında en fazla bulunan 25(OH)D düzeyine bakılmaktadır. Bu form hem vücutta sentezlenen hem de dışarıdan alınan D vitaminini yansıtmaktadır(Öngen vd, 2008.s:23).

Ülkemizde %52 oranında D vitamini eksikliği ve % 21 oranında D vitamini yetersizliği olduğu bildirilmiştir. Yaygın D vitamini yetersizliği ve eksikliği *güneş ışığından yeterli yararlanamama ve beslenme ile ilişkilendirilmekte ve* kişilere diyetsel destek tedavisi önerilmektedir (Uçar vd, 2012, s:12).

D vitamininin kemik sağlığı üzerine etkileri bilinmekle beraber son yıllarda yapılan araştırmalar bu vitaminin bağışıklık sistemi ve reninanjiyotensin sisteminin regülasyonunda, kardiyovasküler sistem ve sinir sistemi üzerinde önemli görevleri olduğunu göstermiştir(Gezen vd, 2014, s:157-Uygur vd, 2016, s: 64). Ayrıca bağırsaklar, overler, prostat, nöronlar, beyin hücreleri gibi bir çok hücrede D vitamini bulunduğu gösterilmiştir(-Sözen, 2011).

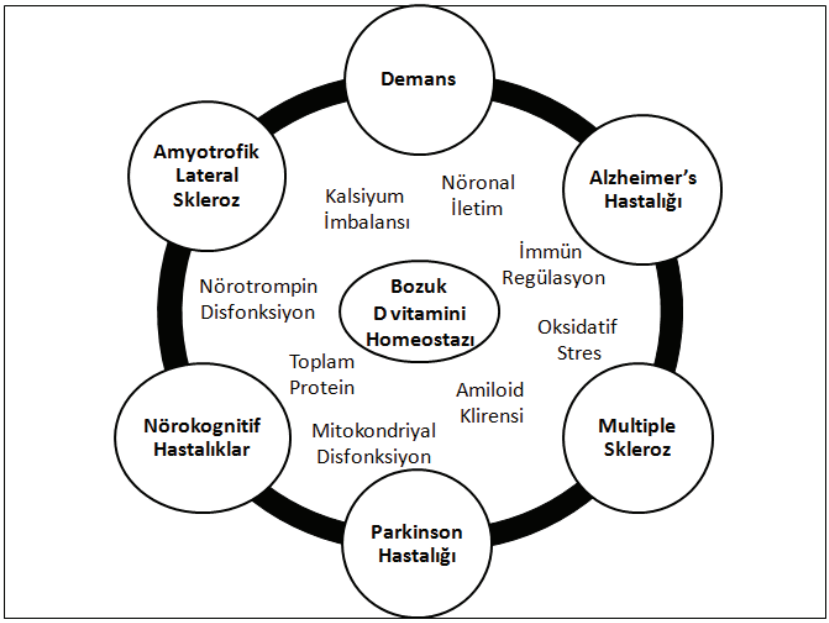
Serum 25(OH)D konsantrasyonlarının MS hastalığı ve otoimmün sistem hastalıkları üzerinde modüle edici etkileri olduğu düşünülmektedir(Smolder, vd, 2008, s: 1220). D vitamininin bu immün düzenleyici etkisini antijen sunan hücreler ve T hücreleri tarafından eksprese edilen D vitamini reseptörleri(VDR) aracılığıyla gerçekleştirdiği bilinmektedir (Özkorkmaz, 2009, s:11). 1,25-$(OH)_2$D'nin inflamatuar otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayan T-helper 1 (Th1) in salgılanmasında önemli rolü olan interlökin (IL) 1, IL 2, IL 6, IL 12, Tümör Nekroz Faktör (TNF)-α ve interferon (IFN)-ɣ sitokinlerinin sekresyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir(-Fukazawa vd, 1999, s:47). Ayrıca D vitamini ve metabolitleri kanser ile de ilişkilendirilmekte, apoptozisi düzenleyip, kanserli hücrelerin büyümesi ve çoğalmasını engellediği ileri sürülmektedir(Özkorkmaz, 2009, s:11).

D Vitamini ve Sinir Sistemi

D vitamini keşfedildiği günden beridir diğer vitaminlerden farklı olarak bir prohormon olarak kabul edilmiştir. Serebrospinal sıvıda D vitamini metabolitlerinin tespit edilmesiyle bu vitamin sinir sistemiyle ilişkilendirilmiş ve son yıllarda sinirbilimi tarafından da incelenmeye başlanmıştır(Bardak, 2018,s:11).

Fetal ve yetişkin beyin dokusunda özellikle D vitamini aktifleştiren 1α hidroksilaz enzimi ve VDR bulunmaktadır. Bu nedenle son yıllarda D vitamininin nörolojik ve psikiyatrik hastalıklara etkisini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Bazı çalışmalarda serum D vitamininin düşük olmasının

bilişsel fonksiyon bozukluklarıyla ilişkilendirilebileceği ileri sürülse de henüz kesin bir sonuca ulaşılamamıştır. Öksen ve ark (2016) genç erişkin kadınlarda D vitamini düzeyleri ile kognitif performans arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında olguları serum 25(OH)D düzeyine göre düşük (<20 ng/mL), eksik (20-29 ng/mL), yetersiz (≥30 ng/mL) ve normal olacak şekilde gruplandırarak değerlendirmişlerdir. Bilişsel durumu belirlemek için ise Standardize Mini Mental Testi (SMMT) kullanmışlar, SMMT skorları ile serum 25(OH)D düzeyleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki kuramamışlardır (Ösken vd, 2016, s: 138).



Şekil 2: *Bozulmuş D Vitamini Homeostazının Nörolojik Hastalıklar ve Altta Yatan Mekanizmalar ile İlişkisinin Şematik Genel Görünümü(Somma vd, 2017 s:25)*

D vitamininin immün sistem, oksidatif stres, nötrofik faktörler ve kalsiyum dengesinde rol alması, bu vitaminin vücuttaki statüsünün nörodejeneratif hastalıklarda görülen nöron hasarları ile ilişkilendirilmesine neden olmuştur(Gezen vd, 2014, 158).

D vitaminin sinir sistemi üzerine etkileri Şekil 2'de verilmiş ve aşağıda kısaca açıklanmıştır.

Oksidatif stresin önlenmesi: D vitamini beyinde gama glutamil transpeptidaz enziminin aktivitesini regüle edip detoksifikasyon sürecini kontrol eder.

***Nörotrofik faktörlerin düzenlenmesi*:** D vitamini NGF(neuron growth faktor-nöron büyüme faktörü), NT-3(neurotrphin-3), NT-4 (neurotrophin-4) ve GDNF(glial hücre kaynaklı nötrofik faktörler)'nin ekspresyonunu düzenler.

Kalsiyum dengesi: D vitamini intraselüler kalsiyum dengesinde önemli rol oynayan kalsiyum bağlayıcı proteinlerin ve L tipi gerilime duyarlı kalsiyum kanallarının ekspresyonunu regüle eder.

İmmün sistemin düzenlenmesi: D Vitamini otoimmün ve hücresel immün yanıtta görev alır(Gezen vd, 2014, s: 158).

Perinatal dönemde D vitamini eksikliği geliştirilen deney hayvanlarının beyinlerinin hipokampal ve prefrontal alanlarda yaklaşık 30 proteinin sentezinde disregülasyon gözlenmiş, bu durumun depresyon, otizm, şizofreni, multiple skleroz gibi hastalıkların etiyopatogenezinde etkili olabileceği bildirilmiştir. D vitamini eksikliğinin uzun dönemde geri dönüşsüz öğrenme ve hafıza bozukluklarına neden olduğu, in vitro olarak, D vitamininin antioksidan ve detoksifikasyon mekanizmaları arttırarak, nöronal kalsiyumu düzenleyerek beyin hücreleri üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir(Özkan&Döneray, 2011, s: 116).

Gebelik ve erişkinlik döneminde D vitamini düzeyinin kemirgenlerde motor veya keşif davranışları ve motivasyonel belirtileri etkileyebildiği ileri sürülmektedir. Oluşan davranış fenotipleri, D vitamini eksikliğinin zamanlaması(doğum öncesi, erişkinlik dönem vb.), ilave olumsuz durumlara maruziyet, tür, suş, cinsiyet ve davranış testinin yapıldığı yaş gibi bir takım faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Yapılan çalışmalarda suşlar ve türler büyük oranda heterojen olsa da D vitamini eksikliğinin nörolojik bozuklukların belirli fenotip özellikleri arasındaki ilişkiyi inceleme fırsatı sunmaktadır(Overeem vd, 2016, s:47).

D vitamini yetersizliğinin olumsuz beyin sonuçlarıyla ilişkilendirildiği epidemiyolojik araştırmalar giderek artmakta ancak nedensel ilişkiler henüz tam olarak kurulamamaktadır(Groves&Burne, 2017, s:393).

Beynin çeşitli alanlarında D vitamini reseptörlerinin bulunduğu, yıkım ve sentezinin gerçekleştiği, D vitaminin sinir sistemi üzerinde koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir(Gezen vd, 2014,s:158). Günümüzde D vitamininin en heyecan verici yönlerinden biri de bu nöroproteksiyon olasılığıdır. Bu konuda yapılmış hayvan çalışmaları umut verici olsa bu çalışmaların insana uyarlanması şuan için zordur(Peterson, 2014, s:41).

Günümüzde, D vitamini ve sinir sistemi ilişkisi ile ilgili çalışmalar bu konuya ilişkin bir görüş ortaya koysa da neden-sonuç ilişkisini açıklayan

yeni ve ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır(Özkan&Döneray, 2011, s:117).

D Vitamini ve Multiple Sklerosis

Multiple sleroz(MS) omurilik ve beyinde hasar ve demiyelinizasyon ile karakterize, ilerleyici bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Her ne kadar MS etyolojisi belirsiz olsa da, immün sistem disregülasyonu, çevresel etkiler ve genetik belirleyiciler gibi multifaktöriyel görünmektedir (Van Amerongen&Dijkstra, 20014, s:1096).

Epidemiyolojik ve deneysel kanıtlar güçlü bir immun modülatör olan yüksek D vitamini seviyesinin MS'den koruyucu etkisi olduğunu düşündürmekte(Munger vd, 2006, s:2832), yeterli serum D vitamini düzeylerinin MS oluşma riskini düşürebileceği görüşünü desteklemektedir (Goldberg vd, 1986, s:193- Martinelli vd, 2014, s:147).

Yapılan çalışmalar multiple skleroz hastalığının seyri sırasında $1,25(OH)_2D_3$'ün T hücresi homeostazında önemli bir rol oynadığını dolayısıyla eksikliğinin düzeltilmesinin hastalığın tedavisi sırasında yararlı olabileceğini göstermektedir (Correale vd, 2009, s: 1155).

Yeterli güneş ışığı almanın MS riskini azalttığı ileri sürülmekte, düşük 25(OH)D seviyeleri ile MS insidansı arasında pozitif bir ilişki kurulmaktadır(Van Der Mei vd, 2007, s:583, VanAmerongen vd, 2004, s:1100). 25(OH)D düzeylerinin MS hastalarında atak sayıları ve engellilik durumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. MS tanısı almış 267 hastanın incelendiği bir çalışmada RRMS(Tekrarlayan-Düzelen MS) hastalarında 25 (OH) D seviyelerinin yüksek olmasının ataksız olma şansını yükselttiği bildirilmiştir. Progresif MS hastalarında 25 (OH) D seviyeleri RRMS hastalarına oranla daha düşük bulunmuş, ayrıca düşük 25 (OH) D seviyelerinin(<25(OH)D < 70 nmol/L suboptimal kabul edildiğinde) artmış EDSS (Expanded Disability Status Scale - Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği) skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(Smolders vd, 2008, s: 1223).

Altı ay boyunca D vitamini takviyesi (Kontrol grubu 800 mg supplemental kalsiyum + placebo/gün, tedavi grubu 800 mg supplemental kalsiyum + 1000 IUvitamin D/gün) yapılan kontrol ve deney grubunun (katılımcılar 25-hydroksivitamin D düzeyleri < 20 ng/ml olan hastalardır) karşılaştırıldığı bir çalışmada, deney grubunda 25(OH)D ve MS semptomlarını azaltan antiinflamatuar sitokin olan TGF-β1 seviyelerinde artış gözlenirken TNF-α, interferon (IFN)-ɣ, IL-13 seviyelerinde anlamlı bir düşme gözlenmemiştir(Mahon vd, 2003, s: 130).

Multiple skleroz hastalarında serum D vitamininin kontrollü bir şekilde orta dozlarda desteklenebileceği ayrıca kesinlikle kaçınılması gereken hiperkalsemi açısından hastanın değerlendirilmesi önerilmektedir(Häusler&Weber, 2018, s:6).

Epidemiyolojik çalışmaların D vitamini eksikliği ve MS arasında bir ilişki olduğunu göstermesi, MS hastalarına D vitamini metabolitlerinin suplementasyonunun MS den koruyucu olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. D vitamininin immun modülatör etkisi nedeniyle MS hastaları üzerinde etkili olduğu, MS belirtilerini azalttığı(Baysal vd, 2014, s: 468) bilinmektedir ancak mekanizmasının tam olarak anlaşılması, tedavide protokol haline getirilmesi ve uygun dozun ve yeterlilik düzeyinin belirlenmesi için uzun dönem çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bugün için güneş ışığından yeterli yararlanma ve D vitamini öncülleri içeren çeşitli bir diyet önerisi ile serum D vitamini düzeylerinin düzenli olarak değerlendirilmesi en dengeli ve tavsiye edilebilir bir strateji olarak görünmektedir(Häusler&Weber, 2018, s:7).

D Vitamini ve Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH) beyinde hareket sistemini kontrol eden dopaminin üretiminin bozulmasıyla ortaya çıkan, parkinsonizm sendromunun en sık görülen türüdür. Elli yaş üzerinde ~%1 sıklıkla görülen, esansiyel tremordan sonra hareket bozukluğu grubu hastalıklar arasında en çok görülen durumdur(Çakmur, 2010, s: 53).

Parkinson hastalarında vitamin D yetersizliği prevelansının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda düşük D vitaminin (serum 25(OH)D <30 ng/mL D vitamini yetersizliği, < 20 ng/mL D vitamini eksikliği) PH patogenezinde potansiyel rolünü ve PH hastalarında motor ve non motor semptomların gelişimine etkisini açıklamaya yönelik çalışmalar yapılması önerilmektedir. PH hastalarında D vitaminin rutin kontrolünün önemine dikkat çekilmekte(Evatt vd, 2008, s: 5) ve yüksek D vitamini düzeyinin PH'ye karşı koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmektedir(Knekt vd, 2010, s: 4).

D vitamini ve PH arasında üç temel bağlantı üzerinde durulmaktadır. Birincisi, nöronlardaki oksidatif strese doğru cevaba aracılık eden, dopamin taşıyıcı geninin ve dopamin reseptör geninin ekspresyonunu kontrol eden bir DNA bağlayıcı protein olan Sp1 transkripsiyon faktörüdür. D vitamini ve PH arasındaki ikinci genomik bağlantı faktörü, antioksidan özelliklere sahip bir stres proteini olan Heme oksijenaz ile gösterilmektedir. Sağlıklı bireylerin beyinlerinde ekspresyonu nöroglia ile sınırlıdır, oysa

PH hastalarının beyinlerinde aşırı miktarda eksprese edilir. Parkinson hastalığı olan bireylerin beyinlerinde substantia nigra (kara kütle) ve bozulmuş dopaminerjik nöronlar içindeki astrositlerde Heme oksijenaz 1 aşırı eksprese edilir. Kalsitriol, Heme oksijenazın etkisini geciktirebilir, böylece glial fibrillerin immünoreaktivitesini azaltır. Son olarak, D vitamininin, PARP1 olarak da adlandırılan Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1'in aktivitesine müdahale ettiği düşünülmektedir. Bu nöronal ölümü teşvik edebilen bir stres proteinidir. Aslında, PH hastalarının substantia nigrasında aşırı bir PARP1 ekspresyonu vardır; D vitamini seviyesinin artması, muhtemelen mikroglial aktivasyonun azalmasına aracılık eden PARP-1 ekspresyonunu düzenlemektedir(Moretti vd, 2018, s:13,14).

Jamal ve ark(2019), Houston Parkinson Hastalığı Araştırma, Eğitim ve Klinik Merkezinde (PADRECC) 2001-2018 yılları arasında tedavi edilen 2005 PH'li hastayı izlemişler, bu hastalara D vitamini testi yapılıp yapılmadığı, eksikliği olanlara ilaç tedavisi verilip verilmediği ve sonrasında takip edilip edilmediğini incelemişler, sadece 586'sının (%29) D vitamini düzeyinin değerlendirildiğini belirlemişlerdir. Değerlendirme yapılan hastalardan 300'ünün (51%) serum D vitamini düzeyi <30ng/ml iken 286'sının (49%) > 30ng/ml olarak belirlenmiştir. Serum D vitamini seviyesi düşük olan 216 hasta (72%) D vitamini replasman tedavisi almış, 84 hasta (28%) tedavi edilmemiştir. D vitamini seviyesi düşük olarak belirlenen 300 hastanın 112'si (37%) D vitamini statüsü açısından takip edilmemiştir. Çalışmanın sonunda takibe alınan 188 hastanın 105'inin (%56) D vitamini düzeyleri <30ng/ml, 83'ünün(%44) >30ng/ml olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma gösteriyor ki günümüzde PH hastalarında D vitamini değerlendirmesi artış gösterse de, serum D vitamini düşük hastaların yakın takibi ve tedavisinin yapılması hala sub-optimaldir.

Finlandiya'da yapılan, 7217 kişinin 29 yıl takip edildiği kohort bir çalışmada düşük D vitamini düzeyleri PH görülme riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmada diğer değişkenler düzenlendikten sonra serum D vitamini düzeyleri en az 50nmol/L olan bireylerde PH görülme riski 25 nmol/L'nin altında olanlara göre %65 daha düşük bulunmuştur(Knekt vd, 2010, s:3). Amerika'da yapılan başka bir kohort çalışmada ise D vitamininin PH riskini azaltabileceği hipotezi desteklenmemiştir (Shrestha vd, 2016,s:7). Yapılan bazı çalışmalarda vitamin D düzeyleri ve VDR polimorfizmleri PH ile ilişkilendirilmese de zayıf ilişkileri tamamen dışlayamamaktadır(Petersen vd, 2014, s:74).

Yapılan çalışmalar D vitamini tedavisinin yararlı olacağı konusunda ümit vermekte(Peterson, 2014) ve Parkinson hastalığında ek D vitamini alınabileceği önerilse de(Baysal vd, 2014) düşük D vitamini seviyelerinin hastalığın hızını etkileyebileceği ancak D vitamini takviyesinin hastalığın

sonuçlarını değiştirdiğine yönelik verilerin yeterli olmadığı bildirilmektedir(Moretti vd, 2018, s:14).

Luo ve ark(2018) tarafından hazırlanan bir metaanalizde, düşük serum D vitamini düzeylerinin PH semptomlarının ciddiyeti, PH gelişim riskinin artması ve hastalığın ilerlemesindeki rolüne ilişkin artan kanıtlar sunmakta, Parkinson hastalığı için bir biyobelirteç olarak serum D vitamini seviyelerinin izlenebileceğini önermektedir. Ancak PH'de D vitamini replasmanının gerekliliğinin ele alınması konusunda iyi planlanmış uzun süreli randomize araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu da belirtmişlerdir(s: 8).

D Vitamini ve Alzheimer

Alzheimer hastalığı (AH) beynin bazı bölümlerde metabolik aktivitenin azalması ve nöron kaybıyla birlikte konuşmayı, duyguları ve hatırlamayı olumsuz etkileyen ilerleyici, dejeneratif bir hastalıktır(Akyar&Akdemir, 2009, s:33).

Annweiler ve ark(2012) demans ve Alzheimer hastalığı olmayan 498 kadını (yaş:79.8 ± 3.8 yıl, D vitamini suplemanı kullanmayan) 7 yıl takip etmişler ve diyetsel D vitamini alımlarını incelemişlerdir. AH gelişen kadınların (n=70; ortalama D vit alımı 50.3 ± 19.3 µ g/hafta) demans gelişmeyen (n= 361; ortalama D vit alımı 59.0 ± 29.9 µ g/hafta) ve diğer demans çeşitlerinden biri gelişen (n = 67; ortalama D vit alımı 63.6 ± 38.1 µ g/hafta) kadınlardan daha düşük D vitamini aldıklarını göstermişler ve diyetsel D vitaminin yüksek alımını düşük AH gelişme riski ile ilişkilendirmişlerdir (s: 1207-1208).

Gezen ve ark(2007) yapmış oldukları çalışmalarda VDR geni polimorfizmleri ile geç başlangıçlı AH arasında ilişki olduğunu ilk kez olarak ortaya koymuştur(s:280). Yine Gezen ve ark(2014) yapmış oldukları bir çalışmada AH için oldukça önemli olan hippokampal nöronlarda vitamin D'nin nöron korunumu için önemli bir molekül olan NGF salınımını etkilediğini göstermişlerdir(s:161). Littlejohns ve ark (2014) 1658 yaşlıyı 5,6 yıl takip ettikleri çalışmalarında D vitamini yetersizliğinin(<25 nmol/L ciddi yetersizlik, 25-50 nmol/L yetersizlik) demans ve AH riskini arttırdığını göstermiştir(s: 920).

Bununla birlikte erişkinlik döneminde D vitamini yetersizliğine maruziyetin, nöroproteksiyon ve sinir iletimi yollarını etkileyerek bilişsel gerileme ve beyin işlevinde değişikliklere katkı sağlayacağı düşünülmektedir(Groves&Burne s:394). İnsan beyninde yaygın olarak eksprese edilen VDR' lerde polimorfizmler belirleyen gen çalışmaları da AH ile D vitamini ilişkisini desteklemektedir(Lehmann, 2011).

Feart ve ark (2017), Fransa'da, başlangıçta demans bulguları olmayan, 65 yaş üzeri 916 katılımcıyı 12 yıl boyunca izledikleri bir çalışmada, D vitamini düzeyi yeterli olanlarda(n=151) olmayanlara(n=218) göre daha yavaş bir bilişsel düşüş belirlemiştir. Toplamda görülen 177 demans vakasının 124'ünün AH olduğu, D vitamini eksikliğinin AH görülme riskini üç kat arttırdığı tespit edilmiştir. Fransız yaşlı erişkinlerle yapılan, bu geniş prospektif çalışma, ileri yaşta yeterli D vitamini statüsünün korunmasının bilişsel düşüşün yavaşlamasına ve özellikle AH etiyolojisi başta olmak üzere demansın başlamasının geciktirilmesine veya önlenmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Dünya çapında, D vitamini yetersizliği tek başına demans oranlarını açıklamak için yeterli olmasa da optimal beyin işlevi, bilişsel yavaşlamanın geciktirilmesi, yaşlı bireylerde demans ve AH'nin önlenmesi veya geciktirilmesi ile yeterli D vitamini statüsü arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Alzheimer's hastalığı ve D vitamini arasındaki bu koruyucu ilişkinin altında yatan mekanizmaların açıklandığı araştırmalar bu konuda oluşacak fikir ve öneriler için önem taşımaktadır.

D Vitamini ve Migren

Migren, kronik, paroksismal ve nörovasküler bir hastalık olup, herhangi bir yaş döneminde başlamakta ve ilerleyen yaşlarda sıklığı azalmaktadır(Ünal, 2016, s: 51). Migren hastalarında yüksek oranda D vitamini düşüklüğü (30-100 ng/ml normal kabul edildiğinde) görülmektedir(Iannacchero vd, 2015). Vaka kontrol ve gözlem çalışmalarında kalsiyum veya statinle kombine D vitamini replesmanının (günde iki kez 1000 IU vitamin D3) postmenapozal ve epizodik migren ataklarında dramatik azalmalara neden olduğu gösterilmiştir(Jamieson, 2016, s:35). Cayir ve ark (2014) 6-18 yaş arası 53 pediatrik hastada amitriptyline tedavisine ek olarak D vitamini suplementasyonunun migren ataklarının sıklığına etkisini araştırmışlardır. Çalışmada katılımcılar dört gruba ayrılmıştır. 1. Grup (normal, D vit.düzeyi>20 ng/mL) amitriptyline, 2. Grup (normal, D vit.düzeyi>20 ng/mL) amitriptyline+ 400 IU/gün, 3. Grup (hafif derecede düşük, D vit. düzeyi15-20ng/mL) amitriptyline+800 IU/gün, 4. Grup (ağır yetersizlik, D vit.<15 ng/mL) amitriptyline+5000 IU/gün alacak şekilde 6 ay izlenmiştir. Çalışma başında atak sayıları sırasıyla (1 den 4 e) 7±0.12, 6.8±0.2, 7.3±0.4, ve 7.2±0.3 iken 6 aylık tedavi sonunda 3±0.25, 1.76±0.37, 2.14±0.29, 1.15±0.15 olmuştur. Antimigren tedaviye ek olarak verilen D vitaminin migren atak sayısında azalma sağladığını göstermişlerdir(Çayır vd, 2014, s:351-352).

Yüksek rakımlı bir bölge olan Kore'de (D vitamini yetersizliği yüksek rakımlı bölgelerde yaygındır) D vitamini yetersizliğinin migren ile ilişkisini ortaya koymak üzere Cho ve ark(2018) tarafından bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada migren hastalarında D vitamini yetersizliği %77,4 olarak belirlenmiştir. D vitamini yetersizliği olanlarda baş ağrısı olan gün sayısı daha yüksek bulunmuştur. Song ve ark(2018) tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde D vitamini yetersizliği %77,1 olarak belirlenmiş ve D vitamini düşük olan hastalarda aylık baş ağrısı sayısı daha yüksek bulunmuştur.

Buettner ve ark (2017) ise erişkinlerle yaptıkları randomize kontrollü çift kör çalışmada simvastatin tedavisine ek olarak günlük 1.000 IU D vitamini kullanımının epizodik migren görülme sayısında %50 azalma sağladığını göstermişlerdir. Ayrıca plasebo gruba göre ilaç kullanım gün sayısı ve dozunda da azalma bildirmişlerdir. Buettner ve Burstein (2014) 5938 katılımcıyı inceledikleri toplum tabanlı çalışmalarında statin kullanımı ve serum D vitamini (25(OH)D) ile başağrısı ve migren görülmesini karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda serum 25(OH)D > 57 nmol/l olan hastalarda baş ağrısı ve migren görülme oranı düşük bulunurken, serum 25(OH)D < 57 nmol/l olanlarda statin kullanımı ve baş ağrısı ve migren görülme sıklığı ilişkilendirilmemiştir.

Yapılan çalışmalar D vitamini kullanımının migren ataklarının sayısını azalttığını gösterilmekte olup, migren ve baş ağrısı tedavi için gerekli dozun belirlenmesi için çalışmalara gereksinim duyulmaktadır(Çayır vd, 2014, Virtanen vd, 2017).

D Vitamini ve İnme

İnme, bir pıhtının beyni besleyen bir kan damarını tıkaması(iskemik) veya bir kan damarının patlaması ile beyinde kan sızıntısı olması(hemorojik) sonucunda beyin dokusunun zarar görmesidir. D vitamininin yetersiz alımı inme riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir, ancak kalsiyum ve D vitamini takviyesinin inme riskini azaltması tartışmalıdır(ESO, 2008, s: 35). Yapılan çalışmalarda fonksiyonel durumdan bağımsız olarak, inme geçiren hastaların büyük bir bölümünde serum D vitamininin düşük(hastaların %44,6'sında 25(OH)D<10 ng/mL, %25'i 10-20 ng/mL arasında) olduğu belirlenmiştir(Özdemir vd, 2011, s:57). D vitamini kardiyovasküler sistemde renin anjiyotensin düzenlenmesi, koagülasyon, fibrinoliz ve kalp fonksiyonlarında görev almaktadır. D vitamini yetersizliğinde yüksek reninli HT ve artmış trombogenezis ortaya çıkmaktadır(Ulutaş&Taşkapan, 2012, s:213) ve hipertansiyonun (HT) en sık komplikasyonunun inme olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(Kjeldsen vd, 2001, s:191).

D vitamini düzeyinin inmenin çeşitli risk faktörleriyle bağlantıları bilinmekle birlikte D vitamini ve inme ilişkisi tam olarak açık değildir. Zhou ve ark (2018) bu konuda yapılmış 19 çalışmayı inceledikleri bir metaanalizde D vitamini düzeyinin iskemik inme ile ilişkili olduğunu, serum D vitamininin düşük seviyelerde olmasının iskemik inme riskini arttırdığı fakat hemorojik inme ile ilişkilendirilemediğini bildirmişler ve bu ilişkinin doğrulanması ve farklı alt gruplar arasındaki ilişkinin belirlenmesi için araştırmalar yapılmasını önermişlerdir.

D vitamini yetersizliği prevalansı %70-100 olan Hindistan'da Naraşhimhan ve ark(2017) tarafından yapılan bir araştırmada D vitamini takviyesi yapılan hastalarda, üç ay sonunda inme sonuçlarında önemli ölçüde iyileşmeler olduğu gösterilmiş, inmeli hastalarda D vitamini eksikliğinin taranması ve D vitamini takviyesi yapılması önerilmiştir.

Japonya'da 58.646 sağlıklı, 40-79 yaş arası Japon yetişkinin(23.099 erkek, 35.547 kadın) 19,3 yıl takip edildiği prospektif kohort bir çalışmada Haytham ve ark (2018) diyetsel D vitamini alımının koroner kalp hastalığı ve inmeden kaynaklanan ölüm ile ilişkisini araştırmışlardır. D vitamini alımının tüm inmeler (özellikle intraparankimal hemoraj) ile ters ilişkili olduğu ancak koroner kalp hastalıklarıyla ilişkilendirilemediği bildirilmiştir.

Son gözlemsel çalışmalar, düşük serum D vitamini seviyesine sahip hastaların, iskemik inmeden sonra daha yüksek enfarktüs hacimleri ve daha kötü fonksiyonel sonuçlara sahip olduğunu ve yeterli D vitamini seviyelerine sahip olanlara göre daha kötü sonuçlar aldığını bildirmiştir. Ancak, düşük D vitamini düzeyleri ile düşük inme sonucu arasında nedensel bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir. D vitamini eksikliğinin inme sonrası akut sonuçlar üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçlayan bir hayvan çalışmasında erişkin erkek farelere D vitamininden yetersiz diyet verilmiş, dört haftanın sonunda reperfüzyon ile 1 saat orta serebral arter tıkanması (MCAO) ile inme indüklenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında D vitamininden eksik diyetle beslenen farelerde serum D vitamininin % 85 daha düşük olduğu gösterilmiş ancak buna rağmen, D vitamini eksikliğinin, inme sonrası fonksiyonel sonuçlar veya enfarktüs hacmi üzerinde etkisi gösterilmemiştir. Ayrıca, akciğerlere giren infiltre bağışıklık hücrelerinin veya bakteri yüklerinin sayısında bir fark belirlenmiştir. Bu veriler ışığında araştırmacılar diyete bağlı D vitamini eksikliğinin akut inme sonrası sonuçları etkilemediğini bildirmişlerdir(Evans vd, 2018).

D vitamini eksikliği iskemik inmenin ciddiyetini ve sonuçlarını kötüleştirebilmektedir. Bir çok inme tipinde kan beyin bariyeri (KBB) belirgin bir şekilde tehlikeye girmektedir. Kan beyin bariyerinin bozulması potansiyel olarak hasar süreçlerinin artmasına ve fonksiyonel eksikliklere yol açmak-

tadır. Buradan yola çıkarak Sayeed ve ark(2019) D vitamini yetersizliğinin inme sonrası KBB' yi tehlikeye sokup sokmadığını belirlemek amacıyla erkek wistar sıçanlarıyla bir çalışma planlamışlardır. Çalışmada sekiz hafta boyunca sıçanlar, D vitamininden yeterli ve yetersiz olmak üzere iki grup halinde aynı diyetle beslenmişlerdir. Her iki kohorttan gelen hayvanlar orta serebral arter tıkanıklığı ameliyatı ile inmeye maruz bırakılıp, inmeyi takip eden 72. saatte öldürülmüşlerdir. Deneklerin beyinleri hasar şiddeti ve KBB geçirgenliği açısından değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda D vitamini yetersizliğinin KBB 'yi tehlikeye sokabileceği gösterilmiştir. Ayrıca araştırmacılar serum D vitamini düşüklüğünün inmenin şiddetini ve kronik sonuçlarını kötüleştirebileceğini ileri sürmüşlerdir(Sayeed vd, 2019).

Akut inflamasyon iskemik inme sonrasında beyin hasarını şiddetlendirebilmektedir. Kalsiyum metabolizmasında iyi karakterize edilmiş rolünün ötesinde D vitamininin aktif fromunun (1,25-dihidroksi vitamin D3) immünomodülatör özelliklere sahip olduğu giderek daha çok gündeme gelmektedir. Evans ve ark(2018) 1,25-Vit D3 takviyesinin iskemik inme sonrasında beyin hasarını ve buna bağlı gelişen inflamasyonu azaltıp azaltmayacağını belirlemek amacıyla bir çalışma gerçekleştirmiştir. İndüklenmiş inme öncesinde 5 gün süresince 100ng/kg/gün D vitamini takviyesi yapılan farelerde enfarktüs hacminin %50 daha düşük olduğu, proinflamatuar medyatörlerin ekspresyonunun (IL-6, IL-1β, Il 23-a, TGF-β ve Nadph oksidaz) daha düşük, T düzenleyici hücre markerlerinin beyindeki ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur. İmmünohistokimya incelemesinde ise iskemik hemisferdeki nötrofiller ve T hücreleri benzer olarak belirlenmiştir. Ayrıca erken dönem motor fonksiyon bozuklukları arasında da belirli bir fark gözlenmemiştir. Yazarlar bu veriler ışığında eksojen D vitamini uygulamasının enfarktüs gelişimini hafifletebileceğini, iskemik ve perfüzyonlu beyinde akut anti-inflamatuar etki gösterebileceğini bildirmişlerdir(Evans vd, 2018).

Epidemiyolojik kanıtlar D vitamini düzeyinin inme, osteoporoz ve kırık riskiyle yakından ilişkili olduğu kanıtlandığı göz önüne alındığında inmeli hastalarda D vitamini eksikliğinin erken tanı ve tedavisinin önemli olduğu mutlaka akılda tutulması önerilmektedir(ESO, 2008, s:68, Özçelik vd, 2012, s:63).

D Vitamini ve Amyotrofik Lateral Skleroz(ALS)

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), glutamat nörotransmiter sistemindeki anormalliklere bağlı, beyin ve spinal kordun (üst ve alt motor sisteminin) dejeneratif ve ilerleyici bir hastalığıdır. Amerika'da Lou Gehrig Hastalığı, İngiltere'de ise Motor Nöron Hastalığı (MND) diye de bilinmektedir(Öz-

can vd, 2016, s:432). Son yıllarda yapılan çalışmalar mikroglia, astrositler, periferik kan mononükleer hücreleri(PBMC) ve iskelet kas lifleri gibi nöral olmayan hücrelerin, motor nöron dejenerasyonu ve ALS'nin alevlenmesine katkı yapabileceğini göstermektedir(Pansarasa, 2014, s:984).

Ailesel ALS, vakaların % 5-10'unu oluşturmaktadır(Byrne, 2011, s:4). Nörodejenerasyon, ALS'nin bir özelliğidir ve genetik ve moleküler yolaklar arasındaki kompleks etkileşimler, glutamat eksitoksisitesi, serbest radikallerin üretilmesi, sitoplazmik protein agregatları, süperoksit dismutaz (SOD1) enzimlerinin aktivitesi, mitokondriyal disfonksiyon, intraselüler kalsiyum birikimi gibi olayların tamamı hücre içi agrega birikimi ile aksonal taşınmanın bozulmasına neden olmaktadır(Somma vd, 2017, s:10).

ALS hastalarının serum D vitamini düzeylerinin düşük olması hastalığın gelişiminde bu vitaminin etkili olabileceğini ve D vitamini tedavisinin hastalığın ilerlemesini geciktirebileceğini düşündürmektedir(Yılmaz&Yılmaz, 2013, s:413).

Genetik çalışmalar, D vitaminini ALS patolojisiyle ilişkilendiren MHC class II moleküller; Toll-benzeri reseptör (TLR); poli (ADP-riboz) polimeraz-1 ve kalsiyum-bağlayıcı protein gibi birkaç protein tanımlamıştır. Genom bazında yapılan çalışmalarda ayrıca ALS sinyallemesiyle ilişkili gen transkripsiyonuna katılan aday genlerin 1,25 $(OH)_2D$ ile modüle edildiği tanımlanmıştır. Değişen kalsiyum homeostazı ALS'de selektif nöronal hasara önemli ölçüde katkı sağlamaktadır. Kalsiyum bağlayıcı proteinler calbindin-D28K ve parvalbümin seviyelerindeki düşüklüğün gen tedavisi ve D vitamini takviyesi ile yükseltilebileceği bildirilmektedir(Somma vd, 2017, s:11). Yapılan bir hayvan çalışmasında yetişkin sıçanların serebral ventriküllerinde 80-120 ng kalsitrol enjeksiyonunun, ventral motor nöronlardaki kalsiyum bağlayıcı proteinler için pozitif immünoreaktiviteyi indüklediği gösterilmiştir(Alexianu vd, 1998, s:58).

ALS geliştirilmiş hayvan modeli çalışmalarında D vitamini alımının yaşam süresi üzerinde önemli bir etkisi olmadan kas gücünü arttırdığı(-Gianforcaro vd, 2013, s:10), D3 vitamini eksikliği olan diyetlerin motor performansı düşürdüğü fakat hastalığın başlangıcını geciktirdiği belirlenmiştir(Solomon vd, 2011, s:13). D vitaminin kas morfolojisi ve kas fonksiyonu ile ilişkisi, D vitaminin ALS fonksiyon skorları üzerine etkilerine katkıda bulunduğu varsayımının ortaya çıkmasına neden olmuştur(Paganoni vd, 2017). Stockton ve ark(2011) tarafından yapılan bir metaanalizde D vitaminin alt ekstremite kas kuvveti üzerindeki yararlı etkilerinin başlangıçtaki 25(OH)D seviyelerine bağlı olduğunu, 25(OH)D düzeyleri<25 nmol/L olanlarda D vitaminin kas performansına etkilerinin daha belirgin olduğunu göstermişleridir.

Amerika Birleşik Devletlerinde ölüm verilerinin incelendiği bir kohort çalışmada ALS ilişkili ölüm oranlarının kuzey eyaletlerde güney eyaletlere göre daha yüksek olduğu, ALS hastalarında D vitamini yetersizliğinin prevelansının yüksek olduğu, yetersizlik görülme oranının %81 olduğu gösterilmiştir(Sejvar vd, 2005, s:144),

D vitamini takviyesinin ALS hastalarında klinik parametreleri düzelttiğine dair veriler çelişkilidir(Karam vd, 2013-Libonati vd, 2017). ALS hastalarında düşük D vitamininin nedensel rolünü açıklayan kanıtlar yetersizdir ve bu hastalarda düşük D vitamininin sınırlı hareketliliğe ve güneş ışığından yararlanamamaya bağlı olabileceği akla gelmektedir. ALS hastalarında D vitamini desteğinin yararları henüz açıklığa kavuşturulamamıştır(Somma vd, 2017, s:12).

D Vitamini ve Epilepsi

Epilepsi, bilinç kaybı ve nöbetlerle karakterize, sık görülen kronik bir hastalıktır(İzci, 2016, s:64). Antiepileptik ilaç kullanan pediatrik hastalarda da D vitamini eksikliği görülebilmektedir. Özellikle dirençli epilepsili hastalarda D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin yaygın olduğu, risk faktörlerinden bağımsız olarak hastaların serum D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir(Karaoğlu vd, 2014, s:167). Türk Nöroloji Derneği AEİ kullanan hastaların her 2-5 yılda bir vitamin D düzeylerinin değerlendirilmesini önermektedir(Bingöl vd, 2012, s: 31).

Epilepsi tedavisinde nöbetleri önlemek için kullanılan ilaçlar D vitamininin metabolizmasını hızlandırır ve kalsiyumun bağırsaktan emilimini bozar. Antikonvulsant ilaçların uzun süre kullanımının çocuklarda riketse, erişkinlerde ise osteomalasiye neden olabileceğinin göz önünde bulundurulması, çocuklarda 400-600 İU, erişkinlerde 600-800 İU D vitamini eklemesi önerilmektedir(Baysal vd, 2014).

Hem hayvan çalışmaları hem de klinik çalışmalar epilepside D vitamininin nöbetleri azaltabileceğini göstermektedir. Yüksek doz D vitamini (5000 IU/gün) takviyesinin, toksik etki yaratmadan, başlangıçta 5,18 olan ortalama aylık nöbet sayılarını altıncı haftada 3,64'e, 12. haftada 4,2'ye gerileme sağladığı gösterilmiştir(DeGiorgio vd, 2019).

D Vitamini ve Şizofreni

Şizofreni, psikotik semptomlar yaşamın ikinci ve üçüncü onyıllarında başlayan, prognozu hastadan hastaya değişiklik gösteren, algı, biliş ve etki anormallikleri ile karakterize, henüz etyolojisi tam olarak belirlenemeyen

ve büyük ölçüde yeti kaybına neden olan bir hastalıktır(Kocal vd, 2017, s:252-Andreasen vd, 1995, s:477).

Yapılan çalışmalar D vitamini yetersizliğinin şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıklar için de risk faktörü olduğunu göstermektedir. Özellikle prenatal D vitamini düzeylerinin önemi vurgulanmaktadır. Epidemiyolojik veriler kış/sonbahar doğumlularda, kentte yaşayanlarda, soğuk iklimlerde yaşayan ikinci kuşak siyahilerde şizofreni görülme sıklığının daha yüksek olduğunu göstermektedir(Harms vd, 2011).

Klozapin tedavisinde ek olarak yapılan D vitamini takviyesinin kısa ve uzun süreli etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, artmış D vitamini seviyelerinin kısa dönemde psikoz, mood ve metabolik duruma etki etmeden biliş üzerinde küçük bir pozitif etki gösterdiği, uzun dönemde ise etkisinin görülmediği belirlenmiştir(Krivoy, 2018). Başka bir çalışmada ise 12 hafta süreyle probiyotik ile kombine D vitamini desteğinin metabolik profiller ve PANSS(pozitif ve negatif belirtiler ölçeği) skorlarında faydalı etkileri belirlenmiştir(Amir Ghaderi vd, 2019, s:10).

İmmünogenetik ve moleküler biyoloji alanında yapılmış çok sayıda araştırma çalışması D vitamininin şizofreni etiyopatogenezinde dopaminerjik sistemlerin ontogenezindeki rolü ve ayrıca nöro-koruma, immünomodülasyon ve oksidatif stresin azaltılması süreçlerine etkisini vurgulamıştır. Ayrıca psikotik bozukluğu olan kişilerde D vitamini eksikliği prevalansının yüksek olduğu, ancak bu eksikliğin korelasyonu ve ilgi düzeyinin açık olmadığı bildirilmiştir(Nefzi vd, 2018).

ÖZET'le, D vitamini, inflamatuar ve otoimmün etkileriyle immünomodülatör bir role sahiptir. D vitamini sinir siteminde kalsiyum aracılı nöronal eksitotoksisitenin düzenlenmesinde, oksidatif stresin azaltılmasında ve sinaptik yapısal proteinlerin, nörotrofik faktörlerin ve nörotransmiterlerin indüklenmesinde rol oynamaktadır. Güneş ışığına yetersiz maruziyet ve düşük diyetsel alım D vitamini eksikliğine yol açabilmektedir. Artan kanıtlar, çeşitli merkezi veya periferik nörolojik hastalıklarda, özellikle multipl skleroz ve amyotrofik lateral skleroz, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda D vitamini eksikliğini önemli bir faktör olarak vurgulamaktadır. D vitaminini nörolojik hastalıkların başlangıcı, ilerlemesi ve önlenmesi ile ilişkilendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak koruyucu veya tedavi edici etkilerinin gösterilmesi ve tedavi protokülünde yer verilebilmesi (kullanım süresi, doz vs) için iyi planlanmış ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Akyar İ., Akdemir N., (2009) Alzheimer Hastalarına Bakım Verenlerin Yaşadıkları Güçlükler, Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi, ss. 32–49

Alexianu, M.E., Robbins, E., Carswell, S., Appel, S.H., (1998), 1_, 25 dihydroxyvitamin D3-dependent up-regulation of calcium-binding proteins in motoneuron cells. J. Neurosci. Res., 51, 58–66.

Amir Ghaderi A, Banafshe H R, Mirhosseini N, Mohamad Moradi M, Karimi M, Mehrzad F, Bahmani F, Zatollah Asemi Z, (2019), Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients, BMC Psychiatry, 19:77

Andreasen, N.C., (1995). Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. Lancet 346, 477–481.

Annweiler C., Yves Rolland Y., Schott A.M., Blain H., Vellas B.,Herrmann F. R., Beauchet O., (2012), Higher Vitamin D Dietary Intake Is Associated With Lower Risk of Alzheimer's Disease: A 7-Year Follow-up, J Gerontol A Biol Sci Med Sci.,67(11): ss.1205–1211

Bardak N, D Vitamini ve Multipl Skleroz İlişkisi, Turkiye Klinikleri J Health Sci 2018;3(1):66-70

Baysal A, (2014), Diyet El Kitabı, Hatiboğlu Yayınları, , Ankara

Bingöl (2012), Epilepsi Rehberi, Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu, 20

Buettner, C.; Nir, R.R.; Burstein, R. (2017), "Statin and Vitamin D for Prevention of Migraine", Neurology, 88(16), s.52.006

Buettner, C.; Burstein, R. (2015), "Association of Statin Use and Risk for Severe Headache or Migraine by Serum Vitamin D Status: A Cross-Sectional Population-Based Study", Cephalalgia, 35(9), ss. 757-766.

Byrne S, Walsh C, Lynch C, Bede P, Elamin M, Kenna K, McLaughlin R, Hardiman O, (2011) Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 82:623.

Cayir, M.I. Turan, H. Tan, (2014), Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients, , Braz J Med Biol Res.;47(4):349-54.

Cho S. j, Song T, Chu M, Sohn J, Lee S, Kim J, (2018)Vitamin D deficiency in migraine, Neurology, 90:15, P3:131,

Çakmur, R. (2010), "Parkinson Hastalığı ve Medikal Tedavisi", Klinik Gelişim, 1, ss. 53-60.

DeGiorgio C. M, Hertling D, Curtis A, Murray D, Markovic D, Safety and tolerability of Vitamin D3 5000 IU/day in epilepsy, Epilepsy & Behavior 94 (2019) 195–197

Evans M, Kim H A, De Silva M T, Arumugam T V, Clarkson A N, Drummond G R, ZoskyG R, Broughton B RS, Sobey C G, (2018) Diet-induced vitamin D deficiency has no effect on acute post-stroke outcomes in young male mice, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, Volume: 38 issue: 11, , 1968-1978Formun Üstü

Evans M. A, Kim H. A, Ling Y H, Uong S, Vinh A, Silva M, Arumugam T V, Clarkson A N, Zosky G R, Drummond G R, Broughton B, Sobey C, (2018) Vitamin D3 Supplementation Reduces Subsequent Brain Injury and Infammation Associated with Ischemic Stroke, NeuroMolecular Medicine 20:147–159.

Evatt, M., L.; DeLong, M., R.; Khazai, N.; Rosen, A.; Triche, S.; Tangpricha, V. (2008), "Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Patients With Parkinson Disease and Alzheimer Disease" Arch Neurol. 65(10), ss. 1348-1352.

Feart C, Merle B, Herrmann F. R, Annweiler C, Dartigues J. F, Delcourt C, Samieri C, (2017), Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults, Alzheimer's & Dementia, Volume 13, Issue 11, 1207-1216

Fidan F., Alkan B., Tosun A., (2014) Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği, Türk Osteoporoz Dergisi; 20: 71-4

Fukazawa T, Yabe I., Kikuchi S., Sasakİ H., Hamada T., Miyasaka K., Tashiro K., (1999), "Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism with Multiple Sclerosis in Japanese", Journal of the Neurological Sciences, 166 ss. 47–52.

Gezen, A., D.; Dursun, E; Yılmazer, S.(2014), "Hippokampal Nöronlardaki Sinir Büyüme Faktörü (NGF) Salınımı Üzerine Vitamin D'nin Etkisi" Nöropsikiyatri Arşivi, 51, ss.157-162.

Gezen-Ak, D.; Dursun, E.; Ertan, T.; Hanagasi, H.; Gurvit, H.; Emre, M.; Eker, E.; Ozturk, M.; Engin, F.; Yilmazer, S. (2007), "Association Between Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Alzheimer's Disease", Tohoku J Exp Med. 212, ss. 275-282.

Gianforcaro, A.; Solomon, J.A.; Hamadeh, M.J. (2013) Vitamin D3 at 50_ AI attenuates the decline in paw grip endurance, but not disease outcomes, in the G93A mouse model of ALS, and is toxic in females. PLoS ONE, 8.

Goldberg, P.; Fleming, M.C.; Picard, E.H.; (1986), "Multiple Sclerosis: Decreased Relapse Rate Through Dietary Supplementation with Calcium, Magnesium and Vitamin D". Med Hypotheses 21, ss. 193-200.

Harms, L.R.; Hons, B.S.; Burne, T.H.J.; Eyles, D.W.; McGrath, J.J.; Franzcp, D. (2011), "Vitamin D and the Brain", Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 25, ss. 657–669.

Häusler D, Weber M, (2019) Vitamin D Supplementation in Central Nervous System Demyelinating Disease—Enough Is Enough, International Journal of Molecular Science, 20, 218.

Sheerah H A, Eshak E S, Cui R, Imano H, Iso H, Tamakoshi A, (2018) for the Japan Collaborative Cohort Study Group, Relationship Between Dietary Vitamin D and Deaths From Stroke and Coronary Heart Disease The Japan Collaborative Cohort Study, Stroke.;49:454-457.

Iannacchero R, Costa, A.; Squillace, A.; Gallelli, L.; Cannistrà, U.; Sarro, G.D.; Iannacchero, R. (2015), "Vitamin D Deficiency in Episodic Migraine, Chronic Migraine and Medication-Overuse Headache Patients", The Journal of Headache and Pain 16 (Suppl 1) A184

*İzci, F. (2016), "*Epilepsi Hastalarında Aleksitimi, Mizaç ve Karakter Özellikleri", Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 8(1), ss. 64-75.

J Correale, MC Ysrraelit, MI Gaitán - Brain (2009), "Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Multiple Sclerosis Brain", 132, ss. 1146–1160.

Jamal F, Jackson G, Moore S, Sarwar A, (2019)Vitamin D Assesment in Veterans with Parkinson's Disease, Neurology, (P5.8-046), 9(25),

Jamieson, D.; (2016), "Simvastatin and Vitamin D for Migraine Prevention", Neurology Alert. 35(5), ss. 35–36.

Karam, C.; Barrett, M.J.; Imperato, T.; MacGowan, D.J.; Scelsa, S. (2013) Vitamin D deficiency and its supplementation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J. Clin. Neurosci., 20, 1550–1553.

Karaoğlu P, Polat A İ, Ayanoğlu M, Yiş U, Hız S, (2014) Çocukluk çağı dirençli epilepsi olgularında D vitamini düzeyinin değerlendirilmesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi; 4(3):167-17

Kjeldsen SE, Julius S., Hedner T., Hansson L.,(2001), "Stroke İs More Common Than Myocardial İnfarction İn Hypertension: Analysis Based On 11 Major Randomized İntervention Trials". Blood Press 10, ss. 190-192.

Knekt, P.; Kilkkinen, A.; Rissanen, H.;Marniemi, J.; Sääksjärvi, K.; Heliövaara, M.(2010), "Serum Vitamin D and the Risk of Parkinson Diseas", Arch Neurol. 67(7), ss. 808-811.

Kocal, Y.; Karakuş, G.; Sert, D.; (2017), "Şizofreni: Etyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi", Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 26(2), ss. 251-267.

Krivoy A, Onn R , Vilne Y , Friedman Z , Abraham Weizman A, (*2018),*Short-And Long-Term Outcomes Of Vıtamın D Supplementatıon In Clozapıne Treated Chronıc Schızophrenıa Patıents, Abstracts for the Sixth Biennial SIRS Conference, *Schizophrenia Bulletin, Volume 44, Issue suppl_1, April, Pages: 339-340*

Lehmann D, Refsum H, Warden D, Medway C, Wilcock G, Smith A, (2011) The vitamin D receptor gene is associated with Alzheimer's disease, Neuroscience Letters 504 79– 82

Libonati, L.; Onesti, E.; Gori, M.C.; Ceccanti, M.; Cambieri, C.; Fabbri, A.; Frasca, V.; Inghilleri, M. (2017), Vitamin D in amyotrophic lateral sclerosis. Funct. Neurol. 32, 35–40.

Littlejohns, T., J.; Henley, W. E.; Lang, I. A.; Annweiler, C.; Beauchet, Chaves, P. H.M.; Fried, L.; Kestenbaum, B. R.; Kuller, L.H.; Langa, K.M.; Lopez, O.L.; Kos, K.; Soni, M.; Llewellyn, D.J. (2014), "Vitamin D and the Risk of Dementia and Alzheimer Disease", Neurology, 83, ss. 920–928.

Luo X , Ou R, Dutta R , Tian Y, Xiong H, Shang H, (2018) Association Between Serum Vitamin D Levels and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis , Frontiers in Neurology, Volume: 9, Article 909.

Mahan L. K, Escott-Stump S, (2008) Krauser's Food and Nutrition Therapy, Sounders Elsiver, 12. Edition, Canada, Sayfa: 1068-1100

Mahon B. D. ve ark (2003), "Cytokine Profile in Patients with Multiple Sclerosis Following Vitamin D Supplementation", Journal of Neuroimmunology, 134, ss. 128–132.

Martinelli V, Dalla Costa G, Colombo B, Dalla Libera D, Rubinacci A, Filippi M, (2014) Vitamin D Levels And Risk Of Multiple Sclerosis İn Patients With Clinically İsolated Syndromes. Mult Scler. ;20:147–155.

Moretti R, Morelli M, Caruso P, (2018) Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact, Int. Journal of Moleculer Science, 19, 2245;

Munger K., Levin L., Hollis B W, Howard N. S., Ascherio A., (2006) Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis, JAMA, December 20, Vol 296, No. 23, ss. 2832-2838

Narasimhan S, Balasubramanian P, (2017) Role of Vitamin D in the Outcome of Ischemic Stroke- A Randomized Controlled Trial. Journal of Clin Diagn Res. Feb;11(2):CC06-CC10.

Natalie J. Groves, Thomas H. J. Burne (2017), The impact of vitamin D deficiency on neurogenesis in the adult brain, Neural Regeneratıon Research,Volume 12,Issue 3.

Nefzi R, Larnaout A, Ammar H, Khelifa E, Aissa A , Hechmi Z, (*2018)* Hypovıtamınosıs D In Schızophrenıa: Prevalence And Assocıated Clınıcal Characterıstıcs, Abstracts for the Sixth Biennial SIRS Conference, *Schizophrenia Bulletin, Volume 44, Issue suppl_1, April, Pages:403*

Overeem, K.; Eyles, W., D.; McGrath, J.J.; Burne, T.H.J. (2016), "The Impact of Vitamin D Deficiency on Behaviour and Brain Function in Rodents", Current Opinion in Behavioral Sciences, 7, ss. 47–52.

Öngen B., Çimen Y., Çimen Ö, (2008), "D Vitamininin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi", Türk Klinik Biyokimya Derg, 6(1) ss. 23-31.

Ösken, S.; ***İçağasıoğlu, A.; Arslan, P.; Eğilmez, Z.; Murat, Ş. (2016), "D Vitamininin Kognitif Fonksiyonlarla İlişkisi: Genç Erişkin Kadınlarda Kesitsel Bir Çalışma",*** Turk J Osteoporos, 22, ss.137-40.

Özcan, F.; Kaya, A.; Yayla, M.E. (2016), "ALS Hastalığı ve Aile Hekiminin Rolü", CBU-SBED, 3(2), ss. 431-435.

Özçelik D. Ç., Hilal Koçer H., Kasım İ., Şencan İ., Kahveci R., Özkara A., (2012) D Vitamini, Turkish Medical Journal 6(2), ss: 61-67

Özdemir, O.; Samut, G.; Gökçe Y., K. (2011), "İnmeli Hastaların D Vitamini Düzeyleri Fonksiyonel Durumlarıyla Her Zaman İlişkili midir?", Türk Osteoporoz Dergisi, 17, ss. 54-58.

Özkan, B.; Döneray, H. (2011), "D Vitamininin İskelet Sistemi Dışı Etkileri", Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 54, ss. 99-119.

Özkorkmaz, G. (2009), "Vitamin D ve Biyolojik Önemi", Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi, 2 (2), ss. 11-15.

Paganoni, S.; Macklin, E.A.; Karam, C.; Yu, H.; Gonterman, F.; Fetterman, K.A.; Cudkowicz, M.; Berry, J.; Wills, A.M. (2017) Vitamin D levels are associated with gross motor function in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve, 56, 726–731.

Pansarasa, O.; Rossi, D.; Berardinelli, A.; Cereda, C. (2014) Amyotrophic lateral sclerosis and skeletal muscle: An update. Mol. Neurobiol., 49, 984–990.

Petersen, M., S.; Bech, S.; Christiansen, D., H.; Schmedes, A., V.; Halling, J. (2014). "The Role of Vitamin D levels and Vitamin D Receptor Polymorphism on Parkinson's Disease in the Faroe Islands", Neuroscience Letters, 561 (21), ss. 74–79.

Peterson A. L, (2014), A review of vitamin D and Parkinson's disease, Maturitas 78 40–44

Rakıcıoğlu, N., (2008), Kalsiyum, D Vitamini Ve Osteoporoz, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 728, Ankara.

Sayeed I, Turan N, Stein D. G, Wali B, (2019) Vitamin D deficiency increases blood-brain barrier dysfunction afterischemic stroke in male rat, Experimental Neurology, 312, , 63-71.

Sejvar, J.J.; Holman, R.C.; Bresee, J.S.; Kochanek, K.D.; Schonberger, L.B. Amyotrophic lateral sclerosis mortality in the United States, 1979–2001. Neuroepidemiology 2005, 25, 144–152.

Shrestha, S.; Lutsey, P., L.;, Alonso, A.; Huang, X.; Mosley, T., H.; Chen, H. (2016), "Serum 25-hydroxyvitamin D Concentrations in Mid-adulthood and Parkinson's Disease Risk" Movement Disorders, 31 (7).

Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. (2008), Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. Mult Scler 2008;14:1220–1224

Solomon, J.A.; Gianforcaro, A.; Hamadeh, M.J. (2011) Vitamin D3 deficiency differentially affects functional and disease outcomes in the G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. PLoS ONE, 6.

Somma C D, Scrano E, Barrea L, Zhukouskaya V V, Savastano S, Mele C, Scacchi M, Aimaretti G, Colao A, Marzullo P, (2017) Vitamin D and Neurological

Diseases: An Endocrine View, International Journal of Moecular Science, , 18, 2482.

Song T, Chu M, Sohn J, Ahn H, Lee S, Cho S, (2018) Effect of Vitamin D Deficiency on the Frequency of Headaches in Migraine, J Clin Neurol;14(3):366-373.

Sözen T. (2011), "D hormonu: Güncel gelişmeler", Hacettepe Tıp Dergisi, 42, ss. 14-27.

Stockton, K.A.; Mengersen, K.; Paratz, J.D.; Kandiah, D.; Bennell, K.L. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: A systematic review and meta-analysis. Osteoporos. Int. 2011, 22, 859–871.

The European Stroke Organization (ESO), (2008), "Executive Committee and the ESO Writing Committee", İskemik İnme ve Geçici İskemik Atağa Yaklaşım Rehberi

Uçar, F.; Taşlıpınar, M. Y.; Soydaş, A. Ö.; Özcan, N. (2012), "Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri", Eur J Basic Med Sci, 2(1), ss. 12-15.

Ulutaş Ö., Taşkapan H., (2012), "Kronik Böbrek Hastalarında ve Diyaliz Hastalarında 25 (OH) Vitamin D", Turk Neph Dial Transpl, 21(3), ss. 211-216.

Uygur F. , Baki A., Tanrıverdi H., Örnek T., Atalay F., (2016) Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Serum Vitamin D ve Parathormon Düzeyleri, İstanbul Med J; 17: 64-7

Ünal, M. (2016), "Migren Kökenli Baş Ağrısında Spinal Manipülasyon Tedavisinin Ağrı Üzerine Etkisinin Araştırılması: Olgu Sunumu", İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 1(3), ss. 51-53.

Van Amerongen, B.M.; Dijkstra, C.D.; Lips, P.; Polman, C.H. (2004), Multiple sclerosis and vitamin D: An update. Eur. J. Clin. Nutr. 58, 1095–1109.

Van Der Mei I.A.F., Ponsonby A.-L. , Dwyer T. , Blizzard L. , B. V. Taylor, Kilpatrick T. , Butzkueven H., McMichael A. J. , (2007) Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia, J Neurol 254:581–590.

Virtanen J.K.,, Giniatullin R., Mäntyselkä P., Voutilainen S, Nurmi T, Mursu J, Kauhanen J, Tuomainen T P.,, (2017) Low serum 25-hydroxyvitamin D is Associated With Higher Risk Of Frequent Headache İn Middle-Aged And Older Men, Scientific Reports 7,:39697.

Yılmaz M., *Yılmaz N., (2013) D Vitaminin beyindeki rolü ve ilişkili nörolojik hastalıklar Mustafa Yılmaz, Nigar Yılmaz, vitamini ve nörolojik hastalıklar, Journal of Clinical and Experimental Investigations, Vol 4, No 3, ss.411-415.*

Zhou R, Wang M, Huang H, Li W, Hu Y, Wu T, (2018) Lower Vitamin D Status Is Associated with an Increased Risk of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis, Nutrients, 10, 277(p: 1-12)

DENTİNİN YAPISI VE MATURASYONU

Zekiye EFE[1],

1 Uzman Diş Hekimi, Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti A.D., Kayseri, Türkiye, zekiyehidayet@hotmail.com

DENTİNİN YAPISI VE MATURASYONU

Zekiye EFE[1],

Dentin matriksinin ağırlık olarak yaklaşık % 70' i karbonatlı hidroksiapatit formundaki mineralden, % 20' si organik madde, çoğunlukla Tip I kollajen ve ilişkili non-kollojenik proteinlerden ve % 10' u sudan oluşmaktadır(Marshall, Marshall, Kinney, & Balooch, 1997). Kemikte ve dentinde bulunan hidroksiapatit kristallerinin uzunlukları 20-50 nm, kalınlıkları ise 12-20 nm arasında değişmektedir. Bu kristallerin oluşum oranları ve büyüklüğü ekstraselüler matriks bileşenleri tarafından düzenlenmektedir(MJor, 1984).

Kemikte ve dentinde ağırlıklı olarak bulunan kollajen tip I kollajendir. Ayrıca dentin yapısında az miktarda tip III kollajen de saptanmıştır. Dentin içindeki tip I kollajen, daha fazla hidroksilisin içeren kemikteki türüne göre biraz farklı yapı göstermektedir. Dentin içindeki tip I kollajen lifleri, kristallerin sıkı bir şekilde paketlendiği bir ağ oluşturur(Butler, 1984; Hohling, Kreilos, Neubauer, & Boyde, 1971). Bununla birlikte, tip I kollajen matriksi mineral oluşumunu uyarmak için yapısal bir matris olarak yetersizdir. Mineralize dokularda kollajen liflerine sıkıca bağlanmış olan kollajen olmayan proteinlerin varlığı, hidroksiapatit kristallerinin matriks üzerine depolanmasında gerekli unsurlardandır(Zhou, Cao, Liu, Chu, & Li, 2012).

Dentin'in elektron mikroskobik incelemelerinde, inorganik minerallerin kollajen yüzeyinde olduğunu ve bu minerallerin kollajen düzenini yansıtmadığı ileri sürülmüştür. Kollajenin *in vivo ve in vitro* mineralize edildiği çalışmalarda, hidroksiapatitin kollajenöz matriks üzerine çökelebilmesi için kollajen olmayan matriks proteinlerinin varlığını gerektirdiği saptanmıştır (Mergenhagen, Martin, Rizzo, Wright, & Scott, 1960). Kollajen olmayan proteinlerin çıkarıldığı kemik matriksi artık *in vitro* hidroksiapatit birikimine destek olamamıştır. Muhtemelen aynı durum dentin matriks kollajeni için de geçerlidir. Kollajen, belirli matriks proteinlerinin bir araya getirilmesini sağlayarak mineralin organize bir biçimde birikebileceği bir ön yapı oluşturmaktadır(Termine, Belcourt, Conn, & Kleinman, 1981).

Dentin ve diğer kollajen esaslı dokulardaki (sement, kalsifiye kıkırdak, tendon ve kemik) hidroksiapatit oluşumu hücre aracılıklı olaylarla oluşmaktadır. Hücreler, kalsiyum - fosfat iyonlarının çökeldiği hücre dışı matriksi ve hem kendi işlevlerini hem de matriks bileşimini düzenleyen enzimleri, büyüme faktörlerini üretmektedirler(A. L. Boskey, 1991). Kalsifiye insan dokularında, karbonatlı apatit olan inorganik fazın boyut, şekil, faz,

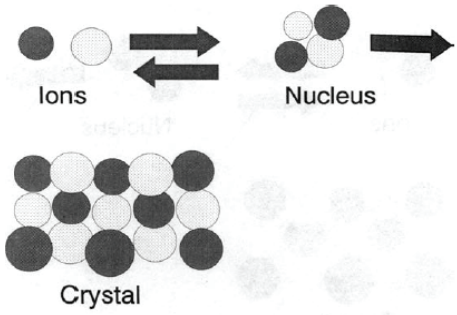
1 Uzman Diş Hekimi, Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti A.D., Kayseri, Türkiye, zekiyehidayet@hotmail.com

yönelme ve konumu kollajen matriksi ve kollajen olmayan proteinlerin etkileşimleri belirlemektedir(George, Sabsay, Simonian, & Veis, 1993).

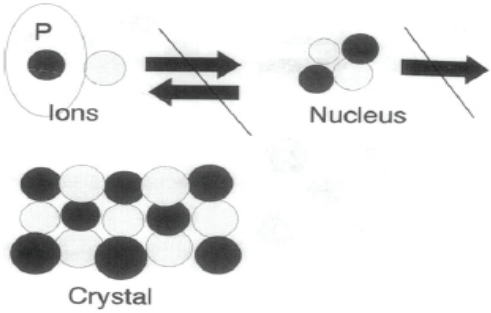
Maturasyonda Proteinlerin Önemi

Dentin mineralizasyonunda matriks proteinleri, hücre ve diğer matriks bileşenleriyle olan etkileşimleri başta olmak üzere birden fazla işleve sahiptirler(A. Boskey, Maresca, & Appel, 1989). Hem hücre hem de organ kültürünün *in vitro* verilerinden, çeşitli hücre dışı matriks bileşenlerinin (proteinler ve lipidler) mineralizasyon kontrolünde yer aldığı anlaşılmıştır. Non-kollajenöz matriks proteinlerinin birçoğu, hem mineralizasyon inhibitörü hem de hidroksiapatit birikimini kolaylaştıran yapılar olarak hareket edebilmektedir. Bu proteinlerin etkileri formlarına, konformasyonlarına ve konsantrasyonlarına bağlı olarak değişim gösterebilmektedir(A. L. Boskey, 1991).

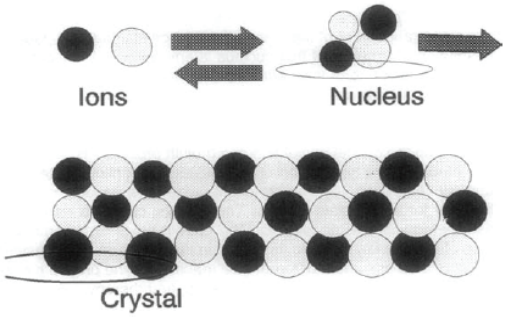
Kristallere bağlanan proteinler genel kristalleşme sürecini çeşitli şekillerde etkileyebilmektedir. İn vivo olarak matriks proteinlerinin hidroksiapatitin çökelme yerini, şeklini, boyutunu ve yönünü belirleyebildiği tespit edilmiştir. Proteinler; hidroksiapatit kristal çekirdeğine ve diğer matriks bileşenlerine bağlanarak bu etkileri gösterebilmektedir(Nawrot, Campbell, Schroeder, & Van Valkenburg, 1976). Kristal oluşumu süreci Şekil A' da, proteinlerin mineralizasyon üzerine olası etkileri, Şekil B, C, D, E' de kristal büyüme süreci üzerine bir proteinin olası etkileri gösterilmektedir(A. L. Boskey, 1991). Bu şekillerde gösterildiği gibi kristal çekirdeği oluşumu, iyon ve iyon kümelerinin düzenlenmesinde görevli en küçük kararlı yapıdır. Ek iyonlar bu kararlı çekirdeğe eklendiğinde kristal yapı büyüyebilmektedir. Bir protein çekirdeğe bağlandığında onu koruyarak bozunumunu önleyebilmekte ve böylece büyümeyi kolaylaştırabilmektedir. Buna karşın protein çekirdek yapının yüzeyine iyonların eklenmesini bloke de edebilmektedir. Sonuç olarak, proteinler kristalin büyümesini ve kristalin şeklini (akışkanlığını) etkileyebilmektedirler(A. L. Boskey, 1991).



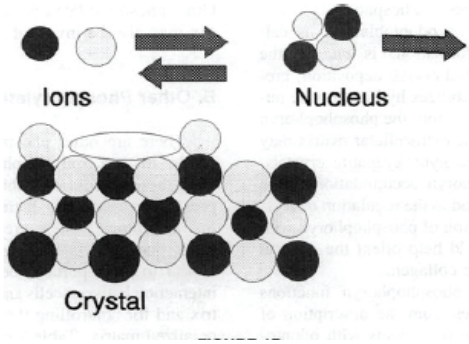
Şekil A - *Kristal yapının oluşum ve büyümesinin iki boyutlu şematik görünüşü. İyon grupları çekirdeği oluşturmak üzere bir araya gelir. İlave iyonlar daha sonra çekirdeğe eklenir ve sonuçta bir kristal yapı oluşur(A. L. Boskey, 1991).*



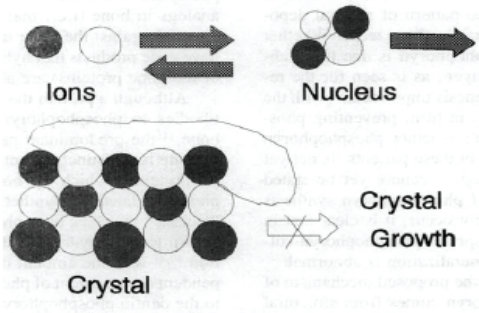
Şekil B - *Protein (P), çekirdeklenme ve kristal büyümesini önleyen bir tür iyon veya iyon kümesine bağlanır(A. L. Boskey, 1991).*



Şekil C - *Protein, çekirdeği stabilize ederek kristal büyümesini kolaylaştırır. Büyüyen kristal ile protein yakın ilişkilidir(A. L. Boskey, 1991).*



Şekil D - *Protein, kristalin belli bir yüzüne bağlanır ve yapının bu yönde büyümesini engeller. Böylece, kristalin şeklinin ve alışkanlığının farklı olmasına katkı sağlamaktadır(A. L. Boskey, 1991).*



Şekil E - *Protein, birçok büyüme sahasını bloke ederek kristalin daha fazla büyümesini önlemektedir(A. L. Boskey, 1991).*

Dentinde, bu matriks bileşenlerinin işlev görme şekilleri *in vitro* yakın etkileşimlerden dolayı belirlenememiştir. Bununla birlikte, bileşenlerin dentin mineral oluşumunu ve gelişim modelini değiştirebileceği anlaşılmaktadır(A. L. Boskey, 1991).

Maturasyonda Görevli Önemli Proteinler

1. Fosfoforin

Fosfoforin, dentinde bol miktarda bulunan ve çeşitli benzersiz özelliklere sahip non-kollajenöz proteindir(Dimuzio & Veis, 1978). Hem mineral birikiminin başlangıcında hem de dentin mineral kristallerinin boyut ve yöneliminin düzenlenmesinde yer aldığı düşünülmektedir. Odontoblastlar tarafından sentezlenen bu fosforile protein, bazı fosfoserin ve aspartik asit tortuları içeren alanlarda mineralize matrikste birikir ancak mineralize edilmemiş matrikste (predentinde) histokimyasal olarak saptanamamaktadır(Dimuzio & Veis, 1978; Nakama, Nakamura, Daikuhara, & Semba, 1988). Mineralize dokulardaki diğer hücre dışı matriks moleküllerinin birçoğu gibi fosfoforin de oldukça anyoniktir ve dolayısıyla kalsiyuma (Ca^{+2}) bağlanma kabiliyetine sahiptir(Lee, Veis, & Glonek, 1977; Zanetti, de Bernard, Jontell, & Linde, 1981). Kalsiyumun bağlanması, fosfat gruplarının varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir. Çünkü defosforile edilmiş protein artık katyonları bağlayamamaktadır. Ca^{+2} iyonlarını bağlarken, proteinin konformasyonel bir değişime uğradığı gösterilmiştir(Fujisawa, Kuboki, & Sasaki, 1986). Yapılan bir araştırmada(A. L. Boskey, Maresca, Doty, Sabsay, & Veis, 1990), düşük konsantrasyonlarda kollajen ile etkileşime girerek hem kollajen fibrilleri içinde hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu başlatabildiği hem de kristal büyüme hızını kontrol edebildiği gösterilmiştir.

Odontoblastlar, dentinogenez sırasında hücre dışı matriksi bazal laminer kısımdan salgılamaya başlamaktadır. Odontoblastın distal kutbu, mineralizasyonun başlamasıyla birlikte hücre dışı matrikste yüksek bir kalsiyum konsantrasyonuna sahip olmaktadır. Başlangıçta odontoblastlardan kalsiyum bağımlı konformasyonda salınan fosfoforinin hidroksiapatit çekirdeğini stabilize ettiği için kristal oluşumunu kolaylaştıran faktörlerden biri olabileceği düşünülmektedir. Dentin maturasyonuyla birlikte hücre dışı matrikse salgılanır ve önceden oluşturulan hidroksiapatit kristallerine bağlanarak kristal büyümesini düzenlemektedir(Nakama et al., 1988). Kollajen fibrilleri ile olan ilişkisi sayesinde mineral kristalleri kollajene göre yönlendirilebilmektedir(Maier, Lechner, & Veis, 1983). Fosfoforinin, yapılan *in vitro* çalışmalarda gösterilen etkileşimlerinden dolayı dentin mineralizasyonunun kontrolünde önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir(Nawrot et al., 1976; Termine, Eanes, & Conn, 1980). Odontogenezis imperfecta'lı hastalarda fosfoforinin fonksiyonlarını tam olarak yerine getirememesinden dolayı bu hastaların dişlerinde mineral birikimi anormallik göstermektedir. Bu bireylerin dişlerinde fosfoforinin olmadığı ya da az miktarda bulunduğu gösterilmiştir(Takagi, Miwa, Ono, & Sasaki, 1986; Takagi & Sasaki, 1988; Takagi, Veis, & Sauk, 1983). Osteogenezis imperfecta'da mineral birikimindeki sorunun, kollajen anormalliği ile birlikte fosfoforin bağlanmasının önlenmesine veya bu hastalarda fosfoforin sentezinin bozulmuş olup olmamasına bağlı olduğu bilgisi henüz net olmamakla birlikte uygun fosfoforin-kollajen etkileşimlerinin yokluğunda mineralizasyonun anormal olduğu bildirilmektedir(Cole et al., 1989).

Fosfoforinin önerilen etki mekanizması için daha fazla çalışma ve proteinin yapısal analizlerinin yapılması gerekmektedir. Bu tür çalışmalarda kullanılan sıçan ve sığır dişlerinde bulunan dentin fosfoforinin, insan dişlerinde bulunan dentin fosfoforini ile özdeş olmamasına rağmen proteinlerin hem kollajen hem de mineral ile etkileşime girmesini sağlayacak bol miktarda aspartik asit, fosfoserin tekrarları ve hidrofobik alanlar gibi belli başlı yapısal özellikleri paylaştığı ortaya koyulmuştur(Nawrot et al., 1976).

2. Dentin Matriks Protein 1 (DMP1)

DMP1, dentin ve kemiğin mineralize matrisinden tanımlanan ana asidik kollajen olmayan matriks fosfoproteindir. Kemikte, dentinde mineralize olmamış dokularda da (beyin, böbrek tükürük bezleri gibi) üretilmektedir(George et al., 1993). Kollajen fibrillerine bağlanarak mineralizasyonu güçlü bir şekilde etkiler, çekirdeklenmenin başlamasını-büyümesini düzenler. Dentin biyomineralizasyonunun düzenlenmesine katkı sağlar(George & Veis, 2008). Ye ve ark.(Ye et al., 2004) yaptıkları çalışmalarında, DMP1 çıkarılan fareleri postnatal olarak incelediklerinde predentinin

kısmi olarak matur dentine olgunlaşmadığını, genişlemiş pulpa odalarının olduğunu, predentin genişliğinin arttığını ve hipomineralizasyon ile karakterize farklı bir diş fenotipinin geliştiği gösterilmiştir. Sonuç olarak DMP1' in dentinogenez için de gerekli bir protein olduğu bildirmiştir.

3. Dentin Sialoprotein (DSP)

Bir diğer önemli proteindir ve sialik asit yönünden zengin bir glikoproteindir. DSP, dentin ekstraselüler matrisinin % 5-9' unu oluşturmaktadır. Genel biyokimyasal bileşimi osteopontin ve kemik sialoproteinine benzemektedir(Butler & Ritchie, 1995). Gelişmekte olan sıçan dişleri üzerindeki immünolokalizasyon çalışmalarında, DSP' inin gelişimsel olarak düzenlendiği ve mineralizasyonun başlamasından önce farklılaşmış odontoblastlarda tarafından üretildiği gösterilmiştir(D'Souza et al., 1992). Primer, sekonder ve reparatif dentinogenez sırasında odontoblastlarda immünoreaktif peptidin varlığı, DSP' in odontoblast fenotipinin önemli bir belirteci olduğunu ve dentin oluşumunda temel bir rol oynadığını bildirilmiştir(D'Souza, Bachman, Baumgardner, Butler, & Litz, 1995).

4. Kemik Sialoproteini - 2 (BSP)

BSP; osteopontin gibi bir hidroksiapatit bağlayabilen ve dentinde az miktarda bulunan fosforile glikoproteindir. Hidroksiapatite osteopontin' den daha kuvvetli bir afinite gösterebilmektedir. Yapısında bulundurduğu glutamik asit kümeleri, kalsiyum ve hidroksiapatitin bağlanması için potansiyel alanlar sağlamaktadır(A. L. Boskey, 1991)

5. Osteonektin

Kalsiyum varlığında osteonektin konformasyonel modifikasyona uğrayarak denatüre kollajene bağlanmayı ve Ca^{+2} çökelmesini kolaylaştırmaktadır. Hem hidroksiapatit hem de amorf kalsiyum fosfat yüzeylerine afinitesinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Dentinogenezis ve osteogenezisteki in situ etkileri bilinmemektedir. Osteonektin mineralize dokulara özgü olmadığından, hücre şeklinin ve kalsiyum homeostazının düzenlenmesindeki fonksiyonları öne çıkmaktadır. Mineralize dokularda bu proteinin fazla miktarda bulunması matriks kalsifikasyonunun düzenlenmesinde de önemli görevleri olabileceğini düşündürmektedir(A. L. Boskey, 1991).

6. Osteokalsin

Osteokalsin, düşük molekül ağırlıklı bir protein olmakla birlikte kalsiyuma ve hidroksiapatite diğer kollajen olmayan matriks proteinlerinden daha iyi bir bağlanma özelliğine sahiptir(Hauschka & Wians, 1989). Ya-

pısal tahminler osteokalsinin, kutupsal ve hidrofobik yüze sahip bir apatit bağlama alanının yanı sıra hücre bağlayıcı bir bölgeye de sahip olduğunu göstermektedir. Dikarboksilik gama-karboksiglutamik asit kalıntıları, proteinin minerale bağlanması için gereklidir. Hidroksiapatit mineraline bağlı osteokalsin kolaylıkla dekarboksile olamazken, dekarboksilasyonlu osteokalsin hidroksiapatite bağlanmaz. Kalsiyum şelasyonuyla indüklenen konformasyonel değişim, osteokalsinin hidroksiapatite bağlanma kabiliyetini de arttırmaktadır(Hauschka, Lian, Cole, & Gundberg, 1989).

7. Matris Ekstraselüler Fosfoglikoprotein (MEPE)

X kromozumuna bağlı ailesel hipofosfatemik raşitizmli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda dişlerinin normal görünmesine rağmen radyografide genellikle ince mine, radyolusent dentinlere ve büyük pulpa odalarına sahip olduğu görülmüştür. Bu hastalığa PHEX adlı gendeki mutasyonlar neden olmaktadır. Ciddi kemik ve dentin mineralizasyon defektleri bulunan bir hastalıktır(Boukpessi et al., 2006). PHEX geni, MEPE' ini proteolitik olmayan bir etkileşim ile proteolizden koruyarak matris mineralizasyonu kontrol edebildiği tespit edilmiştir. Hipofosfatemik hastalarda mutasyona uğrayan bu gen MEPE' inin görevini yapamamasından dolayı sirkumpulpal dentinde büyük interglobular boşluklar görüldüğü ancak manto dentinin etkilenmediği tespit edilmiştir(Fisher & Fedarko, 2003). Sonuç olarak, MEPE' inin dentin mineralizasyonunda önemli rolü bulunan non-kollajenöz bir protein olduğu bildirilmiştir(A. L. Boskey et al., 2010).

8. Trombospondin

Bir diğer hücre bağlayıcı matriks proteini trombospondindir. Trombospondin, *in vitro* olarak kollajen-fibrilogenezise aracılık eder. İlk önce platelet proteini (ağır trombosit granül proteini) olarak tanımlansa da kıkırdak ve kemikteki varlığı mineralize edilmiş bağ dokularda henüz tanımlanmamış bazı fonksiyonlara sahip olabileceğini düşündürmektedir(Galvin, Vance, Dixit, Fink, & Frazier, 1987; Robey, Young, Fisher, & McClain, 1989).

SONUÇ

Dentin mineralizasyonunda, non-kollajanöz proteinlerin önemli görevleri ve etkileşimleri bulunmaktadır. Ancak bu non-kollajanöz protein yapılarından mineralizasyonda ana görevleri olanlar yapıdaki diğer proteinlere kıyasla daha ayrıntılı olarak incelenmiştir. Dentin mineral birikimini tanımlayabilmek adına tüm matriks bileşenlerinin etkileşimlerine ve bu etkileşimlerin hidroksiapatit oluşumunu nasıl etkilediğine dair daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Boskey, A. L. (1991). The role of extracellular matrix components in dentin mineralization. *Crit Rev Oral Biol Med, 2*(3), 369-387.

Boskey, A. L., Chiang, P., Fermanis, A., Brown, J., Taleb, H., David, V., & Rowe, P. S. (2010). MEPE's diverse effects on mineralization. *Calcif Tissue Int, 86*(1), 42-46. doi: 10.1007/s00223-009-9313-z

Boskey, A. L., Maresca, M., Doty, S., Sabsay, B., & Veis, A. (1990). Concentration-dependent effects of dentin phosphophoryn in the regulation of in vitro hydroxyapatite formation and growth. *Bone Miner, 11*(1), 55-65.

Boskey, A., Maresca, M., & Appel, J. (1989). The effects of noncollagenous matrix proteins on hydroxyapatite formation and proliferation in a collagen gel system. *Connect Tissue Res, 21*(1-4), 171-176; discussion 177-178.

Boukpessi, T., Septier, D., Bagga, S., Garabedian, M., Goldberg, M., & Chaussain-Miller, C. (2006). Dentin alteration of deciduous teeth in human hypophosphatemic rickets. *Calcif Tissue Int, 79*(5), 294-300. doi: 10.1007/s00223-006-0182-4

Butler, W. T. (1984). Matrix macromolecules of bone and dentin. *Coll Relat Res, 4*(4), 297-307.

Butler, W. T., & Ritchie, H. (1995). The nature and functional significance of dentin extracellular matrix proteins. *Int J Dev Biol, 39*(1), 169-179.

Cole, W., Chan, D., Lamande, S., Mascara, T., Rogers, J., & Bateman, J. (1989). Correlation of clinical and molecular biological abnormalities in osteogenesis imperfecta. *Connect Tissue Res, 21*(1-4), 91-95; discussion 95-97.

D'Souza, R. N., Bachman, T., Baumgardner, K. R., Butler, W. T., & Litz, M. (1995). Characterization of cellular responses involved in reparative dentinogenesis in rat molars. *J Dent Res, 74*(2), 702-709. doi: 10.1177/00220345950740021301

D'Souza, R. N., Bronckers, A. L., Happonen, R. P., Doga, D. A., Farach-Carson, M. C., & Butler, W. T. (1992). Developmental expression of a 53 KD dentin sialoprotein in rat tooth organs. *J Histochem Cytochem, 40*(3), 359-366. doi: 10.1177/40.3.1552175

Dimuzio, M. T., & Veis, A. (1978). The biosynthesis of phosphophoryns and dentin collagen in the continuously erupting rat incisor. *J Biol Chem, 253*(19), 6845-6852.

Fisher, L. W., & Fedarko, N. S. (2003). Six genes expressed in bones and teeth encode the current members of the SIBLING family of proteins. *Connect Tissue Res, 44 Suppl 1*, 33-40.

Fujisawa, R., Kuboki, Y., & Sasaki, S. (1986). Changes in interaction of bovine dentin phosphophoryn with calcium and hydroxyapatite by chemical modifications. *Calcif Tissue Int, 39*(4), 248-251.

Galvin, N. J., Vance, P. M., Dixit, V. M., Fink, B., & Frazier, W. A. (1987). Interaction of human thrombospondin with types I-V collagen: direct binding and electron microscopy. *J Cell Biol, 104*(5), 1413-1422.

George, A., Sabsay, B., Simonian, P. A., & Veis, A. (1993). Characterization of a novel dentin matrix acidic phosphoprotein. Implications for induction of biomineralization. *J Biol Chem, 268*(17), 12624-12630.

George, A., & Veis, A. (2008). Phosphorylated proteins and control over apatite nucleation, crystal growth, and inhibition. *Chem Rev, 108*(11), 4670-4693. doi: 10.1021/cr0782729

Hauschka, P. V., Lian, J. B., Cole, D. E., & Gundberg, C. M. (1989). Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev, 69*(3), 990-1047.

Hauschka, P. V., & Wians, F. H., Jr. (1989). Osteocalcin-hydroxyapatite interaction in the extracellular organic matrix of bone. *Anat Rec, 224*(2), 180-188. doi: 10.1002/ar.1092240208

Hohling, H. J., Kreilos, R., Neubauer, G., & Boyde, A. (1971). Electron microscopy and electron microscopical measurements of collagen mineralization in hard tissues. *Z Zellforsch Mikrosk Anat, 122*(1), 36-52.

Lee, S. L., Veis, A., & Glonek, T. (1977). Dentin phosphoprotein: an extracellular calcium-binding protein. *Biochemistry, 16*(13), 2971-2979.

Maier, G. D., Lechner, J. H., & Veis, A. (1983). The dynamics of formation of a collagen-phosphophoryn conjugate in relation to the passage of the mineralization front in rat incisor dentin. *J Biol Chem, 258*(3), 1450-1455.

Marshall, G. W., Jr., Marshall, S. J., Kinney, J. H., & Balooch, M. (1997). The dentin substrate: structure and properties related to bonding. *J Dent, 25*(6), 441-458.

Mergenhagen, S. E., Martin, G. R., Rizzo, A. A., Wright, D. N., & Scott, D. B. (1960). Calcification in vivo of implanted collagen. *Biochim Biophys Acta, 43*, 563-565.

MJor, I. A. , Linde, A. (1984). *The morphology of dentin and dentinogenesis, in Dentin and Dentinogenesis*.

Nakama, T., Nakamura, O., Daikuhara, Y., & Semba, T. (1988). A monoclonal antibody against dentin phosphophoryn recognizes a bone protein(s) appearing at the beginning of ossification. *Calcif Tissue Int, 43*(4), 263-267.

Nawrot, C. F., Campbell, D. J., Schroeder, J. K., & Van Valkenburg, M. (1976). Dental phosphoprotein-induced formation of hydroxylapatite during in vitro synthesis of amorphous calcium phosphate. *Biochemistry, 15*(16), 3445-3449.

Robey, P. G., Young, M. F., Fisher, L. W., & McClain, T. D. (1989). Thrombospondin is an osteoblast-derived component of mineralized extracellular matrix. *J Cell Biol, 108*(2), 719-727.

Takagi, Y., Miwa, Z., Ono, H., & Sasaki, S. (1986). [Histochemical study of deciduous teeth affected with dentinogenesis imperfecta]. *Shoni Shikagaku Zasshi, 24*(2), 285-291.

Takagi, Y., & Sasaki, S. (1988). A probable common disturbance in the early stage of odontoblast differentiation in Dentinogenesis imperfecta type I and type II. *J Oral Pathol, 17*(5), 208-212.

Takagi, Y., Veis, A., & Sauk, J. J. (1983). Relation of mineralization defects in collagen matrices to noncollagenous protein components. Identification of a molecular defect in dentinogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res*(176), 282-290.

Termine, J. D., Belcourt, A. B., Conn, K. M., & Kleinman, H. K. (1981). Mineral and collagen-binding proteins of fetal calf bone. *J Biol Chem, 256*(20), 10403-10408.

Termine, J. D., Eanes, E. D., & Conn, K. M. (1980). Phosphoprotein modulation of apatite crystallization. *Calcif Tissue Int, 31*(3), 247-251.

Ye, L., MacDougall, M., Zhang, S., Xie, Y., Zhang, J., Li, Z., . . . Feng, J. Q. (2004). Deletion of dentin matrix protein-1 leads to a partial failure of maturation of predentin into dentin, hypomineralization, and expanded cavities of pulp and root canal during postnatal tooth development. *J Biol Chem, 279*(18), 19141-19148. doi: 10.1074/jbc.M400490200

Zanetti, M., de Bernard, B., Jontell, M., & Linde, A. (1981). Ca^{2+}-binding studies of the phosphoprotein from rat-incisor dentine. *Eur J Biochem, 113*(3), 541-545.

Zhou, Y. Z., Cao, Y., Liu, W., Chu, C. H., & Li, Q. L. (2012). Polydopamine-induced tooth remineralization. *ACS Appl Mater Interfaces, 4*(12), 6901-6910. doi: 10.1021/am302041b

ALZHEİMER HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN TIBBİ VE AROMATİK BİTKİLER

Emine Eda KAHRAMANOĞULLARI[1],

Arash Alizadeh YEGANİ[2]

BÖLÜM 30

1 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye, Sorumlu Yazar

2 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

ALZHEİMER HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN TIBBİ VE AROMATİK BİTKİLER

Emine Eda KAHRAMANOĞULLARI[1], Arash Alizadeh YEGANİ[2]

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı, hafıza açıkları ile karakterize yaşa bağlı nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığı tedavisinde terapötik yaklaşımları bulmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Demans, amnezi ve Alzheimer hastalığı gibi hafıza eksikliklerinin tedavisinde uzun zamandan beri tıbbi bitkiler ve bu bitkileri içeren doğal terapi yöntemleri kullanılmaktadır. Tıbbi bitkiler farklı tıp ve ilaç sistemlerinde hafıza bozuklukluklarının tedavisinde ve iyileştirilmesinde güçlü roller sergilemiştir. Bitkilerin çoğu kimyasal olarak değerlendirilmiş ve etkinlikleri klinik çalışmalarda da kanıtlanmıştır.

Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Tıbbi ve Aromatik Bitkiler

1. Curcuma Longa (Zerdeçal)

Zerdeçal Curcuma longa Zingiberaceae zencefil ailesinin rizomlu çok yıllık bir bitkisidir. Aktif bileşikler, curcumin, demethoxycurcumin ve bis-demethoxycurcumin dahil olmak üzere curcuminoidler'dir (Aggarwal ve ark., 2007). Curcumin ana curcuminoiddir ve zerdeçal kökün sarı renginden sorumludur (Begum ve ark., 2008). Curcumin antienflamatuar, antioksidan, antitümör, antibakteriyel aktivitelere sahiptir (Carvalho ve ark., 2016; Jiang ve ark.,2017).

Daha önce yapılan bir inceleme curcuminin Alzheimer hastalığı tedavisi için ümit verici bir bileşik olabileceğini göstermiştir (Hamaguchi ve ark.,2010). Başka bir çalışmaya göre β-amiloid plak birikimi olan yaşlı fareler curcumin ile beslendiğinde, bu plak biriktirme miktarını azaltmıştır (Veldman ve ark.,2016). Curcumin beyindeki oksidatif hasar durumunu azaltabilir (Motaghinejad ve ark.,2017). Bir Alzheimer transgenik fare modelinde curcuminin, β-amiloid patolojisini tersine çevirdiği gösterilmiştir (Lim ve ark.,2001; Yang ve ark.,2005).

1 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye, Sorumlu Yazar

2 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

Bazı Alzheimer hastalığı semptomları curcuminin antioksidan ve antienflamatuar özellikleri ile de azalmıştır (Yang ve ark.,2005). İn-vitro curcumin, lipit peroksidasyonunu inhibe edebilir ve ROS seviyelerini E vitamininden bile çok daha güçlü olarak nötralize edebilir (Butterfield ,2002; Sahu, 2016). Curcumin (5-10 µM doz ile) oksidatif hasarı ve tau hiperfosforilasyonunu inhibe ederek PC12 hücrelerini Aβ'nın neden olduğu nörotoksisiteye karşı korumuştur (Veldman ve ark., 2016). Klinik bir çalışmada curcumin, β-amiloid protein konsantrasyonlarının düşürülmesi de dahil olmak üzere sağlıklı orta yaşlı insanlar üzerinde birçok faydalı etki göstermiştir (DiSilvestro ve ark.,2012).

Güney doğu Asya ülkelerinde Zerdeçal tüketimi nedeniyle Alzheimer hastalığı prevalansı düşüktür. Aynı zamanda azalmış Alzheimer hastalığı riski ile ilişkili olan antienflamatuar aktiviteye sahiptir (Aggarwal ve Harikumar, 2009). Curcumin beyindeki plak birikimini azaltır. Zerdeçal oksidatif stres ve amiloid patolojisini azaltır (Mishra ve Palanivelu, 2008). Daha önceki bir çalışma, uzun süre uygulanan düşük curcumin dozlarının, Alzheimer tedavisinde yüksek curcumin dozlarına kıyasla daha etkili olduğunu göstermektedir (Yang ve ark.,2005). Curcumin, Aβ ile bağlanma yeteneğine sahiptir ve onun kendi kendine montajını inhibe eder (Reinke ve Gestwicki, 2007). Curcumin güçlü bir antienflamatuar ve antioksidan etkiye sahiptir (Fan ve ark.,2015). Araştırmacılara göre, bu etkiler Alzheimer'ın iltihaplanma ve oksidasyondan kaynaklanan semptomlarının tedavisinde yardımcı olur(Frautschy ve Hu, 2001). Hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi, kolesterol esterlerinin hücre içi birikimi ile amiloid plaklarını arttırır (Tokuda ve ark.,2000). Bilim adamları, curcumin'in Alzheimer hastalığı üzerinde kolesterol sentezini inhibe ederek ve serum peroksitleri azaltarak terapötik etkilerinin olabileceğine inanmaktadır (Soni ve Kuttan, 1992).

2. Bacopa Monnieri (Brahmi –Su Zufaotu)

Bacopa monnieri, Scrophulariaceae familyasına aittir. Steroller, saponinler, alkoloidler, monnierin, hersaponin asit A, herpestine ve brahmine içerir (Singh, 2012). Bacopa monnieri, geleneksel tıpta astım ve romatizma tedavisinde olduğu kadar, bir sinir toniği, diüretik ve bir kardiyotonik ajan olarak da yaygın kullanılmaktadır. Aynı zamanda epilepsi ve uykusuzluk için de uygulanmaktadır (Gohil ve Patel, 2010). Bacopa monnieri 'nin ana bileşikleri saponinler ve triterpenoitlerdir. Bacopasides III, bacopasides IV, bacopasides V, bacosides A, bacosides B, bacosaponins A, bacosaponins B, bacosaponins C gibi bu bileşikler, Bacopa monnieri'den izole edilmiştir. Bacopa monnieri'de, Jujubogenin bisdesmosides buscopasaponins F gibi bazı saponin glikozitlerinin varlığı da bildirilmiştir. Ayrıca antioksidan ak-

tiviteye sahip olan alkoloitler, steroller, betülik asit, polifenoller ve sülfhidril gibi başka moleküller de Bacopa monnieri'de bulunmuştur (Russo ve Borrelli, 2005). Geleneksel tıp, belleği ve bilişsel işlevi geliştirmek için Bacopa monnieri kullanmıştır (Dhanasekaran ve ark., 2007). Bacopa monnieri ekstrelerinin nörofarmakolojik etkileri ve nootropik etkisi ile ilgili birçok çalışma yoğun şekilde yapılmıştır (MS Bharath, 2011). Hipokampuste, Bacopa monnieri; nootropik etki sağlayan protein kinaz aktivitesini arttırır (Singh ve Dhawan, 1982). Bir Alzheimer'lı hayvan modelinde, Bacopa monnieri özü ile beslenen sıçanlar, kolinerjik dejenerasyonun azaldığını göstermiş ve biliş arttırıcı etki sergilemiştir (Uabundit ve ark., 2010). Başka bir çalışma, Bacopa monnieri 'nin AChE aktivitesini inhibe ettiğini ve ACh seviyelerini arttırdığını bildirmiştir (Bhattacharya ve ark., 2000). Ayrıca Bacopa monnieri ekstreleri, nöronal hücreleri β-amiloidlerin neden olduğu zararlardan da korumuştur. Bacopa monnieri özü ile muamele edilmiş nöronal hücreler, daha düşük ROS seviyeleri sergilemiştir, bu da Bacopa monnieri'nin hücre içi oksidatif stresi azalttığını göstermiştir (Limpeanchob ve ark., 2008). Alzheimer hastalarının klinik bir araştırması, Bacopa monnieri özü içeren poliherbal formülasyonun bilişsel işlevleri etkin bir şekilde iyileştirdiğini ve hastalarda inflamasyon ve oksidatif stres seviyesini azalttığını göstermiştir (Sadhu ve ark., 2014).

Geleneksel şifacılar, hafıza bozukluklarını ve Alzheimer hastalığını tedavi etmek için Centella astiatica ve Evolulus alsinoides ile birlikte Bacopa monnieri kullanır (Russo ve Borelli, 2005).

Bacopa monnieri Alzheimer'lı hastalarda belleği arttırır. Adaptojenik, nöroprotektif, antimikrobiyal ve hafıza arttırıcıdır (Aguiar ve Borowski, 2013). Bacopa monnieri'nin yaşlılarda bilişsel performans, kaygı ve depresyon üzerindeki etkisi bildirilmiş ve yaşlılarda bilişsel işlevlerin geliştirilmesinde etkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışma bir bellek arttırıcı olarak kullanımı haklı çıkarmaktadır (Carlo ve ark., 2008). Bir başka çalışma Bacopa monnieri'nin kolinerjik dejenerasyonu inhibe ettiğini ve Alzheimer hastalığının bir sıçan modelinde biliş arttırma aktivitesi sergilediğini göstermiştir (Uabindit ve ark., 2010).

3.Convolvulus Pluricaulis (Gündüz Güzeli)

Convolvulus pluricaulis, Convolvulaceae familyasına aittir. Bir bellek arttırıcı ajan olarak kullanılır. Önceki bir çalışma Convolvulus pluricaulis'in sulu ve etil asetat ekstraktının hafıza fonksiyonlarını ve öğrenme yeteneklerini arttırdığını göstermiştir. Convolvulus pluricaulis'in ekstrelerinin Wistar sıçanlarında belleği doza bağlı bir şekilde arttırdığı belirtilmiştir (Bihaqi ve ark.,2011). Benzer şekilde, Convolvulus pluricaulis'in 1 hafta süreyle uygulanması yaşlı farelerde belleği arttırmıştır (Sharma ve ark.,2010). Con-

volvulus pluricaulis'in fitokimyasalları, triterpenoidler, flavonol glikozitler, antosiyaninler ve steroidler gibi aktif bileşikler içerebileceğini ortaya koymaktadır. Bunlar Convolvulus pluricaulis için nootropik ve hafıza arttırıcı aktivite sağlamaktadırlar. Başka bir çalışma, Convolvulus pluricaulis'in, vücuttaki stres hormonu, adrenalin ve kortizol seviyelerini düzenleyerek sinirleri sakinleştirebileceğini bildirmiştir (Sethiya NK ve ark.,2009).

Geleneksel tedavilerde; stres, kaygı, zihinsel yorgunluk ve uykusuzluk gibi sinir sistemi ile ilgili hastalıklar için Convolvulus pluricaulis kullanılmıştır (Malik ve ark.,2011). Sıçanlarda öğrenme ve hafıza, Convolvulus pluricaulis 'in etanolik ekstraktı bunun etil asetat ve su fraksiyonları ile beslenerek önemli ölçüde arttırılmıştır (Nahata ve ark.,2008). Convolvulus pluricaulis 'in oral uygulaması ayrıca, Tau ve AβPP'nin protein ve mRNA seviyelerinin indüklenmesini azaltarak skopolaminin nörotoksik etkisini hafifletmiştir (Bihaqi ve ark.,2012).Convolvulus pluricaulis uygulanması, hafıza fonksyonu ve öğrenme yetenekleriyle ilişkili hipokampal CA1 ve CA3 bölgelerinde asetilkolinesteraz aktivitesini arttırmıştır (Dubey ve ark.,1994).

4. Centella Asiatica (Gotu Kola)

Centella asiatica, Apiaceae familyasına aittir. Saponinler, asiaticosides, madecassoide, madasiatic asit, brahmoside, brahminoside, sasiaticoside, sitosterol, tanenler, askorbik asit, centoic asit, centellic asit, thankuniside, brahmoside, brahminoside, siatic asit, glycoside, triterpine, thankunic asit, vellarine, asiaticosides, isothankuniside içerir (Siddiqui ve ark., 2007). Centella asiatica depresyon, romatizma, zihinsel zayıflık, karın ağrısı ve epilepside kullanılır (Gohil ve ark.,2010). Diüretik, anti-spazmodik, anti-konvülsif, tonik, uyarıcı, emmenagog, antioksidan ve spermatojeniktir (Heidari ve ark.,2007). Centella asiatica, Aβ patolojisini tersine çevirmiş ve oksidatif stres yanıtını azaltmıştır (Amala ve ark.,2012).

Geleneksel tedaviler, nöronal hücreleri gençleştirmek için Centella asiatica'yı kullanmıştır. Ayrıca zeka, uzun ömür ve hafızayı arttırmak için de kullanılmıştır (MS Bharath, 2011). Asiatic asit ve asiaticoside, Centella asiatica'dan izole edilmiştir ve bu bileşikler, H2O2 ile indüklenen hücre sitotoksisitesini azaltma, serbest radikal seviyelerini azaltma ve in-vitro β-amiloid hücre hasarlarını önleme kabiliyetini göstermiştir. Centella asiatica özleri, β-amiloid patolojisini azaltmıştır ve Alzheimer fare modelinin beyinlerinde oksidatif stres tepkisini azalmıştır (Veerendra Kumar ve Gupta, 2003). Centella asiatica etanol ekstrelerinin nöronal hücreleri Aβ1-40-kaynaklı nörotoksisiteye karşı koruyabildiği bildirilmiştir. Centella asiatica ayrıca, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon ve glutatyon disülfit seviyelerinin aktivitelerini arttırarak, ROS üretimini azaltabilir ve hücrelerde

antioksidan savunma sistemini düzenleyebilir (Chen ve ark.,2016). Bu aktiviteler, Centella asiatica'nın Alzheimer hastalığının önlenmesi ve tedavisi için önemli rolünü ortaya koymaktadır (Dhanasekaran ve ark.,2009).

Centella asiatica (Linn) 'nın taze yaprak ekstresi ile tedavinin Wistar şıçanlarında öğrenme kabiliyetini ve hafıza tutma gücünü arttırdığı bildirilmiştir. Bu çalışma için 2,5 aylık yetişkin sıçanlar seçilmiş ve 2, 4 ve 6 hafta boyunca üç farklı doz (2, 4 ve 6mg/kg) ekstrakt uygulanmıştır. Tedavi süresinden sonra mekansal öğrenme (T-labirent) ve pasif kaçınma testleri yapılmıştır. Sonuçlar yaş uyumlu kontrol fareleriyle karşılaştırılmıştır. Mekansal öğrenmedeki gelişme, ekstrenin 6 ml 'lik dozu bakımından anlamlı çıkmıştır. Centella asiatica ekstraktının kullanımı, pasif kaçınma testinden açıkça anlaşılan hafıza tutma özelliğine sahiptir. Bu veriler Centella asiatica'nın yetişkin sıçanlarda öğrenme yeteneğini ve hafıza tutma gücünü arttırdığını göstermiştir (Rao ve ark.,2007).

5. Ginkgo Biloba (Mabet Ağacı)

Ginkgo biloba, Ginkgoaceae familyasına aittir. Nöroprotektif aktiviteye sahip blobaid içerir (Chandrasekaran ve ark.,2001).Ginkgo biloba yaprakları geleneksel tıpta hafızayı ve yaşa bağlı bozulmayı iyileştirmek için kullanılmıştır. Ginkgo biloba yaprağı ekstraktlarının fitokimyasalları, nöroprotektif aktivite sağlayan flavonoidler, organik asitler ve terenoidleri içerir. Ginkgo biloba yaprağı ekstraktlarının β-amiloid'e karşı koruyucu mekanizmasının, sitotoksisiteyi indüklediği ve serbest radikalleri temizleme, mitokondriyal disfonksiyonu azaltma, JNK ve ERK yollarını aktive etme ve nöronal apoptozu önleme kapasitesi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bilobalid, Ginkgo biloba yapraklarından izole edilmiş temel bir terpenoid bileşiktir; nöronlar ve Schwann hücreleri üzerinde güçlü koruyucu etkileri vardır (Defeudis, 2002). Bilobalid'in p53, Bax ve caspase-3 proteinlerinin ve PC12 hücrelerinde ROS kaynaklı apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir (Zhou ve Zhu, 2000). Bilobalid ayrıca nöronal hücrelerde transkripsiyon faktörü fosforile CREB ve nörotrofin BDNF seviyelerini arttırarak nörojenezi ve sinaptogenezi de uyarmıştır (Tchantchou ve ark.,2009). Ayrıca, Ginkgo biloba ekstresi içeren bir diyet takviyesinin klinik denemesi, yaşlanma sürecinde ve Alzheimer hastalığının erken evrelerinde bilişsel düşüşün tedavisinde faydalı olmuştur (Yakoot ve ark., 2013). Ginkgo biloba serbest radikalleri azaltır ve Alzheimer'lı hastalarda belleği arttırır(Shi ve ark., 2010). Bellek geliştirmeye katılan flavonoidler içerir (Bastianetto ve ark., 2000). Ginkgo biloba, hipokampal kortikosteronun neden olduğu nörodejenerasyonu ve GABA inhibitör nörotransmisyonunu önler (Walesiuk ve Braszko, 2009). Ginkgo biloba uygulaması albino sıçanlarda hafıza ve öğrenme performansını önemli ölçüde arttırmıştır (Nalini ve ark., 1992).

6. Zingiber Officinale (Zencefil)

Zingiber officinale, Zingiberaccae familyasına aittir. Baş ağrısı, romatizma ve mide rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılır (Malhotra ve Singh, 2003). Zingiber officinale, besin takviyelerinde ekstrakt olarak veya zencefil çayının bileşenleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Gingerol, shagol, bisabolene, zingiberene ve monoterpenler gibi başlıca bileşikler Zingiber officinale'den izole edilmiştir (Ali ve ark., 2008). İn vitro deneyler, Zingiber officinale'nin AChE inhibe edici aktivitesini göstermiştir. AChE enziminin inhibe edilmesi, sinapslardaki ACh seviyelerini arttırır, kolinerjik yolakların aktivitesini arttırır ve Alzheimer hastalarında bilişsel fonksiyonları arttırır. Ayrıca Zingiber officinale, lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve Alzheimer hastalığına karşı koruyucu etki sağlama yeteneğine sahiptir. Bir in vivo analiz, Zingiber officinale özü ile beslenen sıçanlarda düşük lipit peroksidasyon seviyelerini bildirmiştir. Mekanizma, Zingiber officinale ekstraktının, N-Metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aşırı uyarılmasını azaltma ve serbest radikallerinin oluşumunu önleme yeteneği ile açıklanabilir (Oboh ve ark., 2012). Asetilkolinesteraz aktivitesinin inhibisyonu ile skopolaminin neden olduğu hafıza bozulmasını iyileştirir (Hanumanthacar ve ark., 2006). Zingiber officinale, antioksidan güçlendirici ve serbest radikal azaltıcı olarak Alzheimer hastalığı ve bellek eksikliklerinin tedavisinde önemli bir rol oynar (Masuda ve ark.,1997). Başka bir çalışmada, erkek sıçanlar (250-300 g), tedavi ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. Tedavi grubu ayrıca üç alt gruba ayrılmıştır. Birinci grupta yiyeceklere % 6,25 oranında karıştırılan bitki verilmiştir. İkinci ve üçüncü alt gruplara 50 mg/kg ve 100 mg/kg (intraperitonal) olarak bitki özü uygulanmıştır. Kazanım hatırlama ve mekansal tanıma davranışlarını araştırmak için mekik kutusu testi ve Y labirent testi kullanılmıştır. Zingiber officinale 'nin periton içi ve oral yoldan alınmasından sonra erkek sıçanlarda hatırlama, tutma ve kazanma üzerinde önemli iyileştirici etkiler gözlemlenmiştir (Gharibi ve ark.,2013).

7. Allium Sativum (Sarımsak)

Allium sativum gıda ve ilaç takviyelerinde kullanılmıştır. Yaşlanmış sarımsak ekstraktının nöroprotektif etkisi, bir Tg2576 fare modelinde araştırılmış ve bunların içinde yaşlanmış sarımsak ekstraktları ile beslenen farelerin, hipokampal bölgede daha fazla bellek sergilediği görülmüştür (Essa ve ark.,2012). Mekanizma serbest radikalleri temizlemiş; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi enzim antioksidanlarını ve glutatyon seviyelerini arttırmış; lipit peroksidasyon seviyesini inhibe etmiş; ve inflamatuar prostaglandinleri azaltmıştır (Borek, 2001). Ayrıca, yaşlanmış sarımsak özleri; 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA redüktazı inhibe etmiş ve kolesterol sentezini azaltmıştır. Yaşlanmış sarımsak ekstreleri,

nöronları β-amiloid nörotoksisitesi ve apoptozisinden koruyup, bilişsel gerilemeyi, iskemi ve reperfüzyonla ilişkili nöronal ölümü önleyip öğrenme ve hafızanın tutulmasını arttırabilmektedir (Borek, 2006). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, yaşlı sarımsak ekstrelerinin kısa süreli tanıma hafızasını arttırmada Aβ-indüklenmiş sıçanlarda nöroinflamasyonunu azaltmada (Nillert ve ark., 2017) ve mikroglial hücrelerde nöroinflamatuar yanıtları azaltmada faydalı olduğu bildirilmiştir (Qu ve ark.,2016).

8. Withania Somnifera (Morsalkım-Kış Kirazı-Hint Ginsengi)

Withania somnifera Solanaceae familyasına aittir. (500 mg/d) dozda stres ve geri dönüşümlü hafıza kaybı üzerine sakinleştirici etkiler göstermiştir (Auddy ve ark.,2008). Withania somnifera'nın kolinerjik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Schliebs ve ark.,1997). Withania somnifera'nın hafıza arttırıcı aktivitesi ve biliş geliştirici özelliği, beyindeki asetilkolin seviyesini arttırma kabiliyetine bağlı olarak artmaktadır. Withania somnifera'nın nörotik büyüme aktivitesi, insan nöroblastom hücrelerinde zamana ve doza bağlı olarak bildirilmiştir. Withania somnifera dendrit ve akson rejenerasyonunu arttırmaktadır (Tomoharu ve ark., 2005). Bir moleküler modelleme çalışması, withanamid A ve C'nin Aβ'ye bağlandığını ve fibril sentezini inhibe ettiğini göstermektedir (Jayaprakasam ve ark., 2010).

9. Celastrus Paniculatus (Kara Yağ Bitkisi-Akıl Ağacı)

Celastus paniculatus; Celastraceae familyasına aittir. Antioksidan aktivitesine bağlı olarak hidrojen peroksit toksisitesine karşı nöronal hücre hasarını önlemiştir (Godkar ve ark., 2006).Celastus paniculatus'un uygulanması, glutamin kaynaklı toksisitenin neden olduğu nöronal hücre hasarını önler (Godkar ve ark., 2003). Celastrus paniculatus, bellek performansını iyileştirme yeteniğine katkıda bulunan kolinerjik aktiviteyi arttırır (Bhanumathy ve ark., 2010). Celastus paniculatus'un sulu özü, antioksidan ve biliş arttırıcı özelliklere sahiptir (Kumar ve Gupta, 2002). Celastrus paniculatus, nöronal hücreleri, kısmen antioksidan ve serbest radikal temizleme faaliyetlerinden dolayı hidrojen peroksitin neden olduğu toksisiteye karşı korur (Katekhaye ve ark., 2011).

10. Nardostachys Jatamansi (Hint Sümbülü)

Nardostachys jatamansi, Caprifoliaceae familyasına aittir. Stres tedavisinde kullanılan sesquiterpene valeranone içermektedir (Lyle ve ark., 2009). Bir çalışmada, Nardostachys jatamansi yaşlı ve genç farelerde hafıza tutma ve öğrenme yeteneklerini geliştirmeyi ve scopolamine ve diazepamın neden olduğu amneziyi tersine çevirmeyi sergilemiştir. Nardostachys

jatamansi aynı zamanda yaşlanma kaynaklı amneziyi de tersine çevirmiştir (Joshi ve Parle, 2006). Nardostachys jatamansi'nin stres kaynaklı hafıza açığını önlemedeki etkinliği de bildirilmiştir (Karkada ve ark., 2012).

11. Coriandrum Sativum (Kişniş)

Coriandrum sativum, Apiaceae familyasına aittir. Bir çalışmada, erkek Wistar sıçanlarına bilişsel işlev üzerindeki etkinliği nedeniyle 45 gün boyunca Coriandrum sativum verildi. Bu çalışma yaşlanma, scopolamine ve diazepam kaynaklı amnezi ile karşılaştırılarak yapıldı. Coriandrum sativum, antioksidan, antienflamatuar ve kolesterol düşürücü aktivitelerinden dolayı hafıza arttırıcı etki göstermiştir (Vasudevan ve Milind, 2009).

12. Ficus Carica (İncir)

Ficus carica, Moraceae ailesine aittir. Mekansal tanımayı geri alma, elde tutma ve edinme üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Ficus carica antioksidan aktivitesinden dolayı hafıza açığı ve Alzheimer hastalığında önemli rol oynayan quercetin içerir. Bu çalışma için, hafıza eksikliği olan fareler ve normal fareler kullanılmıştır. Ficus carica'nın bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkinliğini değerlendirmek için dikdörtgen labirent modeli ve Y labirent kullanılmıştır. Hexane ekstraktı (100 ve 200 mg/kg) yetişkin İsviçre Wistar albino farelerine uygulanmıştır. Bu çalışmada sırasıyla, Bacopa monniera ve scopolamine, standart ilaç ve amnestik ajan olarak kullanılmıştır. Ficus carica 200mg/kg, standart bir ilaç Bacopa monniera tarafından sergilenen tepkiye yakın maksimum nootropik tepki sergilemiştir. Sonuç olarak, düşük dozlarda Ficus carica hafif bellek arttırıcı etki sergiler ve daha yüksek dozları daha iyi öğrenme kabiliyeti ve davranış değişikliği uyandırır (Saxena ve ark., 2013).

13. Ilex Paraguariensis (Yerba Mate- Paraguay çayı)

Ilex paraguariensis, Aquifoliaceae familyasına aittir. Bellek geliştirme özelliğine sahiptir. B12, B1 ve C vitaminleri içerir. Ilex paraguariensis, anti-demans ajanı olarak kullanılmaktadır (Bastos ve ark., 2007). Hafıza arttırıcı özellikleri farklı sıçan modellerinde araştırılmıştır (Colpo ve ark., 2007). Ilex paraguariensis'in kısa ve uzun ömürlü hafızayı iyileştirdiği gösterilmiştir (Rui ve ark., 2008). Vasküler demans tedavisi için Ilex paraguariensis'in hafızayı iyileştirdiğine dair kanıtlar vardır (Heck ve ark., 2007). Literatür araştırması, Ilex paraguariensis'in Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir (Muzzafera, 1997).

14. Commiphora Whighitti (Gugal –Gugul)

Commiphora whighitti, Burseraceae familyasına aittir. Scopolamin'e bağlı bellek eksikliklerinde bellek gelişimi için güçlü bir biliş arttırıcıdır (Gujran ve ark., 2007).Bir başka çalışma Alzheimer hastalığına benzer şekilde beyin patolojisinin, kolesterolle beslenen tavşanlarda geliştiğini göstermiştir (Ghribi, 2008). Bu çalışma statin tedavisinin Alzheimer hastalığı riskini azalttığını gösteren insandaki klinik çalışmalarla da desteklenmiştir (Raja ve Hoyer, 2004). Commiphora whighitti 'nin hafıza arttırıcı ve demans karşıtı aktivitesinin, hipokampustaki asetilkolinesteraz içeriğindeki azalmaya bağlı olduğu bildirilmiştir (Lannert ve Hoyer, 1998).

15. Glycyrrhiza Glabra (Meyan)

Glycyrrhiza glabra, Fabaceae familyasına aittir. Pentanol, heksanol, linalool oksit, tetrametil pirazin, terpinen, terpinol, gereniol, propiyonik asit, benzoik asit, etil linolenat, metil etil keton, butandiol, feuferaldehit, furfuril format, trimetilpirozin, maltol, glycyrrhizin, tanin ve glycyrrhizic asit içerir (Rekha ve Parvathi, 2012). Glycyrrhiza glabra, mide ülseri, akciğer tıkanıklığı, ses kısıklığı ve boğaz problemlerinde kullanılır (Dastagir ve Rizvi, 2016). Glycyrrhiza glabra'nın hafıza arttırıcı aktivitesi, skopolamin kaynaklı demansta bildirlmiştir (Ambawade ve ark., 2001). Glycyrrhiza glabra'nın farelerde hafıza arttırıcı etkisi rapor edilmiştir. Ardışık 7 günde farelere üç doz seviyesi (75, 150, 300 mg/kg, p.o.) Glycyrrhiza glabra ekstreleri verilmiş ve hafızanın arttırılmasında 150mg/kg doz etkin bulunmuştur (Dhingra ve ark., 2004).

16. Lepidium Meyenii (Maca Turpu)

Lepidium meyenii Brassicaceae familyasına aittir. Öğrenme yeteneklerinde ve hafıza fonksiyonlarında gelişme gösteren Maca olarak bilinir (Julio ve ark., 2007). Lepidium meyenii Alzheimer hastalarında hafıza arttırıcı etki sergilemiştir. Asetilkolin seviyesini arttırarak hafızayı arttırır (Wang ve ark., 2006). Kısmen asetilkolinesteraz inhibe edici ve antioksidan etkilerinden dolayı, overiektominin neden olduğu deneysel hafıza bozukluğunu iyileştirir. Sonuçlar Lepidium meyenii 'nin ovariektomize farelerde hafıza tutma ve öğrenme yeteneklerini geliştirebileceğini ve bu aktivitenin en azından kısmen ovariektomize edilmiş farelerde lipid peroksidasyonunu ve asetilkolinesterazı azaltma kabiliyetiyle ilişkili olabileceğini göstermiştir (Rubio ve ark., 2011).

17. Panax Ginseng (Kore Ginsengi-Asya Ginsengi)

Panax ginseng, Araliaceae familyasına aittir. Önceki bir çalışma, öğrenme yeteneğinin, Panax ginseng tüketimiyle hayvanlarda arttığını göstermiştir. Son çalışmalar Panax ginseng tozu, ekstrakt ve çeşitli ginsedosidlerin in vivo ve in vitro modeller kullanılarak Alzheimer hastalığı üzerindeki etkinliğini göstermiştir (Heo ve ark., 2008; Cho, 2012; Hee ve ark., 2013). Kore beyaz ginseng tozu (9g/gün) alan hastalar, 12 haftalık ginseng tedavisinden sonra kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında Klinik Demans Derecesi, Mini-Zihinsel Devlet Muayene puanları ve Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeğinde önemli iyileşme göstermiştir (Heo ve ark., 2008; Lee ve ark., 2008).

18. Emblica Officinalis (Bektaşi Üzümü-Amla)

Emblica officinalis, Euphorbiaceae familyasına aittir. Doz bağımlı bir şekilde, genç ve yaşlı sıçanlarda hafıza tutulmasında önemli bir gelişme göstermiştir. Diazepam ve skopolamin kaynaklı amneziyi tersine çevirmiştir. Bir bellek arttırıcı ve bellek açıklarının tersine çevrilmesi olarak, Emblica officinalis, Alzheimer hastalığının tedavisinde önemli rol oynar (Mani ve ark., 2007). Alüminyum kaynaklı bilşsel işlev bozukluğu ve sıçanlarda oksidatif hasara karşı Emblica officinalis ve Curcuma longa ile birlikte kullanıldığında pirasetamın hafıza arttırıcı etkisini araştırmak için bir çalışma yapılmıştır. Sıçanlarda 6 hafta boyunca 100mg/kg alüminyum klorür oral yolla verilmiştir. Emblica officinalis (100mg/kg, p.o.), curcumin (100mg/kg, p.o.) ve pirasetam (200mg/kg, i.p.), 6 hafta boyunca hergün sıçanlara birlikte uygulanmıştır. Arttırılmış labirent görev paradigmaları ve Morris su labirent testleri tedavinin 21 ve 42. Günlerinde belleği değerlendirmek için kullanılmıştır. Tedavinin 43. gününde, oksidatif stresin derecesini değerlendirmek için sıçanlar feda edilmiştir. Emblica officinalis (100mg /kg, p.o.) , curcumin (100mg/kg, p.o.) ve pirasetam (200mg /kg, i.p.) ile tedavi edilen sıçanlarda, sadece pirasetam (200mg/kg, i.p.) ile tedavi edilen sıçanlara göre oksidatif stres belirgin şekilde azalmıştır. Antioksidan ve hafıza arttırıcı ajan olarak, Emblica officinalis hafıza kaybını ve Alzheimer hastalığını tedavi etmek için kullanılabilir (Ramachandran ve ark., 2013).

19. Magnolia Officinalis (Houpu Manolyası)

Magnolia officinalis, Magnoliaceae familyasına aittir. Scopolamine bağlı hafıza açıklarını iyileştirir (Lee ve ark., 2009). Magnolia officinalis, asetilkolinesteraz aktivitesini inhibe eder (Jae ve ark., 2009). Honokiol ve magnolol içeren Magnolia officinalis'in etanol ekstraktının antioksidan etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Lo ve ark., 1994; Chiu ve ark., 1997; Kong ve ark., 2000). Çeşitli Soxhlet ve süperkritik sıvı ekstraktlarının in

vitro antioksidan aktivitileri rapor edilmiştir, etil asetat soxhlet ekstresi en aktif olanıdır (Li ve Weng, 2005).Magnolia officinalis'den türetilen bifenolik ligninler (magnolol(29) ve honokiol (28) , kolin asetil transferaz etkilerini arttırma ve asetilkolin bölünmesini önleme yeteneğine sahiptir ve ayrıca asetilkolinin hipokampustan salgılandığı da gösterilmiştir (Hou ve ark., 2000). Her iki bileşik de in vivo antioksidan etkiler sergilemiştir (Lo ve ark. 1994). Magnolol in vitro nöroprotektif aktivite sergilemiştir (Lee ve ark., 2000). Bileşik ayrıca in vivo ve in vitro olarak antienflamatuar etki sergilemiştir (Wang ve ark., 1992,1995). Honokiol, reaktif oksijen türlerinin sentezini inhibe ederek antienflamatuar aktivite sergiler (Dikalov ve ark., 2008).

Antienflamatuar ve antioksidan bir ajan olarak Magnolia officinalis Alzheimer hastalığı ve hafıza eksikliklerinin tedavisinde önemli bir rol oynar (Jie ve ark., 2000; Chen ve ark., 2001; Liou ve ark., 2003).

20. Tinospora Cordifolia (Guduchi Bitkisi-Giloy)

Tinospora cordifolia Menispermaceae familyasına aittir. Farmakolojik aktiviteler, anti-fertilite, antioksidan ve immunomodülasyon aktivitelerini içerir (Reddy ve Rajasekhar, 2015). Tinospora cordifolia hafıza eksikliği olan hayvanlarda hafızayı iyileştirici bir etkiye sahiptir (Malve ve ark., 2014). Tinospora cordifolia'nın hafızayı arttırdığı mekanizma asetilkolin sentezi ve immunostimülasyondur (Asutosh ve ark., 2000). Tinospora cordifolia uygulaması Alzheimer hastalarında bilişsel işlevi arttırmaktadır (Lannert ve Hoyer, 1998).

21. Punica Granatum (Nar)

Punica granatum, Punicaceae familyasına aittir. Corilagin, granatin, punicacortein A, pedunculagin ve punicafolin içerir. Punica granatum diyare ve dizanteride kullanılır (Das ve ark., 1999). Antihelmintik ve astrenjandır. Punica granatum çiçeğinin sıçanlarda Diabetes mellitus tarafından bozulmuş öğrenme ve hafıza performansındaki etkinliği bildirilmiştir. Bu çalışmada, sıçanlar beş gruba (n=12) ayrılmıştır: kontrol, streptozocin, streptozocin +nar çiçekleri 300, 400 ve 500 mg/kg/d. Sonuçlar, streptozocin grubundaki ratların kontrol grubundan daha fazla hafıza bozukluğu gösterdiğini göstermiştir. Nar çiçeği tozunun verilmesi, öğrenme kabiliyetlerinde iyileşmeye ve diyabetik sıçanlarda hafızanın tutulmasına neden olmuştur. Nar çiçeği tozu takviyesi oksidatif stresi azaltmış ve streptozocin kaynaklı diyabetik sıçanlara kıyasla öğrenme ve hafıza kaybını hafifletmiştir. Bu nedenle Punica granatum çiçeği, diabetes mellituslu hastalarda nörolojik defisitlerin tedavisinde önemli rol oynar (Cambay ve ark., 2011).

22. Crocus Sativus (Safran)

Crocus sativus Iridaceae familyasına aittir. Alzheimer hastalığı ve bellek açıklarının tedavisinde Crocus sativus'un reçete edilmesinde artış eğilimi vardır. Crocus sativus'un etkinliği 22 haftalık bir çalışma süresi boyunca 55 yaşlarındaki 54 hastada incelenmiştir. Hastalara rastgele 10mg/d donepezil veya 30mg/d kapsül safranı verilmiştir. 30 mg/d dozdaki Crocus sativus'un 22 haftalık tedaviden sonra hafif ve orta şiddetteki Alzheimer hastalarında donezepil ile benzer olduğu bulunmuştur. Donezepil tedavisi görmüş hastalarda daha fazla meydana gelen kusma haricinde, donezepil tedavisi görmüş ve safran tedavisi görmüş hastalar arasındaki yan etkiler benzer sıklıklarda meydana gelmiştir (Akhondzadeh, 2010). Safran ekstraktına karşı memantinin, orta ile şiddetli Alzheimer hastalarının bilişsel bozulmalarını azaltmadaki etkilerini araştırmak için benzer bir çalışma daha yapılmıştır. Bu klinik çalışmada 68 hastaya 1 yıl boyunca safran ekstresi (30mg/d) veya (20mg/d) memantin verilmiştir. Hastaları değerlendirmek için Fonksiyonel Değerlendirme Aşamaları ve Şiddetli Bilişsel Bozukluk Değerlendirme Ölçeği kullanılmış ve olası yan etkiler kaydedilmiştir. 30 mg/d olan Crocus sativus'un, 1 yıllık bir tedaviden sonra orta ila şiddetli Alzheimer hastalarında memantine benzer şekilde etkili olduğu bulunmuştur. Her iki tedavi grubunda da yan etki sıklığı açısından anlamlı fark yoktur (Farokhnia ve ark., 2014).

23. Cissampelos Pareira (Velvetleaf)

Cissampelos pareira, Menispermaceae familyasına aittir. Hafıza ve farelerde öğrenme üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bellek ve öğrenme, pasif kaçınma paradigması ve yükseltilmiş artı labirent ile test edilmiştir. Cissampelos pareira'nın hidroalkolik özü, 7 gün boyunca 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarında oral olarak verilmiştir. Cissampelos pareira'nın farelerde 400mg/kg dozda uygulanmasından sonra hafıza ve öğrenme önemli ölçüde gelişmiştir. 400mg/kg Cissampelos özütü, scopolamin kaynaklı amneziyi tersine çevirmiştir. Asetilkolinesteraz enziminin aktivitesinin azalması ve antioksidan ve antienflamatuar aktivitelerin artmasından kaynaklanabilecek şekilde Cissampelos pareira'nın nootropik etkisi gözlenmiştir (Pramodinee ve ark., 2011).

24. Mellisa Officinalis (Limon Otu)

Mellisa officinalis, Lamiaceae familyasına aittir. Anksiyolitik, antienflamatuar ve antidepresandır (Taiwo ve ark., 2012). Yapılan randomize bir klinik çalışmada 20 genç katılımcı 7 günlük aralıklarla tek bir doz 300, 600 ve 900 mg Mellisa officinalis veya uygun bir plasebo almıştır. 600 mg'da Mellisa officinalis, hafıza ve bilişsel performansı önemli ölçüde arttırmış-

tır (Kennedy ve ark., 2002). Mellisa officinalis'in (60 damla/gün) Alzheimer tedavisindeki etkinliğini ve güvenliğini araştırmak için bir çalışma yapılmıştır. Mellisa officinalis özü 65 ve 80 yaş arasındaki hastalara 4 ay boyunca uygulanmıştır. 4 aylık tedavide, Mellisa officinalis özü , bilişsel işlev üzerinde plasebo grubuna kıyasla anlamlı bir etki göstermiştir. Plasebo grubundaki ajitasyon dışında her iki tedavi grubunda da anlamlı bir yan etki gözlenmemiştir (Akhondzadeh ve ark., 2003a).

25. Moringa Oleifera (Moringa Bitkisi)

Moringa oleifera, Moringaceae ailesine aittir. Moringa oleifera yaprağı ekstresi, antioksidan olan ve Alzheimer hastalığında belleği arttırmada rol oynayan C ve E vitaminleri içerir (Pakade ve ark., 2013). Nootropik aktiviteye sahiptir ve Alzheimer hastalığında stres ile mücadele etmektedir (Mohan ve ark., 2005). Moringa oleifera, bellek işlemine katılan monoaminleri değiştirir (Ganguly ve Guha, 2008). Sıçanlarda yapılan bir çalışma, Moringa oleifera'nın, colchicine 'nin indüklediği Alzheimer hastalığını, epinefrin, dopamin ve serotonin gibi monoamin seviyelerini değiştirerek iyileştirdiğini göstermiştir (Obulesu ve Rao, 2011).

26. Salvia Officinalis (Ada Çayı)

İran Tahran'da yaşayan Alzheimer hastalığı görülen 42 hastada(18 kadın ve 24 erkek, yaş 65 ve 80 yaş arasında) Salvia officinalis'in etkinliğini araştırmak için bir çalışma yapılmıştır. 4 aylık tedaviden sonra, Salvia officinalis ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla anlamlı bir etkinlik gözlenmiştir. Bulgular, Salvia officinalis'in Alzheimer hastalığı ve hafıza eksikliklerinin tedavisinde etkinliğini göstermektedir (Akhondzadeh ve ark., 2003b)

27. Myristica Fragrans (Hindistan Cevizi)

Myristica fragrans, Myristicaceae familyasına aittir. Camphene, b-pinene, sabinene, cymene, garaniol, d-borneol, linolool, terpineol, safrol, elemicin, myristicins, phenylpropane türevleri, lauric asit, myristic asit, pentadecanoic asit, palmitic asit, heptadecanoic asit, stearic asit, oleic asit ve b-sitosterol içerir (Maeda ve ark., 2008).

Myristica fragrans sinir hastalıkları, sindirim hastalıkları, lösemi, kusma, taşikardi, baş dönmesi ve hafıza rahatsızlıklarında kullanılır (Asgarpanah ve Kazemivash, 2012).

Hiperlipidemik, antidepresan, antioksidan ve antibakteriyeldir (Narasimhan ve Dhake, 2006). Üç doz seviyesindeki (5,10 ve 20 mg/kg p.o.)

Myristica fragrans'ın N-heksan özü, arka arkaya 3 gün boyunca genç ve yaşlı farelere oral yoldan uygulanmıştır. Bu ilacın 5 mg/kg 'da scopolamin ve diazepam kaynaklı öğrenme ve hafıza bozulmalarının tersine çevrilmesinde etkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, Myristica fragrans'ın Alzheimer hastalığı ve bellek eksikliklerinin yönetiminde kullanımını doğrulamıştır (Parle ve ark., 2004).

28. Evolvulus Alsinoides (Morning Glory)

Evolvulus alsinoides, Convolvulaceae familyasına aittir. Evolvulus alsinoides'in öğrenme davranışı ve kemirgenlerde bellek geliştirme aktivitesindeki etkinliği bildirilmiştir. Evolvulus alsinoides etanol ekstreleri ve etil asetat ve sulu fraksiyonları, sıçanlarda hafıza arttırıcı aktiviteler açısından araştırılmıştır. 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarda özütler oral olarak uygulanmıştır. Tüm ekstreler, öğrenme kabiliyetini ve farelerde hafıza tutulmasını önemli ölçüde arttırmıştır. Ayrıca, bu ekstreler (0,3 mg/kg, i.p.) sıçanlarda scopolamin kaynaklı amneziyi önemli ölçüde tersine çevirmiştir. Ekstraktların nootropik aktivitesi standart ilaç olarak pirasetam ile karşılaştırılmıştır. Ekstrakt, aşağı inme ve mekik kutusu kaçınma paradigmalarında önemli bellek geliştirme aktivitesi göstermiştir (Nahata ve ark., 2010).

29. Ficus Racemosa (Hint İncir Ağacı-Küme İncir Ağacı)

Ficus racemosa, Moraceae familyasına aittir. Ficus racemosa kabuğunun sıçanlarda hafızayı arttırıcı etkisi bildirilmiş ve Ficus racemosa'nın (250 ve 500mg/kg) sıçanların hipokampüsündeki asetilkolin seviyesini önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur. Bu çalışma Alzheimer hastalarında hafıza açıklarını tedavi etme potansiyelini ortaya koymaktadır (Faiyaz ve ark., 2011).

30. Ginkgo Ginseng (Ginkgo Biloba ve Panax Ginseng Kombinasyonu)

Ginkgo ginseng, Ginkgoaceae ailesine aittir. Ginkgo ginseng 'in 14 haftalık bir çalışma dönemi boyunca 256 sağlıklı orta yaşlı gönüllüde hafıza arttırıcı etkisi bildirilmiştir. Tedavi dönemi öncesi ve süresince uyku, ruh hali ve yaşam kalitesini içeren bir anket doldurulmuş ve değerlendirme tedavinin 0, 4, 8 ve 14. haftalarında yapılmıştır. Ginkgo ginseng tozu, hafıza açıklarının iyileştirilmesinde etkili bulunmuştur (Wesnes ve ark., 2000).

KAYNAKLAR

Aggarwal B, Harikumar K. (2009). Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Inter J Biochem Cell Biol*, 41, 40-59.

Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. (2007). Curcumin: the Indian solid gold. The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease. *USA: Springer Science &Business Media,*1–75.

Aguiar S, Borowski T. (2013). Neuropharmacological review of the nootropic herb Bacopa monnieri. *Rejuvenation Res,* 16, 313-326.

Akhondzadeh S, Nooroonzian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi A ve ark. (2003a). Melissa officinalis extract in the treatment of patient with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Food Prot,* 6, 625-632.

Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M. (2003b). Salvia officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther,* 28, 53-59.

Akhondzadeh S, Shafiee Sabet M, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H ve ark.(2010). A 22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of Crocus sativus in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl),* 207, 637-643.

Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. (2008). Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (Zingiber officinale Roscoe): a review of recent research. *Food Chem Toxicol,* 46, 409–20.

Amala S, Yong P, Joseph F.(2012). Centella asiatica extract improves behavioral deficits in a mouse model of Alzheimer's disease: Investigation of a possible mechanism of action. *Int J Alzheimer Dis,* 38,974-976.

Ambawade S, Kasture V, Kasture S. (2001). Anxiolytic activity of Glycyrrhiza glabra linn. *J Nat Remed,* 2,130-134.

Asgarpanah J, Kazemivash N.(2012). Phytochemistry and pharmacologic properties of Myristica fragrans Hoyutt: A review. *Afr J Biotechnol*, 11, 12787-12793.

Asuthosh S, Malini K, Bairy M. (2000). Effect of Tinospora cordifolia on learning and memory in normal and memory deficits rats. *Indian J Pharmacol,* 34, 339-349.

Auddy B, Hazra J, Mitra A, Abedon B, Ghosal S. (2008). A standardized Withania somnifera extract significantly reduces stress-related parameters in

chronically stressed humans: a double-blind randomized, placebo-controlled study. *J Am Nutra Assoc,*11,50-56.

Bastianetto S, Zheng WH, Quirion R. (2000). The Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects and rescues hippocampal cells against nitric oxide-induced toxicity: involvement of its flavonoid constituents and protein kinase C. *J Neurochem,* 74, 2268-2277.

Bastos D, Oliveira D, Matsumoto R, Carvalo P, Ribeiro M.(2007). Yerba mate (Ilex paraguariensis): pharmacological research, research and biotechnology. *Med Plant Aromat Plant Sci Biotechnol,* 1, 37-46.

Begum AN, Jones MR, Lim GP, Morihara T, Kim P ve ark. (2008). Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Pharm Exp Ther,* 326,196–208.

Bhanumathy M, Harish MS, Shivaprasad HN, Sushma G. (2010). Nootropic activity of Celastrus paniculatus seed. *Pharm Biol,* 48, 324-327.

Bhattacharya S, Bhattacharya A, Kumar A, Ghosal S. (2000). Antioxidant activity of Bacopa monniera in rat frontal cortex, striatum and hippocampus. *Phytother Res,* 14,174–9.

Bihaqi SW, Singh AP, Tiwari M. (2011). In vivo investigation of the neuroprotective property of Convolvulus pluricaulis in scopolamineinduced cognitive impairments in Wistar rats. *Indian J Pharmacol,* 43, 520-525.

Bihaqi SW, Singh AP, Tiwari M.(2012). Supplementation of Convolvulus pluricaulis attenuates scopolamine-induced increased tau and Amyloid precursor protein (AβPP) expression in rat brain. *Indian J Pharmacol,* 44,593.

Borek C.(2001). Antioxidant health effects of aged garlic extract. *J Nutr,* 131, 1010S–5S.

Borek C.(2006). Garlic reduces dementia and heart-disease risk. *J Nutr,* 136, 810S–2S.

Butterfield D, Castegna A, Pocernich C, Drake J, Scapagnini G ve ark. (2002). Nutritional approaches to combat oxidative stress in Alzheimer's disease. *J Nutritional Biochem,* 13, 444.

Cambay Z, Baydas G, Tuzcu M. (2011). Pomegranate (Punica granatum L.) flowers improves learning and memory performances impaired by diabetes mellitus in rats. *Acta Physiol Hung,* 98, 409-420.

Carlo C, William L, Michael L.(2008). Effects of a standardized Bacopa monnieri extract on cognitive performance, anxiety, and depression in the elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med,*14,707-713.

Carvalho AC, Gomes AC, Pereira-Wilson C, Lima CF.(2016). Chapter 35 –mechanisms of action of curcumin on aging: nutritional and pharmacological applications A2 – Malavolta, Marco. In: Mocchegiani E, editor. Molecular basis of nutrition and aging. *San Diego: Academic Press,*491–511.

Chandrasekaran K, Mehrabian Z, Spinnewyan B, Drieu K, Kiskum G. (2001). Neuroprotective effects of bilobalide, a component of Ginkgo biloba extract (EGb 761), in gerbil global brain ischemia. Brain Res, 922,282-292.

Chen C-L, Tsai W-H, Chen C-J, Pan T-M. (2016). Centella asiatica extract protects against amyloid β 1–40-induced neurotoxicity in neuronal cells by activating the antioxidative defence system. *J Tradit Complement Med,* 6, 362–9.

Chen YL, Lin KF, Shiao MS, Chen YT, Hong CY ve ark. (2001). Magnolol, a potent antioxidant from Magnolia officinalis, attenuates intimal thickening and MCP-1 expression after balloon injury of the aorta in cholesterol fed rabbits. *Basic Res Cardiol,* 96,353-363.

Chiu JH, Ho CT, Wei YH, Lui WY, Hong CY.(1997). In vitro and in vivo protective effect of honokiol on rat liver from per oxidative injury. *Life Sci,* 61,1961-1971.

Cho I.(2012). Effects of Panax ginseng in neurodegenerative diseases. *J Ginseng Res,* 3, 342-353.

Colpo G, Trevisol F, Teixeira A, Fachinetto R, Pereira R ve ark.(2007). Ilex paraguariensis has antioxidant potential and attenuates haloperidol-induced orofacial dyskinesia and memory dysfunction in rats. *Neurotox Res,* 12, 171-180.

Das A, Mandal S, Banerjee S, Sinha S, Das J.(1999). Studies on antidiarrhoeal activity of Punica granatum seed extract in rats. *J Ethnopharmacol,* 68, 205-208.

Dastagir G, Rizvi M.(2016). Review - Glycyrrhiza glabra L. (Liquorice). *Pak J Pharm Sci,* 29, 1727-1733.

Defeudis FV.(2002). Bilobalide and neuroprotection. *Pharmacol Res,* 46, 565–8.

Dhanasekaran M, Holcomb LA, Hitt AR, Tharakan B, Porter JW ve ark. (2009). Centella asiatica extract selectively decreases amyloid beta levels in hippocampus of Alzheimer's disease animal model. *Phytother Res,* 23,14–9.

Dhingra D, Parle M, Kulkarni S.(2004). Memory enhancing activity of Glycyrrhiza glabra in mice. *J Ethnopharmacol,* 91, 361-365.

Dikalov S, Losik T, Arbiser J. (2008). Honokiol is a potent scavenger of superoxide and peroxyl radicals. *Biochem Pharmacol,* 76,589-596.

DiSilvestro RA, Joseph E, Zhao S, Bomser J.(2012). Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. *Nutr J*, 11,79.

Dubey GP, Pathak SR, Gupta BS.(1994). Combined effect of Brahmi (Bacopa monniera) and Shankhpushpi (Convolvulus pluricaulis) on cognitive functions. *Pharmacopsychoecol,* 7, 249-251.

Essa MM, Vijayan RK, Castellano Gonzalez G, Memon MA, Braidy N ve ark.(2012). Neuroprotective effect of natural products against Alzheimer's disease. *Neurochem Res,* 37, 1829–42.

Faiyaz A, Narendra J, Sharath C.(2011). Acetylcholine and memory-enhancing activity of Ficus racemosa bark. *Pharmacog Res,* 3, 246-249.

Fan Z, Yao J, Li Y, Hu X, Shao H ve ark. (2015). Anti-inflammatory and antioxidant effects of curcumin on acute lung injury in a rodent model of intestinal ischemia reperfusion by inhibiting the pathway of NF-Kb. *Int J Clin Exp Pathol,* 8, 3451-3459.

Farokhnia M, Shafiee SM, Iranpour N, Gougol A, Yekehtaz H ve ark.(2014). Comparing the efficacy and safety of Crocus sativus with memantine in patient with moderate to severe Alzheimer's disease: a double blind randomized clinical trial. *Hum Psychopharmacol,* 29, 351-359.

Frautschy SA, Hu W. (2001). Phenolic anti-inflammatory, antioxidant reversal of b induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiol Aging,* 22,993-1005.

Ganguly R, Guha D.(2008). Alteration of brain monoamines & EEG wave pattern in rat model of Alzheimer's disease & protection by Moringa oleifera. *Indian J Med Res*, 128,744-751.

Gharibi A, Khalili M, Kiasalari Z, Hoseinirad M.(2013). The effect of Zingiber officinalis L. on learning and memory in rats. *J Bas Clin Pathophysiol,* 2,2013-2014.

Ghribi O.(2008). Potential mechanisms linking cholesterol to Alzheimer's disease-like pathology in rabbit brain, hippocampal organotypic slices, and skeletal muscle. *J Alzheimers Dis,* 15,673-684.

Godkar P, Gordon R, Ravindran A.(2003). Celastrus paniculatus seed water soluble extracts protect cultured rat forebrain neuronal cells from hydrogen peroxide-induced oxidative injury. *Fitoterapia,* 74,658-669.

Godkar PB, Gordon RK, Ravindran A, Doctor BP. (2006). Celastrus paniculatus seed oil and organic extracts attenuate hydrogen peroxide-and glutamate-induced injury in embryonic rat forebrain neuronal cells. *Phytomedicine,* 13, 29-36.

Gohil K, Patel J, Gajjar A.(2010). Pharmacological review on Centella asiatica: A potential herbal cure-all. *Indian J Pharm Sci,* 72,546-556.

Gujran S, Singh SP, Pal R, Singh S, Ram P ve ark.(2007). Gugulipid, an extract of Commiphora whighitti with lipid lowering properties, has protective effects against streptozotocin induced memory deficits in mice. *Pharmacol Biochem Behav,* 8, 797-805.

Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. (2010). Review: curcumin and Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*, **2010,** 16, 285–97.

Hanumanthacar J, Milind P.(2006). Zingiber Officinale: Evaluation of its nootropic effect in mice. *Afr J Trad Complement Alternat Med,* 3, 64-74.

Heck CI, De Mejia EG.(2007). Yerba Matic Tea (Ilex Paraguariensis), A comprehensive review on chemistry. Health complications and technological considerations. *J Food Sci,* 72,138-151.

Hee J, Pitna K, Shin S.(2013). A comprehensive review of the therapeutic and pharmacological effects of ginseng and ginsenosides in central nervous system. *J Ginseng Res,* 37,8-29.

Heidari M, Jamshedi A, Akhondzadeh S, Ghaffari N, Sadeghi M ve ark. (2007). Evaluating the effects of Centella asiatica on spermatogenesis in rats. *Med J Reprod Infert,* 367-374.

Heo JH, Lee ST, Chu K, Oh MJ, Park HJ ve ark.(2008). An open label trial of Korean ginseng as an adjuvant treatment for cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol,* 15,865-868.

Hou YC, Chao PD, Chen YT. (2000). Honokiol and magnolol increased hippocampal acetylcholine release in freely moving rats. Am J Chin Med, 28, 379-384.

Jae L, Kyung L, Beom J, Yoon N, Sang L ve ark.(2009). Inhibitory effect of ethanol extract of Magnolia officinalis and 4-O-methylhonokiol on memory impairment and neuronal toxicity induced by beta-amyloid. *Pharmacol Biochem Behav,* 95, 31-40.

Jayaprakasam B, Padmanabhan K, Nair MG.(2010). Withanamides in Withania somnifera fruit protect PC-12 cells from beta amyloid responsible for Alzheiemr's disease. *Phytother Res,* 24, 859-863.

Jiang S, Han J, Li T, Xin Z, Ma Z, Di W ve ark.(2017). Curcumin as a potential protective compound against cardiac diseases. Pharmacol Res ,119,373–83.

Jie M, Hu Y, Hang H.(2000). Study on anti-oxidant effect of Magnolia officinalis. *Zhongguo Youzhi,* 25, 30-32.

Joshi H, Parle M. (2006). Nardostachys jatamansi improves learning and memory in mice. *J Med Food,* 9,113-118.

Julio R, Dang H, Gong M, Gonzales F.(2007). Aqueous and hydroalcoholic extracts of black maca (Lepidium meyenii) improve scopolamine-induced memory impairment in mice. *Food Chem Toxicol,* 45, 1882-1890.

Karkada G, Shenoy K, Halahalli H, Karanth K.(2012). Nardostachys jatamansi extract prevents chronic restraint stress-induced learning and memory deficits in a radial arm maze task. *J Nat Sci Biol Med,* 3,125-132.

Katekhaye S, Duggal S, Singh A.(2011). An inside preview of nutritional and pharmacological profile of Celastrus paniculatus. *Int J Recent Adv Pharm Res,* 1, 19-24.

Kennedy D, Scholey A, Tildesley N. (2002). Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of Melissa officinalis. *Pharmacol Biochem Behav*, 72, 953-964.

Kong CW, Tsai K, Chin JH, Chan WL, Hong CY.(2000). Magnolol attenuates per oxidative damage and improves survival of rats with sepsis. *Shock,* 12, 24-28.

Kumar MH, Gupta YK.(2002). Antioxidant property of Celastrus paniculatus willd.: a possible mechanism in enhancing cognition. *Phytomedicine,* 9,302-211.

Lannert H, Hoyer S.(1998). Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav Neurosci,* 112, 1199-1208.

Lee MK, Kim SR, Sung SH, Lim DY, Kim H ve ark. (2000). Asiatic acid derivatives protect cultured cortical neurons from glutamate induced excitotoxicity. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol,* 108, 75-86.

Lee T, Chu K, Sim Y.(2008). Panax ginseng enhances cognitive performance in Alzheimer disease. *Alzh Dis Assoc Disord,* 22, 222-226.

Lee Y, Yuk D, Kim T, Nam S, Hong J. (2009). Protective effect of the ethanol extract of Magnolia officinalis and 4-O-methylhonokiol on scopolamine-induced memory impairment and the inhibition of acetylcholinesterase activity. *J Nat Med,* 63,274-282.

Li Q, Weng X.(2005). Antioxidant activity of Magnolia officinalis. *Zhongguo Youzhi,* 30, 37-40.

Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA ve ark. (2001). The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci,* 21, 8370–7.

Limpeanchob N, Jaipan S, Rattanakaruna S, Phrompittayarat W, Ingkaninan K.(2008). Neuroprotective effect of Bacopa monnieri on beta-amyloid-induced cell death in primary cortical culture. *J Ethnopharmacol,* 120,112–7.

Liou KT, Shen YC, Chen CF, Taso CM, Tsai SK. (2003). The anti-inflammatory effect of honokiol on neutriprils: mechanism in the inhibition of reactive oxygen species production. *Eur J Pharmacol,* 47,19-27.

Lo YC, Teng CM, Chen CF, Chen CC, Hong CY. (1994). Mgnolol and honokiol form Magnolia officinalis protect rat heart mitochondria against lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol,* 47,549-553.

Lyle N, Bhattacharyya D, Sur T, Munshi S, Paul S ve ark. (2009). Stress modulating antioxidant effect of Nardostachys jatamansi. *Indian J Biochem Biophys,* 46, 93-98.

Maeda A, Tanimoto S, Abe T, Kazama S, Tanizawa H ve ark.(2008). Chemical constituents of Myristica fragrans Houttuyn seed and their physiological activities. *Yakugaku Zasshi,* 128,129-133.

Malhotra S, Singh AP.(2003). Medicinal properties of ginger (Zingiber officinale Rosc.). *Nat Prod Rad,* 2, 296-301.

Malik J, Karan M, Vasisht K. (2011). Nootropic, anxiolytic and CNSdepressant studies on different plant sources of shankhpushpi. *Pharm Biol,* 49, 1234–42.

Malve H, Raut S, Marathe P, Rege N. (2014). Effect of combination of Phyllanthus emblica, Tinospora cordifolia and Ocimum sanctum on spatial learning and memory in rats. *J Ayurveda Integr Med,* 5, 209-215.

Mani V, Milind P.(2007). Memory enhancing activity of Emblica officinalis Gaertn: An ayurvedic preparation. *Physiol Behav,* 91, 46-54.

Masuda T, Jitoe A, Takeda Y. (1997). Synthesis of cassumunin A, a potent anti inflammatory, antioxidant from a medicinal ginger. *Nat Prod Lett,* 39, 342-348.

Mishra S, Palanivelu K.(2008). The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol*, 11,13-19.

Mohan M, Kaul N, Punekar A, Girnar R, Junnare P ve ark. (2005). Nootropic activity of Moringa oleifera leaves. *J Nat Remed,* 5, 59-62.

Motaghinejad M, Motevalian M, Fatima S, Hashemi H, Gholami M.(2017). Curcumin confers neuroprotection against alcoholinduced hippocampal neurodegeneration via CREB-BDNF pathway in rats. *Biomed Pharmacother,* 87,721–40.

MS Bharath M.(2011). Exploring the role of "Brahmi" (Bocopa monnieri and Centella asiatica) in brain function and therapy. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov,* 5,33–49.

Muzzafera P.(1997). Mate drinking, caffeine and phenolic acid intake. *Food Chem,* 60, 67-71.

Nahata A, Patil U, Dixit V.(2008). Effect of Convulvulus pluricaulis Choisy on learning behaviour and memory enhancement activity in rodents. *Nat Prod Res,* 22, 1472–82.

Nahata A, Patil UK, Dixit VK.(2010). Effect of Evolvulus alsinoides Linn. on learning behavior and memory enhancement activity in rodents. *Phytother Res,* 24,486-493.

Nalini K, Aroor A, Karanth K, Rao A.(1992). Centella asiatica fresh leaf aqueous extract on learning and memory and biogenic amine turnover in albino rats. *Fitoterapia,* 63,232-233.

Narasimhan B, Dhake S.(2006). Antibacterial principles from Myristica fragrans seeds. *J Med Food,* 9, 395-399.

Nillert N, Pannangrong W, Welbat JU, Chaijaroonkhanarak W, Sripanidkulchai K ve ark. (2017). Sripanidkulchai B. Neuroprotective effects of aged garlic extract on cognitive dysfunction and neuroinflammation induced by β-amyloid in rats. *Nutrients,* 9,24.

Oboh G, Ademiluyi AO, Akinyemi AJ. (2012). Inhibition of acetylcholinesterase activities and some pro-oxidant induced lipid peroxidation in rat brain by two varieties of ginger (Zingiber officinale). *Exp Toxicol Pathol,* 64, 315–9.

Obulesu M, Rao D.(2011). Effect of plant extracts on Alzheimer's disease: An insight into therapeutic avenues. *J Neurosci Rural Pract*, 2, 56-61.

Pakade V, Cukrowska E, Chimuka L.(2013). Comparison of antioxidant activity of Moringa oleifera and selected vegetables in South Africa. *S Afr J Sci*, 109, 1-5.

Parle M, Dhingra D, Kulkarni S.(2004). Improvement of mouse memory by Myristica fragrans seeds. *J Med Food,* 7, 157-1661.

Pramodinee D, Mahesh M, Niranjan D, Sankpala S.(2011). Memory enhancing activity of Cissampelos papiera in mice. *Int J Pharm Sci,* 3, 206-211.

Qu Z, Mossine VV, Cui J, Sun GY, Gu Z. (2016). Protective effects of AGE and its components on neuroinflammation and neurodegeneration. *Neuromol Med,* 18, 474–82.

Raja S, Hoyer G. (2004). Statins, much more than just a lipid lowering therapy. *Indian Heart J,* 56, 204-209.

Ramachandran S, Sanjay S, Dhanaraju M.(2013). Antiamnesic effect of Piracetam potentiated with Emblica officinalis and Curcuma longa in aluminium induced neurotoxicity of Alzheimer's disease. *Inter J Adv Res,* 1,185-196.

Rao MK, Rao MS, Rao GS. (2007). Treatment with Centalla asiatica (Linn) fresh leaf extract enhances learning ability and memory retention power in Wistar rats. *Neurosciences (Riyadh),* 12, 236-241.

Reddy N, Rajasekhar R. (2015). Tinospora cordifolia chemical constituents and medicinal properties: a review. *Sch Acad J Pharm,* 4, 364-369.

Reinke A, Gestwicki J. (2007). Structure-activity relationships of amyloid beta-aggregation inhibitors based on curcumin: influence of linker length and flexibility. *Chem Biol Drug Des,* 70, 206-215.

Rekha S, Parvathi A. (2012). Evaluation of phytochemical constituents of the roots of Licorice, Indian ginseng, Indian madder and Indian Sarasaparilla. *Biochemistry,* 3, 357-361.

Rubio J, Qiong W, Liu X, Jiang Z, Dang H ve ark.(2011). Aqueous extract of black maca (Lepidium meyenii) on memory impairment induced by ovariectomy in mice. Evid Based Complement Alternat Med, 2,1-5.

Rui S, Marcelo S, Sandro W. (2008). Effects of acute administration of hydroalcoholic extract of mate tea leaves (Ilex Paraguariensis) in animal models of learning and memory. *J Ethnopharmacol,* 120, 465-473.

Russo A, Borrelli F. (2005). Bacopa monniera, a reputed nootropic plant: an overview. *Phytomedicine,* 12, 305-317.

Sadhu A, Upadhyay P, Agrawal A, Ilango K, Karmakar D ve ark. (2014). Management of cognitive determinants in senile dementia of Alzheimer's type: therapeutic potential of a novel polyherbal drug product. *Clin Drug Investig,* 34, 857–69.

Sahu PK. (2016). Design, structure activity relationship, cytotoxicity and evaluation of antioxidant activity of curcumin derivatives/ analogues. *Eur J Med Chem*, 121,510–6.

Saxena V, Ahmad H, Gupta R. (2013). Memory enhancing effects of Ficus carica leaves in hexane extract on interoceptive behavioral models. *Asian J Pharm Clin Res,* 6,109-113.

Schliebs R, Liebmann A, Bhattacharya S, Kumar A, Ghosal S. (1997). Systemic administration of defined extracts from Withania somnifera (Indian Ginseng) and Shilajit differentially affects cholinergic but not glutamatergic and GABAergic markers in rat brain. *Neurochem Int,* 30, 181-190.

Sethiya NK, Nahata A, Mishra SH, Dixit VK. (2009). An update on Shankhpushpi, a cognition-boosting Ayurvedic medicine. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao,* 7, 1001–22.

Sharma K, Bhatnagar M, Kulkarni SK. (2010). Effect of Convolvulus pluricaulis choisy and Asparagus racemosus willd on learning and memory in young and old mice: a comparative evaluation. *Indian J Exp Biol,* 48,479-485.

Shi C, Liu J, Wu F, Yew D.(2010). Ginkgo biloba extract in Alzheimer's disease: From action mechanisms to medical practice. *Int J Mol Sci,* 11, 107-123.

Siddiqui B, Aslam H, Ali ST, Khan S, Begum S. (2007). Chemical constituents of Centella asiatica. *J Asian Nat Prod Res,* 9, 407-414.

Singh H, Dhawan B. (1982). Effect of Bacopa monniera Linn. (Brāhmi) extract on avoidance responses in rat. *J Ethnopharmacol,* 5, 205–14.

Singh S. (2012). Phytochemical analysis of leaf callus of Bacopa monnieri L. *Int J Sci Res Pub,* 2, 1-3.

Soni KB, Kuttan R. (1992). Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol in human volunteers. *Indian J Physiol,* 36,273-275.

Taiwo A, Leite F, Lucena G, Barros M, Silveira D ve ark. (2012). Anxiolytic and antidepressant-like effects of Melissa officinalis (lemon balm) extract in rats: Influence of administration and gender. *Indian J Pharmacol,* 44,189-192.

Tchantchou F, Lacor PN, Cao Z, Lao L, Hou Y ve ark. (2009). Stimulation of neurogenesis and synaptogenesis by bilobalide and quercetin via common final pathway in hippocampal neurons. *J Alzheimers Dis,* 18, 787–98.

Tokuda T, Calero M, Matsubara E, Vidal R, Kumar A ve ark. (2000). Lipidation of apolipoprotein E influences its isoform-specific interaction with Alzheimer's amyloid beta peptides. *Biochem J,* 14, 359-365.

Tomoharu K, Chihiro T, Katsuko K. (2005). Neuritic regeneration and synaptic reconstruction induced by withanolide A, B. *J Pharmacol,* 144,961-971.

Uabundit N, Wattanathorn J, Mucimapura S, Ingkaninan K.(2010). Cognitive enhancement and neuroprotective effects of Bacopa monnieri in Alzheimer's disease model. *J Ethnopharmacol,* 127, 26–31.

Vasudevan M, Milind P. (2009). Memory enhancing activity of Coriandrum sativum in rats. *J Pharmacol,* 2,827-839.

Veerendra K, Gupta Y.(2003). Effect of Centella asiatica on cognition and oxidative stress in an intracerebroventricular streptozotocin model of Alzheimer's disease in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol,* 30, 336-342.

Veldman ER, Jia Z, Halldin C, Svedberg MM. (2016). Amyloid binding properties of curcumin analogues in Alzheimer's disease postmortem brain tissue. *Neurosci Lett*, 630, 183–8.

Walesiuk A, Braszko JJ.(2009). Preventive action of Ginkgo biloba in stress- and corticosterone-induced impairment of spatial memory in rats. *Phytomedicine,* 16,40-46.

Wang JP, Ho TF, Chang LC, Chen CC.(1995). Anti-inflammatory and analgesic effects of magnolol, isolated from Magnolia officinalis, on A23187 induced pleuricy in mice. *J Pharm Pharmacol,* 47, 857-860.

Wang JP, Hsu MF, Raung SL, Chen CC, Kuo JS ve ark.(1992). Anti-inflammatory and analgesic effects of magnolol. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol,* 346, 707-712.

Wang R, Yan H, Tang X.(2006). Progress in studies of huperzine A, a natural cholinesterase inhibitor from Chinese herbal medicine. *Acta Pharmacol Sin,* 1,1-26.

Wesnes K, Ward T, McGinty A.(2000). The memory enhancing effects of a Ginkgo biloba/Panax ginseng combination in healthy middle-aged volunteers. *J Psychopharmacol*, 152, 353-361.

Yakoot M, Salem A, Helmy S.(2013). Effect of Memo®, a natural Formula combination, on Mini-Mental State Examination scores in patients with mild cognitive impairment. *Clin Interv Aging,* 8, 975–81.

Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubeda OJ, Simmons MR ve ark. (2005). Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem,* 280,5892–901.

Zhou L-J, Zhu X-Z.(2000). Reactive oxygen species-induced apoptosis in PC12 cells and protective effect of bilobalide. *J Pharm Exp Ther,*293,982–8.

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

Ceylan HEPOKUR[1]

1 Erciyes Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Cumuhriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, akariper@gmail.com

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

Ceylan HEPOKUR[1]

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser Dünya'da ve ülkemizde en sık ölüme neden olan hastalıklar arasında yer almaktadır. Kanser hakkında bilinen ilk belgeler MÖ 3000'li yıllardan günümüze ulaşmıştır. Kanser kelimesinin kökeni Latince yengeç anlamında olan canker ya da carcinos sözcüklerinden gelmektedir. Tümör terimi ise ilk defa Hipokrat tarafından kullanılarak literatürümüzde yerini almış; Galen ise oncos terimini kullanmıştır [1-2].

Geçmişten günümüze kadar gelen süreçte kanser hastalığı her gün önemini artırmıştır. Gelişen teknoloji, değişen yaşam tarzları ve artan insan nüfusuyla birlikte hem yeni kanser türleri görülmüş hem de kanser tedavisi için farklı tedavi yöntemler geliştirilmiştir. Günümüzde bilim insanları tarafından yeni tedavi arayışları devam etmektedir.

Bu çalışma da günümüzde kanser tedavisi için kullanılan antineoplastik ilaçların incelenmesi amaçlanmıştır.

1.1. Kanser

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımına göre kanser, vücudumuzdaki hücrelerin genetik değişimlerinin sonucunda ortaya çıkan, hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize olan bir hastalıktır [3].

Kanser, insan vücudunda tek bir organda veya sınırlı bir alanda görülebileceği gibi vücudun diğer doku ve organlarına da yayılma eğiliminde olabilir. Kanserin vücudun diğer bölgelerine yayılması metastaz olarak ifade edilir [4].

Her insanın DNA'sı farklı yapıda olduğu için; insanlar arasında yaş, ırk, cinsiyet, meslek, beslenme alışkanlığı, yaşam tarzı gibi pek çok değişken mevcut olduğu için insanlarda görülen kanser çeşitliliği ve kanser tedavisinde yaklaşımlar değişkenlik göstermektedir.

1.2. Kansere Neden Olan Etmenler

Yaş, cinsiyet, alkol-sigara tüketimi, meslek, yaşanılan bölge, genetik faktörler, UV ışınlar, fiziksel ve kimyasal ajanlar, beslenme alışkanlıkları gibi pek çok faktör kanser gelişimi ile yakından ilgilidir [5].

1 Erciyes Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Cumuhriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, akariper@gmail.com

1.3. Kanserde Tedavi Yöntemleri

Kanser tedavisi erken tanı çok önemlidir. Erken tanı konmuş kanserde alanında yetkin hekimler, eczacılar ve diğer sağlık personelinin ortaklaşa çalışmasıyla hastalığın tamamen tedavisi veya kişinin yaşam kalitesinde ciddi oranda bir artışın görülmesi mümkündür [5].

Günümüzde kanser tedavisi ve kanserden korunmak için kullanılan başlıca yöntemler; cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve hormon tedavisi yöntemleridir [5].

1.4. Cerrahi Tedavi

Kanser tedavisinde kullanılan ilk yöntemlerden biridir. Hastaların birçoğunda ilk tedavi yöntemi olarak kullanılmasıyla günümüzde önemini korumaktadır [5].

Cerrahi tedaviye kanser oluşumunu önlemek, kanserin yayılmasını önlemek, hastanın yaşam kalitesini arttırmak ve yaşam süresini uzatmak için başvurulabilir [5].

1.5. Radyoterapi

Radyoterapide kanser tedavisi için çeşitli ışınlar kullanılarak kanserli hücreleri öldürmek/büyümesini ve çoğalmasını durdurarak hastada iyileşmeyi sağlamak amaçlanmaktadır. Bazı kanser türleri radyoterapiye karşı dirençliyken bazı kanser türlerinde ise başarılı sonuçlar alınabilmektedir [5].

1.6. Kemoterapi

Kemoterapi yönteminde antineoplastik ilaçlar ile kanserli hücreleri öldürmek/büyümesini ve çoğalmasını durdurarak hastada iyileşmeyi sağlamak amaçlanmaktadır. Kemoterapi tek başına uygulanabileceği gibi diğer tedavi yöntemleriyle birlikte de uygulanabilir [5].

1.7. İmmünoterapi

İmmünoterapi yönteminde bağışıklık sistemini güçlendirerek kansere yakalanma ihtimalinin en aza indirilmesi hedeflenir. Bu amaçla çeşitli aşılar, bitkisel ve kimyasal ürünler kullanılmaktadır [5].

1.8. Hormon Tedavisi

Hormon tedavisiyle hormona bağımlı olarak gelişen kanser türlerinde çeşitli hormonlar veya hormon antagonistleri kullanılarak tedavi amaçlanmaktadır [5].

2. GENEL BİLGİ

Kanser tedavisi için senede milyonlarca binlerce bileşik sentezlenmektedir. Sentezlenen bileşiklerin büyük bir çoğunluğu ise klinikte kullanıma çeşitli aşamalarda gerçekleşen sıkıntılardan dolayı girememiştir. Bir bölümü ise klinikte kullanıma girdikten sonra yan etkilerinden dolayı kullanımdan kaldırılmış veya kullanımı kısıtlanmıştır [6].

Kanser ilaçlarında, çeşitli hastalıklarda kullanılan ilaçlara oranla daha fazla görülen bu durum bilim insanlarının sürekli yeni arayışlar içinde olmasını zorunlu kılmaktadır. Yeni ilaçların keşfini zorunlu kılan diğer bir sebep ise Dünya genelinde kanser vakalarının giderek artması ve kanserin can kaybıyla sonuçlanan hastalıklar arasında ilk sıralarda yerini almasıdır [7]. Bir yandan da klinikte kullanımda olan ilaçlar kimyasal ve fiziksel özellikleri üzerine çalışmalar yapılarak tedavi değerini ve hastanın tedaviye uyuncunu arttıracak yan etkileri azaltacak yeni bileşikler ve var olan bileşiklerin farklı farmasötik formlarını geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir [8]

Günümüzde alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, Vinka alkaloidleri, bitkisel kaynaklı ilaçlar, sitotoksik antibiyotikler, platin bileşikleri, antineoplastik etkiye sahip doğal ürünler, hormonlar ve hormon antagonistleri ile monoklonal antikorlar gibi farklı gruplardan pek çok bileşik çeşitli kanser türlerinde tedavi amaçlı kullanılmaktadır [9-11].

2.1. Alkilleyici İlaçlar

Dünya tarihinde kimyasal silahların kullanımı ilk defa Birinci Dünya Savaşı'nda olmuştur. Savaşta kullanılan bu maddelerin insan vücuduna etkileri gözlemlenmiştir. Aynı tarihlerde bir yandan da kanser tedavisinde etkili olabileceği düşünülen maddelerin test edilmesi için hayvan modelleri geliştirilmiş in vitro çalışmalardan in vivo çalışmalara geçilmeye başlanmıştır. Bu gelişmelerin ardından İkinci Dünya Savaşı başlamış ve savaş esnasında İtalya'da sülfür hardala maruz kalan denizcilerin kemik iliği ve lenf nodlarında atrofi gözlemlenmiştir. Bu ve buna benzer diğer gözlemler sonucunda hardal bileşenlerinin kemik iliği ve lenf dokularındaki kanserlerin tedavisinde kullanılabileceği fikri doğmuştur [12].Yapılan çalışmalar sonucunda mekloretamin klinik kullanıma girmiş ve antikanser etki

sağladığı görülen ilk sitotoksik ajan olmuştur. Bu olay modern antineoplastik ilaçlar ile tedaviye geçişte bir nevi başlangıç olmuştur. Bu başarılı sonuç sayesinde araştırmacılar diğer moleküllerin incelenmesini hızlandırmış ve çalışma sayılarını arttırmıştır [13]. Sentezlenen moleküllerin başarılı sonuçlar vermesi ve kullanıma girmesiyle zaman içerinde sentezlenen molekül sayısı artmış ve günümüzde alkilleyici ilaçlar kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında en sık kullanılan ilaçlar olarak yerini almıştır [14].

Alkilleyici ajanlar ön ilaçlar olup vücuda alındıktan sonra aktif metabolitlerine dönüşürler. Bu ilaçlar döneme özgü olmayan ilaçlar olup hücre döngüsünün her döneminde etkilidirler. En etkili oldukları dönem ise G1 ve S evreleridir. Yapılarındaki alkil grubu DNA ile kovalent bağ oluşturarak reaksiyona girer ve DNA'ya hasar vererek apoptozisi indüklerler [15].

Antineoplastik etki reaktif metabolitin DNA'ya kovalent bağlanmasıyla ortaya çıkar. Alkilleyici ilaçların çoğu bifonksiyonel niteliktedir ve DNA'ya iki noktadan bağlanırlar. Bu iki nokta çift sarmal zincirlerinden her biri üzerinde ise iplikler arası (interstrand) çapraz bağlanma, aynı iplik üzerinde ise iplik içi (intrastrand) bağlanma gerçekleşir. Aktif metabolitin bağlanma noktalarından biri DNA diğeri histon üzerinde ise DNA-protein bağlanması olarak adlandırılır [16].

Alkilleyici İlaçların Etki Mekanizmaları: Alkillenme olayı DNA'nın replikasyon ve transkripsiyon işlemlerini bozar. Vücuda alındıktan sonra açığa çıkan reaktif metabolitler DNA üzerinde çoğunlukla guaninin 7 konumundaki azota bağlanırlar. Bu noktanın alkillenmesi sonucu DNA'da aşağıdaki üç değişiklikten biri gerçekleşerek DNA hasar görür:

1-) Guanin, sitozin yerine timin ile baz çifti oluşturur. Bu oluşan baz çifti genetik kodun yanlış okunmasına, replikasyon ve transkripsiyon sırasında guaninin, adenin gibi işlem görmesine veya okunmasına sebep olur. Yeni DNA zinciri ve mRNA moleküllerinde bozukluklar oluşur.

2-) Guaninin imidazol halkası açılır ve guanin parçalanarak ortadan kalkar. DNA zinciri kırılmış olur.

3-) Vücutta oluşan aktif metabolit iki ayrı zincirdeki guanin molekülleriyle çapraz bağlanma yapar. Bunun sonucunda DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu imkânsız hale gelir. Alkilleyici ilaçların oluşturduğu en önemli etki budur [16].

Alkilleyici İlaçlara Karşı Direnç Gelişimi: Nitrozoüreler ve triazen bileşenleri hariç bir alkilleyici ilaca direnç kazanan tümör diğer alkilleyici ilaçlara da direnç kazanmış olur. Kanser hücrelerinde alkilleyici ajanlara karşı direnç gelişmesindeki temel etken ilaca karşı permeabilitenin değiş-

mesi veya hücrenin DNA dışındaki kısımlarında ilacı bağlayan grupların artmasıdır. Alkilleyici ilaçlara karşı direnç yavaş gelişir [17-18].

Alkilleyici ilaçların genel farmakolojik özellikleri:

1-) Kemik iliği ve lenfoid dokuda toksik etki oluştururlar.

2-) Bulantı, kusma, saç dökülmesi ve iştahsızlık gibi kanser tedavisinde istenmeyen etkilere neden olurlar.

3-)Barsak ve ağız mukozasında iltihaplanma ve ülser oluştururlar.

4-)Teratojenik, mutajenik ve karsinojenik etkileri vardır [16].

Alkilleyici İlaçların Farmakokinetik Özellikleri: Alkilleyici ilaçların çoğu, sulu ortamda reaktif metabolitlerine yavaş dönüştükleri için oral yolla verilebilirler. Oral yolla verilen ilaçlar karaciğerde oksidazlar tarafından aktif metabolitlerine dönüştürülür. Aktif metabolitler de kanser hücrelerinde reaktif metabolitlere dönüşür [16].

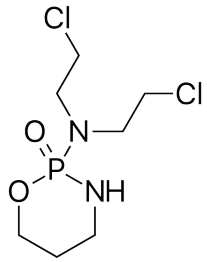
Mekloretamin gibi bazı alkilleyici ilaçlar ise su ile temas ettiklerinde çok kısa sürede reaktif metabolitlerine dönüşür bu yüzden bu ilaçlar oral yolla veya doku içine uygulanamazlar. İntravenöz yoldan seyreltilere yavaş infüzyonla uygulanırlar [16].

Alkilleyici ilaçlar 5 alt gruba ayrılırlar. Bu ilaçlar aşağıda sınıflandırılmıştır.

2.2. Azotlu Hardallar

2.2.0.1. Siklofosfamit

En sık kullanılan alkilleyici ilaçlardan biridir. Akut lenfositik lösemi, meme kanseri, over kanseri, akciğer kanseri, kronik lenfositik lösemi gibi kanser tedavilerinde kullanımıyla birlikte immünosupresif etkinliğinden dolayı otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılır [19].



Şekil 1. *Siklofosfamit Kimyasal Yapısı*

2.2.0.2. Etki Mekanizması

Bir ön ilaç olan siklofosfamit karaciğerde aktif metabolitleri olan aldofosfamit ve 4-hidroksisiklofosfamite dönüşür. Bu metabolitler de akrolein ve fosforamid hardalına dönüşür [20].

Fosforamid hardalı guaninin 7 konumundaki azota bağlanarak DNA ipliğinin kendi içinde ve birbiri arasında DNA çapraz bağları oluşturur. Bu işlem geri dönüşümsüzdür ve hücrede apoptozisi indükler. Böylece antineoplastik etki görülür [20].

2.2.0.3. Yan etkileri

Mide bulantısı, kusma, ishal, mesane toksisitesi, mesane kanseri, kemik iliği supresyonu, gonadal supresyon, pulmoner fibrozis, fırsatçı enfeksiyonlar, alopesi, ciltte hiperpigmentasyon gibi yan etkilere neden olur [19].

Hemorajik sistit ise siklofosfamite özgü bir yan etkidir. Aktif metabolitlerinden akrolein buna neden olur [19].

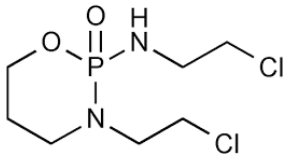
Hemorajik sistit oluşumu önlenmezse mesane kanserine neden olabilir. Önlenmesi için siklofosfamit kullanılan süreçte mesna da kullanılır. Mesna idrarda bulunan akrolein ile birleşerek akroleini etkisiz hale getirir [19].

2.2.0.4. İfosfamit

Siklofosfomitin sentetik bir analoğudur. Etki mekanizması siklofosfamitle benzer olmasına rağmen kullanım alanları farklılık gösterir. Başlıca kullanım alanları yumuşak doku sarkomları, osteojenik sarkomlar, akciğer sarkomu ve testis kanseridir [21].

Etki mekanizması ve yan etkileri bakımından siklofosfamitle benzerlik gösterir. Vücuda alınan ifosfamit karaciğerde aldoifosfamit ve 4-hidroksiifosfamite dönüştükten sonra dokularda akrolein ve ifosforamit hardalına dönüşür [22].

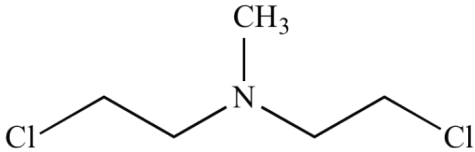
İfosforamit hardalı DNA'yı alkilleyerek etki gösterirken akroleinden kaynaklı görülebilecek hemorajik sistiti önlemek için mesna kullanılır [22].



Şekil 2. *İfosfamit Kimyasal Yapısı*

2.2.0.5. Mekloretamin

En eski alkilleyici ilaçtır. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomada kullanılır. Güçlü bir vezikandır. Mekloretamine ait istenmeyen etkilerin diğer ilaçlara nazaran fazla olması ve daha başarılı tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle kullanımı azalmıştır [23].



Şekil 3. *Mekloretamin Kimyasal Yapısı*

2.2.0.6. Etki Mekanizması

Mekloretamin bifonksiyonel alkilleyici bir ajandır. Etkisini organik bileşiklerde bulunan hidrojen iyonlarının yerine alkil gruplarını sokarak gösterir. Aminoasitlerde bulunan amino, hidroksil, fosfat, karboksil ve imidazol gruplarıyla etkileşime girer. Bunun sonucunda, iplikler arası çapraz bağlanma ve DNA-protein bağlanması oluşturarak DNA iplikçiğinin kırılmasını sağlar. DNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunu bozar [24].

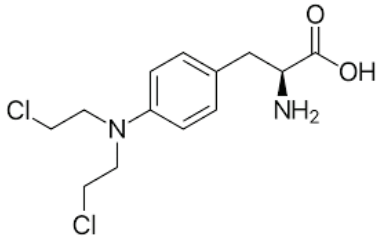
2.2.0.7. Yan etkileri

Alkileyici ilaçlarda görülen ortak yan etkilere sahiptir. En önemli yan etkisi ise güçlü bir vezikan olmasıdır [23].

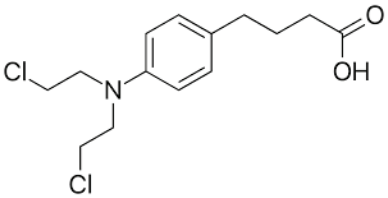
2.2.0.8. Melfalan ve klorambusil

Her iki ilaç da mekloretaminin aromatik türevidir. Vezikan olmamaları ve toksik etkilerinin mekloretamine oranla daha az olmaları sebebiyle oral olarak kullanılırlar [25].

Etki mekanizmaları ve kullanım alanları mekloretaminle benzerdir.



Şekil 4. *Melfalan Kimyasal Yapısı*

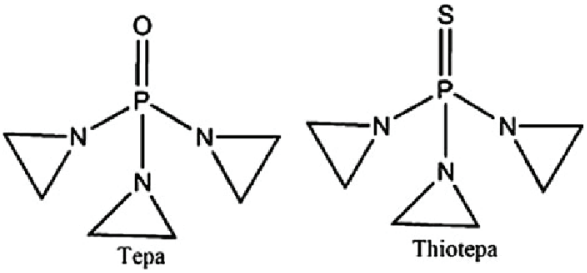


Şekil 5. *Klorambusil Kimyasal Yapısı*

2.2.0.9. Etilen İminler

2.2.0.10. Tiyotepa

Tiyotepa over ve mesane kanseri tedavisinde kullanılan alkilleyici bir ajan olup kasa invazif olmayan mesane kanserinde intrakaviter olarak kullanılan ilk ilaçtır. Molekül ağırlığı düşük olduğu için sistemik dolaşıma geçip yan etki gösterme ihtimali yüksektir. Bu nedenle kullanımı kısıtlanmıştır [26].



Şekil 6. *Tepa ve Tiyotepa Kimyasal Yapıları*

2.2.0.11. Etki Mekanizması

Tiyotepa polifonksiyonel bir alkilleyici ajandır. Vücuda alındıktan sonra oluşan ana metaboliti N,N’,N’’- trietilen fosforamid (TEPA)dir. Henüz tanımlanamayan minör metabolitleri de vardır. DNA’yı alkilleyerek iplikler arası çapraz bağlanmaya neden olur. Bunun sonucunda protein sentezi inhibisyonu ve hücre ölümü gerçekleşir [26].

DNA'nın alkillenmesini esas olarak hücre içinde çıkan aziridin grubunun gerçekleştirdiği düşünülmektedir ancak kesin olarak aydınlatılamamıştır. Oluşan diğer minör metabolitlerinde etkisi olabildiği görülmüştür [26].

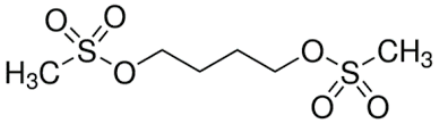
2.2.0.12. Yan Etkileri

Lökopeni ve trombositopeniye neden olabilir.

2.3. Alkil Sülfonatlar

2.3.0.1. Busulfan

Busulfan esas olarak miyeloid hücreleri etkileyen alkilleyici bir ilaçtır. Kemik iliği transplantasyonuna hazırlık olarak kullanılır [27].



Şekil 7. *Busulfan Kimyasal Yapısı*

2.3.0.2. Etki Mekanizması

Busulfan bifonksiyonel alkilleyici bir ilaçtır. Vücuda alındıktan sonra metan sülfat grubu ortaya çıkar. Bu grup da reaktif karbonyum iyonlarının meydana gelmesini sağlar. Reaktif metabolitler iplikler arası çapraz bağ oluşturmasına rağmen önemli ölçüde DNA-protein bağlanması yapar. Böylece replikasyon ve transkripsiyonu bozar [28].

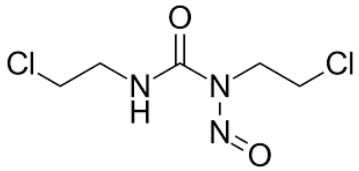
2.3.0.3. Yan Etkileri

Uzun süre kullanımına bağlı olarak inatçı kuru öksürük ve pnömonitis gelişebilir [27].

2.4. Nitrozoüreler

2.4.0.1. Karmustin

Karmustin diğer alkilleyici ajanlar gibi döneme özgü olmayan antineoplastik bir ilaçtır. Sadece intravenöz yoldan uygulanır. Malign melanoma, multipl miyeloma ve beyin kanserinin tedavisinde kullanılır [29].



Şekil 8. *Karmustin Kimyasal Yapısı*

2.4.0.1.1. Etki Mekanizması

Karmustin yapısında bulunan 2-kloroetil grubuyla nükleik asitleri ve hücre proteinlerini alkilleyerek iplikler arası çapraz bağlanma ve DNA-protein bağlanmalarına neden olur. Replikasyon ve transkripsiyonu inhibe ederek nükleik asit fonksiyonunu bozar [30].

2.4.0.1.2. Yan Etkileri

Hepatoksisiteye neden olabilir [30].

2.4.0.2. Lomustin

Oral yoldan kullanılması yönüyle karmustinden ayrılır. Etki mekanizması ve kullanım alanları yönünden karmustine benzerlik gösterir [31].

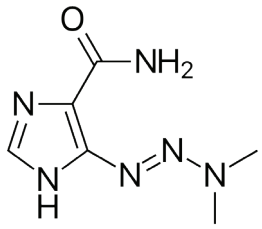
2.4.0.3. Semustin

Lomustinin metil türevidir. Oral yoldan kullanılır. Lomustine oranla daha toksiktir [31].

2.4.1. Triazen ve Hidrazin Türevleri

2.4.1.1. Dakarbazin ve Prokarbazin

Dakarbazin triazen türevi prokarbazin ise metilhidrazin türevi alkilleyici ajandır. Malign melanoma, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılırlar [31].



Şekil 9. *Dakarbazin Kimyasal Yapısı*

2.4.1.1.1. Etki Mekanizması

Birden fazla mekanizmayla sitotoksik etki gösterdikleri görülmesine rağmen etki mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Vücutta aktif metabolitlerine çevrildikten sonra serbest metil radikali salan bileşiklere dönüşerek DNA'yı alkilledikleri bilinmektedir. Antimetabolit ilaçlar gibi DNA ve RNA sentezini engelledikleri de tespit edilmiştir [31].

2.4.1.1.2. Yan Etkileri

Prokarbazin monoamin oksidaz (MAO) enzibini inhibe ettiği için ilaçlarla etkileşimlere neden olabilir bu yüzden dikkatli kullanılması gerekir [31]

2.5. Antimetabolitler

1940'lı yıllarda yapılan çalışmalarda kanser hastalarını tedavi fikri ile folik asit kullanılmıştır ancak beklenenin aksine hastalarda iyileşme görülmediği gibi durumları daha da kötüye gitmiştir. Bu tecrübenin ardından folik asitin tam tersi etki yapması beklenen folik asit antagonistleri sentezleme fikri ortaya çıkmıştır. Yürütülen çalışmalar sonucunda sentezlenen folik asit antagonistleri farelerde tümörlere karşı etkili sonuçlar almıştır [32].

Sentezlenen folik asit antagonistlerinden aminopterin 1947'de klinikte akut lösemi tedavisi için kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. 1950'lere geldiğimizde metotreksat(ametopterin) daha güvenli terapötik indekse sahip olduğu için aminonopterinin yerini almıştır. Bu gelişmeler sonucunda antimetabolit bileşiklerin temelleri atılmıştır [33].

• Antimetabolitlerin Etki Mekanizmaları

Antimetabolitler DNA, RNA, proteinler ve diğer temel hücre komponentlerinin sentez zincirinde değişik basamaklarda substrat veya koenzim olarak rol oynayan çeşitli doğal metabolitlerin anologlarıdır. Bu nedenle bu substratları kullanan enzimler üzerinde kendilerine özgü bağlanma noktalarına karşı onlarla yarışlar ve onların bağlanmalarını inhibe ederler. Bazıları ise yarışmaya girmeksizin sadece düzenleyici doğal metabolit ile enzimi düzenleyici noktasına karşı yarışırlar. Bazıları ise yarışma söz konusu olmaksızın aktif noktalara kovalent bağla bağlanır, enzimin irreversibl inhibisyonuna yol açarlar [34]. .

• Antimetabolitlere Karşı Direnç Gelişimi

Antimetabolitlere karşı direnç gelişimi daha çok şu iki şekilde olmaktadır:

1-) Folik asit antimetabolitlerine karşı enzimlerin afinitesinin azalması

2-) Pürin ve pirimidin antimetabolitlerinin aktif metabolitlerine dönüşümünü sağlayan enzim sayısının zamanla azalması direnç gelişimine neden olur [35].

• Antimetabolitlerin Genel Farmakolojik Özellikleri

Antimetabolitler döneme-özgü ilaçlardırlar.

Çoğalma fraksiyonu yüksek tipteki tümörlere etkilidirler.

En önemli toksik etkileri kemik iliği ve barsak mukozası epiteli üzerinedir.

Fetüse gebeliğin bütün dönemlerinde zararlı etki yapabilirler [36].

• Antimetabolitlerin Farmakokinetik Özellikleri

Antimetabolitler birbirinden farklı farmakokinetik özelliklere sahiptir. Uygulanacak doza, tedavi edilmesi planlanan hastalığa ve ilacın özelliklerine göre oral, intravenöz, intratekal ve lokal olmak üzere çeşitli yollardan uygulanabilirler [36].

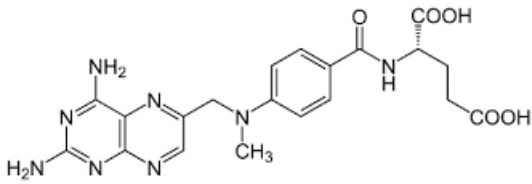
Antimetabolitlerin bazıları ön ilaç olup karaciğerde aktif metabolitlerine dönüştükten sonra etki ederken doğrudan etki eden bileşikler de vardır [36].

Antimetabolit antineoplastik ilaçlar 3 alt grupta incelenir.

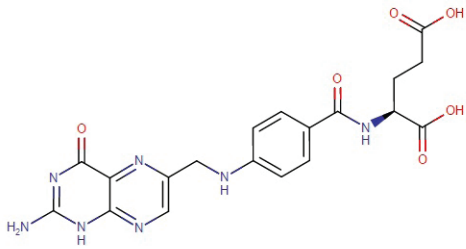
2.5.1. Folik Asit Antimetabolitleri

2.5.1.1. Metotreksat

Metotreksat osteosarkom, non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin hastalığı, kütanöz T hücre lenfoma, baş ve boyun kanseri, akciğer kanseri ve meme kanseri dahil çeşitli malign hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Düşük dozlarda da kanserle ilişkili olmayan diğer birçok hastalığın tedavisinde de kullanılır [37].



Şekil 10. *Metotreksat Kimyasal Yapısı*



Şekil 11. *Folik Asit Kimyasal Yapısı*

2.5.1.1.1. Etki Mekanizması

Metotreksat, dihidrofolik asitin tetrahidrofolik asit'e dönüşümünden sorumlu olan dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimini reversibl olarak inhibe eder. Bunun sonucunda tetrahidrofolik asit yapımında azalma gerçekleşir [38].

Tetrahidrofolat, DNA ve RNA sentezi için gerekli olan timidilatın üretiminde görev alır. Metotreksat tetrahidrofolatın oluşmasını azaltarak timidilat üretimini de azaltımış olur dolayısıyla DNA ve RNA sentezini inhibe eder [38].

Tetrahidrofolata dönüşmeyen dihidrofolik asit dihidrofolatpoliglutamatlar şeklinde; metotreksat da poliglutamat türevlerine dönüşerek hücrede birikir. Poliglutamat türevleri de timidilat sentetaz ve transformilaz enzimlerini inhibe ederek DNA ve RNA sentezini bozar [38].

2.5.1.1.2. Folik Asit Metabolizması

Şekil 12 *Folik Asit Metabolizması*

2.5.1.1.3. Yan Etkileri

Bulantı, kusma, iştahsızlık, halsizlik ve diyare gibi yan etkiler genellikle doza bağımlı olarak görülür. Yüksek dozda kullanılması gerektiği durumlarda toksik etkiyi azaltmak için folinik asitle birlikte kullanılabilir [39].

2.5.1.1.4. Metotreksatın Farmakokinetik Özellikleri

Metotreksat, düşük dozlarda kullanılacağı zaman oral yolla kullanılır. Yüksek dozlarda verildiğinde absorbsiyonu düzensiz olduğu için aralıklı olarak intravenöz yolla verilebilir. İntratekal yolla uygulaması da mevcuttur [40].

2.5.1.1.5. Direnç Oluşması

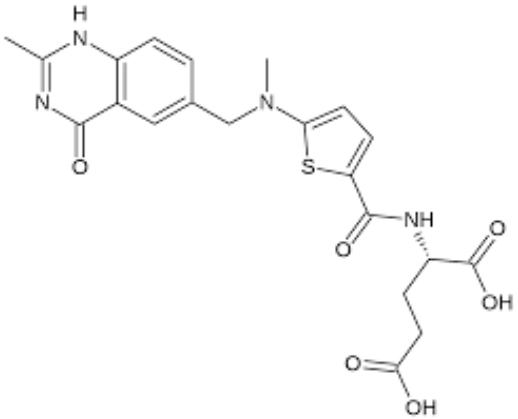
Tümör hücrelerinde oluşan mutasyonlardan dolayı DHFR enziminin metotreksata karşı afinitesinin azalmasıyla direnç gelişebilir.

Metotreksat hücrelere aktif taşıma ile taşınır, taşıma mekanizmasının bozulması da direnç gelişimine sebep olur.

Timidilat sentetaz ve transformilaz enzimlerini inhibe eden metotreksat poliglutamatlarının oluşumunun azalması da direnç gelişimine sebep olur [41].

2.5.1.2. Raltitreksed

Raltitreksed, kolorektal kolon kanseri, over kanseri, meme kanseri ve malign plevral mezotelyomada kullanılan antineoplastik ilaçtır [42].



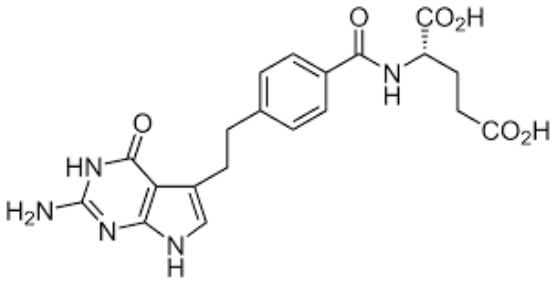
Şekil 13. Raltitreksed Kimyasal Yapısı

2.5.1.2.1. Etki Mekanizması

Raltitreksed, timidilat sentetaz (TS) enzimine karşı güçlü bir inhibitör etki gösterir. 5-florourasil veya metotreksat gibi diğer antimetabolitlerle karşılaştırıldığında, doğrudan etkili ve spesifik bir TS inhibitörüdür. Timidilat sentaz, deoksiüridin monofosfatın (dUMP), deoksitimidin monofosfata (dTMP) dönüşümünü katalizlemektedir. Bu enzimin inhibisyonu, deoksitimidin trifosfat tükenmesi ve daha sonra kromozom kırılmaları ve hücre ölümü ile sonuçlanır [42].

2.5.1.3. Pemetrekset

Pemetrekset, malign plevral mezotelyoma ve non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nde kullanılan çoklu hedefli folik asit antimetabolitidir [43].



Şekil 14. Pemetrekset Kimyasal Yapısı

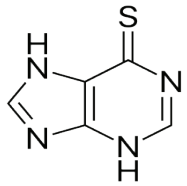
2.5.1.3.1. Etki Mekanizması

Folat metabolizmasındaki birçok enzimi hedef alır. Timidilat sentaz (TS), dihidrofolat redüktaz (DHFR) ve glisinamid ribonükleotid formil transferazı (GARFT) inhibe ederek DNA ve RNA sentezini bozar [43].

2.5.2. Purin Antimetabolitleri

2.5.2.1. 6-Merkaptopurin

6-Merkaptopurin, oral yoldan kullanılan antineoplastik bir ön ilaçtır. Döneme özgü ilaç olup etkisini S fazında gösterir. En önemli kullanımı akut lenfoblastik lösemi tedavisidir [44].



Şekil 15. *6- Merkaptopurin Kimyasal Yapısı*

2.5.2.1.1. Etki Mekanizması

Vücuda alındıktan sonra hücre içinde hipoksantin-guanin-fosforibozil transferaz (HGPRT) aracılığıyla 6-MP nükleotid şekli olan 6-tioniozin-5'fosfata (T-İMP) dönüşür. Hücrede biriken T-İMP, inozinatın (inozin monofosfat, İMP) adenin ve guanine dönüşümüne engel olur. Membran glikoproteinlerinin sentezinin bozulmasıyla membran geçirgenliği artar, membranın yapısı bozulur. Guanozin difosfat türevleri hücre dışına kaçar. Sonuç olarak DNA ve RNA sentezi bozulur [45].

2.5.2.1.2. Yan Etkileri

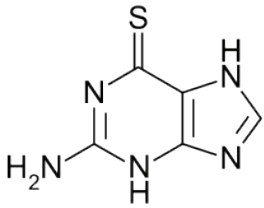
En önemli yan etkisi miyelosupresyondur. Gastrointestinal sistemde çeşitli rahatsızlıklar meydana getirebilir. [44]

2.5.2.1.3. Direnç Gelişmesi

En önemli direnç gelişme mekanizması, ilacı aktif metabolitlerine dönüştüren hipoksantin-guanin-fosforibozil transferaz (HGPRT) enziminin üretimi zamanla azalması veya tamamen durmasıdır. Enzimlerin mutasyonla yapılarının bozulması ve metabolitlere afinitesinin azalması gibi farklı mekanizmalar da görülebilir [46].

2.5.2.2. 6-Tiyoguanin

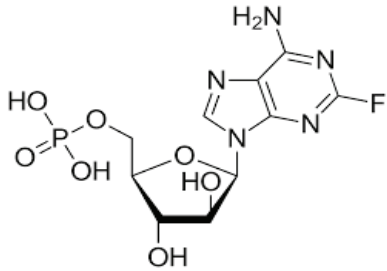
6-Tiyoguanin yapısal olarak 6-MP'ye benzer. 6-MP'den tek farkı 2 konumunda amino grubu içermesidir. Etki mekanizması, kullanımı, yan etkileri, direnç oluşum mekanizmaları bakımından 6-MP ile benzerlik gösterir [47].



Şekil 16. 6-Tiyoguanin Kimyasal Yapısı

2.5.2.3. Fludarabin

Fludarabin antimetabolit grubundan olup DNA sentezi üzerine etkili purin analoğu antineoplastik bir ilaçtır. Başlıca kullanım alanı alkilleyici ilaçlara cevap vermeyen kronik lenfosötik lösemi tedavisi olmakla birlikte bir çok değişik kombinasyon tedavisinde kullanılır [48].



Şekil 17. Fludarabin Kimyasal Yapısı

2.5.2.3.1. Etki Mekanizması

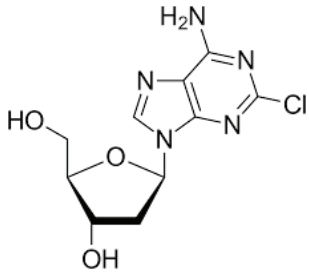
Fludarabinin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte DNA sentezini inhibe ederek ya da DNA'nın onarılmasını inhibe ederek etki gösterdiği yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir [48].

2.5.2.3.2. Yan Etkileri

Fludarabinin en önemli yan etkisi hücresel immün sistemi baskılamasıdır. Kişinin immün sisteminin zayıflamasından dolayı fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkabilir ve sık sık ateş nöbetleri gerçekleşebilir [49].

2.5.2.4. Kladribin

Kladribin başlıca tüylü hücreli lösemi tedavisinde kullanılan pürin analoğu sentetik bir adenozin türevidir. Güçlü bir immunsupresif ajan olması nedeniyle otoimmün hastalıklarda da tedavi için kullanılması üzerine çalışmalar yapılmaktadır [50].



Şekil 18. *Kladribin Kimyasal Yapısı*

2.5.2.4.1. Etki Mekanizması

Kladribin hücre içine alındıktan sonra aktif metaboliti olan klorodeoksiadenozin trifosfata dönüşür. Minör metabolit olarak monofosfat ve difosfat türevleri de oluşabilir [51].

Klorodeoksiadenozin trifosfat adenozin yıkımından sorumlu olan adenozin deaminaz (ADA) enzimine karşı dirençlidir. Ancak kladribini yıkan deoksinukleotidaz gibi farklı enzimler de olduğu için bir miktar kladribin aktif metabolitine dönüşmeden yıkılabilir [51].

Lenfositlerde yuksek miktarda ADA bulunur ve deoksinuklotidaz miktarı oldukça azdır. Bu nedenle kladribin seçici olarak lenfositlerde birikir. Hucre icinde fosforilizasyona uğrayarak DNA yapısına katılır. DNA'nın metabolizmasını bozar, koruma ve onarma mekanizmalarını inhibe eder [51].

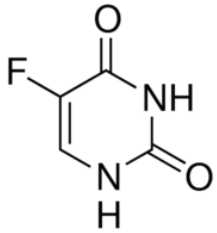
2.5.2.4.2. Yan Etkiler

Miyelotoksik ve lenfotoksik etkileri uzun sürer. İmmünsupresan etkinin uzun sürmesi nedeniyle enfeksiyonlar ve ikincil neoplaziler gelişebilir [50].

2.5.3. Pirimidin Antimetabolitleri

2.5.3.1. 5-Florourasil

5-Florourasil, florlanmış bir pirimidin analoğudur. Kanser hücrelerinin urasili normal vücut hücrelerine göre daha fazla kullandığının tespit edilmesi üzerine sentezlenmiştir. Kolorektal kanser ve meme kanseri tedavisinde hem tek başına hem de kombine edilerek kullanılır. Epitelyal tümörlerin tedavisinde de kullanımı mevcuttur. Solüsyon veya merhemlerin bileşiminde yer alır. Over, mesane, prostat, baş, boyun, mide, karaciğer kanseri gibi pek çok kanser hücrelerinde de başarılı sonuçlar verebilir [52].



Şekil 19. *5-Florourasil Kimyasal Yapısı*

2.5.3.1.1. Etki Mekanizması

5-FU vücuda alındıktan sonra 5-floro2-deoksiüridine dönüşür ardından florodeoksiuridilata (5-florodeoksiridin monofosfat) [5-FdUMP] dönüşe-

rek aktif hale gelir ve metil tetra hidrofolatla birlikte timidilat sentaz enzimini inhibe eder. Böylece timin sentezi durdurularak DNA sentezi inhibe olur.

5-FU'dan oluşan diğer metabolit 5-floroüridin monofosfat (5-FUMP) sırasıyla 5-FUDP ve 5-FUTP'ye dönüşerek RNA yapısına katılır. Protein sentezini inhibe eder [52]

2.5.3.1.2. Farmakokinetik Özellikleri

Oral yolla kullanıldığında kişiden kişiye biyoyarlanımı öngörülemez şekilde değişmektedir bu yüzden intavenöz yolla kullanımı daha uygundur. Epitelyal hücrelerin tedavisinde lokal olarak uygulanan müstahzarları da mevcuttur [52].

2.5.3.1.3. Direnç Gelişmesi

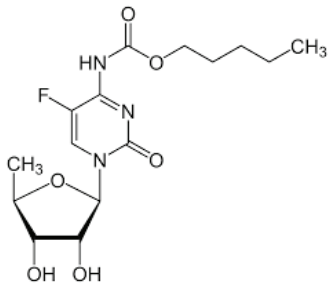
İlacın aktif metabolitlerine dönüşümünü sağlayan enzimlerin azalması, RNA'ya bağlanmayı sağlayan enzimin azalması ve timidilat sentaz enziminin mutasyona uğrayarak 5-FU'ya afinitesinin kaybolması direnç gelişmesine etkili olur [52].

2.5.3.1.4. Yan Etkileri

Gastrointestinal sistem 5-FU'dan en çok etkilenen sistemdir burada çeşitli rahatsızlıklara sebep olur. Kemik iliği baskılanması yapabilir. Dermatolojik sorunlara yol açabilir. Nörotoksik ve oküler toksisitelere de neden olabilir [52].

2.5.3.2. Kapesitabin

Kanser tedavisinde kullanılan bir ön ilaçtır. 5-FU'ya dönüşerek etkisini gösterir. 5-FU'nun oral yolla kullanımındaki sorunları önlemek ve sağlıklı hücrelerin 5-FU'dan etkilenmesini en aza indirmek amacıyla geliştirilmiştir. 5-FU'ya göre daha az toksiktir [53].



Şekil 20. *Kapesitabin Kimyasal Yapısı*

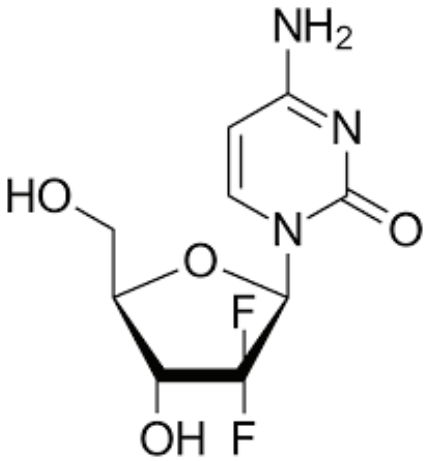
2.5.3.2.1. Etki Mekanizması

Kapesitabin vücuda alındıktan sonra karboksilesteraz ile 5'-deoksi florositidine (5-DFCR) ardından sitidin deaminaz ile 5'-deoksi floroüridine (5-DFUR) dönüstürülür. Timidin fosforilaz da 5-DFUR'u 5-fluorourasil'e dönüştürür [54].

5–FU'ya dönüşümü sağlıklı dokularda da gerçekleşse de dönüşümü sağlayan enzimler tümörlü hücrelerde daha fazla olduğu için bu hücrelerde dönüşüm sağlıklı hücrelerde dönüşüme oranla çok daha fazladır. Bu sayede sağlıklı hücrelerin 5-FU'dan etkilenmesi en aza indirilmiş olur [54].

2.5.3.3. Gemsitabin

Gemsitabin ön ilaç olup vücuda alındıktan sonra aktif metabolitlerine dönüşerek etki gösterir. Pankreas, akciğer, böbrek, baş, boyun, mesane, meme ve over kanseri birçok kanserde kullanılabilir. Solid tümörlerin birçoğuna karşı etkilidir [55].



Şekil 21. *Gemsitabin Kimyasal Yapısı*

2.5.3.3.1. Etki Mekanizması

Gemsitabin hücre içinde deoksisitidin kinaz tarafından gemsitabin monofosfata (dFdCMP) dönüşür. Ardından sırasıyla gemsitabin difosfat (dFdCDP) ve gemsitabin trifosfata (dFdCTP) dönüştürülür.

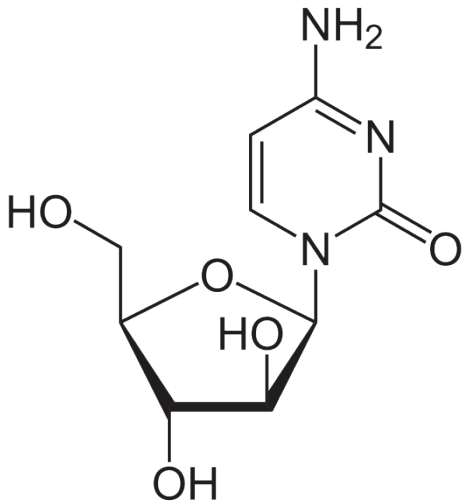
Gemsitabin difosfat ribonükleotit redüktaz enzimini inhibe ederek;

Gemsitabin difosfat ve Gemsitabin trifosfat birlikte 5-florodeoksiridin monofosfata (FdUMP) dönüşüp timin sentezini inhibe ederek;

Gemsitabin trifosfat DNA'ya katılarak DNA sentezini inhibe eder ve apoptozisi başlatır [56].

2.5.3.4. Sitarabin

Sitarabin S fazına özgü antineoplastik bir ajandır. Vücuda alındıktan sonra aktif metabolitlerine dönüşür Akut myeloid lösemi, kronik myeloid lösemi ile birlikte bazı lenfomaların tedavisinde kullanılır [57].



Şekil 22.*Sitarabin Kimyasal Yapısı*

2.5.3.4.1. Etki Mekanizması

Sitarabin hücrede sitozin arabinozid trifosfata (ara-CTP) dönüşür. Ara-CTP DNA polmeraz enzimleriyle yarışarak enzimleri inhibe eder. Ara-CTP DNA'ya dahil olduğunda ağır olduğu için zincirde kırılmalar meydana gelir. DNA uzaması ve onarımı inhibe olur [58].

Sitarabinin ayrıca ribonükleotit redüktaz enzimini inhibe ettiği de belirlenmiştir [58].

2.5.3.4.2. Yan Etkileri

Yüksek dozlarda mukozit ve konjonktivite yol açar. Miyelotoksisite ve hepatoksisiteye sebep olabilir [57].

2.6. Vinka Alkaloidleri ve Bitkisel Kaynaklı Diğer İlaçlar

2.6.1. Vinka Alkaloidleri

Vinca Rosea bitkisinden elde edilen ilaçlardır. Vinkristin, vinblastin, vindesin ve vinorelbin bu grupta yer alır. Döneme özgü ilaçlardır etkilerini M fazında gösterirler. Vinka alkaloidlerine mitoz zehirleri de denir. Meme kanseri, testis kanseri, lenfoma, baş ve boyun kanseri, multipl miyelom ve akciğer kanseri gibi birçok kanser tedavisinde kullanımları vardır [59].

2.6.1.1. Vinka Alkaloidlerinin Etki Mekanizmaları

Etkilerini mitoz bölünmenin metafaz evresinde gösterirler. M fazı esnasında, mitotik iğ ipliklerinin oluşmasını sağlayan mikrotübüllerin yapıtaşı olan tübülinlere bağlanırlar. Tübülin moleküllerini çöktürerek mikrotübüllerin oluşumunu engellerler. Mikrotübül oluşumunun durması iğ ipliklerinin oluşumunu durdurur ve hücre bölünmesinin durmasıyla hücre ölümü gerçekleşir [60].

2.6.1.2. Vinka Alkaloidlerine Karşı Direnç Gelişimi

Vinka alkaloidlerine karşı direnç iki yolla gelişebilir:

1-) P-glikoproteini kodlayan MDR-1 geninin (Multi Drug Resistance-1 gene) aşırı ekpresyonuyla membran işlevlerinde değişiklikler meydana gelir ve çoklu ilaç direnci gerçekleşebilir.

2-) Tübülinlerin alt birimlerindeki değişikliklerden dolayı ilaçların bağlanması veya mikrotübül oluşumunun engellenmesi azalabilir [61].

2.6.1.3. Vinka Alkaloidlerinin Genel Farmakolojik Özellikleri

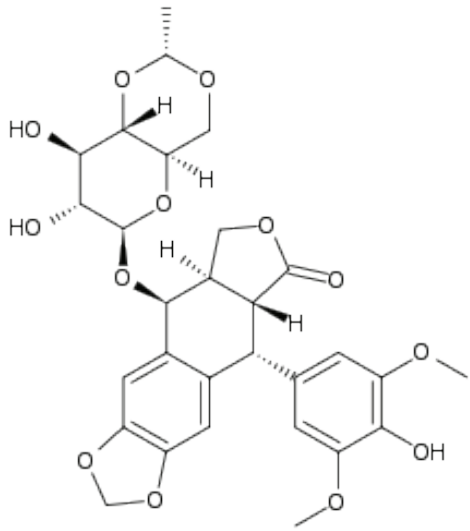
- Döneme özgü ilaçlardır.
- Nöronların mikrotübül oluşturmasını da bozdukları için nörotoksik etki de gösterirler.
- Yüksek dozda miyelosupresyona sebep olurlar .
- Vezikan ve teratojeniktirler [59].

2.6.2. Podofilotoksin Türevleri

Podophyllum bitkilerinden elde edilen podofilotoksinin yarı sentetik türevleri olan etopozid ve tenipozid antineoplastik etki gösterirler. Döneme özgü ilaçlardır.

2.6.2.1. Etopozid

Geniş spektrumlu antineoplastik bir ilaçtır. Akciğer kanseri, mide kanseri, akut lenfositik lösemi, testis kanseri, over kanseri gibi bir çok kanserde kullanımı vardır [62].



Şekil 23. *Etopozid Kimyasal Yapısı*

2.6.2.1.1. Etki Mekanizması

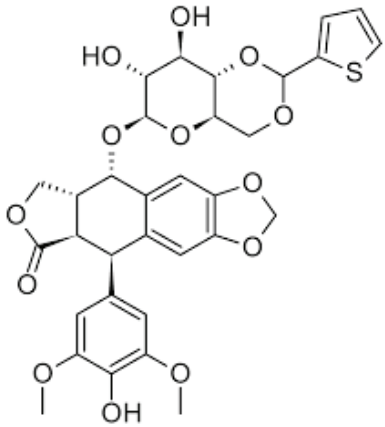
Etopozid etkinliğini hücre döngüsünün G2 fazında gösterir. DNA ve topoizomeraz II'nin oluşturduğu komplekse bağlanarak hücre döngüsünün devam etmesini durdurur. Topoizomeraz II'nin görevi DNA zincirinin kırılıp anlamlı şekilde tekrar birleşmesini sağlamaktır ayrıca DNA'daki hataları belirleme ve onarmada da görev alırlar [62].

2.6.2.1.2. Yan Etkileri

En önemli yan etkisi miyelosupresyona neden olmasıdır. Bulantı, kusma saç dökülmesi gibi antineoplastik ilaçlarda sık görülen yan etkiler de görülebilir [62].

2.6.2.2. Tenipozid

Tenipozid; kimyasal yapısı, etki mekanizması, kullanım alanları, yan etkileri bakımından etopozide benzerlik gösterir.



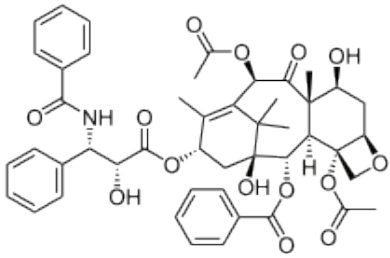
Şekil 24. *Tenipozid Kimyasal Yapısı*

2.6.3. Taksanlar

Taxus brevifolia bitkisinden elde edilen paklitaksel ve dosetaksel bu gruba ait antineoplastik ilaçlardır.

2.6.3.1. Paklitaksel

Tedavide ilk kullanılan taksan grubu ilaç paklitakseldir. Bir çok solid tümörde etkili geniş spektrumlu antineoplastik ilaçtır. Meme kanseri, over kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve kaposi sarkomu tedavisi başlıca kullanım yeridir [63].



Şekil 25. *Paklitaksel Kimyasal Yapısı*

2.6.3.1.1. Etki Mekanizması

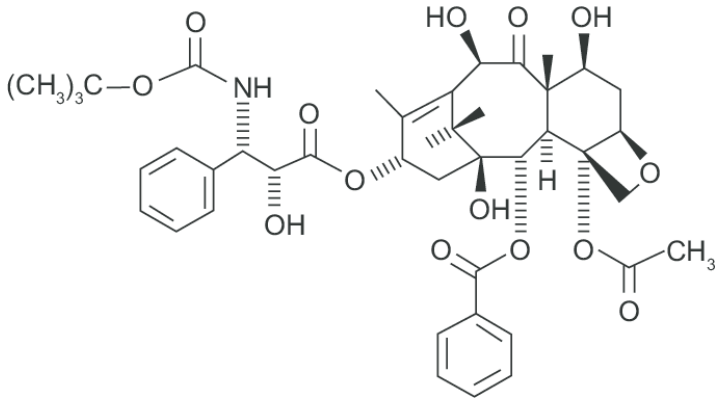
Paklitaksel tübilin sentezini arttırarak mikrotübül oluşumunu arttırır. Aşırı sayıda oluşan mikrotübüller hücre içi dengenin bozulmasına sebep olur. Oluşan bu mikrotübüller işlevsizdir çok sayıda anormal dallanmalar yaparlar. Bu dallanmalar hücre döngüsünün G2 ve M fazında bozukluklara sebep olurlar. Böylece hücre döngüsü sekteye uğrar ve apoptozis başlar [64].

2.6.3.1.2. Yan Etkileri

En önemli yan etkisi miyelotoksisitedir. Bu durumdan dolayı dozun düşürülmesi veya kısıtlı olarak verilmesi gerekebilir. Kalpte ritim bozukluğu kaslarda ağrı, bulantı ve kusma da görülebilecek yan etkiler arasındadır [63].

2.6.3.2. Dosetaksel

Kimyasal yapısı, etki mekanizması, yan etkileri, farmakokinetik özellikleri bakımından paklitaksele benzer.



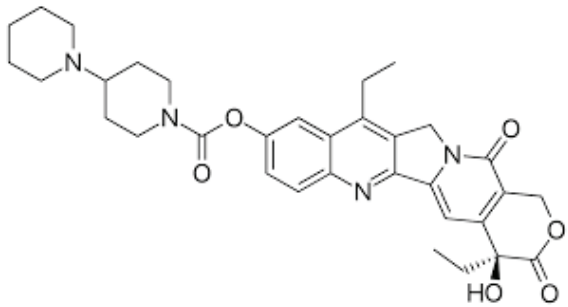
Şekil 26. *Dosetaksel Kimyasal Yapısı*

2.6.4. Kamptotesin Türevleri

İrinotekan ve topotekan bu grupta yer alan antineoplastik ajanlardır. Camptotheca acuminata bitkisinden elde edilen kamptotesinin yarı sentetik türevleridir.

2.6.4.1. İrinotekan

İrinotekan ilerlemiş kolorektal kanser tedavisinde tek başına veya diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılır. Etkinliğini büyük ölçüde S fazında gösterir o yüzden döneme özgü ilaç olarak sayılabilir. Bunun sebebi topoizomeraz I enziminin en etkin olduğu dönemin S fazı olmasıdır [66].



Şekil 27. *İrinotekan Kimyasal Yapısı*

2.6.4.1.1. Etki Mekanizması

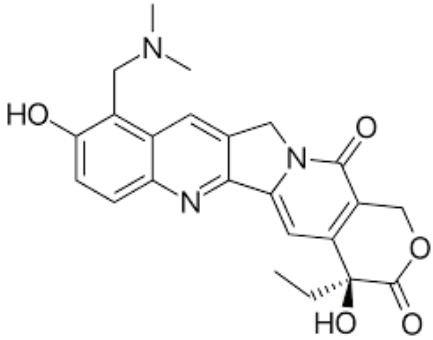
İrinotekan karaciğerde 7-etil-10-hidroksikamptotesin (SN-38) metabolitine dönüştürülür. SN-38, irinotekana göre yaklaşık 1000 kat daha güçlü bir topoizomeraz inhibitörüdür. İrinotekan ve SN-38 topoizomeraz I-DNA kompleksine bağlanarak tek DNA zincirinin yeniden bağ oluşturmasına engeller. Topoizomeraz I-DNA-İrinotekan veya SN-38'den oluşan yeni kompleks replikasyon enzimlerinin çalışmasını durmasına ve DNA çift zincirinde kırılmalar oluşmasına sebep olur. Böylece DNA replikasyonu inhibe edilerek antineoplastik etki görülür [66].

2.6.4.1.2. Yan Etkiler

Doz kısıtlamasına neden olabilecek başlıca yan etkileri miyelosupresyon ve gecikmiş ishaldir. Bulantı, kusma, anoreksi, alopesi de görülebilir.

2.6.4.2. Topotekan

Over kanserinde ve ilk tedaviye yanıt alınamayan küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde kullanılır. Etki mekanizması, yan etkileri, farmakokinetik özellikleri bakımından topotekana benzerlik gösterir [67].



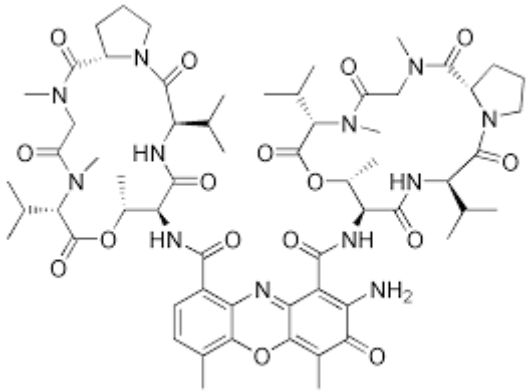
Şekil 28. *Topotekan Kimyasal Yapısı*

2.7. Sitotoksik Antibiyotikler

Sitotoksik antibiyotikler, çeşitli mikroorganizmaların kültürlerinden elde edilen antibiyotik nitelikli antineoplastik ajanlardır. Antrasiklin türevi olan ilaçlar ve diğer sitotoksik antibiyotikler bu grupta yer almaktadırlar. Döneme özgü değillerdir ancak hücre döngüsünün belli dönemlerinde etkinliklerinin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

2.7.1. Daktinomisin

Streptomyces parvullus'tan elde edilen döneme özgü olmayan antineoplastik etki gösteren bir antibiyotiktir. Testis kanseri, Ewing sarkomu, rabdomiyosarkom ve Wilms tümörü tedavisinde kullanılır [68].



Şekil 29. *Daktinomisin Kimyasal Yapısı*

2.7.1.1. Etki Mekanizması

DNA'da komşu guanin-sitozin baz çiftleri arasına enine yerleşip interkalasyon yaparak DNA ile kompleks oluşturur. Heliks yapısındaki DNA sarmalının açılmasına neden olur. Bunun sonucunda DNA ve mRNA sentezini durdurarak antineoplastik etki gösterir [68].

*2.7.1.2. Yan Etkiler*i

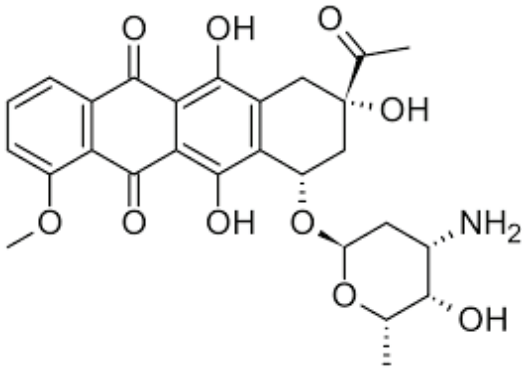
Miyelosupresyon, bulantı, kusma, cilt rahatsızlıkları, ağızda ve barsakta ülser olşumu gibi yan etkileri mevcuttur [68].

2.7.2. Daunorubisin

Daunorubisin akut lenfositik lösemi tedavisinde ilk sırada kullanılan antrasiklin türevi antineoplastik ajandır. Streptomyces peucetius'ten elde edilir. Akut ve kronik miyelojen lösemide bir diğer antrasiklin türevi olan

doksorubisin ile benzer sonuçları vermesine rağmen doksorubisine göre daha az toksik olduğu için tercih edilir.

Daunorubisin ve diğer antrasiklin türevi ilaçlar vezikandırlar. İntravenöz yoldan uygulanmalı ve enjeksiyonları sırasında dikkatli olunmalıdır. İlacın damar dışına taşması nekroza sebep olur [69].



Şekil 30. *Daunorubisin Kimyasal Yapısı*

2.7.2.1. Etki Mekanizması

Sitotoksik etkisini en fazla S fazında gösterir ancak döneme özgü olmayan ilaç olarak kabul edilmiştir. Bilinen üç farklı etki mekanizmasına sahiptir:

1-) Daktinomisin gibi interkalasyon yaparak DNA ile kompleks oluşturur.

2-) Topoizomeraz II enzimine bağlanarak DNA-Topoizomeraz II etkileşimini önler. Böylece hücre döngüsünün devam etmesini durdurur.

3-) Açığa çıkardığı serbest radikallerle hücre membranında hasara neden olur.

Bu üç mekanizma ile antineoplastik etki gösterir [69].

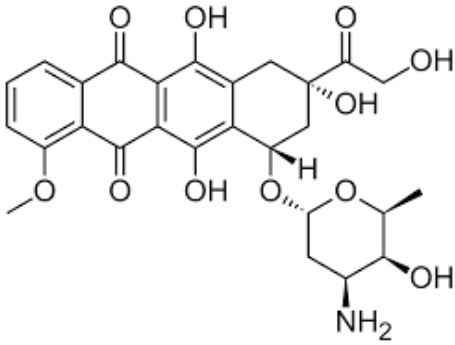
2.7.2.2. Yan Etkileri

En sık görülen yan etkisi alopesi yapmasıdır. Doz kısıtlayıcı yan etkisi ise miyelosupresyondur. Antineoplastik ajanların sebep olduğu diğer bir çok yan etki de kullanımı sırasında gözlenebilir.

2.7.3. Doksorubisin

Daunorubisinin hidroksi türevidir, aynı kaynaktan elde edilirler. Kullanım alanı daunorubisine göre daha geniştir ve daha toksiktir. Akut lenfositik lösemi, akut miyelojen lösemi, Ewing sarkomu, meme kanseri, mesane kanseri, mide kanseri, Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, over kanseri, tiroid kanseri, Wilms tümörü gibi pek çok kanser türünde kullanımı vardır [70].

Etki mekanizması, yan etkileri, farmakokinetik özellikleri bakımından daunorubisine benzerdir.

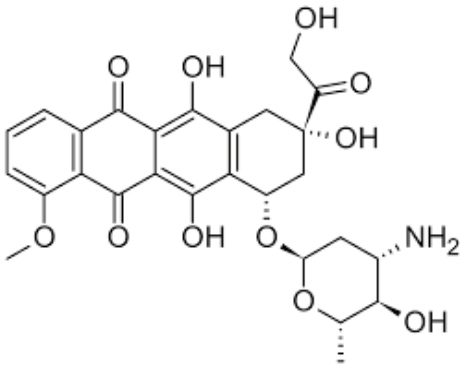


Şekil 31. *Doksorubisin Kimyasal Yapısı*

2.7.4. Epirubisin

Epirubisin, doksorubisinin 4' epimeridir. Doksorubisine göre daha az toksik olması nedeniyle onun yerine birçok kanser tedavisinde kullanılır. Yapılan araştırmalarda tedavide doksorubisin ile benzer yanıtlar alınmıştır [71].

Etki mekanizması, kimyasal yapısı ve yan etkileri bakımından doksorubisine benzerlik gösterir.

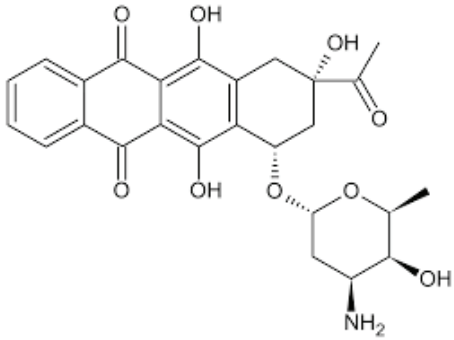


Şekil 32. Epirubisin Kimyasal Yapısı

2.7.5. İdarubisin

Daunorubusinin yarı sentetik bir türevidir. Daunorubisinden farkı 4 konumundaki metoksi grubunun eksik olmasıdır. Bundan dolayı daunorubisine göre daha lipofiliktir. Akut miyeloid lösemi ve akut lenfositik lösemi tedavisinde kullanılır [72].

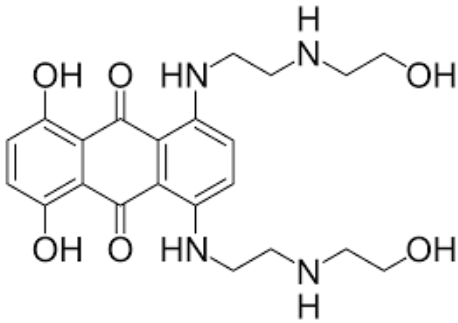
Etki mekanizması ve yan etkileri daunorubisine benzerlik gösterir.



Şekil 33. İdarubisin Kimyasal Yapısı

2.7.6. Mitoksantron

Antrasenedion türevi antineoplastik bir ilaçtır. Kimyasal yapısı ve etki mekanizması antrasiklin türevi ilaçlara benzerlik gösterir. Kardiyotoksisitesi antrasiklin grubu ilaçlara oranla daha azdır ve vezikan değildir. Meme kanseri, over kanseri, karaciğer kanseri, lösemi ve multipl skleroz (MS) tedavisi için kullanılır [73].



Şekil 34. Mitoksantron Kimyasal Yapısı

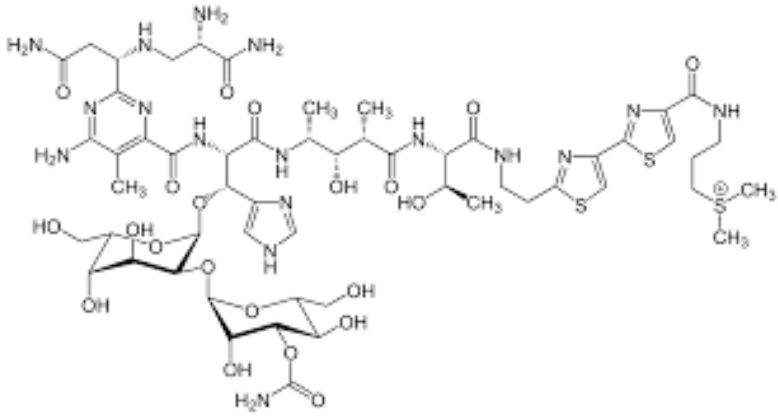
2.7.6.1. Etki Mekanizması

Döneme özgü ilaç değildir ancak etkisi en fazla G2 fazında görülür.

Antrasiklin türevi ilaçlar gibi guanin-sitozin baz çiftlerine interkalasyon yapar ve topoizomeraz II enzimine bağlanır ancak serbest radikal açığa çıkarmaz ve hücre içi iskelet proteini olan sitokeratin 8'e de bağlanırarak hücre bölünmesini yavaşlatır [73].

2.7.7. Bleomisin

Bleomisin döneme özgü antineoplastik bir ajandır. Streptomyces verticillus'dan elde edilen 13 ayrı glikopeptid karışımından oluşur. Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, testis kanseri, vulva kanseri, penis karsinomu, baş ve boyun kanserinin tedavisinde kullanılır [74].



Şekil 35. Bleomisin Kimyasal Yapısı

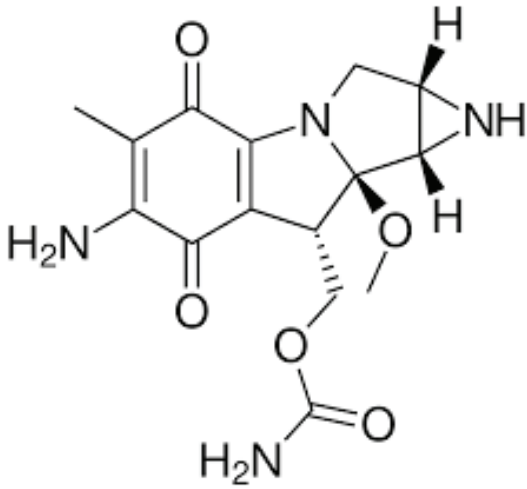
2.7.7.1. Etki Mekanizması

Bleomisin, demir ve oksijenle reaksiyona girerek serbest radikaller oluşturur. Oluşan radikaller DNA zincirinde kırılmalara neden olur. Böylece DNA sentezi bozulur [74].

Etkisini en çok G2 ve M evrelerinde gösterir [74].

2.7.8. Mitomisin

Streptomyces caespitosus'dan elde edilen döneme özgü olmayan antineoplastik etkili antibiyotiktir. Alkilleyici etki göstermesi sebebiyle alkilleyici ajanlara benzerlik gösterir. Mide kanseri, pankreas kanseri, meme kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri ile baş ve boyun kanseri tedavisinde kullanılır [75].



Şekil 36. Mitomisin Kimyasal Yapısı

2.7.8.1. Etki Mekanizması

İki farklı mekanizmayla antineoplastik etki gösterir. DNA'da oluşan hasarın büyük bölümünden alkilleyici etki sorumludur [75].

1-) Vücuda alındıktan sonra karaciğerde oluşan aktif metabolitleri DNA'ya bağlanarak alkilleyici etki gösterirler.

2-) Serbest radikaller oluştururlar.

2.8. Platin Bileşikleri

Rosenberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında yapılan çalışmalarda sıvı ortamda platin elektrodlarının oluşturduğu manyetik alanın Escherichia Coli'nin hücre bölünmesini inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Bu gelişmenin ardından devam eden çalışmalarda 1969 yılında bu bileşiğin sisplatin olduğu ve güçlü antineoplastik etkiye sahip olduğu görülmüştür. 1971 yılında başlayan klinik denemelerin ardından 1978 yılında sisplatin over ve testis kanseri tedavisi için kullanıma başlamış ve platin grubu bileşiklerin tedavi amaçlı kullanımı başlamıştır [76].

Sisplatinin kullanıma başlamasıyla platin grubu bileşikler üzerine araştırmalar artmıştır. Sisplatinin doz kısıtlayıcı toksik etkileri ve direnç

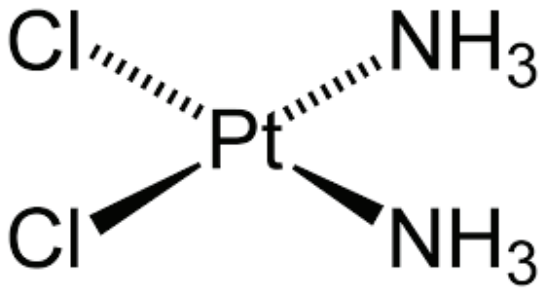
gelişmesi sebepleriyle birçok platin grubu bileşik sentezlenmiş ve üzerine çalışmalar yapılmıştır [76].

Kimyasal yapı olarak diğer antineoplastik ajanlardan oldukça farklı olan platin bileşikleri etki mekanizmaları açısından alkilleyici ajanlara benzerlik göstermektedir [77].

Günümüzde çeşitli kanser tedavileri için sisplatin, karboplatin ve oksaliplatin kullanılmakta olup diğer bir çok platin bileşiği üzerine de çalışmalar devam etmektedir.

2.8.1. Sisplatin

Sisplatin, ilk sentezlenen platin grubu bileşiktir. Döneme özgü olmayan antineoplastik ilaçtır. Testis ve over kanseri başta olmak üzere pek çok solid tümörün tedavisinde kullanılır. Sisplatinin kullanıma girmesinden önce testis kanseri ölümcül bir hastalıkken, hastaların pek çoğunda yaşam süresi iki yıldan kısayken sisplatinin kullanımıyla bu süre oldukça uzamış hatta erken teşhiste %95'lere varan oranda tamamen iyileşme sağlanmıştır [78].



Şekil 37. Sisplatin Kimyasal Yapısı

2.8.1.1. Etki Mekanizması

Hücre içine esas olarak pasif difüzyon ile geçse de aktif difüzyon mekanizmasıyla da girişleri gerçekleşir. CTR1 içeren bakır transport proteinlerinin de sisplatinin hücre içine girişte rol oynadığı görülmüştür [79].

Hücre dışında klorür konsantrasyonu yaklaşık 100 mM olduğu için sisplatin değişikliğe uğramadan hücre yüzeyine kadar gelir. Hücre içine girdikten sonra, hücre içi klorür konsantrasyonu yaklaşık 4 mM olduğu için hidroliz başlar. Sisplatinin klor atomları –OH veya H2O ile yer değiştirir. Bu değişiklik sonucunda katyonik reaktif metabolitler oluşur, sisplatin hücre içindeki diğer nükleofilik moleküller (DNA, RNA, proteinler) ile etkileşebilecek duruma gelir [79].

Reaktif metabolitler esas olarak guanin ve adenin bazlarının 7 numaralı azot atomu üzerinden zincir içi ve zincirler arası çapraz bağlar oluşturarak DNA'ya bağlanır. Bunun yanında RNA, proteinler, membran fosfolipitleri ve çeşitli moleküllere de bağlanmalar gözlemlenmiştir [79].

Reaktif metabolitler ve DNA arasında gerçekleşen bağlanma sonrası DNA'nın sarmal yapısı bozulur ve apoptozis başlar [79].

2.8.1.2. Direnç Gelişimi

Bazı kanser hücreleri sisplatine karşı doğal dirence sahiptir. Bazı kanser hücrelerinde ise tedavi sırasında direnç gelişimi görülür. Direnç gelişimi temel olarak ilacın hedefine ulaşımının engellenmesi ve ilacın oluşturduğu hasara karşı hücresel cevabın değişmesiyle gerçekleşir. Direnç gelişimine sebep olan başlıca mekanizmalar:

1-) İnfluks / Efluks: Plazma membranında bulunan proteinlerin sisplatin direncinde önemleri büyüktür. Direnç gelişiminde ilacın hücre dışına atılmasından ziyade hücre içine alımının azaldığı görülmektedir.

2-) Sisplatinin Sülfür İçeren Moleküller ile İnaktivasyonu: Sitoplazmada hidrolize uğrayarak reaktif metabolitlerine dönüşen sisplatin sülfür bileşikleri ile bağlar oluşturabilmektedir. Glutatyon (GSH) bu bileşiklerden biridir. Hücre içinde bulunan GSH sisplatin ile kompleks oluşturarak sisplatinin DNA ile bağlanmasını azaltmaktadır.

3-) DNA Onarımının Artması: Sisplatinle tedavi esnasında tümör hücreleri DNA onarım mekanizmalarını arttırarak sisplatine karşı direnç geliştirirler. Bu mekanizmalardan en önemlisi sisplatinin oluşturduğu hasarın NER tarafından tanınarak bu hasarın çıkarılması ve oluşan boşluğun DNA polimeraz tarafından doldurulmasıdır.

4-) Apoptotik Yolaklardaki Bozulma: Sisplatin ve kanser tedavisinde kullanılan birçok ilaç çeşitli mekanizmalarla apoptozisi başlatmayı amaçlar. Bu mekanizmalardaki bozukluklar apoptozisi tetikleyen proteinlerin yapı ve işlevlerindeki değişiklikler ilaca karşı direnç gelişimine sebep olur [80].

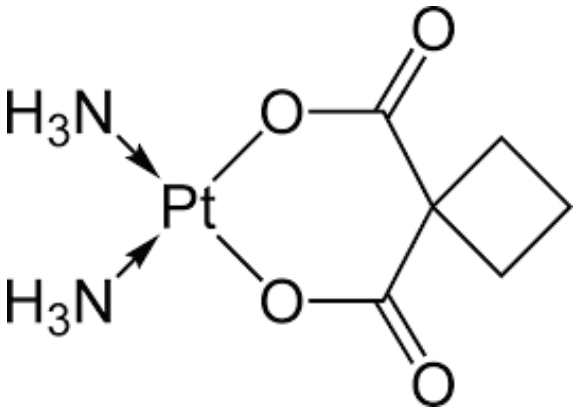
2.8.1.3. Yan Etkileri

En ciddi yan etkisi doza bağımlı olarak akut böbrek yetmezliğine sebep olmasıdır. Bulantı, kusma ve saç dökülmesi gibi bir çok yan etki görülmesi de mümkündür.

2.8.2. **Karboplatin**

İkinci kuşak platin kompleksi antineoplastik bir ilaçtır. Sisplatinin yapısında yer alan klor atomlarının 1,1-siklobütandikarboksilat ile yer değiştirilmesi ile sentezlenmiştir. Klor atomu yerine 1,1-siklobütandikarboksilatın bulunması bileşiğin hücre içine alındıktan sonra hidrolize uğramasını yavaşlatmış ve böylece toksik etki azalmıştır [81].

Kullanım alanları, etki mekanizması, farmakokinetik özellikleri, direnç gelişme mekanizması açısından sisplatinle benzerlik gösterir. Sisplatinin toksik etkisinden kaçınmak için tercih edilir [81].



Şekil 38. Karboplatin Kimyasal Yapısı

2.8.3. **Oksaliplatin**

Oksalat ligandı taşıyan üçüncü kuşak platin kompleksi antineoplastik ajandır. Yapısındaki oksalat ligandından dolayı hücre içine alındıktan sonra hidrolizi sisplatine oranla daha yavaştır ve bu yüzden toksisitesi daha azdır [82].

Sisplatinin etkili olmadığı tümör hücrelerine karşı etkilidir ve çapraz direnç görülmez. Metastatik kolon kanserine karşı etkili olan ilk platin türevi ilaçtır [82].

Etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber diğer platin türevi ilaçlarla benzerlik gösterdiği görülmüştür.

2.9. Antineoplastik Etkili Doğal Ürünler

2.9.1. Asparajinaz

Akut lenfositik lösemi tedavisinde kullanılan antineoplastik bir ilaçtır. Etkin bir tedavi sağlamak amacıyla genelde diğer ilaçlarla (vinkristin ve prednizon) kombine olarak kullanılır. Son derece toksik bir ilaçtır. Escherichia coli ve Erwinia carotovora'dan elde edilir. Escherichia coli'den elde edilen asparajinazda alerjik reaksiyonların görülme ihtimali Erwinia carotovora'dan elde edilene oranla çok daha fazladır. Döneme özgü ilaç olup etkisini G1 döneminde gösterir [83].

2.9.1.1. Etki Mekanizması

Asparajinaz, asparajin aminoasitini hidroliz ederek aspartik asit ve amonyaka çevirir. Asparajin, asparajin sentetaz tarafından aspartik asit ve glutaminden sentezlenen esansiyel olmayan bir aminoasittir. Normal hücrelerde, asparajin sentetaz bulunur ancak akut lenfositik lösemide tümörlü hücrelerde asparajin sentetaz bulunmaz. Tümör hücreleri çevrelerinden difüzyon yoluyla asparajin alarak asparajin ihtiyacını gidermeye çalışırlar çünkü asparajin tümör hücrelerinde protein ve enzim sentezi için gereklidir [83].

Asparajinaz tümör hücrelerine alınmış olan asparajini yıkarak hücrenin protein ve enzim sentezini dolayısıyla DNA ve RNA sentezini önler. Normal hücreler büyük ölçüde asparajinazdan etkilenmezler etkisi daha çok tümör hücreleri üzerinedir [83].

2.9.1.2. Direnç Gelişimi

Zaman içerisinde tümör hücreleri asparajin sentetaz enzimi üretebilirler. Böylece kendi asparajinlerini sentezleyebilirler. Bu durum asparajinazın etkinliğinin azalmasına sebep olur [83].

Asparajinaz kullanımında diğer sitotoksik ilaçlara karşı çapraz rezistans gözlemlenmez [83].

2.9.1.3. Yan Etkileri

Asparajinazın kullanımını kısıtlayan veya tamamen engel olan bir çok yan etkisi mevcuttur. Özellikle E. Coli'den elde edilen asparajinazda hayati tehlikelere yol açan alerjik reaksiyonlar görülebilir. İmmün sistemin baskılanması, karaciğer fonksiyonlarında bozukluklar, pankreatit, serebral disfonksiyon gibi yan etkiler de görülebilir [83].

2.9.2. **Pegaspargaz**

E. Coliden üretilen asparajinazın modifiye edilmiş halidir. Asparajinaza kovalent bağlarla monometoksipolietilen glikol (PEG) bağlanarak PEG-Asparajinaz yapısı elde edilmiştir. Pegaspargazın aktif bölümü asparajinaz kısmı olduğu için etki mekanizması ve kullanımı asparajinazla aynıdır ancak toksisitesi daha azdır. Hastalarda benzer yan etkiler görülebilse de pegaspargazın daha iyi tolere edildiği tespit edilmiştir. Bu yüzden yan etkilerden kaçınmak amacıyla tercih edilir [84].

2.10. **Hormonlar ve Hormon Antagonistleri**

2.10.1. **Projestinler**

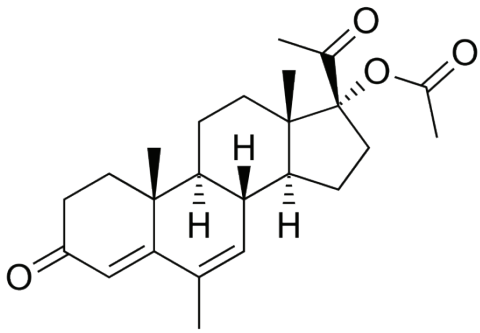
2.10.1.1. Megestrol

Megestrol, sentetik bir projestindir. İlerlemiş meme kanserinin palyatif tedavisinde ve kansere bağlı anoreksi ile kaşeksinin tedavisinde kullanılır. Endometrium kanseri ve prostat kanseri tedavisinde de başarılı sonuçlar vermiş olup kullanımı mevcuttur [85].

2.10.1.1.1. Etki Mekanizması

Megestrolün antineoplastik etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Hipofizden LH salınması üzerine yaptığı baskı sebebiyle meme ve endometrium tabakasındaki kanserli dokuları olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Estrojen metabolizmasını arttırdığı için estrojene bağımlı tümörler üzerinde baskılanma meydana getirir [86].

Kilo aldırıcı etkisi ise metabolik olaylara etkisi ve iştah arttırıcı etkisinden kaynaklanmaktadır [86].



Şekil 39. Megestrol Kimyasal Yapısı

2.10.2. **Antiestrojenler**

2.10.2.1. Tamoksifen

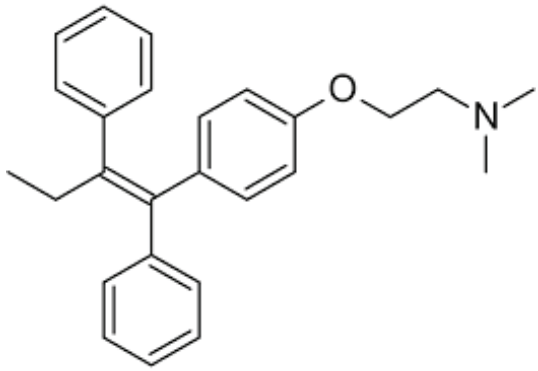
Tamoksifen, post ve premenopozal dönemde östrojen reseptörü (ER) pozitif olan meme kanserlerinde kullanılan nonsteroid yapıda antiöstrojenik bir ilaçtır. Seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM) adı verilen bir ilaç sınıfının prototipidir. Meme dokusu üzerine antiöstrojenik etki gösterirken; serum lipitleri, kemik ve endometrium üzerine belirgin östrojenik etki göstermektedir. Endometrium üzerine bu etkisinden dolayı tamoksifen kullanan hastalarda endometrium kanseri görülme sıklığı artmaktadır [87].

Dokulardaki farklı etkinliğinin dokularda bulunan koaktivatör ve represörlerle farklı şekilde etkileşmeleri ile farklı östrojen reseptör (ER) birimlerine bağlanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir [87].

Benzer dönemlerde sentezlenen birçok antiöstrojenik ilaca kıyasla daha az sistemik yan etkilere sahip olması ve tedavide çok daha başarılı sonuçlar elde edilmesi tamoksifenin bu gruptaki en önemli ilaç olmasını sağlamıştır [88].

Yapılan araştırmalarda kısa süreli tedaviden (1-2 yıl) sonra ilacın bırakıldığı hastalarda nüks oranının yüksek olduğu gözlemlenmiştir. En iyi sonuçların 5 yıl ve üzeri tedavi sürecinde görüldüğü belirtilmektedir [88].

Tamoksifenin östrojen reseptörü (ER) pozitif hastalarda ER negatif hastalara oranla ve postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara oranla daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [88].



Şekil 40. Tamoksifen Kimyasal Yapısı

2.10.2.1.1. Etki Mekanizması

Tamoksifenin kanser hücrelerine karşı etkinliği iki farklı mekanizmayla özetlenebilir [89].

1-) Meme kanseri hücrelerinin östrojen reseptörüne bağlanan tamoksifen östrojen tarafından uyarılan replikasyonu engeller ve reseptöre bağlı kaldığı sürece bu hücrelerde DNA replikasyonu gerçekleşmez. Böylece kanser hücreleri ölmeye başlar ve tümör küçülür.

2-) Östrojen tarafından regüle edilen proteazlann yapımını azaltarak invazyonu önler, lokal stimulan büyüme faktörlerinin yapımını engelleyerek mikrometastazları azaltır ve mikrometastazların damarlanma potansiyelini düşürür.

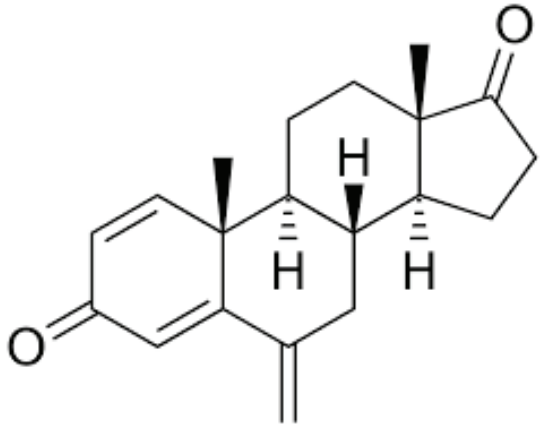
2.10.2.1.2. Yan Etkileri

Sıcak basması, bulantı, kusma, vajinal kanama, menstürasyon düzensizlikleri, saç dökülmesi ve çeşitli deri rahatsızlıkları gibi yan etkiler görülebilmektedir ancak tedavinin durdurulmasını gerektirecek düzeyde yan etki görülmesi oldukça seyrektir [87].

2.10.2.2. Eksemestan

Eksemestan steroid yapıda irreversibl bir aromataz inhibitörüdür. Postmenopozal kadınlarda tamoksifen tedavisine rağmen ilerlemekte olan meme kanserinde ikinci sıra hormonal tedavi seçeneğidir. Eksemestan; anastrozol, letrozol ve tamoksifenle çapraz direnç göstermez. Bu ilaçlar-

la tedavisi sağlanamayan kanser hücrelerinde eksemestana yanıt alınabilir [90].



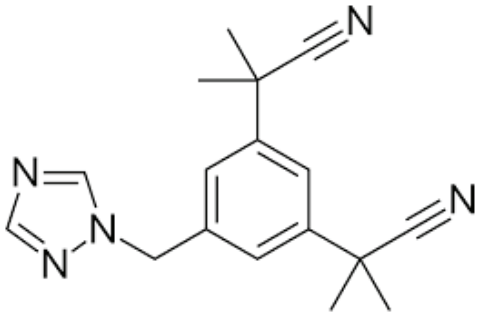
Şekil 41. Eksemestan Kimyasal Yapısı

2.10.2.2.1. Etki Mekanizması

Postmenopozal kadınlarda östrojenler esas olarak, periferik dokularda androjenlerin aromataz enzimi ile östrojenlere dönüştürülmesiyle oluşur. Eksemestan yapıca androstenodiona benzer ve aromatazın aktif bölgesine irreversibl bağlanarak onu inaktive eder. Böylece östrojen oluşumu durdurulmuş olur. Östrojen miktarının azalması hormona bağlı meme kanserinin tedavisini sağlar [90].

2.10.2.3. Anastrozol

Anastrozol, nonsteroidal yapıda bir aromataz inhibitörüdür. Çok güçlü ve spesifik bir ajandır. Tamoksifen tedavisine rağmen ilerleme gösteren postmenopozal kadınlarda meme kanseri olgularında kullanılır [90].



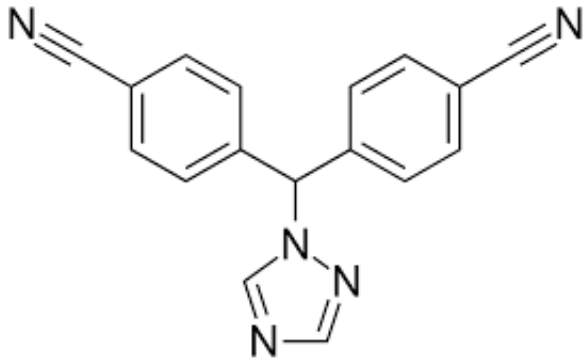
Şekil 42. Anastrozol Kimyasal Yapısı

2.10.2.3.1. Etki Mekanizması

Diğer aromataz inhibitörleri gibi androjenlerin östrojene dönüşümünü sağlayan aromatazı inhibe ederek östrojen oluşumunu ciddi oranda azaltır ve hormon bağımlı meme kanserinin tedavisini sağlar [90].

2.10.2.4. Letrozol

Nonsteroidal yapıda olan diğer bir aromataz enzim inhibitörü de letrozoldür. Letrozol de tamoksifen tedavisine rağmen ilerleyen postmenopozal kadınlardaki meme kanseri tedavisi için kullanılır [90].



Şekil 43. Letrozol Kimyasal Yapısı

2.10.2.4.1. Etki Mekanizması

Diğer aromataz enzim inhibitörleri gibi aromatazı inhibe ederek östrojen oluşumunu engelleyerek etkisini gösterir [90].

2.10.3. Gonadotropin Salıverici Hormon (GnRH) Analogları

2.10.3.1. Goserelin

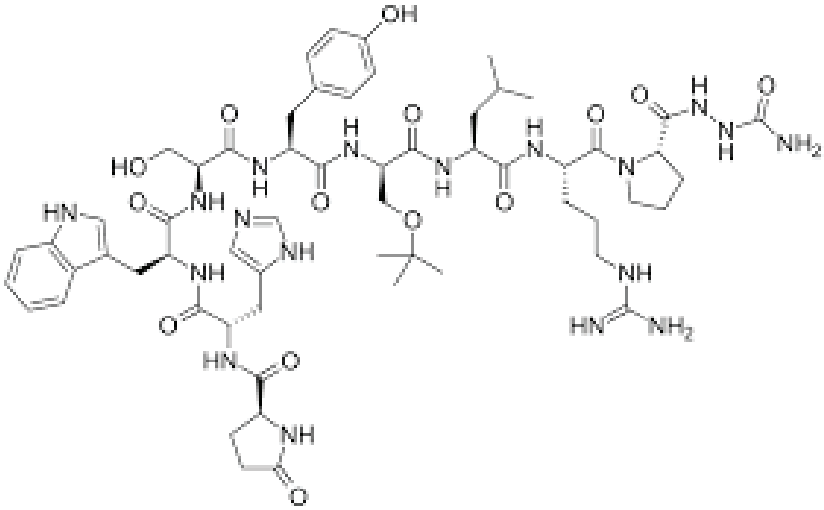
Goserelin, sentetik bir gonadotropin-salıverici hormon (GnRH) ya da eski adıyla luteinleyici hormon salıverici hormon (LHRH) analoğudur. Erkeklerde ilerlemiş prostat kanseri, kadınlarda ise meme kanseri ve endometriyumun inceltilmesi amacıyla kullanılır [91].

2.10.3.1.1. Etki Mekanizması

Hipotalamustan salgılanan GnRH hipofizdeki reseptörleri uyararak gonadotropinler olarak adlandırılan luteinleyici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH)'ın salgılanmasını sağlar. Goserelin, hedef hücreleri olan hipofizdeki gonadotrop hücrelerde başlangıçta bir kaç gün süren kısa bir stimülasyon oluşturur daha sonra desensitizasyon meydana getirir. Bunun sonucunda bu hücreler GnRH'a da gosereline de cevap veremezler ve gonadotropinlerin salgısı inhibe olur, antigonadotropik etkinlik görürülür [92].

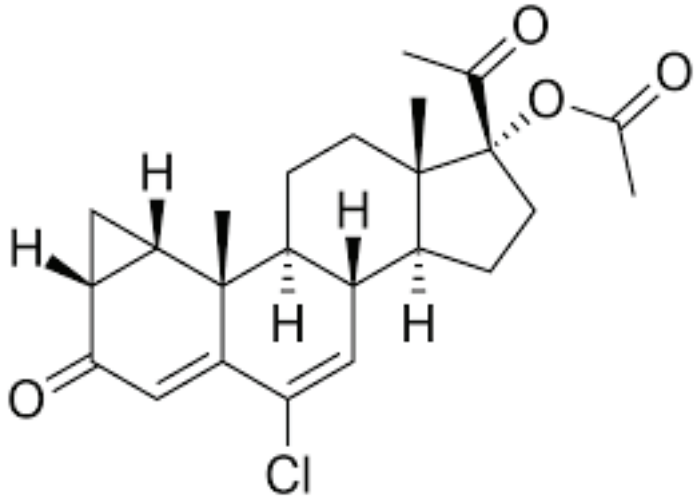
Gonadotropinlerin salgılanmasının inhibe edilmesi kadınlarda overlerden estrojen ve projesteron salgılanmasını durdurarak tıbbi overoktomi, erkeklerde ise testislerde spermatojenezi ve testosteron salgılanmasını durdurarak tıbbi kastrasyon meydana getirir [92].

Prostat kanseri olan erkeklerde testosteron yapımındaki azalma prostat bezinin küçülmesini ve hastalıkla ilgili belirtilerin azalmasını sağlar. Kadınlarda ise FSH ve LH yapımındaki azalma overlerdeki estrojen yapımını durdurarak endometrizyozis kaynaklı ağrıların iyileşmesini, endometriyotik lezyonların sayısının azalmasını ve hormona bağımlı meme kanserinin inhibe olmasıyla kanserin tedavisini sağlar [92].


OH
HO
HN
NH
NH
NH

2.10.4.1. Siproteron Asetat

Prostat kanseri tedavisinde kullanılan ilk antiandrojen etkili ilaçtır. Steroid yapıdadır. Prostat kanserinin tedavisinde halen yaygın bir kullanımı vardır ayrıca erkeklerde aşırı seksüel dürtü, kadınlarda testosteron yüksekliğine bağlı akne olgularında, hirsutizm ve alopesi tedavisinde kullanılır [93].



Şekil 45. Siproteron Asetat Kimyasal Yapısı

2.10.4.1.1. Etki Mekanizması

Siproteron etkisini iki farklı mekanizma ile gösterir:

1-)Hedef hücrelerde testosteron reseptörlerine karşı kompetitif inhibitördür.

2-)LH ve FSH salgılanmasını inhibe eder.

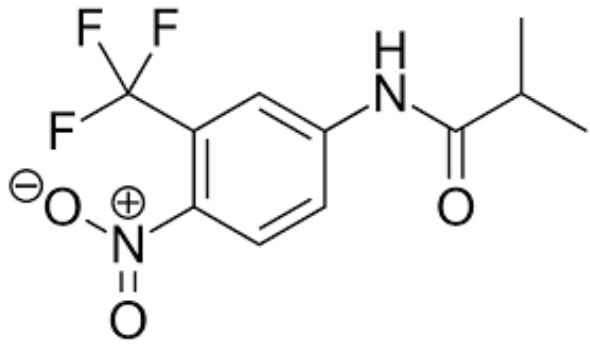
Bu iki mekanizma ile antiandrojenik etki gösterir [93].

2.10.4.1.2. Yan Etkileri

En sık karşılaşılan yan etkileri; aşırı yorgunluk, ödem, libido kaybı, depresyon, kilo alma ve baş ağrısıdır.

2.10.4.2. Flutamit

Flutamit non-steroidal yapılı antiandrojen etkili bir ilaçtır. Metastatik prostat kanseri tedavisinde kulanılır. Tedavide en iyi etkiyi genellikle bir GnRH analoğu ilaçla birlikte kullanıldığı zaman gösterir [94].



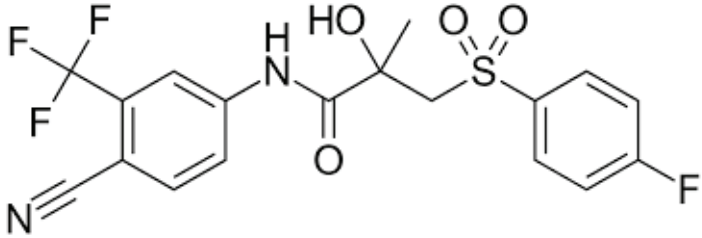
Şekil 46. Flutamit Kimyasal Yapısı

2.10.4.2.1. Etki Mekanizması

Flutamit, hedef dokularda androjen alımını inhibe eder. Dokuya alınmış olan androjenin ise hücresel çekirdeğe bağlanmasını engelleyerek antiandrojenik etki gösterir [94].

2.10.4.3. Bikalutamit

Bikalutamit, yapıca flutamide benzeyen non-steroidal bir ilaçtır. Flutamit gibi metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılır. Etki mekanizması yine flutamitle aynıdır. Flutamitten farkı yarılanma ömrünün daha uzun olması sebebiyle günde tek doz kullanımının mümkün olmasıdır. Flutamit tedavide günde üç kez kullanılırken bikalutamitin bir kez kullanılması yeterlidir [95].

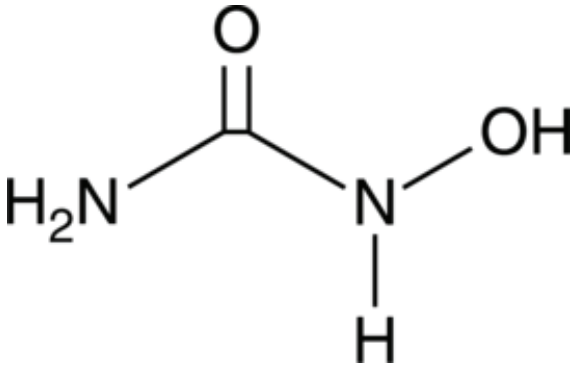


Şekil 47. Bikalutamit Kimyasal Yapısı

2.11. Diğer Antineoplastik İlaçlar

2.11.1. Hidroksiüre

Hidroksiüre yaklaşık yüz yıl önce bulunan yapıca son derece basit bir bileşiktir ancak klinikte kullanımı 1960'lı yıllarda başlamıştır ve üzerinde çalışmalar hala devam etmektedir. Serviks kanseri, kronik miyelositik lösemi, orak hücreli anemi ve psöriyaziste kullanımı mevcuttur. DNA sentezini inhibe eder fakat RNA üzerinde etkisi yoktur. Döneme özgü bir ilaçtır [96].



Şekil 48. Hidroksiüre Kimyasal Yapısı

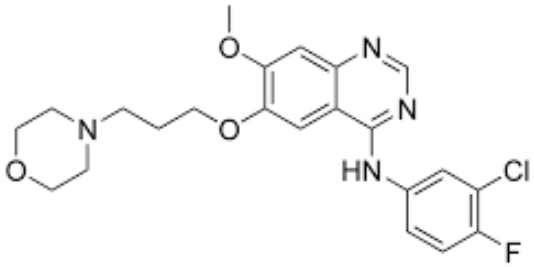
2.11.1.1. Etki Mekanizması

DNA sentezinde ribonükleotid redüktazı inhibe ederek ribonükleotitlerin deoksiribonükleotitlere dönüşümünü engeller. Bunun sonucunda DNA sentezi zayıflamış olur ve antineoplastik etki görülür. Etkisini hücre döngüsünün S fazında gösterir [97].

2.11.2. Gefitinib

Gefitinib, epidermal büyüme faktör reseptörünün (EGFR) tirozin kinaz alt grubunu inhibe eden tirozin kinaz inhibitörüdür. EGFR-TK inhibitörleri olarak adlandırılan yeni antikanser bileşik grubunun ilk üyesidir. Gefitinibin bulunması ve tedavide başarılı sonuçlar alınmasının ardından bu grupta çalışmalar devam etmiş ve yeni bileşikler sentezlenmiştir. Baş ve boyun kanseri ile küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde kullanılır.

Bazı ülkelerde ise kullanılması için gerekli onay süreçleri halen devam etmektedir [98].



Şekil 49. Gefitinib Kimyasal Yapısı

2.11.2.1. Etki Mekanizması

Yapılan araştırmalarda artmış EGFR ekspresyonu ile tümör gelişimi arasında güçlü bir bağlantı olduğu gözlemlenmiştir. EGRF birçok kanser türünde ekprese veya aşırı düzeyde eksprese edilir ya da regülasyonu bozulmuştur. Bazı vakalarda tek başına EGFR düzeylerinin değişiminin bile kanser gelişimini meydana getirmek için yeterli olduğu görülmüştür [99].

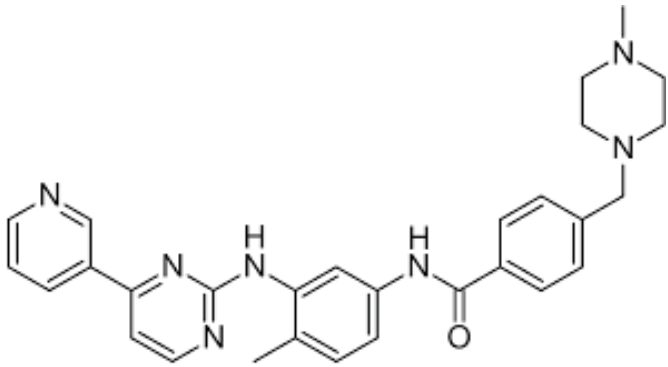
Tirozin kinazlar, ATP'den fosforu koparıp tirozin aminoasidine taşıyan enzimlerdir. Hücre büyümesinde önemli rol oynarlar. Gefitinib, epidermal büyüme faktörü reseptör-tirozin kinaz (EGFR-TK)'ı selektif olarak inhibe eder, ATP bağlanma bölgesine reversibl olarak bağlanır ve EGFR-TK otofosforilasyonunu tamamen inhibe eder. Bu inhibisyon sonucunda EGFR sinyal iletim yolaklarının blokajı, hücre siklusunun aksaması ve anjiyojenezin engellenmesi gerçekleşir ve tümör hücrelerindeki kontrolsüz büyüme ve çoğalma durdurulmuş olur. Böylece antineoplastik etki görülür [99].

2.11.2.2. Yan Etkileri

Antineoplastik ilaçların kullanımında görülen genel yan etkiler görülmekle birlikte bu ilaçların kullanımında en sık karşılaşılan yan etki çeşitli deri lezyonları ve deride döküntüler oluşmasıdır. Bu yan etkinin ilacın farmakolojik özellikleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Normal hücre büyümesi ve hücresel aktiviteler için EGFR'ye ihtiyaç duyan deri hücrelerinde gerçekleşen inhibisyon sonucu bu etkilerin görüldüğü düşünülmektedir [98].

2.11.3. İmatinib

İmatinib, sinyal transdüksiyon inhibitörleri (STI›lar) olarak adlandırılan yeni bir antikanser ilaç grubunun üyesi olup tirozin kinaz inhibitörüdür. En önemli kullanım alanı kronik miyelojen lösemi tedavisidir. Akut lenfositik lösemi, gastrointestinal stromal tümörler, kronik eozinofilik lösemi gibi çeşitli alanlarda da kullanımı mevcuttur ve farklı tümör çeşitlerinde etkinliğine dair devam eden çalışmalar vardır [100].



Şekil 50. İmatinib Kimyasal Yapısı

2.11.3.1. Etki Mekanizması

İmatinib özgül bir protein-tirozin kinaz inhibitörüdür. Tirozin kinazlar, ATP'den fosforu koparıp tirozin aminoasidine taşıyan enzimlerdir. Tirozin kinazlar yapısal benzerliklerine ve fonksiyonlarına (reseptör tirozin kinazlar ve reseptör olmayan tirozin kinazlar olarak) göre gruplandırılırlar [100].

Reseptör tirozin kinazlara epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombositten türeyen büyüme faktörü (PDGF) ve kök-hücre faktörü (SCF) gibi örnekler verilebilir. Reseptör olmayan tirozin kinazlar ise SCr, Janus kinazları (Jaks) ve Abl'dir [100].

İmatinib birçok tirozin kinazı kuvvetli şekilde inhibe etme yeteneğine sahiptir. Bu inhibisyon sonucunda hücre büyümesi ve çoğalması durdurularak antineoplastik etki görülür [101].

2.11.4. Rituksimab

Rituksimab rekombinant DNA teknolojisiyle elde edilmiş IgG yapısında kimerik fare-insan monoklonal antikorudur. Kemoterapötik bir ajan

olarak kullanılan ilk monoklonal antikordur. Kronik lenfositik lösemi, non-Hodgkin lenfoma ve romatoid artritte kullanımı mevcuttur [102].

2.11.4.1. Etki Mekanizması

Rituksimab CD20 proteinine karşı oluşturulmuştur. CD20 pre-B lenfositten B lenfosite kadarki hücrelerde bulunurken B lenfositlerden oluşan plazma hücrelerinin yüzeyinde bulunmaz. CD20'nin işlevleri tam olarak aydınlatılamamış olsa da hücre içine kalsiyum alımında görev yaptığı düşünülmektedir [103].

Rituksimab, CD20'ye spesifik olarak bağlanma özelliğine sahiptir. B lenfositlerden kaynaklı oluşan lenfomaların tedavisinde CD20'ye bağlanarak lenfositlerin gelişimini durdurur ve apoptozisi başlatır. Böylece antineoplastik etki görülür [103].

2.11.5. Trastuzumab

Trastuzumab, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör 2 Proteini'ni (HER2) hedefleyen rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş insansı monoklonal antikorudur. Meme kanseri ve mide kanserinin tedavisinde kullanılır. Her iki kanser türünde de hastaların yaklaşık %25'inde aşırı düzeyde HER2 ekspresyonu görülmektedir. Bu hastalarda trastuzumab etkin bir tedavi sağlamaktadır [104].

2.11.5.1. Etki Mekanizması

Meme kanseri ve mide kanserinin bazı olgularında aşırı şekilde HER2 ekpresyonu görülür. IgG yapısında olan trastuzumab insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 proteininin (HER2) ekstraselüler bölgesini seçici olarak hedefler ve doğal katil hücreler ile monositler vasıtasıyla antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisite gösterir. Bunun sonucunda tümör hücresinin büyümesi baskılanmış olur ve antineoplastik etki görülür [105].

2.11.6. Bevasizumab

Bevasizumab, metastatik kolorektal kanser tedavisi için rekombinant DNA teknolojisiyle geliştirilmiş insansı monoklonal antikordur. Yeni kan damarlarının oluşmasını (anjiyojenez) önleyerek etki gösteren ilk ilaçtır. Vasküler endotelyal büyüme faktörüne (VEGF) karşı etkinlik gösterir [106].

2.11.6.1. Etki Mekanizması

Bevasizumab, yeni kan damarlarının oluşumunu stimüle eden vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) adlı proteini hedef alarak inhibe eder.

İnhibe olan VEGF, kan damarlarının büyümesini stimüle edemez; böylece tümör büyümek için gereksinim duyduğu kan, oksijen ve diğer besinleri alamaz.

Sonuç olarak; tümör damarlanmaları geri döner, kalan tümör damarları normalleşir ve yeni tümör damarlanmalarının oluşumu durdurulur. Tümörün büyümesi engellenmiş olur [107].

3. SONUÇ

Kanser, Ülkemizde ve Dünya genelinde can kaybına neden olan ve kişinin yaşam kalitesini ciddi oranda düşüren hastalıklar arasında üst sıralarda yerini almaktadır. Bu yüzden kanserde tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için çalışmalar her geçen gün önemini arttırmaktadır. Cerrahi yöntem ve kemoterapi başta olmak üzere günümüzde kanser tedavisi için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemleri sayesinde hastalarda tamamen iyileşme, yaşam süresini uzatma, yaşam kalitesini arttırma gibi sonuçlar elde edilmektedir. Bu çalışmada yer alan antineoplastik ilaçlar da kişinin tedavisinde önemli görevler üstlenmektedir. Gerekli testleri başarı ile tamamlayıp klinikte kullanıma başlanan bu ilaçların bazıları zamanla yerini daha etkin tedavi sağlayan ilaçlara bırakmıştır bazıları ise halen önemini korumakta ve tedavide ilk basamaklarda kullanılmaktadır. Kullanılan ilaçlar kimyasal yapıları, etki mekanizmaları, elde edilme kaynakları gibi farklı kategorilere göre sınıflandırılmışlardır. Yan etkileri, ilaca karşı direnç kazanılması gibi durumlar ise ilaçların kullanımını kısıtlayan başlıca unsurlardır.

Sonuç olarak günümüzde kullanılan antineoplastik ilaçlarda pek çok hastada etkin tedavi sağlanmaktadır ancak zamanla ortaya çıkan yeni kanser türleri, ilaçlara karşı direnç gelişmesi ve yan etkiler gibi kısıtlayıcı faktörlerden dolayı yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve var olan bileşiklerde ise modifikasyonlar yaparak tedavi değerinin arttırılma çalışmaları önemini korumaktadır.

KAYNAKLAR

[1] Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, Allen C ve ark. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):505-27.

[2] Pavlopoulou A, Spandidos DA, Michalopoulos I. Human cancer databases. *Oncol Rep.* 2015 Jan;33(1):3-18.

[3] WHO. Cancer. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/ Erişim Tarihi: 13.10.2018

[4] Blackadar CB. Historical review of the causes of cancer. *World J Clin Oncol.* 2016;7(1):54-86.

[5] http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/kanser.pdf Erişim Tarihi: 16.10.2018.

[6] Hajdu SI. Thoughts about the cause of cancer. Cancer 2006;106(8):1643-9.

[7] Temel, M. K. "The development of cytotoxic chemotherapeutics in the twentieth century." *Turkısh Journal Of Oncology* 30.2 (2015).

[8] HASCİCEK, Canan. "Polimerik nanopartikuler ilaç taşıyıcı sistemlerde yüzey modifikasyonu." *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* 38.2 (2009): 137-154.

[9] Eren, Erdinç, Alper Ata, and Ali ARICAN. "Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar ve nefrotoksisite." (2012).

[10] Türker, F. A., & SO, K. (2002). Kanser kemoterapisinin esasları ve antineoplastik ilaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Ankara: Feryal Matbaacılık*, 380-415.

[11] Erkurt, Mehmet Ali, et al. "Kanser kemoterapisi ve böbrek." *Journal of Inonu University Medical Faculty* 16.1 (2009): 63-68.

[12] DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. Cancer Res 2008;68(21):8643-53.

[13] Galmarini D, Galmarini CM, Galmarini FC. Cancer chemotherapy: a critical analysis of its 60 years of history. Crit Rev Oncol Hematol 2012;84(2):181-99.

[14] Morrison WB. Cancer chemotherapy: an annotated history. J Vet Intern Med 2010;24(6):1249-62.

[15] Colvin M. Alkylating agents and platinum antitumor compounds. In: Kufe DW, et al. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2003.

[16] Mattes WB, Hartley JA, Kohn KW. DNA sequence selectivity of guanine-N7 alkylation by nitrogen mustards. Nucleic Acids Res 1986;14(7):2971-87.

[17] Morjani H., Madoulet C., _Immunosuppressors as multidrug resistance reversal agents', *Methods Mol Biol*. 596: 433-446, 2010.

[18] KRİSHNA R, MAYER LD. (2000) Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs. Eur J Pharm Sci 11:265-83.

[19] Handolias D, Quinn M, Foo S, Mileshkin L, Grant P, Dutu G, et al. Oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer. Asia Pac J Clin Oncol 2013.

[20] Austin, HA III, Klippel JH, Balow JE et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 1986;314:614-9.

[21] Bruggemann, S.K., Radike, K., Braasch, K., Hinrichs, J., Kisro, J., Hagenah, W., Peters, S.O.,Wagner, T., 2006. Chloroacetaldehyde: mode of antitumor action of the ifosfamide metabolite. Cancer Chemother. Pharmacol. 57, 349–356.

[22] Zaki, E., Springate, J., Taub, M., 2003. Comparative toxicity of ifosfamide metabolites and protective effect of MESNA and amifostine in cultured renal tubule cells. Toxicol. In Vitro 17, 397–402.

[23] Dural Özalp Esen, Farmakoloji, Genişletilmiş 3. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, 2002.

[24] Balali-Mood M, Hefazi M. The pharmacology, toxicology, and medical treatment of sulphur mustard poisoning. Fundam Clin Pharmacol 2005; 19 (3):297-315

[25] C. Dollery (Ed.), Melphalan, Therapeutic Drugs, vol. 2, Churchill Livingstone, London, UK, 1991, pp. 48–52.

[26] Witjes JA. Current recommendations for the management of bladder cancer. Drug therapy. Drugs. 1997 Mar;53(3):404-14.

[27] Eren E., Ata A., Arıcan A., 2012. Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar Ve Nefrotoksisite, *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26, 3, 229-235.

[28] Nath, C.E., Shaw, P.J. Busulfan in Blood and Marrow Transplantation: Dose, Route, Frequency and Role of Therapeuitc Drug Monitoring. (2007). Current Clinical Pharmacology, 2, 75 – 91.

[29] Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, et all. Cardiotoxicity of cancer therapy.J Clin Oncol, 23:7685-7696, 2005.

[30] Domb AJ, Israel ZH, Elmalak O, et al. Preparation and characterization of carmustine loaded polyanhydride wafers for treating brain tumors. Pharm Res 1999; 16(5): 762–5.

[31] Tew KD, Colvin M., Chabner BA.Alkylating agents. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*, 2nd ed. Philadelphia , PA : Lippincott-Raven; 1996: 297–332.

[32] Sneader W. Antimetabolites. In: Drug discovery: a history. West Sussex (BK): John Wiley & Sons; 2005.

[33] Mitchell HK, Snell EE, Williams RJ. The concentration of "folic acid." J Am Chem Soc 1941;63:2284.

[34] Jackman, A. L., Gibson, W., Brown, M., Kimbell, R., and Boyle, F. T. (1993) in Inhibition of Thymidylate Synthase by Pyrimidines and Folate Analogs: Therapeutic Implications for Cancer Therapy (Rustum, Y., ed) pp. 274–285, Plenum Press, New York.

[35] Rhee, M. S., Wang, Y., Nair, M. G., and Galivan, J. (1993) Cancer Res. 53, 2227–2230

[36] Parker WB. Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer. Chem Rev 2009;109(7):2880-93.

[37] Rubino FM. Separation methods for methotrexate, its structural analogues and metabolites. *J Chromatogr B Biomed Sci* Appl. 2001 Nov 25;764(1-2):217-254.

[38] Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Clendeninn NJ, Baram J, Koizumi S, Drake JC, Jolivet J. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest.* 1985 Sep;76(3):907-912.

[39] van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum.* 1998 Apr;27(5):277-292.

[40] Cragg GM, Newman DJ. Plants as a source of anticancer agents. J Ethnopharmacol 2005;100(1-2):72-9.

[41] O'Connor, B., Rotundo, R. F., Nimec, Z., McGuire, J. J., and Galivan, J. (1991) Cancer Res. 51, 3874–3881.

[42] Erlichman C. Novel chemotherapeutic agents in clinical development. Curr Opin Oncol. 1991 Dec;3(6):1037-42.

[43] Scagliotti, Giorgio, et al. "The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies." *The oncologist* 14.3 (2009): 253-263.

[44] Doerr, I. L., Wempen, I., Clarke, D. A., and Fox, J. J. Thiation of Nucleosides. Oxidation of 6-Mercaptopurines. J. Org. Chem., 26: 3401-3409,1961.

[45] Paterson, A. R. P., and Wang, M. C. Mechanism of the Growth Inhibition Potentiation Arising from Combination of 6-Mercaptopurine with 6-(Methylmercapto)purine Ribonucleoside. Cancer Res., 30:2379-2387, 1970.

[46] Tidd, D. M., and Kim, S. C. A Delayed Cytotoxic Effect of 6MP. Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 13: 52, 1972.

[47] LePage, G. A. Basic Biochemical Effects and Mechanism of Action of 6-Thioguanine. Cancer Res., 23: 1202-1206, 1963.

[48] Adkins JC, Peters DH, Markham A. Fludarabine: an update of its pharmacology and use in the treatment of haematological malignancies. *Drugs* 1997; **53**: 1005–1037.

[49] Serter D, Büke AÇ, Yüksel E, Ertem E, Tombuloğlu M. Fludarabin ile ilişkili bir Listeria monocytogenes menenjiti olgusu, *KLİMİK Derg* 1998;11(2):70-1.

[50] Robak T, Bloński JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. Blood 2000;96:2723-9.

[51] Johnston, James B. "Mechanism of action of pentostatin and cladribine in hairy cell leukemia." *Leukemia & lymphoma* 52.sup2 (2011): 43-45.

[52] Diasio, R. B., and B. E. Harris. 1989. "Clinical pharmacology of 5-fluorouracil." *Clin*

Pharmacokinet no. 16 (4):215-37.

[53] Cen P, Tetzlaff E.D, and Ajani J.A., Contribution of capecitabine for therapy of patients with gastroesophageal cancer: An update of recent phase III results. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2008; 4(1): 137–40.

[54] Koukourakis GV, Zacharias G, Tsalafoutas J, Theodoridis D, Kouloulias V. Capecitabine for locally advanced and metastatic colorectal cancer: A review.

World J Gastrointest Oncol. 2010;2(8):311-21. Epub 2010/12/17.

[55] Storniolo AM, Allerheiligen SRB, Pearce H. Preclinical, pharmacologic, and phase I studies of gemcitabine. Semin Oncol 1997;24:2–7.

[56] Possinger K. Gemcitabine in advanced breast cancer. Anti- Cancer Drugs 6(suppl 6):55-59, 1995.

[57] Baker, W. Jeffrey, George L. Royer Jr, and Raymond B. Weiss. "Cytarabine and neurologic toxicity." *Journal of Clinical Oncology* 9.4 (1991): 679-693.

[58] Momparler, Richard L. "Optimization of cytarabine (ARA-C) therapy for acute myeloid leukemia." *Experimental hematology & oncology* 2.1 (2013): 20.

[59] Johnson, Irving S., et al. "The vinca alkaloids: a new class of oncolytic agents." (1963): 1390-1427.

[60] Jordan, Mary Ann, Douglas Thrower, and Leslie Wilson. "Mechanism of inhibition of cell proliferation by Vinca alkaloids." *Cancer research* 51.8 (1991): 2212-2222.

[61] Kars Demirel, M. *Molecular mechanisms of vincristine and paclitaxel resistance in mcf-7 cell line*. Diss. Middle East Technical University, 2008.

[62] Hande, K. R. "Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor." *European journal of cancer* 34.10 (1998): 1514-1521.

[63] Terwogt, J.M.M., Nuijen, B., Huinink , T., Beijnen, J. H., 1997. Alternative Formulation of Paclitaxel. Cancer Treatment Reviews 23, 87-95.

[64] Singla, A., K., Garg, A., Aggarwal, D. 2001. Paclitaxel and Its Formulatins. International Journal of Pharmaceutics 235, 179-192.

[65] Liu, Leroy F., et al. "Mechanism of action of camptothecin." *Annals of the New York Academy of Sciences* 922.1 (2000): 1-10.

[66] Liu, Leroy F., et al. "Mechanism of action of camptothecin." *Annals of the New York Academy of Sciences* 922.1 (2000): 1-10.

[67] Creemers, G. J., B. Lund, and J. Verweij. "Topoisomerase I inhibitors: topotecan and irenotecan." *Cancer treatment reviews* 20.1 (1994): 73-96.

[68] James, David H., et al. "Childhood malignant tumors: concurrent chemotherapy with dactinomycin and vincristine sulfate." *JAMA* 197.12 (1966): 1043-1045.

[69] Trouet, Andre, Campeneere D., and De Duve C. "Chemotherapy through lysosomes with a DNA-daunorubicin complex." *Nature New Biology* 239.91 (1972): 110.

[70] Arcamone, Federico. *Doxorubicin: anticancer antibiotics*. Elsevier, 2012.

[71] Plosker, Greg L., and Diana Faulds. "Epirubicin." *Drugs* 45.5 (1993): 788-856.

[72] Hollingshead, Lisa M., and Diana Faulds. "Idarubicin." *Drugs* 42.4 (1991): 690-719.

[73] Hartung HP, Gonsette R, MIMS Study Group. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis (MS): a placebo-controlled, randomized, observer-blind European phase III muticenter study - clinical results. Multiple Sclerosis 1998;4:325

[74] Stubbe, Joanne, and John W. Kozarich. "Mechanisms of bleomycin-induced DNA degradation." *Chemical reviews* 87.5 (1987): 1107-1136.

[75] Verweij, Jaap, and Herbert M. Pinedo. "Mitomycin C: mechanism of action, usefulness and limitations." *Anticancer Drugs* 1.1 (1990): 5-13.

[76] Loehrer, Patrick J., and Lawrence H. Einhorn. "Cisplatin." *Annals of internal medicine* 100.5 (1984): 704-713.

[77] Airley R. Classical anticancer agents. In: Cancer Chemotherapy: Basic Science to the Clinic. Oxford: Wiley Blackwell (John Wiley & Sons); 2009.

[78] Sakallı H, Çalıkuşu Z, Sarıakçalı B, Polat A, Canataroğlu A. Urinary n-acetyl-beta-d-glucosaminidase levels in cancer patients treated with cisplatin. Nobel Med 2013;9(1):56-60

[79] Eastman, Alan. "The mechanism of action of cisplatin: from adducts to apoptosis." *Cisplatin. Chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug* (1999): 111-134.

[80] Çetintaş, Vildan Bozok, and Zuhal Eroğlu. «Cisplatin direncinde etkili moleküler mekanizmalar.» *Medical Journal of Suleyman Demirel University* 20.2 (2013).

[81] Sousa, Graziele Fonseca de, Samarina Rodrigues Wlodarczyk, and Gisele Monteiro. "Carboplatin: molecular mechanisms of action associated with chemoresistance." *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 50.4 (2014): 693-701.

[82] Raymond, Eric, et al. "Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity." *Seminars in oncology*. Vol. 25. No. 2 Suppl 5. 1998.

[83] Kurtzberg J. A new look at PEG-L-asparaginase and other asparaginases in hematological malignancies. Cancer Invest 1994;12.

[84] Graham ML. Pegaspargase: a review of clinical studies. Adv Drug Deliv Rev 2003; 55: 1293-1302.

[85] Tchekmedyian, N. Simon, et al. "Megestrol acetate in cancer anorexia and weight loss." *Cancer* 69.5 (1992): 1268-1274.

[86] Femia, Robert A., and Richert E. Goyette. "The Science of Megestrol Acetate Delivery." *BioDrugs* 19.3 (2005): 179-187.

[87] Jordan, V. Craig. "Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine." *Nature reviews Drug discovery* 2.3 (2003): 205.

[88] Early Breast Cancer Trialists' Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998;16:1451-67.

[89] Jordan, V. C., et al. "Studies on the mechanism of action of the nonsteroidal antioestrogen tamoxifen (ICI 46,474) in the rat." *Molecular and cellular endocrinology* 7.2 (1977): 177-192.

[90] Miller, William R. "Aromatase inhibitors: mechanism of action and role in the treatment of breast cancer." *Seminars in oncology*. Vol. 30. WB Saunders, 2003.

[91] Tomera K. Gleason D. Gittelman M. The gonadotropin-releasing hormone antagonist abarelix depot versus luteinizing hormone releasing hormone agonists leuprolide or goserelin: initial results of endocrinological and biochemical efficacies in patients with prostate cancer JUrol 2001 May 165: 1585-1589

[92] Nygard R. Norum J. Due J.et al Goserelin (Zoladex) or orchiectomy in metastatic prostate cancer? A quality of life and cost-effectiveness analysis Urol Int 2003; 70: 316-320

[93] Neumann, F. "Pharmacology and potential use of cyproterone acetate." *Hormone and metabolic research* 9.01 (1977): 1-13.

[94] Møller, Søren, Peter Iversen, and Maria-Benedicte Franzmann. "Flutamide-induced liver failure." *Journal of hepatology* 10.3 (1990): 346-349.

[95] Smith, Matthew R., et al. "Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition." *Journal of Clinical Oncology* 22.13 (2004): 2546-2553.

[96] Young, Charles W., and Sadie Hodas. "Hydroxyurea: inhibitory effect on DNA metabolism." *Science* 146.3648 (1964): 1172-1174.

[97] Yarbro, John W. "Mechanism of action of hydroxyurea." *Seminars in oncology*. Vol. 19. No. 3 Suppl 9. 1992.

[98] Paez, J. Guillermo, et al. "EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy." *Science* 304.5676 (2004): 1497-1500.

[99] Lenz, Heinz-Josef. "Anti-EGFR Mechanism of Action: Antitumor Effect and Underlying Cause of Adverse Events: Page 3 of 3." *Oncology* 20.5_ Suppl_2 (2006).

[100] Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001;344:1031-7.

[101] Mahadevan, D., et al. "A novel tyrosine kinase switch is a mechanism of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors." *Oncogene* 26.27 (2007): 3909.

[102] O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2001;19:2165-82.

[103] Piro LD, White CA, Grillo-Lopez AJ, et al. Extended rituximab therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 1999;10: 655-61.

[104] Kumar R, Yarmand-Bagheri R. The role of HER2 in angiogenesis. Semin Oncol 2001;28: 27-32.

[105] Baselga J, Albanell J, Molina MA, et al. Mechanism of action of trastuzumab and scientific update. Semin Oncol 2001;28:4-11.

[106] Mukherji, S. K. "Bevacizumab (avastin)." *American journal of neuroradiology* 31.2 (2010): 235-236.

[107] Perren, Timothy J., et al. "A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer." *New England Journal of Medicine* 365.26 (2011): 2484-2496.

PUBERTAL DÖNEM DİYABET HASTALARINDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR KONUSUNDA TÜRKİYE'DE YAPILAN ÇALIŞMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Perihan GÜRBÜZ[1]

1 İnönü Üniversitesi SHMYO, Malatya, TÜRKİYE, perihan.gurbuz@inonu.edu.tr

PUBERTAL DÖNEM DİYABET HASTALARINDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR KONUSUNDA TÜRKİYE'DE YAPILAN ÇALIŞMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Perihan GÜRBÜZ[1]

GİRİŞ

Puberte (ergenlik), çocukluk ve yetişkinlik arasındaki geçiş dönemidir (1). Pubertal dönem kızlarda 8-13, erkeklerde 9-14 yaşlar arasındadır (1). Yetişkin tip fizyolojik özellikler ve üreme yetkinliğinin kazanıldığı bu süreçte tüm organizmayı etkileyen önemli fiziksel değişiklikler yanı sıra yoğun psikolojik ve sosyal değişimler yaşanır (2). Puberte ile birlikte psiko-sosyal değişimlerin yaşandığı süreç 'adolesan dönem' olarak tanımlanır (2). Pubertal dönemdeki hızlı değişikliklerden dolayı, bireylerde organizmayı etkileyen dış faktörlere ve hastalıklara yaklaşım çocuklardan ve yetişkinlerden farklı olabilmektedir (3). Pubertal süreç bireysel ve çevresel pek çok farklı değişkenden etkilenebilmektedir (1, 4, 5). Çocukluk dönemi kronik hastalıkları ve bu hastalıklar arasında görülme sıklığı yüksek olan Diyabetes Mellitus (DM) pubertal dönemi etkileyen önemli faktörlerdendir (1).-

Farklı alt grupları bulunan 'diyabetes mellitus' (DM) hastalığı, pankreas β hücrelerinden salgılanan insülin hormonu yetersizliği (Tip 1 DM) veya dokularda insüline karşı direnç gelişmesi (Tip 2 DM) ile tanımlanan kronik bir hastalıktır (6). Son yıllara kadar çocukluk döneminde en sık görülen DM tipi Tip 1 DM iken, günümüzde obezite prevalansının çocuklarda da artış göstermesi Tip 2 DM insidansının yükselmesine neden olmuştur (7).

DM hastalığının, hipoglisemi ve ketoasidoz gibi hayati tehlikelere yol açabilen akut komplikasyonları olduğu gibi, yaşam kalitesi ve beklenen yaşam süresini azaltan kronik komplikasyonları da bulunmaktadır. DM hastalığının kronik komplikasyonları arasında nefropati, retinopati, nöropati ön plana çıkmakta, bu komplikasyonların yanı sıra hipertansiyon ve yağlı karaciğer hastalığı sıklıkla görülmektedir (7, 8). Ayrıca DM hastalarında kronik hastalıklara eşlik eden psikolojik bozuklukların görülme sıklığı da artmaktadır (9). DM hastalığının süresi kronik komplikasyonların ortaya çıkmasında önemli bir etkendir, ancak yapılan çalışmalarda pubertal sürecin DM hastalığı ve komplikasyonları açısından başlı başına bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (10). Pubertal süreç ve DM hastalığı etkileşimi farklı bilim disiplinleri tarafından ilgi çekmekte ve yoğun ola-

1 İnönü Üniversitesi SHMYO, Malatya, TÜRKİYE, perihan.gurbuz@inonu.edu.tr

rak araştırılmaktadır. Bu çalışmanın amacı pubertal dönem diyabet hastalarında görülen komplikasyonlar konusunda Türkiye'de yapılan ve/ veya yayınlanan çalışmaların değerlendirilmesidir.

1. Metod

Türkiye'de pubertal dönem diyabet hastalarında görülen komplikasyonlar konusunda yapılan çalışmaların belirlenmesi için, Nisan 2019'da; Google Akademik (Scholar) Türkçe, TR Dizin ve DergiPark arama motorları üzerinde, 'puberte', 'ergenlik' ve 'diyabetik komplikasyonlar' sözcük grupları girilerek tarama yapıldı. Çalışmaların araştırmaya dahil edilme kriterleri; ulusal veya uluslararası hakemli bir dergide yayınlanmış araştırma makalesi olması, bilimsel niteliğinin olması, online tam metnine ulaşılabilmesi ve Türkçe veya İngilizce olması olarak belirlendi.

'Puberte', 'ergenlik' ve 'diyabetik komplikasyonlar' sözcükleri; Google Akademik (Scholar) Türkçe, DergiPark ve TR Dizin arama motorlarında veri tabanlarında tarandığında, sırası ile 1490, 831 ve 14 çalışma tespit edildi. İleri değerlendirmede, çalışma başlıkları ve anahtar kelimeleri incelenerek çalışma içerikleri ve çalışma türü belirlendi, 365 çalışmada duplikasyon tespit edildi. Başlık ve anahtar kelimelerin değerlendirilmesi sonucunda araştırma amacına uyabileceği belirlenen 41 çalışma 'tam metin' olarak değerlendirildi. Tam metin değerlendirmesi neticesinde; 10 çalışmanın tez çalışması olduğu, 10 çalışmanın içeriğinin araştırma amacı ile örtüşmediği ve 5 çalışmanın tam metnine ulaşılamadığı belirlendi. Araştırmanın amacına uygun olan 16 araştırma makalesi ve olgu sunumu araştırmaya dahil edildi.

2. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen 16 çalışmanın; 3 tanesinin akut komplikasyonlar (Tablo 1), 5 tanesinin kronik komplikasyonlar ve diğer otoimmün hastalıklar (Tablo 2), 4 tanesinin psikiyatrik bulgular ve değerlendirmeler (Tablo 3), 2 tanesinin DM ile görülen sendromlar (Tablo 4), 2 tanesinin ise farklı sistem bulguları (Tablo 4) ile ilgili olduğu tespit edildi.

Pubertal dönem DM'de görülen akut komplikasyonlar ile ilgili iki makale hastaneye diyabetik ketoasidoz (DKA) semptomları ile başvuran hastaların değerlendirilmesi ile ilgilidir (11, 12) (Tablo 1). DKA ile hastane başvurularının; pubertal dönemde ve kızlarda daha çok olduğu, DKA ataklarının yaş grubundan bağımsız olarak sonbahar ve kış mevsimlerinde daha sık görüldüğü, asidozdan çıkma süresinin 12 saati aşabildiği, hastaneye en çok başvuru nedenlerinin poliüri-polidipsi, kusma ve kilo kaybı (yeni teşhislerde) olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır (11, 12) (Tablo 1). DKA'nın

kardiyak elektriksel aktivite üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir makalede, DKA'nın QTc mesafesi uzamasına neden olduğu belirlenmiş ve bu durumun ketoz ile bağlantılı olduğunun düşünüldüğü ifade edilmiştir (13) (Tablo 1).

DM'nin kronik komplikasyonları ve diğer otoimmün hastalıklar ile ilgili makalelerde; nefropati (14-16), retinopati (16, 17) ve nörolojik komplikasyonlar (14) ile diğer otoimmün hastalıkların (14, 15, 18) varlığı ve yaygınlığı değerlendirilmiştir (Tablo 2). Pubertal dönem DM'de nefrolojik komplikasyonlar ve nefropatinin % 1.9 ile % 6.1 (14, 15), retinopatinin % 15'in üzerinde (16, 17) görülebildiği saptanmış, ileri göz değerlendirmelerinde normal popülasyona göre daha yüksek oranlarda maküla ödemi, optik atrofi ve katarakt bozuklukları tespit edilmiştir (17) (Tablo 2). Diyabete eşlik eden otoimmün hastalıklara yönelik araştırmalarda, diyabetik pubertal çocuklarda; otoimmün tiroidit (% 16.3-%18.52) (14, 18), Çölyak hastalığı (% 5.9-% 6.7) (14, 15) ve gluten duyarlı enteropatinin (18) görüldüğü saptanmıştır (Tablo 2).

Pubertal dönem DM'li hastaların psikiyatrik değerlendirmeleri ile ilgili makalelerin üçünde ölçekler kullanılarak katılımcıların duygu durumları ve psikiyatrik bozukluk yaygınlığının belirlenmesi amacı ile çalışmalar yapılmıştır (19-21) (Tablo 3). Yineleyici hipoglisemik nöbetler ile hastaneye başvuran bir hastada bu durumun psikiyatrik bir temeli olup olmadığına dair yapılan olgu sunumunda hastada Munchausen Sendromu olduğu sonucuna ulaşılmıştır (22) (Tablo 3). Çalışmalarda pubertal dönem hastalarında, psikiyatrik bozukluk görülme oranının % 50'nin üzerinde olduğu, benlik saygılarının daha düşük olduğu, özkavramlarının daha olumsuz olduğu, psikiyatrik bozukluk tanımlanan ergenlerin -DM hastalığı kontrolünün önemli bir göstergesi olan- HbA1c seviyelerinin diğer çocuklara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre DM'li çocuklarda; somatizasyon, anksiyete, obsesyon, depresyon, psikoz, öfke ve fobi bozukluklarının yaygın olarak görüldüğü, somatizasyon bozukluğunun ergenlik döneminde daha yüksek oranlarda olduğu tespit edilmiştir (19-21) (Tablo 3).

Pubertal dönem DM ile görülen sendromlar ile ilgili iki olgu sunumuna ulaşılmıştır (23, 24) (Tablo 4). Mauriac sendromlu olguda; büyüme gelişme geriliği, mikroalbüminüri, hepatomegali ve eklem kısıtlılığı saptanmıştır. DIDMOAD (diyabetes insipitus, diyabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlık) sendromlu diğer olguda ise Becacizumab tedavisinin hastada tespit edilen proliferatif diyabetik retinopatide olumlu etkilerinin görüldüğü rapor edilmiştir (23, 24) (Tablo 4).

Pubertal dönem DM'nin farklı sistemler üzerine etkisi ile ilgili iki makaleye ulaşılmıştır. Kemik mineral dansitesinin değerlendirildiği çalışmada, Z2 skoru kemik dansitesi 0'dan küçük olan grubun günlük insülin kullanım dozunun Z2 skoru kemik dansitesi 0'dan yüksek olan gruptan anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (25) (Tablo 4). DM hastalığının kardiyak etkilerinin değerlendirildiği diğer çalışmada ise; uzun diyabet süresinin sol ventrikül hipertrofisi tespit oranı artışı ile ilişkili olduğu, glisemik kontrolde iyileşme olmayan çocuklarda interventriküler septum ve sol ventriküler posteriyor duvarı kalınlıklarında önemli artış olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır (26) (Tablo 4).

Tablo 1. *Pubertal dönem DM'nin akut komplikasyonları ile ilgili makaleler*

Yazar/Yıl	Çalışmanın Adı	Amacı	Örneklem seçme Yöntemi ve sayısı	Çalışmanın tipi/ yöntemi / Çalışmada kullanılan istatistiksel yöntemler	Bulgular / Sonuç/ Öneriler
Sağlam H, Eren E, Çakır E D, Yüce N, Yıldız N, Çakır S, Özgür T, Tarım Ö, 2008	Diyabetik Ketoasidozla Başvuran Çocukların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri Clinical and Laboratory Characteristics of the Children with Diabetic Ketoacidosis	Diyabetik Ketoasidoz (DKA) ile başvuran TİP 1 DM'li çocukların değerlendirilmesi	2003 Ocak-2008 Ekim tarih aralığında Uludağ Üniversitesi Tıp Fak, Çocuk Sağl. ve Hast.'nda TİP 1 DM tanısı yatarak tedavi edilen 490 hasta (Yaş ortalaması: 11,02±4,57) n= 163	Araştırma makalesi (retrospektif) Shapiro-Wilk, ki-kare, Student's t, Mann-Whitney U, Kruskal Wallis testleri Tek yönlü varyans analizi, Pearson korelasyon, Spearman korelasyon katsayıları, Tanımlayıcı istatistikler	DKA en sık: 10-15 (%39,3) yaş. Tekrarlayan atak oranı %14,2 (%85 kız), Ataklar en sık: Ocak-Mart ve Eylül-Kasım Ortalama asidoz süresi 14,29±12,14 saat. Bu süre içerisinde bir hasta kaybedilmiş. Özellikle birinci basamak hekimlerinde diyabetik ketoasidoz farkındalığının arttırılması gerekliliği üzerinde durulmuş.
Koyuncu E, Sağlam H, Tarım Ö, 2016	Diyabetik Ketoasidozla Başvuran Çocuk Olguların Değerlendirilmesi Evaluation of Children Presenting with Diabetic Ketoacidosis	Çocuk Endokrin birimine DKA tanısıyla başvuran ve takip edilen vakalar	Uludağ Üniversitesi Tıp Fak. Hast., Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda izlenen ve diyabetik ketoasidoz ile başvuran hastalar n=379	Araştırma makalesi Retrospektif çalışma Tanımlayıcı istatistikler	412 diyabetik ketoasidoz başvurusu 296 başvuru yeni tanı konulmuş 116 başvuru (83 izlenen Tip 1 DM hastası). Yeni tanı konulan vakalarda ort. 14 gün semptom süresi, en sık başvuru nedenleri: poliüri-polidipsi (%97,3), kilo kaybı (%53). Eski tanı hastalarda ort. 2 gün semptom süresi, en sık başvuru nedenleri: kusma (%61,2), poliüri-polidipsi (%34,5). 2 hasta serebral ödem ve komplikasyonları sonucu kaybedilmiş.

Aygün D, Aygün F, Nişli K, Baş F, Çıtak A, 2017	Çocuk Hastalarda Diyabetik Ketoz ve Ketoasidoz Sırasındaki Elektrokardiyografik Değişiklikler Electrocardiographic Changes in Children With Diabetic Ketoacidosis and Ketosis	Diyabetik ketoz ve ketoasidoz tanısıyla başvuran çocuk hastaların tanı anında ve tedavi sonrasında çekilen elektrokardiyografilerinin değerlendirilmesi.	Mayıs 2008-Mayıs 2009 tarihleri arasında İstanbul Üni. İstanbul Tıp Fak. Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Servisi'ne DKA tanısıyla başvuran hastalar (Yaş ortalaması: 9,21±4,71) n= 40	Araştırma makalesi (belirtilmemiş) Shapiro-Wilk, Wilcoxon testleri, Spearman korelasyon analizi, Tanımlayıcı istatistikler	DKA sırasında ortalama QTc mesafesi uzaması tespit edilmiş. Ort. QTc mesafesi DKA sırasında ort. 447±45 ms, tedavi sonrasında ort. 418±32 ms . QTc mesafesi uzaması nedeninin ketoz olduğu düşünülmüş, elektrografik değerlendirmenin önemi vurgulanmış.

Tablo 2. *DM'nin kronik komplikasyonları ve diğer otoimmün hastalıklar ile ilgili makaleler*

Yazar/Yıl	**Çalışmanın Adı**	**Amacı**	**Örneklem seçme Yöntemi ve sayısı**	**Çalışmanın tipi/ yöntemi / Çalışmada kullanılan istatistiksel yöntemler**	**Bulgular / Sonuç/ Öneriler**
Akarsu S, Şen Y, Yılmaz T, Kurt A, Girgin İ F, 2006	Tip I Diabetes Mellitus Hastalarında Fundus Bulguları Fundus Findings in Patients With Type I Diabetes Mellitus	TİP 1 DM hastası pubertal dönem bireylerde fundus bulgularının incelenmesi	Fırat Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde TİP 1 DM tanısı ile izlenen, 10-19 yaş arası hastalar n= 53	Araştırma makalesi (belirtilmemiş) Kruskal-Wallis (post hoc Scheffe-Tukey), Paired T, Spearman's korelasyon testleri	Göz dibi muayenelerinde; % 62.3 sağ fundus ve %64 sol fundus doğal, %7,5 olguda başlangıç retinopati, %1,9 hastada ilerleyici olmayan retinopati, %5,7 hastada ilerleyici retinopati, %15,1 maküla ödemi, %5,7 optik atrofi, %5,7 katarakt saptanmış. TİP 1 DM'de göz muayenesinin önemi vurgulanmış.
Tasci E , Ozbek M N , Onenli-Mungan N, Temiz F , Topaloglu A K , Yuksel B, 2011	Low Serum Adiponectin Levels in Children and Adolescents with Diabetic Retinopathy	Diyabetik retinopatili çocuk ve adolesan hastalarda serum adiponektin seviyelerinin belirlenmesi	Çukurova Üni. Tıp Fak. Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda izlenen TİP 1 DM'li hastalar n= 60 (pubertal dönem hastalar n= 32) Kontrol grup n= 28	Araştırma makalesi (makalede belirtilmemiş) Mann-Whitney U, Wilcoxon test independent sample testleri	TİP 1 DM grubunda; % 15 retinopati belirlenmiş (% 77,8'i pubertal dönemde). Diyabetik retinopatisi olan hastalarda serum adiponektin seviyeleri diğer gruplara göre düşük, leptin seviyelerinin retinopatili ve mikroalbuminüri tespit edilen hastalarda daha yüksek.

Doğdu G, Duru N S, Elevli M, Çivilibal M, 2012	Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Tiroid Otoimmünitesi ve Gluten Duyarlı Enteropati Thyroid Autoimmunity and Gluten-Sensitive Enteropathy in Children with Type 1 Diabetes Mellitus	Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda diğer otoimmün hastalıkların varlığı ve yaygınlığının değerlendirilmesi	Haseki Eğitim ve Araştırma Hast. Büyük Çocuk Servisi ve Kronik Hasta Polikliniği'nde takip ve tedavi edilen TİP 1 DM hastaları n= 55	Araştırma makalesi (makalede belirtilmemiş) Tanımlayıcı istatistikler, Student-t, Yates düzeltmeli ki-kare testleri	%14.5 antitiroid peroksidaz (anti-TPO), %16.3 antitiroglobulin (anti-TG), %14.5 antiendomisyum IgA (anti-EMA), %14.5 antigliadin IgA ve %9.0 antigliadin IgG pozitif bulundu. Kontrol grubunda antikor pozitifliği saptanmamış. Anti-TPO ve Anti-TG pozitifliği saptanan hastaların tiroid USG'lerinde otoimmün tiroidit tespit edilmiş. Beş hastada Anti-EMA ve Anti-gliadin IgA -IgG pozitif. 4 hasta 'Gluten Duyarlı Enteropati' tanısı almış.
Akyürek N, Atabek M E, Eklioğlu B S, 2015	Tip 1 Diabetes Mellitus'lu Hastaların Uzun Dönem İzlemi: Tek Merkez Deneyimi Long Term Monitoring of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Single Center Experience	Pediatrik Endokrin biriminde takip edilen, Tip 1 DM'li hastaların değerlendirilmesi	Ocak 2010- Ocak 2013 tarihleri arasında Pediatrik Endokrin Biriminde takip edilen, TİP 1 DM'li hastalar (Yaş ortalaması: 12.3 ±4.2) n=162	Tanımlayıcı ve kesitsel araştırma makalesi Tanımlayıcı istatistikler, Kolmogorov Smirnov testi	% 6.7 çölyak hastalığı , %18.52 otoimmün tiroid hastalığı %9.2 hipertansiyon, %7. 4 dislipidemi saptanmış. Hastalarda; % 6.1 mikroalbüminüri, %15.4 EMG sinir ileti hızı yavaşlaması TİP 1 DM izleminde eşlik edebilecek otoimmün hastalıkların ve diyabetik komplikasyonların tespitinin önemi vurgulanmış.

Tablo 3. *Pubertal dönem DM'li hastaların psikiyatrik değerlendirmeleri ile ilgili makaleler*

Yazar/Yıl	Çalışmanın Adı	Amacı	Örneklem seçme Yöntemi ve sayısı	Çalışmanın tipi/ yöntemi / Çalışmada kullanılan istatistiksel yöntemler	Bulgular / Sonuç/ Öneriler
Arıkan Ş, Antar S, 2007	Diyabet Kampına Katılan Ergen ve Çocukluk Çağındaki Tip 1 Diyabetik Hastaların Ruhsal Bulgu ve Belirtilerinin Değerlendirilmesi Evaluation of Pshyciatric Signs and Symptoms in Adolescants and Childhood Type 1 Diabetic Patients Participated Into Diabetic Camp	Çocukluk ve ergenlik dönemi Tip 1 DM Hastalarının psikiyatrik durumlarının değerlendirilmesi	2005 yılında yapılan diyabet kampına katılan ergen ve çocuklar n=56	Tanımlayıcı anket çalışması (makalede belirtilmemiş) Psikiyatrik değerlendirmede: SCL-90-R özbildirim ölçeği Tanımlayıcı istatistkler Mann-Whitney U, Kruskall-Wallis, Spearmann korelasyon testleri	Hastalarda; %50,9 somatizasyon, %47,3 anksiyete, %43,9 obsesyon, %33,3 depresyon, %37,5 psikoz, %48,2 öfke, %28,1 fobi tespit edilmiş. Pubertal dönemde somatizasyon skoru çocuklardan daha yüksek saptanmış.
Bahalı M K, Tahiroğlu A Y, Fırat S, Avcı A, Yüksel B, 2014	Bir Diyabet Kampı Etkinliği A Diabetes Camp Activity	Diyabetik ergen hastalarda psikiyatrik bulguların değerlendirilmesi	Çukurova Üni. Tıp Fak. Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nın ile Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları biriminin ortaklaşa düzenlediği yaz kampına katılan ergenler n= 18 (9 kız, 9 erkek)	Tanımlayıcı makale (makalede belirtilmemiş) Diyabet Bilgi Değerlendirme Testi, Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ), Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi (MOKSL) ve Çocuklar için Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (ÇDSKE) Pair t, Wilcoxon Sign testleri	ÇDÖ puanlarının ortalaması 10.1±4.3, (kamp sonu) 9.8±7.2 MOKSL puan ort. 18.7±6.6, (kamp sonu) 19.1±7.1 ÇDKE ort. 35.7±5.5, (kamp sonu) 33.7±6.2 ÇSKE) ort. 28.8±4.5, (kamp sonu) 30.5±6.3 (anlamlı fark yok) olarak saptanmış.

Uzun A, Fettahoğlu E Ç, Şimşek Ş, Durmaz E, Bircan İ, 2014	Tip 1 diyabetli çocuklarda benlik saygısı ve psikopatoloji Self-esteem and psychopathology in the children with Type 1 diabetes	Tip 1 diyabetli çocuklarda benlik saygısı ve psikopatolojinin değerlendirilmesi	Akdeniz Üni. Tıp Fak. Çocuk Endokrinoloji kliniğinde izlenen, 8-12 yaş arası, TİP 1 DM tanısı konulmuş hastalar. n=52 Kontrol grubu: Psikiyatrik bozukluğu olan grup n= 28 Sağlıklı kontrol n= 26	Araştırma makalesi (makalede belirtilmemiş) Yarı yapılandırılmış tanı görüşmesi (K-SADS-PL), Piers-Harris Çocuklarda Öz Kavram Ölçeği (PHÖKÖ), Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği (RBSÖ)	DM'li çocukların %59,6 oranında psikiyatrik bozukluk, Psikiyatrik bozukluk oranı TİP 1 DM grupta HbA1C düzeyi artışı ile ilişkili, Psikiyatrik bozukluk grubundaki çocukların benlik saygıları düşük, DM'li çocukların özkavramları sağlıklı yaşıtlarına göre olumsuz, DM'li çocuklarda kişilerarası ilişki sorunları daha yaygın saptanmış. TİP 1 DM hastası çocuklarda psikiyatrik izlemin önemi ve gerekliliği vurgulanmış.
Demirkaya S K, Tağcı S, Aksu H, 2016	Hipoglisemi nöbetleri ile Başvuran Tip-1 Diyabetes Mellitus Tanılı Ergen Olguda Munchausen Sendromu Munchausen Syndrome in an Adolescent Case With Type-1 Diabetes Referred With Hypoglycemic Attacks	Hipoglisemi nöbetleri ile birden fazla kez acil servise başvuran ve endokri biriminde yatarak tedavi edilen TİP 1 DM tanılı ergen hastanın psikiyatrik yönden değerlendirilmesi	Acil servise yineleyen hipoglisemi atakları ile başvuran ergenlik döneminde ki kız hasta.	Olgu sunumu	Yineleyici hipoglisemi nöbetlerinin yapay bozukluk nedenli olduğu düşünülüp, hastanın psikiyatri kliniği ile beraber izlenmesi önerilmiş.

Tablo 4. *Pubertal dönem DM'nin farklı sistemler üzerine etkisi ve DM ile görülen sendromlar ile ilgili makaleler*

Yazar/Yıl	Çalışmanın Adı	Amacı	Örneklem seçme Yöntemi ve sayısı	Çalışmanın tipi/ yöntemi / Çalışmada kullanılan istatistiksel yöntemler	Bulgular / Sonuç/ Öneriler
Taşkın E, Kılıç M, Aydın M, Ertuğrul S, Aygün A D, 2006	Mauriac sendromu: Bir olgu sunumu Mauriac syndrome: A case report	Mauriac sendromu belirlenmiş hastanın değerlendirilmesi	Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne diyabetik ketoasidoz ile başvuran hasta	Olgu sunumu	TİP 1 DM tanılı, kötü izlemli 9 yaşındaki hasta; 10-25 persantil ağırlık, < 3 persantil boy, mikroalbüminüri, karın şişliği, hepatomegali, kısıtlı eklem hareketleri tespit edilmiş. DM'li hastalarda metabolik izlemin önemi vurgulanmış.
Turgut B, Can N B, Çeliker Ü, Demir T, 2013	Proliferatif Diyabetik Retinopatisi Olan DIDMOAD Sendromlu Bir Çocukta İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonuna Yanıt The Response of Intravitreal Bevacizumab Injection at a Child with Proliferative Diabetic Retinopathy and DIDMOAD Syndrome	DIDMOAD Sendromlu (Wolfram Sendromu çocukluk çağında; diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi, sağırlık) 11 yaşında çocukta intravitreal bevacizumab etkinliğinin değerlendirilmesi.	Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran DIDMOAD sendromlu çocuk	Olgu sunumu	Bevacizumab'ın proliferatif diyabetik retinopati müdahalesinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiş.
Korkmaz H A, Dizdarer C, Tarancı S M, Murat Ö, Çoban A, Ünal N, 2012	Tip 1 DM Olan Çocuklarda Kemik Mineral Dansitesinin Kantitatif Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi The Use Of Quantitative Ultrasound in Assessing Bone Mineral Density in Children with Type 1 Diabetes	Tip 1 DM olan çocuklarda kemik dansitesinin USG değerlendirilmesi ve kemik mineral dansitesini etkileyen faktörlerin belirlenmesi	Eylül 2008-Aralık 2008 tarihleri arasında İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. ve Cerrahisi Eğitim ve Araşt. Hast. Endokrin Polikliniği'nde izlenen Tip 1 DM hastaları, (Yaş ortalaması: 10.9±3.7) n= 86	Araştırma makalesi (makalede belirtilmemiş) Mann-Whitney-U, ki-kare gerçeklik, Pearson korelasyon testleri, Tanımlayıcı istatistikler	Z2skor kemik dansitesi <0 olan grupta, Z2skor kemik dansitesi >0 olan gruptan günlük insülin kullanım dozu daha yüksek tespit edilmiş. Tip 1 DM'lu çocukların izleminde ultrasonografik kemik dansitesi ölçümü yöntemi-nin kullanılabileceği sonucuna ulaşılmış.

El Dayem S M. A, Battah A A., 2012	Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Sol Ventikül Hipertrofisi ve Diyastolik Disfonksiyonun İlerlemesine Glisemik Kontrolün Etkisi Effect Of Glycemic Control on The Progress of Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Dysfunction in Children with Type I Diabetes Mellitus	TİP 1 DM'li çocuklarda glukoz regülasyonunun sol ventrikül büyümesi ve diyastolik fonksiyon bozuklukları üzerine etkisinin araştırılması.	TİP 1 DM tanısı ile izlenen çocuk hastalar (Yaş ortalaması: 12.6±3.4) n= 48	Prospektif, longitudinal araştırma makalesi T-test, Mann-Whitney U, ANOVA, Tukey's testleri, Pearson analizi	Birinci değerlendirmede %14.6 sol ventrikül büyümesi (SVH), %47.9 hasta da diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanmış. 10 hastada glukoz regulasyonu sağlanmış. Uzun süreli diyabet ile SVH tespit oranı artışı ilişkili bulunmuş. Glisemik regülasyon sağlanamayan hastalarda üçüncü kontrolde, interventriküler septum ve posteriyor sol ventriküler duvarda önemli bir kalınlaşma tespit edilmiş.

3. Tartışma ve Sonuç

Pubertal dönem, DM hastalığının görülmesi ve/ veya prognozu açısından riskli bir dönem olarak kabul edilmektedir (10, 27). Bu durumun temel nedeni, normal pubertal süreçte insülin direncinin çocukluk ve yetişkinlik dönemine göre daha yüksek olmasıdır (10). İnsülin direnci artışının, pubertal dönemde artan büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin artışı ile karşılıklı etkileşimleri, hastaların tedavisini zorlaştırmakta ve komplikasyonların ortaya çıkmasını hızlandırmaktadır (10, 27).

DKA diyabetin sık görülen ve ölümle sonuçlanabilen akut komplikasyonlarından biridir (28, 29). Özellikle Tip 1 DM teşhisi, çocukluk ve pubertal dönemde sıklıkla hastaneye DKA acili ile başvuru sonrası konulmaktadır (28-30). Kanada'da yapılan bir çalışmada DKA ile hastaneye başvuru sonrası diyabet teşhisi koyulma oranı % 25.6 olarak bulunmuşken, Etiyopya'da bu oranın % 78.7 olduğu saptanmıştır (28, 30). Oranlar arasındaki bu farkın ülkelerin sağlık hizmetlerinin gelişmişlik düzeyleri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Koyuncu ve ark.'larının çalışmasında da 412 DKA başvurusunun 296'sının yeni teşhis DM olduğu sonucuna ulaşılmıştır (11). Farklı çalışmalarda araştırılan; DM teşhisi öncesi görülen poliüri, polidipsi, kusma ve kilo kaybı gibi DM semptomları ve semptom süreleri Koyuncu ve ark.'ları ile Sağlam ve ark.'larının makalelerinin sonuçları ile örtüşmektedir (11, 12, 28, 29). Ketoasidozda elektrolit bozukluklarına bağlı elektrokardiyografik değişiklikler sıklıkla görülebilmektedir (31). Aygün

ve ark.'larının çalışmasında ketoasidozun QTc mesafesinde uzamaya neden olduğunu gösterdikleri sonuç literatürü desteklemektedir (13).

DM hastalığında sıklıkla görülen ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen başlıca kronik komplikasyonlar ise; retinopati, nefropati ve nöropatidir (32). Diyabetik retinopati genç yetişkinlerdeki körlüğün en önemli nedenlerinden biridir (32). Birleşik Krallık'ta 12-18 yaş arası 237 Tip 1 DM'li ergende yapılan bir çalışmada diyabetik retinopati oranı % 11, pre-proliferatif değişiklikler görülme oranı ise % 56 olarak bulunmuştur (32). Pubertal dönemde diyabetik retinopati oluşma riskinin % 30 oranında arttığı rapor edilmiştir (33). Bu araştırmada değerlendirilen Akarsu ve ark.'nın çalışması ile Tasci ve ark.'nın çalışmaları literatürdeki bulgularla benzerlik göstermektedir (16, 17). Diyabetik nefropati uzun dönemde DM prognozunu etkileyen ve böbrek yetmezliği ile sonlanabilen önemli bir komplikasyondur (34). Mikroalbüminüri Tip 1 DM'li hastalarda böbrek tutulumunun ilk göstergelerinden biridir. Tip 1 DM'li çocuk ve ergenlerde mikroalbüminüri görülme oranının % 10-40 arasında olduğu saptanmıştır (35, 36). Bala ve ark.'ları ile Akyürek ve ark.'larının sonuçları bu konuda yapılan çalışmalar ile uyumludur (14, 15). Diyabetik nöropati uzun dönemde hastanın yaşam kalitesini azaltan ciddi bir komplikasyondur. Tip 1 DM'li çocuk ve ergenlerde diyabetik nöropati yaygınlığının % 12-18 olduğu tespit edilmiştir (37-39). Akyürek ve ark.'ları da hastaların % 15.4'ünde sinir ileti hızında yavaşlama olduğunu tespit etmişlerdir, bu sonuç literatürü destekleyen önemli bir bulgudur (14). Bahsedilen yaygın komplikasyonlar dışında DM hastalarında farklı sistem tutulumları da görülebilmektedir. Akyürek ve ark.'ları çalışmalarında hastaların % 9.2'sinde hipertansiyon, % 7.4'ünde ise dislipidemi olduğunu tespit etmişlerdir (14). Rohani ve ark.'larının Tip 1 DM hastası 62 ergende yaptıkları çalışmada hipertansiyon görülme oranı % 6.4 olarak tespit edilmiş, % 25.8 hasta ise prehipertansif olarak değerlendirilmiştir (40). Nwosu ve ark.'larının çalışmasında da kontrol grubuna göre daha yüksek kan lipid değerlerine sahip olan pubertal dönem Tip 1 DM hastalarındaki klinik düzelmenin dislipidemi üzerinde de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (41). Bu bulgular, pubertal diyabetik hastalarda kardiyovasküler izlemin önemini göstermektedir.

Tip 1 DM sıklıkla otoimmün nedenli olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Tip 1 DM hastalarında, otoimmün tiroidit ve Çölyak hastalığı başta olmak üzere, gastrik otoimmün hastalıklar ve vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklar da sıklıkla görülebilmektedir (42-45). DM'li bireylerde subklinik hipotiroidizm (% 1-10), hipertiroidizm (özellikle Tip 1DM'li hastalarda % 3-6) oranlarında görülebildiği, normal çocuk popülasyonunda % 1-4 olan tiroid otoimmünitesinin DM'li çocuklarda –pubertal dönemde daha

yoğun olmak üzere- % 5-22 oranlarında olduğu tespit edilmiştir (43). Çölyak hastalığının çocuklarda görülme sıklığı % 0.2-5.5 iken, Tip 1 DM'li çocuklarda bu oranın % 1-16 arasında olduğu saptanmıştır (44). Bu araştırmada değerlendirilen; Doğdu ve ark.'ları, Akyürek ve ark.'ları ile Bala ve ark.'larının çalışmaları literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (14, 15, 18).

Psikiyatrik bozukluklar, pubertal DM'li hastalarda yaşam kalitesini ve tedaviye uyumu etkilemektedir (12). Pubertal dönem DM hastalarında psikiyatrik bozukluk görülme oranı yaşıtlarına oranla daha yüksektir (7, 9). Butwicka ve ark.'ları çalışmalarında anksiyete ve duygudurum bozukluklarının pubertal dönemde sık görüldüğünü, ayrıca HbA1c seviyeleri yüksek çocuklarda psikiyatrik bozukluk görülme ihtimalinin arttığını tespit etmişlerdir. Bu sonuç değerlendirmeye alınan makalelerin bulguları ile uyum göstermektedir (19-21).

Mauriac sendromu, kontrollü olmayan Tip 1 DM hastalarında büyüme- gelişme geriliği, gecikmiş puberte, cushingoid özellikler, hiperkolesterolemi ve hepatomegali ile karakterize nadir bir sendromdur (46, 47). Wolfram (DIDMOAD) sendromu da DM ile görülen ve hastada önemli sağlık sorunlarına neden olan bir sendromdur (48, 49). Bu çalışmada da Taşkın ve ark.'ları ile Turgut ve ark.'larının bu sendromlar ile ilgili birer olgu sunumu değerlendirilmiştir (23, 24). Tip 1 DM'li çocuk ve ergenlerde görülen semptomlar doğrultusunda bu sendromların teşhisinin konulması hastaların tedavi protokollerinin düzenlenmesi ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Pubertal dönem DM'li bireylerde hastalığın farklı sistemler üzerinde etkisi yaygın olarak çalışılmaya başlanmıştır. Korkmaz ve ark.'larının kemik dansitesi ile ilgili makalelerinde günlük insülin kullanım dozu yüksek olan çocuklarda kemik dansitesi Z2 skorunun 0'ın altında olduğu sonucu literatür çalışmalarını destekleyen bir bulgudur (25, 50). El Dayem ve ark.'ları ise çalışmalarında, uzun diyabet süresinin sol ventrikül hipertrofisi tespit oranı artışı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (26). Bu bulgular bu konuda yapılmış çalışmalarla uyumludur (51, 52).

DM, çocukluk ve ergenlik döneminde görülme yaygınlığı hızla artan kronik bir hastalık olarak dünya çapında önemli bir sorun haline gelmiştir (53). Hastalığın akut ve kronik komplikasyonlarının yaşam kalitesini azaltması ve beklenen yaşam süresini düşürmesi diyabetin teşhis ve tedavisine yönelik etkin koruyucu sağlık politikaları ve tedavi protokolleri oluşturulmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu gerekliliik dolayısıyla çocukluk ve pubertal dönem DM hastalığı konusunda dünya çapında yaygın çalışmalar yapılmaktadır. Bu araştırmada değerlendirilen çalışmaların, farklı

toplumlardaki pubertal DM hastaları ile ilgili çalışmalar ile genel olarak uyumlu olduğu görülmekte, özellikle koruyucu sağlık hizmetlerindeki sağlık çalışanlarının DM hakkındaki farkındalıklarının arttırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Pubertal DM konusunda yapılacak daha detaylı çalışmaların, ülkemiz için de önemli bir sorun haline gelen DM hastalığı konusunda, toplum sağlığı açısından yararlı olacağı düşünülmektedir.

REFERANSLAR:

1. Day FR, Elks CE, Murray A, Ong KK, Perry JR. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. Scientific reports. 2015;5:11208.

2. Hatipoğlu N. Pubertal dönem ve sorunları. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi. 2012;16(Ek):S1-S13.

3. Kao K, Denker M, Zacharin M, Wong S. Pubertal Abnormalities In Adolescents with Chronic Disease. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019.

4. Day FR, Thompson DJ, Helgason H, Chasman DI, Finucane H, Sulem P, et al. Genomic analyses identify hundreds of variants associated with age at menarche and support a role for puberty timing in cancer risk. Nature genetics. 2017;49(6):834.

5. Lee JE, Jung HW, Lee YJ, Lee YA. Early-life exposure to endocrine-disrupting chemicals and pubertal development in girls. Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism. 2019;24(2):78-91.

6. Association AD. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes care. 2018;41(Supplement 1):S73-S85.

7. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. Current diabetes reports. 2014;14(8):508.

8. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Medical Clinics. 2017;101(3):587-606.

9. Butwicka A, Fendler W, Zalepa A, Szadkowska A, Zawodniak-Szalapska M, Gmitrowicz A, et al. Psychiatric disorders and health-related quality of life in children with type 1 diabetes mellitus. Psychosomatics. 2016;57(2):185-93.

10. Cho YH, Craig ME, Donaghue KC. Puberty as an accelerator for diabetes complications. Pediatric diabetes. 2014;15(1):18-26.

11. Koyuncu E, Saglam H, Tarim Ö. Evaluation of Children Presenting with Diabetic Ketoacidosis. Guencel Pediatri. 2016;14(3).

12. Sağlam H, Eren E, Çakır ED, Yüce N, Yıldız N, Çakır S, et al. Diyabetik Ketoasidozla Başvuran Çocukların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. Journal of Current Pediatrics/Guncel Pediatri. 2008;6(3).

13. Aygün D, Aygün F, Nişli K, Baş F, Çıtak A. Çocuk hastalarda diyabetik ketoz ve ketoasidoz sırasındaki elektrokardiyografik değişiklikler. Turkish Pediatrics Archive/Turk Pediatri Arsivi. 2017;52(4).

14. Akyürek N, Atabek ME, Eklioğlu BS. Tip 1 Diabetes Mellitus' lu Hastaların Uzun Dönem İzlemi: Tek Merkez Deneyimi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2015;9(4):243-7.

15. Bala KA, Didin M, Kaba S, Aslan O, Karaman S, Kocaman S, et al. Tip 1 diyabetes mellituslu olgularımızın değerlendirilmesi.

16. Tasci E, Ozbek MN, Onenli-Mungan N, Temiz F, Topaloglu AK, Yuksel B. Low serum adiponectin levels in children and adolescents with diabetic retinopathy. The Eurasian journal of medicine. 2011;43(1):18.

17. Akarsu S, Şen Y, Yılmaz T, Kurt A, Girgin Fİ. Tip I diabetes mellitus hastalarında fundus bulguları.

18. Doğdu G, Duru NS, Elevli M, Çivilibal M. Tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda tiroid otoimmünitesi ve gluten duyarlı enteropati. Haseki Tıp Bülteni. 2012;50:39-42.

19. Uzun A, Fettahoğlu EÇ, Şimşek Ş, Durmaz E, Bircan İ. Self-esteem and psychopathology in the children with Type 1 diabetes. Cumhuriyet Medical Journal; Vol 36, No 4 (2014): December 2014; 523-531. 2014.

20. Bahali MK, TAHİROĞLU AY, Firat S, AVCI A, Yüksel B. Bir diyabet kampı etkinliği1. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2006;7:218-22.

21. Arıkan Ş, Antar S. Diyabet Kampına Katılan Ergen ve Çocukluk Çağındaki Tip 1 Diyabetik Hastaların Ruhsal Bulgu ve Belirtilerinin Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi. 2007;34:294-8.

22. KARAKOÇ DEMİRKAYA S, TAĞCI S, AKSU H. Hipoglisemi nöbetleri ile başvuran tip-1 diyabetes mellitus tanılı ergen olguda Munchausen sendromu. Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2016;17.

23. TURGUT B, CAN NB, ÇELİKER Ü, DEMİR T. Proliferatif Diyabetik Retinopatisi Olan DIDMOAD Sendromlu Bir Çocukta İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonuna Yanıt. Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous. 2013;21(2).

24. Taşkın E, Kılıç M, Aydın M, Ertuğrul S, Denizmen A. Mauriac sendromu: Bir olgu sunumu.

25. Korkmaz HA, Dizdarer C, Tarancı SM, Murat Ö, Çoban A, Ünal N. Tip 1 DM olan çocuklarda kemik mineral dansitesinin kantitatif ultrasonografi ile değerlendirilmesi. İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi. 2012;2(2):88-93.

26. El Dayem S, Battah AA. Effect of glycemic control on the progress of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in children with type I diabetes mellitus. Anadolu Kardiyol Derg. 2012;12:498-507.

27. Bizzarri C, Pedicelli S, Romanzo A, Bocchini S, Bottaro G, Cianfarani S, et al. The impact of IGF-I, puberty and obesity on early retinopathy in children: a cross-sectional study. Italian journal of pediatrics. 2019;45(1):52.

28. Hadgu FB, Sibhat GG, Gebretsadik LG. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes in Tigray, Ethiopia: retrospective observational study. Pediatric health, medicine and therapeutics. 2019;10:49.

29. Manuwald U, Schoffer O, Hegewald J, Große J, Kugler J, Kapellen TM, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children up to 14 years of age and the changes over a period of 18 years in Saxony, Eastern-Germany: A population based register study. PloS one. 2019;14(6):e0218807.

30. Robinson M-E, Li P, Rahme E, Simard M, Larocque I, Nakhla MM. Increasing prevalence of diabetic ketoacidosis at diabetes diagnosis among children in Quebec: a population-based retrospective cohort study. CMAJ open. 2019;7(2):E300.

31. Kinoshita T, Kaneto H, Kawasaki F, Anno T, Kurihara T, Yamada H, et al. Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Complicated with a Life-threatening Electrolyte Abnormality and Abnormal Electrocardiogram Findings. Internal Medicine. 2018;57(18):2685-8.

32. Ng SM, Ayoola OO, McGuigan M, Chandrasekaran S. A multicentre study evaluating the risk and prevalence of diabetic retinopathy in children and young people with type 1 diabetes mellitus. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2019;13(1):744-6.

33. Ting DSW, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. Clinical & experimental ophthalmology. 2016;44(4):260-77.

34. Möllsten A, Svensson M, Waernbaum I, Berhan Y, Schön S, Nyström L, et al. Cumulative risk, age at onset, and sex-specific differences for developing end-stage renal disease in young patients with type 1 diabetes: a nationwide population-based cohort study. Diabetes. 2010;59(7):1803-8.

35. Ješić M, Ješić M, Sajić S, Bogićević D, Buljugić S, Maglajlić S. The effect of metabolic and hormonal parameters on microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Srp Arh Celok Lek. 2013;141(5-6):315-9.

36. Al-Agha AE, Ocheltree A, Hakeem A. Occurrence of microalbuminuria among children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2013;24(6):1180.

37. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, Bell RA, Divers J, Dabelea D, et al. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study. Diabetes care. 2013;36(12):3903-8.

38. Ising E, Dahlin LB, Larsson HE. Impaired vibrotactile sense in children and adolescents with type 1 diabetes–Signs of peripheral neuropathy. PloS one. 2018;13(4):e0196243.

39. Trotta D, Verrotti A, Salladini C, Chiarelli F. Diabetic neuropathy in children and adolescents. Pediatric diabetes. 2004;5(1):44-57.

40. Rohani F, Hooman N, Moradi S, Mobarra M, Najafizadeh M, Tatarpoor P. The Prevalence of Pre-hypertension in children with type 1 diabetes mellitus. International journal of preventive medicine. 2014;5(Suppl 1):S44.

41. Nwosu BU, Rupendu S, Zitek-Morrison E, Patel D, Villalobos-Ortiz TR, Jasmin G, et al. Pubertal lipid levels are significantly lower in youth with type 1 diabetes who experienced partial clinical remission. Journal of the Endocrine Society. 2019;3(4):737-47.

42. Vorobjova T, Tagoma A, Oras A, Alnek K, Kisand K, Talja I, et al. Celiac Disease in Children, Particularly with Accompanying Type 1 Diabetes, Is Characterized by Substantial Changes in the Blood Cytokine Balance, Which May Reflect Inflammatory Processes in the Small Intestinal Mucosa. Journal of Immunology Research. 2019;2019.

43. Shun C, Donaghue K, Phelan H, Twigg S, Craig M. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. Diabetic Medicine. 2014;31(2):126-35.

44. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). Autoimmunity reviews. 2015;14(9):781-97.

45. Günay F. Tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda tiroid otoimmünitesi. Uzmanlık tezi, SB İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları EA Hastanesi, İstanbul. 2008.

46. Kocova M, Milenkova L. Old syndrome–new approach: Mauriac syndrome treated with continuous insulin delivery. SAGE open medical case reports. 2018;6:2050313X18785510.

47. Pinto MJF, Melo N, Flores L, Cunha F. Mauriac Syndrome: A Rare Complication of Type 1 Diabetes Mellitus. European journal of case reports in internal medicine. 2018;5(12).

48. Bueno GE, Ruiz-Castañeda D, Martínez JR, Muñoz MR, Alascio PC. Natural history and clinical characteristics of 50 patients with Wolfram syndrome. Endocrine. 2018;61(3):440-6.

49. Karzon R, Narayanan A, Chen L, Lieu JE, Hershey T. Longitudinal hearing loss in Wolfram syndrome. Orphanet journal of rare diseases. 2018;13(1):102.

50. Wierzbicka E, Swiercz A, Pludowski P, Jaworski M, Szalecki M. Skeletal Status, Body Composition, and Glycaemic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. Journal of diabetes research. 2018;2018.

51. Group TS. Alterations in left ventricular, left atrial, and right ventricular structure and function to cardiovascular risk factors in adolescents with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. Pediatric diabetes. 2015;16(1):39-47.

52. Nadeau KJ, Zeitler PS, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Draznin B, et al. Insulin resistance in adolescents with type 2 diabetes is associated with impaired exercise capacity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(10):3687-95.

53. WHO. Diabetes. 2012. Disponibile al seguente indirizzo web: http://www who int/diabetes/en/index html. 2016.

GECE AKADEMİ

www.gecekitapligi.com

/gecekitapligi
/gecekitapligi
/gecekitap

9 786057 749123 >