SAĞLIK BİLİMLERİNDE ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER - II

EYLÜL/2021

EDİTÖR
PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU

gece kitaplığı

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel
Kapak & İç T asarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı
Editörler / Editors • Prof. Dr. Cem Evereklioğlu
Birinci Basım / First Edition • © Eylül 2021
ISBN • 978-625-8002-26-3

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

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

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

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

SAĞLIK BİLİMLERİNDE ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER - II

EDİTÖR
PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU[1]

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

gece kitaplığı

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

GEBELERDE VE PREMATÜRE BEBEKLERDE COVID-19 ENFEKSİYONU, ANNE SÜTÜ İLE BESLENME DURUMU VE COVID-19 AŞISI

Gülcan ARUSOĞLU & İrem ŞİŞMAN 1

Bölüm 2

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE BEHÇET HASTALIĞI VE GÜNCEL GELİŞMELER

Erkan ÖZDURAN 23

Bölüm 3

SERTOLİ HÜCRESİ HİSTOLOJİSİ

Fırat ŞAHIN & Eda YILDIZHAN & Hayat AYAZ 47

Bölüm 4

MENOPOZAL DÖNEMDE KULLANILAN FİTOTERAPÖTİKLERDE GÜNCEL GELİŞMELER

Semih BULUT 61

Bölüm 5

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA SETUKSİMAB VE BEVASİZUMAB'IN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Önay GERÇİK 77

Bölüm 6

COVİD-19, AŞILAR VE COVID-19 AŞILARININ GELİŞİMİ

Arslan SAY 101

Bölüm 7

COVID-19 VE PERİODONTAL HASTALIK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Ezgi GÜRBÜZ 129

Bölüm 8
BİLİMSEL ARAŞTIRMALARDA GÜÇ ANALİZİNE GİRİŞ
Eray YURTSEVEN & C.Nihal YURTSEVEN..... 145

Bölüm 9
BUZAĞILARDA KRİPTOSPORİDİYOZİS
Fatma ERTAŞ & Adnan AYAN 161

Bölüm 10
İNTİHAR DAVRANIŞI İLE ALKOL VE MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU İLİŞKİSİ
Merve AKKUŞ..... 185

Bölüm 11
PANDEMİ ÖNÜ VE ARKASINDAKİ ŞİZOFRENİ VE ALZAYMIR ÖYKÜSÜ (2018-2021).
Ayşe EVEREST 201

Bölüm 12
DİŞ HEKİMLİĞİNDE GÜNCEL YÜZEY PÜRÜZLENDİRME YÖNTEMLERİ VE BAZI MATERYALLERİN PÜRÜZLENDİRME SEÇENEKLERİ
Murat KEÇECİ & Begüm BÜYÜKERKMEN..... 233

Bölüm 13
KÖPEKLERDE OBEZİTE
İsmail Bayram..... 251

Bölüm 14
İYİLEŞTİRİCİ ÇEVRE, İYİLEŞTİRİCİ BAKIM VE HEMŞİRELİK
Ebru CİRBAN EKREM..... 279

Bölüm 15
DOĞUM AĞRISINDA TRANSKUTANÖZ ELEKTRİK SİNİR STİMÜLASYONU KULLANIMI
Rukiye SÜLÜ & Meltem AKBAŞ..... 297

Bölüm 16
EMBRİYONİK KÖK HÜCRELER
Semin GEDİKLİ 325

Bölüm 17
ORAL CERRAHİDE YÖNLENDİRİLMİŞ KEMİK REJENERASYONU
Elçin BEDELOĞLU 351

Bölüm 18
DİŞ HEKİMLİĞİNDE MİNİMAL İNVAZİV YAKLAŞIM
Ceyda GÜNDOĞDU 375

Bölüm 19
BİYOİNFORMATİK VE BİTKİ VERİTABANLARI
Ayşe PAK & Mustafa Emre ERCİN 393

Bölüm 20
ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞI VE HEMŞİRELİK BAKIMI
Mehmet BULDUK & Veysel CAN..... 409

Bölüm 21
DİŞ HEKİMLİĞİNDE UYGULANAN KUVVET ANALİZ YÖNTEMLERİ
Mirac Berke TOPCU ERSÖZ & Emre MUMCU 419

Bölüm 22
MİYOKARDİYAL İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI VE HMGB1
Eylem TAŞKIN & Salih Tunç KAYA & Celal GÜVEN & Aykut PELİT ... 433

Bölüm 23
KEDİ VE KÖPEKLERDE ŞOK VE TEDAVİ PRENSİPLERİ
Süleyman KOZAT..... 453

Bölüm 24
HER YÖNÜYLE BRUSELLOZ
Özlem AYDIN..... 485

Bölüm 1

GEBELERDE VE PREMATÜRE BEBEKLERDE COVID-19 ENFEKSİYONU, ANNE SÜTÜ İLE BESLENME DURUMU VE COVID-19 AŞISI

Gülcan ARUSOĞLU[1]
İrem ŞİŞMAN[2]

1 Dr Öğr Üy Gülcan Arusoğlu, Kırklareli Üniversitesi, Sağlık YO, Beslenme ve Diyetetik, arusoglugulcan@gmail.com, 0000-0002-9676-0025
2 Diyetisyen İrem Şişman, Kırklareli Üniversitesi, Sağlık YO, Beslenme ve Diyetetik yüksek lisans öğrencisi, iremsisman3@gmail.com, 0000-0002-6315-9065

GİRİŞ

İnsan koronavirüs enfeksiyonlarının çoğu hafif olmasına rağmen, son yirmi yılda Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüs (MERS-CoV) salgınları özellikle ağır olmuştur ve enfekte gebe kadınların yaklaşık üçte biri hastalıktan ölmektedir (Dashraath vd., 2020). Çin'de 2019'un sonunda yeni bir koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) öne çıkmıştır ve dünya çapında yaygın bir şekilde yayılmaya devam etmektedir (Erdeve vd., 2020). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu 2019 Koronavirüs Enfeksiyon Hastalığını (COVID-19); 30 Ocak 2020'de, Uluslararası Öneme Sahip Halk Sağlığı Acil Durumu (Duran vd., 2020) ve ardından 11 Mart 2020'de bir pandemi ilan etti (Dashraath vd., 2020). Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de bildirildi (Erdeve vd., 2020). 26 Mart 2020 itibariyle, DSÖ' ye bildirilen doğrulanmış COVID-19 vakalarının sayısı, dünya çapında 2 milyonu aşmıştır (Duran vd., 2020). Çin'de ilk SARS-CoV-2 vakasının teşhis edilmesinin üzerinden bir yıldan fazla zaman geçti. 14 Mart 2021 itibariyle, pandeminin başlangıcından bu yana küresel olarak 120,3 milyondan fazla vaka ve yaklaşık 2,6 milyon ölüm rapor edildi (Nowakowski, Krajewska, Klimek, Wierzba ve Jakimiuk, 2021).

2020 boyunca büyük bir bilimsel, organizasyonel ve ekonomik çaba, SARS-CoV-2'ye yönelik aşıların bulunmasına yol açtı (Davanzo vd., 2021). ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından COVID-19'a karşı 2 aşının yakın zamanda onaylanması, pandeminin sona ermesi için umutları artırdı (Rasmussen ve Jamieson, 2021). Geliştirme, değerlendirme ve onay sürelerinin hızlanmasına rağmen, bu aşılar pandemi ile savaşmak için etkili, güvenli ve kalitelidir. Bu hızlanma, şimdiye kadar 16 yaşından küçük çocuklar ve ergenler, gebe ve emziren kadınlar gibi belirli nüfus grupları arasında COVID-19'un güvenliği hakkında yeterli bilgi edinilmesini engelledi (Davanzo vd., 2021). İzin verilen ilk 2 aşı (Pfizer-BioNTech ve Moderna) ile ilgili hayvan çalışmalarının sonuçları güven vericidir. Ancak aşı mevcudiyeti, dağılımı ve tereddütünün yanı sıra aşı etkisinin azalması veya doğal bağışıklığın üstesinden gelebilecek varyantların ortaya çıkmasıyla ilgili birçok zorluk göz önüne alındığında, SARS-CoV-2'nin yayılmaya devam etmesi muhtemeldir (Rasmussen ve Jamieson, 2021). Şu anda uluslararası düzeyde uygulanan halk sağlığı stratejileri, aşının öncelikle sağlık profesyonelleri ve 65 yaş ve üstü bireyler gibi en fazla risk altındaki nüfus gruplarına uygulanmasını içermektedir (Davanzo vd., 2021). Ülkeler büyük çaplı karantinaların şokundan kademeli olarak normale dönüşe doğru yönelirken, geçiş yavaş olacak ve yeni normal geçmişten çok farklı olacaktır (Akseer, Kandru, Keats ve Bhutta, 2020).

SARS-CoV-2, esas olarak solunum damlacıkları yoluyla kişiden kişiye bulaşan bir solunum yolu virüsüdür (Carvalho, Gibelli, Krebs, Calil ve Johnston, 2020). SARS-CoV-2, enfekte bir kişi öksürdüğünde veya hapşırdığında tükürük damlacıkları veya burun salgıları yoluyla yayılır; mevcut kanıtlar, konuşma sırasında salınan mikro damlacıkların potansiyel yayılma yolu olduğunu düşündürmektedir (Sighaldeh ve Kalan, 2020). Yüksek riskli maruziyet durumu, uzun süre doğrudan fiziksel veya yakın temas (<1.8 metre) gerektiren COVID-19 hastalığı olan bir kişi olarak tanımlanır (Carvalho vd., 2020). Kendi kendine izolasyon, sosyal mesafe ve toplulukların karantina altına alınması gibi COVID-19 müdahale önlemleri, sağlıksız diyetler ve fiziksel aktivite gibi temel risk faktörlerinin kötü yönetimine ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde önleyici bakıma sınırlı erişime yol açabilir (Akseer vd., 2020).

Bir bulaşıcı hastalık tehdidinin yönetiminde ise kritik bileşen, savunmasız popülasyonların bakımıdır (Dashraath vd., 2020). Birincil odak da savunmasız gruplar olarak, özellikle yaşlılar ve altta yatan tıbbi sorunları olan bireyler olsa da, gebe kadınların ve yenidoğanların da daha yüksek risk altında olması mümkündür (Duran vd., 2020). Gebe kadınlar; değişen fizyolojileri, enfeksiyonlara yatkınlıkları ve bozulmuş fizyolojik ve immünolojik işlevleri nedeniyle herhangi bir bulaşıcı hastalık salgınında benzersiz bir şekilde savunmasız grubu temsil eder (Dashraath vd., 2020).

Prematüritelik, uzun süreli morbidite ve mortalite riskinin artmasıyla ilişkili karmaşık ve zorlu bir patofizyolojik durumdur ve 5 yaşın altındaki çocuklarda önde gelen ölüm nedenidir. Küresel prematürite oranları yaklaşık 10%'dur, ancak bazı Avrupa ülkelerinde 4% ila 5% arasında, Afrika ve Asya'nın bazı bölgelerinde 15% ila 18% arasında değişmektedir. Preterm doğum ve preterm doğumun etiyolojisi çok yönlüdür ve çok çeşitli sosyodemografik, tıbbi, obstetrik, fetal, psikososyal ve çevresel faktörlerle bağlantılıdır. Bununla birlikte, prematüre doğumların yaklaşık üçte ikisi belirgin bir risk faktörü olmadan gerçekleşir (Hedermann vd., 2021).

Şu anda birçok soru, hala açık ve net bir rehberliğe ihtiyaç duymaktadır; gebe kadınlar ve yenidoğanlar gibi belirli popülasyonların yönetimi bunlardan biridir (Genoni vd., 2020). Bu derleme, mevcut bilimsel kanıtlar temel alınarak gebelerin, yenidoğanların ve prematüre bebeklerin bakımını yönetebilmek için COVID-19 salgını sırasında prenatal ve neonatal durumları, postnatal beslenme ile ilgili kılavuzlar arasında birçok farklılığın olduğunu ve gebe ve emziren annelerde COVID-19 aşısı durumunu göstermeyi amaçlamaktadır.

Gebelik Döneminde COVID-19 Enfeksiyonu

Gebelikler için SARS-CoV-2 enfeksiyonunun sonuçları belirsizdir (Favre vd., 2020). Gebe olmayan hastalara benzer şekilde, gebe hastalarda

COVID-19' un baskın özellikleri ateş, öksürük, nefes darlığı ve lenfopenidir. COVID-19' un fetal komplikasyonları arasında ise düşük yapma (2%), intrauterin büyüme kısıtlaması (10%) ve preterm doğum (39%) bulunur (Dashraath vd., 2020). Ek olarak erken membran rüptürü, fetal taşikardi ve fetal distres, üçüncü trimesterde COVID-19 ile ilişkili başlıca komplikasyonlardır (Erdeve vd., 2020). 240 ila 427 enfekte kadını içeren, COVID-19 ile hastaneye yatırılan gebe kadınların çalışmalarında, preterm doğum riski (hem iyatrojenik hem de spontan) 10% ila 25% arasında değişmiştir ve kritik hastalığı olan kadınlar arasında 60%' a varan oranlar vardır (Adhikari ve Spong, 2021). Şüpheli durumlarda göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) önerilir; çünkü, BT' nin duyarlılığının gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kadar yüksek olduğu bildirilmiştir. RT-PCR kullanılarak SARS-CoV-2' nin viral nükleik asit tespiti, referans standart tanı aracı olarak kabul edilmiştir. Tükürük, nazofaringeal ve orofaringeal süüntüler, endotrakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj, idrar ve dışkıdan alınan örnekler RT-PCR kullanılarak değerlendirilmelidir. Teşhisi doğrulamak için tekrarlanan testler gerekebilir (Erdeve vd., 2020).

2019 Yeni Koronavirüs Enfeksiyonunun Önlenmesi ve Kontrolü için Perinatal ve Neonatal Yönetim Üzerine Çin Uzman Birliği' ne göre; semptomatik gebe kadınlar, solunum durumuna bakılmaksızın oksijen takviyesi ve lateral dekübitus pozisyonu ile negatif basınçlı bir odada, yoğun bakım ünitesinde izole edilir. Ayrıca obstetrik endikasyonlara ve kadının tercihlerine göre vajinal doğum korunmalıdır (Duran vd., 2020). Yakın fiziksel temas gerektiren ve vajinal doğum gibi damlacık maruziyetini arttıran prosedürleri uygularken, sağlık hizmeti sağlayıcılarının çapraz enfeksiyonunu en aza indirmek için özel önlemler alınması gerekir (Dashraath vd., 2020). Doğum sırasında minimum sayıda tıbbi personel doğuma katılmalı ve doğum sırasında önlük, N95 maskeleri, gözlükler ve eldivenler dahil mevcut tüm kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanılmalıdır (Erdeve vd., 2020). Bir sağlık ekibi üyesi COVID-19' a maruz kalırsa veya enfeksiyon kaparsa, o kişinin ekibi en az 2 hafta karantinaya alınır (Dashraath vd., 2020). COVID-19 semptomları kadının durumunun kötüleşmesine neden olmadıkça, COVID-19 sezaryen için bir endikasyon değildir (Nowakowski vd., 2021). DSÖ, sezaryen işleminin ise; gebelik yaşı, maternal durumun ciddiyeti ve fetal canlılık ve iyilik hali temelinde yalnızca tıbbi olarak gerekçelendirildiğinde yapılmasını önermektedir (Duran vd., 2020). Sezaryen doğum dahil doğumlar, tam KKE kullanılarak ve negatif basınçlı havalandırmalı odalarda solunum önlemleri alınarak yapılmalıdır. Doğum sırasında ek oksijen gerektiren şüpheli veya doğrulanmış COVID-19' u olan bir kadında, nazal kanülün üzerine cerrahi maske takılmalıdır (Dashraath vd., 2020). Ek olarak doğrulanmış enfeksiyonu olan gebe kadınlar için, doğum zamanlaması seçimi de; gebelik haftasına ve maternal, fetal

ve doğum koşullarına bağlı olarak bireyselleştirilmelidir. Asemptomatik olan, laboratuvar onaylı SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan gebe kadınlar, COVID-19' un klinik özellikleri açısından en az 14 gün boyunca evde kendi kendilerine izlenmelidir (Favre vd., 2020).

Bu popülasyonda, gebelik sırasında mevcut olan kardiyopulmoner adaptif değişiklikler (örneğin, artmış kalp atış hızı, inme ve azalmış pulmoner rezidüel kapasite), hipoksemi riskini arttırabilir ve artan şiddete katkıda bulunabilir (Sighaldeh ve Kalan, 2020). Bunlar ayrıca toplam akciğer kapasitesinin azalmasına ve sekresyonların temizlenememesine neden olur ve gebe kadınları, COVID-19 dahil olmak üzere ciddi solunum yolu enfeksiyonlarına karşı her zamankinden daha duyarlı hale getirebilecek en önemli faktörlerdir (Nowakowski vd., 2021). Bu nedenle, sağlık hizmeti sağlayıcıları gebe kadınları ve bebeklerini COVID-19 gibi pulmoner ilişkili pandemiler sırasında kontrol ve önleme stratejilerinde yüksek riskli bir popülasyon olarak görmelidir (Sighaldeh ve Kalan, 2020).

Anne – Bebek Teması

Cilt cilde temas tavsiyesi gibi SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yönetimine yönelik, postnatal uygulamalara ilişkin yönergeler oldukça değişkendir ve bu nedenle kafa karıştırıcıdır (Spatz vd., 2021). Cilt teması ile ilgili olarak DSÖ; şüpheli, muhtemel veya doğrulanmış COVID-19' u olan annelerin veya bebeklerin, özellikle emzirmenin başlangıcı sırasında ciltle temas halinde kalmalarını önermektedir (Sighaldeh ve Kalan, 2020). Kanguru anne bakımı da, tüm düşük doğum ağırlıklı yenidoğan bebekler için şiddetle tavsiye edilir (Rollins vd., 2021). Bununla birlikte, bazı uzmanlar; SARS-Cov-2' nin cilt cilde temas yoluyla bulaşmasının göz ardı edilemeyeceğine inandıklarından, COVID-19 enfeksiyonu sırasında anneler ve yenidoğanlar arasında ciltle temasını önermemektedir (Sighaldeh ve Kalan, 2020).

Dünyanın dört bir yanından gelen veriler, nispeten çocukların yetişkinlerle aynı miktarda ve kalitede morbidite ve mortaliteye sahip olmadığını ortaya koydu. Yenidoğan enfeksiyonu raporları, yenidoğanlar için de aynı şeyin geçerli olduğunu göstermektedir (Kimberlin ve Puopolo, 2021). Çocuklar genellikle daha hafif semptomlara sahiptir; ancak çocuklarda Kawasaki hastalığına benzer yeni bir multisistem inflamatuar sendromun (MIS-C) geliştiğine dair raporlar vardır ve sürekli tetikte olmayı gerektirir (Vassilopoulou vd., 2021). Bebeklerde de COVID-19 enfeksiyonu riski düşüktür, enfeksiyon tipik olarak hafif veya asemptomatiktir ve emzirmemenin veya anne ile çocuğun ayrılmasının sonuçları önemli olabilir (World Health Organization [WHO], 2020). Annenin yenidoğan ile ayrılması ebeveynlerde kaygıya ve annede depresyona neden olabilir (Erdeve vd., 2020). Anne – bebek teması ve tutulması termoregülasyo-

nu ve diğer fizyolojik sonuçları arttırır, mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltır (WHO, 2020). Ek olarak, emzirmenin olmaması; anne ve bebeğin "bağlanma" dan mahrum kalmasına ve postnatal dönemde daha fazla maternal strese neden olabilecektir. Bu nedenle sağlık görevlilerinin, annelerin fiziksel sağlığına yardımcı olmanın yanı sıra, annelerin ruh sağlığını da dikkate almaları önerilmektedir. Cilt cilde temasın potansiyel riskleri ve yararları birlikte ele alındığında, doğumdan önce ebeveynlerle ortak karar vermenin en iyi seçenek olduğu görülmektedir (Sighaldeh ve Kalan, 2020). Perinatal kaygılarla ilgili konuları anlamak, bu popülasyon grupları için öneriler geliştirirken kritik öneme sahiptir (Duran vd., 2020).

COVID-19 Salgını Sırasında Yenidoğanlar

SARS-CoV-2'nin enfekte annelerden yenidoğanlarına dikey bulaşma potansiyeli konusunda belirsizlik vardır. Hangi vücut sıvılarının virüs için bir bulaşma yolu olabileceği henüz net olarak bilinmemektedir (Genoni vd., 2020). DSÖ sınıflandırmasına göre, yenidoğanda dikey geçişi düşündüren nedenler, bebeğin yaşamının 24 saati içinde pozitif amniyotik sıvı testi ve pozitif RT-PCR testidir (Farhadi, Mehrpisheh, Ghaffari, Haghshenas ve Ebadi, 2021). Bağışıklık fonksiyonunun olgunlaşmamış olması ve maternal – fetal dikey ve aerosol bulaşma olasılığı nedeniyle, yenidoğanlar özellikle SARS-CoV-2' ye duyarlıdır (Erdeve vd., 2020). Bu göz önüne alındığında, anneden veya başka bir bakıcıdan yatay geçiş yoluyla veya yakın temas yoluyla başka yollardan enfeksiyon kapma riski altındadırlar. Bu nedenle, yenidoğan ile temas halindeyken uygun solunum hijyeninin sürdürülmesi kritik önemini korumaktadır (Cheema vd., 2020).

Enfekte yenidoğanlarda ilk semptomlar ateş, öksürük veya ishal olabilir (Sighaldeh ve Kalan, 2020). SARS-CoV-2 pozitif annelerin yenidoğan bebekleri, en az 14 gün boyunca veya viral bulaşma geçene kadar izole edilmelidir (Favre vd., 2020). Enfekte anneden doğan bebek, doğumdan 24 saat sonra veya sonrasında test edilmelidir. Nazofarenks, orofarenks ve rektumun ayrı sürüntüleri önerilir. 24 saat sonra ikinci bir test doğrulama için değerli olabilmektedir (Sighaldeh ve Kalan, 2020). Semptomatik veya asemptomatik bebekler, ayrı bir taşıma inkübatörü ile rutin doğum sonrası bakımı gerçekleştirmek için izole bir odaya alınmalıdır (Erdeve vd., 2020).

Oksijen tedavisi, sıvı-elektrolit tedavisi, gerekirse total parenteral beslenme desteği ve gerekirse ileri solunum desteği (ekshalasyon filtresi ile non-invaziv/invaziv) gibi destekleyici tedaviler ihtiyaç bazında kullanılır. Ciddi akut solunum sıkıntısı sendromu varlığında yüksek doz pulmoner sürfaktan, inhale nitrik oksit ve yüksek frekanslı salınımlı ventilasyon uygulanabilir (Erdeve vd., 2020).

Preterm Doğum ve Prematüre Bebeklerin Durumu

Annenin semptomları şiddetliyse ve gebelik yaşı 23 ila 24 haftadan azsa - fetüs henüz yaşayabilir olmadığında- gebeliğin sonlandırılması önerilir. Fetal yaş 26 ile 34 hafta arasındaysa doğum zamanı anne ve fetüsün durumuna göre belirlenir. Fetüs 34 hafta veya daha büyükse, hayatta kalma şansının yüksek olması nedeniyle geç preterm doğum mümkündür (Sighaldeh ve Kalan, 2020). Prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı veya gestasyonel yaşa göre küçük gibi yüksek risk faktörlerinin varlığında, bebek mümkün olan en kısa sürede yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) bir izolasyon servisine yatırılmalıdır (Erdeve vd., 2020).

Ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olan diğer virüsler (influenza, SARS-CoV ve MERS-CoV) ile ilgili verilere dayanarak yenidoğanlar, özellikle preterm doğanlar, olgunlaşmamış bağışıklık sistemi nedeniyle postnatal olarak enfeksiyona yakalanma riskinde artış yaşamaktalar (Genoni vd., 2020). Hastalık sinsi bir başlangıç gösterebilir ve spesifik olmayabilir. Örneğin, preterm bebeklerde semptomlar spesifik olmayabilir ve vücut ısısının dengesizliği, gastrointestinal semptomları ve ateş, öksürük, burun akıntısı, bulantı ve kusma, ishal ve karın ağrısı gibi problemleri içerebilir (Sighaldeh ve Kalan, 2020).

Sistematik bir derlemede COVID-19'lu gebelerde, hastalığı olmayan gebelere göre preterm doğum oranlarında artış gözlemlendi ve yenidoğanlarının YYBÜ' ne kabul edilme olasılıkları daha yüksektir. Preterm doğum, COVID-19 olan bireylerde enfekte olmayanlara göre 3 kat daha yaygındı ve sırasıyla 16%' ya karşı 6% idi. Bununla birlikte, bu farkın enfeksiyonun veya maternal hastalığın doğrudan etkilerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı veya iyatrojenik olup olmadığı bilinmemektedir (Allotey vd., 2020). COVID-19 salgını sırasında ABD' de yapılan bir çalışmada; SARS-CoV-2 için pozitif test yapan 31 anne (9.5%) ile sonuçlanan, 326 doğum vardı. Bu annelerin 15' i asemptomatik (48%) ve 16'sı semptomatikti (52%). Doğum odasında sadece iki prematüre bebek, sürekli pozitif basınçlı ventilasyon desteği aldı; hiçbiri entübe edilmedi (Perlman, Oxford, Chang, Salvatore ve Pace, 2020). Şiddetli COVID-19 pnömonisi olan bir anneden doğan preterm bir bebek olgusunda; anne, gebeliğin 32. haftasında sezaryen ile doğum yaptı. COVID-19' un ilk dalgasındaki politikayı takiben, bebeğin doğumdan hemen sonra anneden ayrılmasına ve cilt cilde temasın ve kordon klemplenmesinin geciktirilmesine karar verildi. 2350 gr ağırlığındaki yeni doğan bebek, YYBÜ' de hava filtrasyon sistemi bulunan tek kişilik bir odada izole edildi. Anne kritik derecede hasta olduğu için ve hastanede süt bankası olmadığı için doğumdan 12 saat sonra bebek mamayla beslendi. Yenidoğan bebekte yaşamın ilk ve 14. günlerinde pozitif RT-PCR testleri ve akciğer BT taramasında pulmoner tutulum vardı. Bu preterm yenidoğan vakası; bir gebede COVID-19 enfek-

siyonunun, maternal mortalite riskini artırabileceğini ve ciddi vakalarda dikey bulaşmanın mümkün olabileceğini düşündürmektedir (Farhadi vd., 2021).

Literatür, SARS-CoV-2' nin özellikle bağışıklık sistemi gelişmemiş aşırı preterm (<28 gebelik haftası) bebekler üzerindeki etkileri konusunda eksiktir (Easterlin, De Beritto, Yeh, Wertheimer ve Ramanathan, 2020). COVID-19 ile aşırı derecede preterm bir bebek vakasında; Belçika'nın Brüksel kentinde 26 gebelik haftası + 4 günlük, 960 g ağırlığında bir kız bebek sezaryen ile dünyaya geldi ve doğumdan sonraki 7 güne kadar annede COVID-19' dan şüphelenilmediği veya teşhis konulmadığı için, standart YYBÜ önlemleri ile kapalı bir inkübatörde kaldı. Anne, ateş ve öksürükten muzdarip olduğu için YYBÜ' de bebeğini ziyaret ederken her zaman cerrahi bir maske taktı. Annenin göğüs röntgeni bilateral pnömoni belirtileri gösterdi ve nazofaringeal sürüntüsü SARS-CoV-2 için pozitif sonuç verdi (doğumdan sonraki 7. gün). Ardından anne evde karantinada kaldı ve hem asemptomatik olana kadar hem de nazofaringeal sürüntüsü negatif olana kadar hastaneye veya YYBÜ' ne girmesine izin verilmedi. Annenin sonuçları öğrenilir öğrenilmez (yaşamın 7. günü) nazofaringeal sürüntü bebeğe uygulandı ve sıkı aerosol, damlacık ve temas önlemlerinin ardından hemşire ve sağlık personeli ile izole edildi. Bebek, SARS-CoV-2 RT-PCR testinin anne sütü örneğinde negatif olduğu tanısından önce, sağılmış anne sütü almıştı. Total parenteral beslenme kesildi ve tam enteral beslenmeye ulaşıldığında 14. günde santral hat çıkarıldı. Nazofaringeal sürüntü çubuğundaki SARS-CoV-2 RT-PCR, ilk pozitif testten 7 gün sonra pozitifti ve 14 gün sonra negatif olarak test edildi. Ancak anne 21 gün sonra negatif çıktı (Piersigilli vd., 2020). Los Angeles County + USC Tıp Merkezi'nde şiddetli COVID-19 pnömonisi olan bir anneden doğan aşırı derecede preterm bir bebek vakasında ise; negatif basınçlı bir yoğun bakım odasında 25 hafta + 5 günlük, gebelik yaşına uygun 810 g kız fetüs dünyaya geldi. Bu vakada şiddetli COVID-19 pnömonisinin muhtemelen preterm doğuma katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Maternal hipoksik solunum yetmezliğinin şiddeti de preterm doğuma katkıda bulunmuş olabilir. Ancak bu vakada, annenin hastalığının ciddiyeti ve yoğun bakımda doğumun aciliyeti nedeniyle SARS-CoV-2 için kordon kanı ve plasenta testi yapılmadı. Ek olarak amniyotik sıvı ve anne sütü SARS-CoV-2 için test edilmemiştir. Bu aşırı derece preterm bebekte dikey geçiş kanıtı bulunamamıştır. Ek olarak, potansiyel doğum sonrası bulaşma, tüm aile üyelerinden izolasyon ve anne sütünün verilmemesi ile reddedilmiştir (Easterlin vd., 2020).

Emzirme Durumu ve Anne Sütü İle Beslenme

COVID-19 ve anne sütü hakkında başlangıçtaki bilgi eksikliği ve devam eden yanlış bilgilendirme, dünyanın dört bir yanındaki emziren

anneleri etkiledi. Birincisi ve en önemlisi, COVID-19 salgını, emziren anneler için önemli bir stres nedeni olmuştur ve aileler, kanıta dayalı emzirme bakımına ve desteğine erişmekte zorlanmıştır (Spatz vd., 2021). Emzirmenin besinsel ve immünolojik faydaları iyi bilinmektedir (Kimberlin ve Puopolo, 2021). Bağışıklık ile ilgili olarak anne sütü, bebekte doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemlerinin düzenlenmesini ve gelişmesini teşvik eder ve sağlık ve hastalıkta önemli bir uzun vadeli rol oynar. Emzirme hem anne hem de bebek sağlığını geliştirir, anne ve bebek arasında dinamik, çift yönlü bir alışveriş ile bebek ve çocuk refahının temel taşını oluşturur (Vassilopoulou vd., 2021). Anne sütü gerçekten de yenidoğanlar için "yaşam iksiri" dir (Cheema vd., 2020). Küresel olarak, anne sütü kullanımı ve emzirme konusunda büyük farklılıklar vardır ve bebeklerin sadece 41%' i ilk 6 ay anne sütü alır (Spatz vd., 2021). Küresel emzirme, yılda 823.000 çocuk ölümünü önleyebilir; ancak COVID-19 etki modellemesinin bir parçası olarak ek incelemeye ihtiyaç vardır ve emzirme uygulamalarını tehdit etmektedir (Busch-Hallen, Walters, Rowe, Chowdhury ve Arabi, 2020). Şu anda, SARS-CoV-2'nin anneden bebeğe dikey yol veya anne sütü yoluyla bulaştığını gösteren ikna edici bir kanıt yoktur (Cheema vd., 2020).

Anekdot niteliğindeki kanıtlar; bazı sağlık tesislerinin, yenidoğan bebekleri annelerden uygunsuz bir şekilde ayırdığını ve COVID-19' un, anne sütü yoluyla bulaşma konusundaki asılsız korkular nedeniyle emzirmeyi engellediğini göstermektedir. Bu durumlar, doğumdan sonra emzirmeye erken başlanmasında bir düşüşe, çocuğun ilk doğal aşısının (kolostrum) eksik olmasına neden olabilir (Busch-Hallen vd., 2020). Kolostrum ve geçiş sütü bebeği; lenfostimülatör, anti-inflamatuar, anti-bakteriyel, anti-viral ve anti-fungal etkiye sahip bol miktarda glikoprotein olan laktoferrin ile korur. Koruyucu fonksiyonları, demir bağlama özelliklerine, interlökin-1β (IL-1β) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) inhibisyonuna, lenfositlerin aktivitesinin ve olgunlaşmasının uyarılmasına ve bir antioksidan ortamın korunmasına atfedilir. Anne sütündeki diğer baskın oligosakkaritler, hem patojenlere doğrudan bir bariyer hem de prebiyotik olarak, yani sağlıklı bir mikrobiyotanın sentezini teşvik eden probiyotikler için bir besin görevi görür (Vassilopoulou vd., 2021). Bebek emzirilmediği için süt stazı; dolu meme, meme hassasiyeti ve memede iltihaplanma gibi sorunlara yol açabilir. Bu sorunların belirtileri anneye anlatılmalıdır (Sighaldeh ve Kalan, 2020). Ek olarak maternal beslenme, pandemi nedeniyle olumlu veya olumsuz yönde değişmiş olabileceği için, süt mikrobiyomundaki değişiklikler de yaygın olabilir ve bu nedenle bebeğin gelişimi üzerinde etkisi olabilir (Spatz vd., 2021).

COVID-19 pandemisinde emzirmenin, bebek için duygusal travmayı önlemek ve enfekte annelerin sütünde üretilen spesifik salgı IgA antikor-

ları ile bağışıklık tepkilerini arttırmak için teşvik edilmesi gerektiğine inanılmaktadır (Sighaldeh ve Kalan, 2020). Annenin bağışıklık özellikleri, anne sütündeki salgı ile IgG ve IgA şeklinde anne sütüyle beslenen bebeğe aktarılır. Anne sütü, kolostrumdaki IgG antikorlarında en yüksek konsantrasyona ulaşır ve yaşamın ilk ayından sonra konsantrasyonu düşer ve sütten kesilme ile aniden durur. İntrauterin yaşam boyunca plasenta yoluyla fetüse, doğumdan sonra da anne sütü ile bebeğe geçen IgG antikorları, bebeğin ilk savunma sistemini oluşturur. IgA antikorları, gastrointestinal ve solunum mukozasını kaplar ve yabancı antijenlerin ve virüslerin girişini engeller. Prematüre bebeklerde, gelişmiş koruma için IgA seviyeleri daha yüksektir (Vassilopoulou vd., 2021). Anne sütü ile beslenme ek olarak, preterm bebekler arasında nekrotizan enterokolit ve sepsis insidansının azalması ve nörogelişimsel sonuçların iyileştirilmesi ile ilişkilidir (Kimberlin ve Puopolo, 2021).

DSÖ; şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan annelerden doğan bebeklerin, enfeksiyon önleme kontrolü için gerekli önlemler uygulanarak, standart bebek besleme kılavuzlarına göre beslenmelerini önermektedir (Duran vd., 2020). Ek olarak, COVID-19'lu kadınların, bebeğini doğrudan göğsünden besleyebileceğini veya bebeğini sağılmış süt veya donör sütü kullanarak besleyebileceğini önermektedir (Sighaldeh ve Kalan, 2020). DSÖ geçici kılavuzu (27 Mayıs 2020), mevcut kanıtlara dayanarak, "anne bebeğine bakamayacak kadar hasta olmadıkça bebeklerinden ayrılmamalıdır" tavsiyesinde bulunur (Rollins vd., 2021). Aksine Çin'in tavsiyelerine göre emzirmeden kaçınılmalıdır. Emzirme, ancak hem anne hem de anne sütü SARS-CoV-2 için negatif test edilirse bir seçenektir. Donör anne sütü bile SARS-CoV-2 için test edilmelidir (Genoni vd., 2020). Antiviral ilaçlarla tedavi edilen annelerde mama ile besleme tercihi, anne sütünün güvenliği bilinmediği için bir şekilde anlaşılabilir olabilir (Sighaldeh ve Kalan, 2020). Bununla birlikte, bazı ulusal sağlık kurumları, şüpheli veya doğrulanmış SARS-CoV-2 olan annelerden bebeklerin ayrılmasını ve emzirmeden kaçınılmasını tavsiye ettiler - ancak bazıları görüşünü revize etti (Rollins vd., 2021). Enfekte annelerden doğan bebeklerle nasıl başa çıkılacağı konusundaki önemli soruyla karşı karşıya kalan Amerikan Pediatri Akademisi (AAP); enfekte annelerin doğumdan hemen sonra yenidoğanlarından geçici olarak ayrılmalarını ve annenin enfeksiyonlarının yüksek olduğu dönemde, doğrudan anne sütüyle beslenmek yerine sağılmış anne sütü ile beslenmelerini tavsiye eden muhafazakar bir duruş sergileyen ilk kılavuzu sağladı (Kimberlin ve Puopolo, 2021). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve Emzirme Tıbbı Akademisi, COVID-19'lu annelerin emzirebileceğini belirtmektedir (Erdeve vd., 2020). Enfekte veya şüpheli annelerde emzirmeye yönelik CDC geçici kılavuzları; anne, bebeği emzirmek istiyorsa, elle veya pompay-

la sağılması gerektiğini de belirtir (Sighaldeh ve Kalan, 2020). Polonya Yenidoğan Derneği ve Ulusal Bulaşıcı Hastalıklar Danışmanı ile uyumlu olarak Ulusal Perinatoloji Danışmanı'na göre, emzirmek isteyen tüm kadınlara emzirme önerilir. Sadece annenin veya bebeğin genel durumu tıbbi yardım gerektirdiğinde kontrendikedir (Nowakowski vd., 2021).

Anne şiddetli veya kritik derecede hasta ise, ayrılma ve süt üretimini sürdürmek için de anne sütünü sağma girişimleri en iyi seçenek gibi görünmektedir (Poon vd., 2020). Sağlıklı bir aile üyesi/hemşire sağılmış sütü ayrı bir odada bebeğe verir (Cheema vd., 2020). Bunun için özel bir göğüs pompası olmalı ve her kullanımdan sonra üreticinin tavsiyelerine göre makine iyice yıkanmalıdır (Poon vd., 2020). Ek olarak göğüs pompası tüpü ve kapların dış yüzeyi, sağlık çalışanlarına maruz kalma riskini en aza indirmek için, süt sağımından sonra ve depolamadan önce, tercihen bu virüsün farklı yüzeylerdeki göreceli stabilitesinden dolayı hastane sınıfı virisidal mendillerle dezenfekte edilmelidir (Cheema vd., 2020). Bu yaklaşım, bebeğin; annenin kendi sütünden bilinen faydaların yanı sıra SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı maternal antikorların potansiyel faydasını almaya devam etmesini sağlar (Kimberlin ve Puopolo, 2021). Anne/birey sütü mevcut olmadığında veya emzirme/göğüsle beslenme henüz sağlanmadığında, pastörize donör anne sütü (PDHM) bir sonraki en iyi seçenek olmaya devam etmektedir. Sağlık Kanada, Kanada Pediatri Derneği ve Kuzey Amerika İnsan Sütü Bankacılığı Birliği, pastörize edilmemiş donör insan sütünün (gayri resmi süt paylaşımı) kullanımını onaylamamaktadır. Gayri resmi süt paylaşımıyla ilişkili olası riskler, COVID-19 salgını sırasında ve özellikle hasta veya preterm yenidoğanlar için daha da artabilir (British Columbia Centre for Disease Control ve British Columbia Ministry of Health, 2021). Virüsün Holder Pastörizasyon tarafından yok edildiği gösterildiğinden, PDHM; mevcut olduğunda ve Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebekler (VLBWI) için kullanıma öncelik verdikten sonra, bebek mamasından daha iyi bir seçim olacaktır. Ancak PDHM' ye erişimin dünyadaki tüm ülkelerde eşit olmadığı kabul edilmektedir (Spatz vd., 2021).

Hasta asemptomatik veya hafif derecede etkilenirse, emzirme ve ortak yerleşim (aynı zamanda odaya alma olarak da adlandırılır) anne tarafından sağlık çalışanlarıyla koordineli olarak düşünülebilir veya tesis sınırlamaları anne – bebek ayrılmasını engelliyorsa gerekli olabilir (Poon vd., 2020). Anne, bebeği beslemeden ve emzirmeden önce ellerini ve göğüslerini sabun ve suyla yıkamalıdır (Cheema vd., 2020). Odaya alınma durumunda bebek karyolası anne yatağından en az 2 m uzakta tutulmalı ve perde veya cam gibi fiziksel bir bariyer kullanılabilir (Poon vd., 2020). Bu önlemler anne ateşsiz olana kadar (ateş düşürücü olmadan) devam eder, semptomlarda iyileşme gösterir ve kaynaklar izin verdiği ölçüde en

az 24 saat arayla SARS-CoV-2 için iki negatif test yaptırır (Cheema vd., 2020).

Türk Neonatoloji Derneği ise, emzirme seçiminin anne ve aileler arasında olması gerektiğini önermektedir. Karar, annenin sağlık durumuna göre bireysel olarak verilebilir (Erdeve vd., 2020). Ne olursa olsun, hasta emzirmeyi seçerse, damlacık bulaşma riskini azaltmak için anne ile çocuk arasındaki yakınlık nedeniyle yüz maskesi takmalıdır (Dashraath vd., 2020). Bu tür öneriler, sadece bebeğin COVID-19 virüsü ile enfeksiyon risklerini değil, aynı zamanda emzirmeme veya anne sütü ikamelerinin uygunsuz kullanımı ile ilişkili ciddi morbidite ve mortalite risklerini ve cilt-cilde temasın ve kanguru anne bakımının koruyucu etkilerini de dikkate almalıdır (WHO, 2020). Salgın, ilgili kanıt boşlukları ve kaygılar anne sütü ikame endüstrisi tarafından bir pazarlama fırsatı olarak açıkça istismar edilmektedir (Rollins vd., 2021).

Anne – bebek teması ve emzirme, normatif önerilerdir ve bu nedenle bakım standardıdır. Ayrılmayı ve emzirmemeyi haklı kılan verilerden herhangi biri yoksa, standart bakımdan farklı bir politikayı destekleyen etki zinciri kırılır (Rollins vd., 2021). Ayrılma kaynaklı stresin kısır döngüsü, anne sütü üretiminin azalması, zayıf emzirme başarısı ve cilt cilde temas faydalarının kaybı; bebeğin anneden ayrılması sonucu bebek instabilitesi riskini ve YYBÜ bakımına olan potansiyel ihtiyacı arttırır (Cheema vd., 2020). Kanıt durumu ve risk dengesi tahminleri, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan annelerin anne – bebek yakın temasını ve emzirmesini desteklerken, el yıkama ve yüz maskeleri takmayı da içeren enfeksiyon önleme ve kontrol önlemlerini uygulamaya devam etmektedir. Emzirmenin sağkalım yararları, COVID-19 olan bebekler arasında bildirilen çok düşük vaka ölüm oranlarından önemli ölçüde daha ağır basmaktadır (Rollins vd., 2021). Emzirme, hem anneden bebeğe anne sütü yoluyla aktarılan immünolojik faktörler hem de organları kolonize eden mikroorganizmalar ve viromu zenginleştiren virüsler tarafından bebeğin bağışıklık gelişimini teşvik etmek için bir dayanak noktasıdır (Vassilopoulou vd., 2021).

GEBE VE EMZİREN KADINLARDA COVID-19 AŞISI

Gebelik sırasında aşılama, diğer bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanan anne ve bebek morbiditesini önlemek için yaygındır. Hem grip hem de boğmacayı önlemek için aşı özellikle tavsiye edilir (Adhikari ve Spong, 2021). Tetanoz, difteri ve boğmaca aşısı (Tdap), anne ve bebeği boğmacadan korumak için her gebelikte 26 ile 34. gebelik haftaları arasında yapılır (Riley ve Jamieson, 2021). İnfluenza aşısının güvenliği ve etkinliğine ilişkin klinik veriler de bol miktarda bulunmaktadır (Adhikari ve Spong, 2021). Virüsün plasentayı geçmesi ve fetüsü enfekte etmesiyle ilgili teorik riskler nedeniyle kontrendike olan canlı-zayıflatılmış aşılar (kızamık-ka-

bakulak-kızamıkçık [MMR] aşısı gibi) dışında, faydaların potansiyel risklerden daha ağır basması bekleniyorsa, hemen hemen tüm aşılara gebelik sırasında izin verilir (Rasmussen ve Jamieson, 2021). COVID-19 vakaları dünya çapında yükseldikçe de, aşıların onaylanması memnuniyetle karşılandı. Bu aşılar, SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının dalgasını durdurmak için muhtemelen en güçlü müdahaledir. Bununla birlikte, pandemiyi kontrol altına alacak kadar yüksek aşılama oranlarına ulaşmak zaman, siyasi irade ve yaygın halk desteği alacaktır. FDA, aşılar için acil kullanım yetkileri yayınlarken; Aşı Uygulamaları Danışma Komitesi, aşıyı kimin alması gerektiği ve aşının önceliği hakkında tavsiyeler de bulunmaktadır (Riley ve Jamieson, 2021). Ek olarak dünya çapında, gebelik sırasında COVID-19 aşılarının güvenliğiyle ilgili yerel yönergeler arasında çok sayıda tutarsızlık vardır (Nowakowski vd., 2021).

Gebe ve emziren kadınlar COVID-19 aşılarının ve tedavilerinin geliştirilmesi ve klinik değerlendirmesine dahil edilmemesine rağmen, FDA ve Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi gebe ve emziren kadınların aşı alma seçeneğini açık bıraktı. Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji (ACOG) ve Maternal – Fetal Tıp Derneği de dahil olmak üzere bu dernekler, 26 Ocak 2021'de DSÖ' nün açıklamasından sonra bile COVID-19 aşılarının gebe ve emzikli kadınlara sunulmasını savunmaya devam etti ve belirli koşullar dışında Moderna aşısı kullanan gebe kadınların aşılanmasını açıkça tavsiye etti. DSÖ bildirisi, 29 Ocak 2021'de, "SARS-CoV-2' ye maruz kalma riski yüksek olan (örneğin sağlık çalışanları) veya ciddi hastalık risklerini artıran komorbiditeleri olan gebe kadınlar, sağlık uzmanlarına danışılarak aşılanabilir." şeklinde daha hoşgörülü bir dil içerecek şekilde revize edildi (Adhikari ve Spong, 2021). Pfizer-BioNTech mRNA aşısının ve Moderna mRNA-1273 aşısının acil kullanım izninin ardından, Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi ve ACOG şu önerileri sunmaktadır; gebe kişilere aşı önerilmeli ve aşılama için bir gereklilik olmamasına rağmen, obstetrik sağlayıcıları ile aşı planları hakkında konuşmaya teşvik edilmelidir. Emziren kişiler aşı olmaya teşvik edilmelidir. Aşı kriterlerini karşılayan ve gebe kalmayı planlayan kadınların, gebelikten önce 2 doz aşı yaptırmaları teşvik edilmelidir. Bunu yapmak, gebe kaldıklarında onlara maksimum koruma sağlayacaktır (Riley ve Jamieson, 2021). Kanadalı Pfizer-BioNTech aşı üreticisi belgesi, aşının insan sütüne geçip geçmediğinin bilinmediğini ve yenidoğan ve bebek için bir riskin göz ardı edilemeyeceğine işaret etmektedir (Davanzo vd., 2021). Emzirme Tıbbı Akademisi (ABM); "aşıdaki lipid bileşeninin kan dolaşımına girmesi ve meme dokusuna ulaşması pek olası değildir. Eğer öyleyse, sağlam bir nanoparçacık veya mRNA'nın süte geçme olasılığı daha da düşüktür. Muhtemel olmayan mRNA'nın sütte bulunması durumunda, herhangi bir biyolojik etkisi olmaksızın bebek tarafından sin-

dirilmesi beklenir." (Adhikari ve Spong, 2021; Davanzo vd., 2021). Ek olarak, ABM; aşılamanın, emzirmede 5-7 gün içinde SARS-CoV-2' ye karşı spesifik IgA antikorlarının anneden bebeğe geçişine izin vereceğini belirtmektedir. İtalyan Bilim Dernekleri de, emziren kadına COVID-19 aşısının yapılıp yapılmaması kararının; belirli sağlık, sosyal, aile ve çalışma koşulları dikkate alınarak, kendileri ve sağlık profesyonelleri arasındaki karşılıklı anlaşmadan sonra verilmesini düşünmektedir (Davanzo vd., 2021). Danimarka Sağlık Otoritesi' ne göre gebe veya emziren kadınlara aşı teklif edilmeyecektir. Ancak istisnai durumlarda, örneğin ciddi kronik hastalıkların varlığında, gebe bir kadına bireysel tıbbi değerlendirmeye dayalı olarak aşı önerilebilir. İrlanda'daki Sağlık Hizmetleri Yöneticisi' ne göre, gebe ve emziren kadınlar, kendileri için mevcut olduğunda bir COVID-19 aşısı almalıdır ve ilk doz 14 gebelik haftasından daha erken verilmemeli ve ikinci doz 34 gebelik haftasının bitiminden önce verilmelidir. İsviçre Bundesamt für Gesundheit ve Belçika Yüksek Sağlık Konseyi, gebe kadınlara COVID-19 aşısı önermemektedir. Sadece belirli kronik hastalıkları olan kadınlar vaka bazında değerlendirilmelidir (Nowakowski vd., 2021).

İlk 2 yetkili COVID-19 aşısı, haberci RNA (mRNA) teknolojisini kullanır; mRNA, virüsün üzerindeki spike proteinini kodlar ve daha sonra konakçı bağışıklık sistemi tarafından tanınır. mRNA, hücre sitoplazmasında hızla bozulur. Bu mRNA aşıları (ve diğer COVID-19 aşı adayları) canlı virüs içermez (Rasmussen ve Jamieson, 2021). Aşıdan enfeksiyon kapma riski yoktur. Mevcut COVID-19 aşılarının mRNA platformları, gebelik sırasında kullanılan hem grip hem de Tdap aşılarından farklı olsa da, mRNA platformları son on yıldır geliştirilmektedir. İmmünojenik ancak bulaşıcı olmayan, entegre olmayan bir platform olarak mRNA aşılarının; canlı-zayıflatılmış virüs aşıları, etkisizleştirilmiş veya alt birim aşıları ve DNA bazlı aşılara göre potansiyel faydaları vardır (Adhikari ve Spong, 2021). 20 Aralık 2020'de İsrail, COVID-19'a karşı ulusal bir aşı programı başlattı. Öncelikli gruplardan biri, çoğu emziren kadın olan sağlık çalışanlarıydı. Aşı çalışmalarının bu popülasyonu içermemesine ve aşıyla ilgili başka güvenlik verileri yayınlanmamasına rağmen, risk gruplarına mensup emziren kadınların aşı almaları teşvik edildi. Aşılanmayı seçen aşı hedef gruplarına ait emziren kadınlardan, uygun bir örneklem üzerinde prospektif bir kohort çalışması gerçekleştirildi. Seksen dört kadın, 504 anne sütü örneği vererek çalışmayı tamamladı. Tüm katılımcılara 21 gün arayla 2 doz Pfizer-BioNTech aşısı verildi. Anne sütü örnekleri aşı uygulanmadan önce ve ilk dozdan sonra 2. haftadan başlayarak 6 hafta boyunca haftada bir kez toplanmıştır. Bu çalışma, aşılamadan sonraki 6 hafta boyunca anne sütünde SARS-CoV-2'ye özgü IgA ve IgG antikorlarının güçlü sekresyonunu buldu. IgA sekresyonu, aşılamadan 2 hafta

sonra belirgindi ve bunu 4 hafta sonra (ikinci aşıdan bir hafta sonra) IgG' de bir artış izledi. Bu kadınların anne sütünde bulunan antikorlar, bebekte enfeksiyona karşı potansiyel bir koruyucu etki düşündüren güçlü nötralize edici etkiler gösterdi (Perl vd., 2021).

COVID-19 aşı denemelerine ne gebe ne de emzikli kadınların dahil edilmemesinin başlıca nedeni; gebelikte uygulanan yeni bir ürünün, fetüs üzerindeki olası olumsuz etkileri konusunda sorumluluk endişesidir. Bu popülasyonların yeni terapötik çalışmalara dahil edilmemesi, iyi belgelenmiştir. Bu durum, ilaç geliştiricileri ve klinisyenler için zor bir duruma neden olmaktadır (Adhikari ve Spong, 2021). Ancak kanıtlar, COVID-19'lu gebe kadınların, kötü sağlık sonuçları açısından gebe olmayan benzer kişilere göre daha yüksek riske sahip olduğunu ve bu risklerin, bebekleri için de daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, aşı kriterlerini karşılıyorlarsa gebe kişilerin aşı olma fırsatına sahip olmaları çok önemlidir. Ancak gebe kadınlar COVID-19 aşı denemelerinin dışında tutulduğundan, bu gruptaki etkinlik ve güvenlik hakkında sınırlı bilgi vardır (Riley ve Jamieson, 2021). Çok sayıda insanı etkileyebilecek önerilerde bulunmak sağlam bir temel gerektirmektedir. Böyle bir temelin yokluğunda, tıp ve akademik topluluk, bu boşlukları sağlam olmayan spekülasyonlarla doldurmaya çalışmak yerine, bildiklerini ve bilgi boşluklarının ne olduğunu en iyi şekilde açıklamalıdır (Schmid, Fontijn, Ochsenbein-Kölble, Berger ve Bassler, 2020).

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Mevcut COVID-19 salgınının; gebelik sırasında etkilenen kadınlar, onların yenidoğanları ve pediatrik popülasyon üzerindeki etkisine dair yalnızca sınırlı veri vardır. Annelerine benzer şekilde, yenidoğanlar, zayıflamış bağışıklık sistemleri nedeniyle COVID-19 enfeksiyonuna karşı yüksek riskli bir popülasyon gibi görünmektedir. Bugüne kadar, COVID-19 ve gebe kadınlar üzerindeki çalışmaların yetersizliği göz önüne alındığında, anneden yenidoğana bulaşma ile ilgili kanıtlar tutarlı değildir. Aynı şekilde, anneleri ve yenidoğanlarını ayırmayı önerecek yeterli kanıt yoktur. Yenidoğan SARS-CoV-2 enfeksiyonu vakaları kapsamlı bir şekilde belgelenmeli, takip edilmeli ve neonatal COVID-19 için bir veritabanı oluşturmak için raporlanmalıdır. Anne sütünün SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kaynağı olduğuna ve anne sütü ile enfeksiyonun bebeğe zarar verdiğine dair net kanıtlar bulunana kadar, anne sütü ile beslenmenin kanıtlanmış kısa ve uzun vadeli faydaları ebeveyn tavsiyesinde birincil husus olmalıdır. COVID-19 aşılarının gebelikteki etkilerini incelemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Gebelik planlayan kişiler için COVID-19 aşılarının doğurganlık üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir kanıt veya teorik kaygı yoktur. COVID-19 aşılarının emzirilen bebek üzerindeki etkilerine ilişkin veriler de mevcut değildir.

Sonuç olarak; COVID-19 durumunda, zaman çok önemlidir ve artık insanları COVID-19'dan korumak ve bu yıkıcı pandemiyi sona erdirebilmek için güvenli ve etkili aşılar mevcuttur. Ek olarak hala, daha fazla çalışma gerektiren birçok bilinmeyen vardır.

KAYNAKÇA

Adhikari, E. H. ve Spong, C. Y. (2021). COVID-19 vaccination in pregnant and lactating women. *Jama*, *325*(11), 1039–1040. https://doi.org/10.1001/jama.2021.1658

Akseer, N., Kandru, G., Keats, E. C. ve Bhutta, Z. A. (2020). COVID-19 pandemic and mitigation strategies: Implications for maternal and child health and nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*, *112*(2), 251–256. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa171

Allotey, J., Stallings, E., Bonet, M., Yap, M., Chatterjee, S., Kew, T., Debenham, L., Llavall, A. C., Dixit, A., Zhou, D., Balaji, R., Lee, S. I., Qiu, X., Yuan, M., Coomar, D., Van Wely, M., Van Leeuwen, E., Kostova, E., Kunst, H., … Thangaratinam, S. (2020). Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *The BMJ*, *370*. https://doi.org/10.1136/bmj.m3320

British Columbia Centre for Disease Control & British Columbia Ministry of Health (2021). COVID-19 guideline for lactation for women / individuals who are confirmed or suspect cases of COVID-19. http://www.bccdc.ca/Health-Professionals-Site/Documents/COVID19_GuidelineLactationConfirmedOrSuspect.pdf adresinden edinilmiştir.

Busch-Hallen, J., Walters, D., Rowe, S., Chowdhury, A. ve Arabi, M. (2020). Impact of COVID-19 on maternal and child health. *The Lancet Global Health*, *8*(10), e1257. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30327-2

Carvalho, W. B. de, Gibelli, M. A. B. C., Krebs, V. L. J., Calil, V. M. L. T. ve Johnston, C. (2020). Expert recommendations for the care of newborns of mothers with COVID-19. *Clinics*, *75*, e1932. https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1932

Cheema, R., Partridge, E., Kair, M. P. H. L. R., Kuhn-riordon, M. A. S. K. M., Silva, A. I., Bettinelli, C. M. E., Chantry, I. C. J., Underwood, M. A., Lakshminrusimha, S. ve Blumberg, D. (2020). Protecting breastfeeding during the COVID-19 pandemic. *American Journal of Perinatology*. https://doi.org/10.1055/s-0040-1714277

Dashraath, P., Wong, J. L. J., Lim, M. X. K., Lim, L. M., Li, S., Biswas, A., Choolani, M., Mattar, C. ve Su, L. L. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *222*(6), 521–531. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021

Davanzo, R., Agosti, M., Cetin, I., Chiantera, A., Corsello, G., Ramenghi, L. A., Staiano, A., Tavio, M., Villani, A., Viora, E. ve Mosca, F. (2021). Breastfeeding and COVID-19 vaccination: position statement of the Italian scientific societies. *Italian Journal of Pediatrics*, *47*(1), 1–4. https://doi.org/10.1186/s13052-021-00998-6

Duran, P., Berman, S., Niermeyer, S., Jaenisch, T., Forster, T., Ponce de Leon, R. G., de Mucio, B. ve Serruya, S. (2020). COVID-19 and newborn health: Systematic review. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, *44*, 1–12. https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.54

Easterlin, M. C., De Beritto, T., Yeh, A. M., Wertheimer, F. B. ve Ramanathan, R. (2020). Extremely preterm infant born to a mother with severe COVID-19 pneumonia. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, *8*, 1–5. https://doi.org/10.1177/2324709620946621

Erdeve, Ö., Çetinkaya, M., Baş, A. Y., Narlı, N., Duman, N., Vural, M. ve Koç, E. (2020). The Turkish neonatal society proposal for the management of COVID-19 in the neonatal intensive care unit. *Turk Pediatri Arsivi*, *55*(2), 86–92. https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2020.43788

Farhadi, R., Mehrpisheh, S., Ghaffari, V., Haghshenas, M. ve Ebadi, A. (2021). Clinical course, radiological findings and late outcome in preterm infant with suspected vertical transmission born to a mother with severe COVID-19 pneumonia: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, *15*(1), 213. https://doi.org/10.1186/s13256-021-02835-0

Favre, G., Pomar, L., Qi, X., Nielsen-Saines, K., Musso, D. ve Baud, D. (2020). Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Infectious Diseases*, *20*(6), 652–653. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30157-2

Genoni, G., Conio, A., Binotti, M., Manzoni, P., Castagno, M., Rabbone, I. ve Monzani, A. (2020). Management and nutrition of neonates during the COVID-19 pandemic: A review of the existing guidelines and recommendations. *American Journal of Perinatology*, *37*(1), S46–S53. https://doi.org/10.1055/s-0040-1714675

Hedermann, G., Hedley, P. L., Bækvad-Hansen, M., Hjalgrim, H., Rostgaard, K., Poorisrisak, P., Breindahl, M., Melbye, M., Hougaard, D. M., Christiansen, M. ve Lausten-Thomsen, U. (2021). Danish premature birth rates during the COVID-19 lockdown. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, *106*(1), F93–F95. https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319990

Kimberlin, D. W. ve Puopolo, K. M. (2021). Breast milk and COVID-19: What do we know? *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *72*(1), 131–132. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa800

Nowakowski, F., Krajewska, K., Klimek, K., Wierzba, W. ve Jakimiuk, A. J. (2021). COVID-19 during pregnancy one year on – what lessons did we learn? *Ginekologia Polska*, *92*(5), 383–386. https://doi.org/10.5603/gp.a2021.0095

Perl, S. H., Uzan-Yulzari, A., Klainer, H., Asiskovich, L., Youngster, M., Rinott, E. ve Youngster, I. (2021). SARS-CoV-2–specific antibodies in breast milk

after COVID-19 vaccination of breastfeeding women. *Jama*, *325*(19), 2603–2615. https://doi.org/10.1001/jama.2021.5782

Perlman, J., Oxford, C., Chang, C., Salvatore, C. ve Pace, J. Di. (2020). Delivery room preparedness and early neonatal outcomes during COVID-19 pandemic in New York City. *Pediatrics*, *146*(2). https://doi.org/10.1542/peds.2020-1567

Piersigilli, F., Carkeek, K., Hocq, C., van Grambezen, B., Hubinont, C., Chatzis, O., Van der Linden, D. ve Danhaive, O. (2020). COVID-19 in a 26-week preterm neonate. *The Lancet Child and Adolescent Health*, *4*(6), 476–478. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30140-1

Poon, L. C., Yang, H., Dumont, S., Lee, J. C. S., Copel, J. A., Danneels, L., Wright, A., Costa, F. D. S., Leung, T. Y., Zhang, Y., Chen, D. ve Prefumo, F. (2020). ISUOG Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals – an update. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *55*(6), 848–862. https://doi.org/10.1002/uog.22061

Rasmussen, S. A. ve Jamieson, D. J. (2021). Pregnancy, postpartum care, and COVID-19 vaccination in 2021. *Jama*, *325*(11), 1099–1100. https://doi.org/10.1001/jama.2021.1683

Riley, L. E. ve Jamieson, D. J. (2021). Inclusion of pregnant and lactating persons in COVID-19 vaccination efforts. *Annals of Internal Medicine*, 701–702. https://doi.org/10.7326/m21-0173

Rollins, N., Minckas, N., Jehan, F., Lodha, R., Raiten, D., Thorne, C., Van de Perre, P., Ververs, M., Walker, N., Bahl, R. ve Victora, C. G. (2021). A public health approach for deciding policy on infant feeding and mother–infant contact in the context of COVID-19. *The Lancet Global Health*, *9*(4), e552–e557. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30538-6

Schmid, M. B., Fontijn, J., Ochsenbein-Kölble, N., Berger, C. ve Bassler, D. (2020). COVID-19 in pregnant women. *The Lancet Infectious Diseases*, *20*(6), 653. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30175-4

Shahbazi Sighaldeh, S. ve Ebrahimi Kalan, M. (2020). Care of newborns born to mothers with COVID-19 infection; a review of existing evidence. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, *0*(0), 1–13. https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1777969

Spatz, D. L., Davanzo, R., Müller, J. A., Powell, R., Rigourd, V., Yates, A., Geddes, D. T., van Goudoever, J. B. ve Bode, L. (2021). Promoting and protecting human milk and breastfeeding in a COVID-19 world. *Frontiers in Pediatrics*, *8*, 1–6. https://doi.org/10.3389/fped.2020.633700

Vassilopoulou, E., Feketea, G., Koumbi, L., Mesiari, C., Berghea, E. C. ve Konstantinou, G. N. (2021). Breastfeeding and COVID-19: From nutrition to immunity. *Frontiers in Immunology*, *12*. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.661806

World Health Organization. (2020) Clinical Management of COVID-19: Interim Guidance, 27 May 2020. *World Health Organization*. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y adresinden edinilmiştir.

Bölüm 2

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE BEHÇET HASTALIĞI VE GÜNCEL GELİŞMELER

Erkan ÖZDURAN[1]

1 Uzman Doktor Erkan ÖZDURAN, Dokuz Eylul Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, https://orcid.org/0000-0003-3425-313X

Giriş

Behçet Hastalığı ilk kez Türk bir dermatoloji uzmanı olan Hulusi Behçet(1889-1948) tarafından "rekürren oral aftöz ülser, genital ülser ve hipopyonlu üveit " triadıyla 1937 yılında tanımlanmıştır(1). Multisistemik özelliklere sahip bu hastalık renkli klinik manifestasyonlarla karşımıza çıkmaktadır. Kronik özellikte oluşu , oral ve genital aftların yanı sıra kutanöz lezyonların da bulunması ve oküler , gastrointestinal , nörolojik tutulum ile artritin de eşlik etmesi hastalığın birçok sistemi ilgilendiren bir hastalık olduğunu gözler önüne sermektedir(2)

Bazı kaynaklarda Behçet Hastalığı'nın "Eski İpek Yolu Rotası Hastalığı" olarak milattan önce 5. Yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlandığı ifade edilmektedir(3). 18 ila 20. yüzyıllarda ise Neumann, Christlieb, Reis Blüthe , Gilbert , Adamantiades, Shigeta , Pils gibi yazarlar tarafından da tanımlandığı söylenmektedir(3) Hulusi Behçet ise1937 de Alman bir dergide sonrasında 1938 de Fransız bir dergide ilgili klinik 3 major bulguyu(rekürren oral aft , genital ülserasyon ve rekürren hipopyonlu üvetiti) gruplayarak bir klinik antite oluşturmuş ve yayınlamıştır(3).

Bu tanımlamaların ardından 1941 yılında Danimarkalı bir doktor olan Jensen tarafından "Behcet" adıyla iki yayın olusturulmuş ve 1947 de Cenova Uluslararası Tıp Kongresinde , Zürih Tıp fakültesi Profesörü Mischner in katkılarıyla hastalık "Morbus Behcet" olarak adlandırılmıştır(3).

Hastalık kimi zaman Adamantiades- Behcet Hastalığı olarak adlandırılsa da Uluslararası kuruluş ve birlikler tarafından Behçet Hastalığı olarak adlandırılmaktadır.

Epidemiyoloji

Behçet hastalığının neden ipek yolu üzerindeki ülkelerde coğrafi yayılım gösterdiğine dair bilgiler tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Tarihi ipek yolu olarak adlandırılan doğu Avrupadan Japonyaya dek uzanan rotada bazı varsayılan etyolojik ajanların neden olduğu üzerinde durulmaktadır. Bunun yanı sıra genetik predispozisyonun da , örneğin İnsan Lökosit Antijeni HLA-B51 , bu coğrafik yayılımın nedeni olabileceği konusunda varsayımlar sürmektedir(1). Bu nedenle daha önce ticaret amacıyla kullanılan doğu-batı yönündeki bu rota üzerinde yer alan Türkiye , Irak, İran, Kore ve Japonya gibi ülkelerde bu hastalığın daha fazla görüldüğü üzerinde durulmaktadır.

Hastalık ilk tanımlandığında prevelansın en yüksek olduğu ülke Türkiye olarak tespit edilmiştir(4.). Türkiye'deki prevelans her 250 kişide 1 kişi ile başı çekmektedir(4.). Buna karşın çalışan göçmen Türk uyruklu kişilerde ve çocuklarında ise , kendi ülkelerinin prevelansına göre daha düşük tespit edilmiş, bunun yanında çalışmaya sıklıklı gittikleri ülke olan

Almanya'da ise Alman uyruklu kişilere göre daha yüksek prevelansa sahip oldukları gözlemlenmiştir(5.). İlgili tablo Hawai ve Kaliforniya'da yaşayan Japonlarda da gösterilmiştir(3.). İlgili tablo genetiğin yanında çevresel nedenlere de işaret etmektedir.

Literatürde Behçet Hastalığı prevelansı ile ilgili yapılan çalışmalarda 100.000 kişi bazında bakıldığında Japonya'da 11,9 , Çin' de 14 İran'da 80, Irak'ta 17 , İsrail'de 15,2, Suudi Arabistan'da 20 , Mısır'da 7,6 , İtalya'da 7,8 , İspanya'da 6,4 , Almanya'da Almanlarda 1,5 , Almanya'da Türklerde 77,4, Birleşik Krallıkta 0,64 ,Amerika Birleşik devletlerinde ise 5,2 olarak tespit edilmiştir(4.).

Amerika'da bulunan NYU Hospital for Joint Diseases in New york'daki Behcet Sendromu Değerlendirme , Tedavi ve Araştırma Merkezi'nde 2005 yılından bu yana bilgiler toplanıyor ve hastalığın farklı klinik manifestasyonları değerlendirilmektedir. Bu merkezdeki 197 hasta iki gruba ayrılarak klinikleri incelenmiştir. İlk gruba daha çok Kuzey Avrupa kökenli Behçet Hastalığı tanılı kişiler alınmış , ikinci gruba ise Behçet Hastalığı'nın daha çok görüldüğü (Türkiye , Yunanistan, İsrail, Orta Doğu ve Uzak Doğu) kökenli kişiler alınmıştır. Araştırma sonucunda Grup 1 'de daha fazla kadın cinsiyetinde hastalık olduğu görülmüştür.(4.) Her iki grubun üçte birinin göz hastalıkları kliniğinden muzdarip oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca grup 2 de 3 hastanın ve grup 1 de 1 hastanın vasküler tutulumları oldukları tespit edilmiştir.Araştırma neticesinden birçok klinik manifestasyonun gruplar arasında eşit oldukları , belki bazı manifestasyonların ikinci grupta daha ağır olduğu tespit edilmişti. Orta dereceli hastgalığın ise kuzey İtalyalı hastalarda olduğu belirtilmişti(4.).

Yine ilgi çeken konulardan biri de HLA B51 prevelansı ile ilgili olan konudur. Behçet Hastalığı'nın genetik predispoziyonunda yüksek yer tutan HLA- B51 pozitifliği 100.000 kişide Çin'de 17, İsrail'de 81 , Mısır'da, 58 Portekiz'de 75, İtalya'da 75, Fransa'da 33, Birleşik Krallık'ta 18 , İsveç'te 80 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 0 tespit edilmiştir(4.).

Hastalığın sıklıkla 3. Ve 4. dekatta ortaya çıktığı bunu yanı sıra 50 li yaş ve sonrasında ya da çocukluk çağında da ortaya çıktığı görülmektedir(1.). Ortalama yaş Türkiye'de 25.6, Japonya'da 35.7, İran'da 26,2, Çin'de 33,8, Almanya'da 26, Amerika Birleşik Devletleri'nde 31, Fransa'da 27.6 tespit edilmiştir(2.). Her iki cinsiyet etkilense de erkeklerde daha ağır vakalar görüldüğü bilinmektedir(7.). Erkek kadın oranı Türkiye'de 1,03, Japonya 'da 0,976, İran'da 1,19, Çin'de 1,34, Kore'de 0,63, Almanya'da 1,40, Rusya'da 3,67, Suudi Arabistan'da 3,4, Irak'ta 3, Lübnan'da 1,3, Ürdün'de 2,8, Kuveyt'te 4,9, Hindistan'da 1,8 ve İsrail'de 0,64 tespit edilmiştir(2). Bazı ülkelerde kadın oranı düşüklüğünde altta yatan nedenin kadınların aftöz ülserler nedeniyle doktor kontrollerine daha az

geldiği ve bu nedenle kadın oranın daha düşük çıktığı lehinedir.Bunun yanında oküler bulgular ,vasküler lezyonlar ve püstüler lezyonların erkeklerde ağır gittiğinde ancak genital lezyonların ve eritema nodzoumun ise kadınlarda daha yaygın olduğu görülmektedir(1). Rekürren aftöz stomatit insidansı %0,85 ile erişkinlerde ve %1.5 ile çocuklarda ve adölasanlarda olduğu tespit edilmiştir(1.).

Paterji test pozitifliği Behcet lezyonlarını tanımada büyük rol oynamaktadır. Minör travmaya (örneğin iğne batırma) nonspesifik reaktivite olarak bilinen Paterji test pozitifliği kuzey Avrupalı ve Amerika Birleşik Devlet'li hastalarda daha düşük pozitiflik oranına sahip olduğu gösterilmiştir(1.).

Ailesel yatkınlık %1-18 hastada, özellikle de Türk , İsrail ve Kore kökenli hastalarda görülmektedir. Özellikle juvenil başlangıçlı hastalığı olanlarda ailesel yatkınlığın daha yüksek olduğu gösterilmiştir(3.).

Morbidite ve Mortalite

Renkli klinik manisfestasyonlara sahip hastalıkta , mevcut klinik çeşitlilik morbidite ve mortalite riskinde de yükseklik getirmektedir. Ağır oral ülserasyonlar besin alımını zorlamakta, hastalık etkisi santal sinir sisteminde ve vasküler alanda kümülatif olarak daha ağır olmaktadır(6.). Oftalmik lezyonlar morbiditeyi artırmaktadır. 10 yıl içerisinde %25 hastada görme kaybının oluştuğu gözlenmekte ve bu oran Türkiye Japonya gibi ülkelerde 4 yıl içinde %50-90 oranına ulaşmaktadır(6.).

Mortalite daha düşük olsa da pulmoner ve santral sinir sitemi tutulumu ile büyük damarlarda katastrofik kanama durumunda , yine bağırsak perforasyonu ve immunosupresif tedavinin kendi komplikasyonu olması halinde daha yüksek olduğu görülmektedir(6.). Genç erkeklerde ağır hastalık durumunda mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür(6.). Son olarak %10 hastada ölüm nedeninin kardiyovasküler tutulum ve santral sinir sitemi tutulumu olduğu gösterilmiştir(3-269). Uygun tedavi ve iyi prognozla mortalite riskinin yıllar içinde düştüğü bilinmektedir.

Etyopatogenez

Behçet Hastalığı'nın patogenizi bilinmemezliğini korumaktadır. Otoimmun süreç tarafından tetiklenen enfeksiyöz ve çevresel nedenlerin (coğrafik bölgeye uygun) genetik predispoziyonu uygun bireylerde hastalık oluşturduğuna inanılmaktadır(3.).

MHC(Major Histocompatability complex) lokusunda bulunan HLA-B51 aleli eski ipek yolu bölgelerinde, Behçet Hastalığı ile ilgili en güçlü ilişkilendirilmiş risk faktörü olarak göze çarpmaktadır(3.). Özellikle Japonlarda ve Türklerde bu durum daha fazla ilişkilendirilmiştir(7.). Bir

başka çalışmada HLAB5701 ile Birleşik Krallıktaki Kafkasya kökenlilerde hastalık ile daha fazla ilişkilendirilmiştir(8.).

Son dönemdeki çalışmalarda Mediterranean Fever gene(MEFV) mutasyonları Behçet Hastalığı'nda genetik duyarlılığa katkıda bulunduğu gösterilmiştir(9.).

Endemik alanlardaki bireylerin , düşük prevelanslı yerlere göçmesi sonrası hastalık gelişiminde orta düzey risk sahibi olması , çevresel etkilerin hastalık etyopagenezinde söz konusu olduğuna işaret etmektedir(10.).

Herpes Simplex Virüs-1 ve Streptecoccus Sangius gibi mikroorganizmaların hastalık etyolojisinde söz konusu olduklarına dair bilgiler bulunsa da, günümüzde hastalık nedeni olarak tek bir mikroorganizmanın neden olduğu gösterilememiştir(11.) Herpes Simplex Virüs-1 in Saliva ve genital ülserasyonlarda tespit edildiği , Streptecoccus Sanguinis'in ise oral florada yüksek konsantrasyonlarda tespit edildiği , hatta rekürren oral ülserasyonlar için neden teşkil ettiği ifade edilmektedir(12.).

Infeksiyon nedenlerine yönelik kabul edilen en büyük teori mikroorganizma antijenlerinin insan proteinlerine(Isı şok proteinleri gibi) karşı yüksek homoloji içermesi olarak gösterilebilir. Böylelikle ortaya çıkan cross reaksiyon immun cevaba yol açabilir(11.). Retinal S antijenin de retinada bulunarak HLA-B51 Ve HLA-B27 ile homoloji gösterdiği, ancak immun cevabın üveite bağlı göz hasarı başladıktan sonra ortaya çıktığı bilinmektedir(11.).

Mycoplasma fermentans, Helicobacter pylori, Borrelia burgdorferi, Epstein-Barr virüs, Sitomegalovirüs, Varicella-zoster virüs, Parvovirus B19 ve Hepatit A,B, C ve E virüslerinin hastalık etyolojisinde tetikleyici nedenler olduğu gösterilmiştir(13.).

Behçet hastalığı Th1-ilişkili inflamatuar hastalık olduğu ifade edilse de , Th17 daha önceki prospektif çalışmalarda büyük rol oynadığı gösterilmiştir(14.). TNF-α, İnterferon-γ, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10,IL-12, IL-13, IL-18, IL-17, IL-21 ve IL-23 serum düzeyleri Behçet hastalığı ile ilişkilendirilmiştir(15.) Yüksek düzey TLR2, TLR3, TLR4 ve TLR8 ekspresyonu Behçet hastalığı'nda gösterilmiş ve hastalık patojenezi ile ilişkilendirilmiştir(16.).

Nötrofil aktivasyonunun oksidatif stress markerı oluşumunda primer rol oynadığı bilinmekte ve daha ötesinde ileri oksidasyon protein ürünlerinin Behçet hastalığı aktivitesinden marker olarak kullanıldığı bilinmektedir(17.).

Anti-endotelyal hücre otoantikorları Behçet hastalığı'nda vasküler tutulumla ilişkili %18-50 hastada görülen en iyi tanımlanmış otoantikor-

lardır(18.). Bunun yanında anti–Saccharomyces cerevisiae antikorları, antikardiyolipin, antiheparin sulfat, antikinectin ve anti–α-tropomyosin antikorları hastalıkla ilişkilendirilen diğer antikorlardandır(19.).

Endotelyal hücre hasarı , azalmış fibrinoliz ve artmış trombozis Behçet hastalığında vasküler olaylardan sorumlu tutulan nedenleri oluşturmaktadır(20.) Artmış serum endokan düzeyleri Behçet hastalığı'nda hastalık patojenezinde endotelyal disfonksiyon oluşturarak enflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir(21.).

Klinik Özellikler

Behçet hastalığı hemen hemen vücutta tüm sistemleri etkileyen , relaps ve remisyonlarla kendini gösteren bir tabloya sahiptir. Semptomların oluşum ve gelişimi etnik, coğrafik ve bireysel farklılıklara göre değişmektedir.

Hulusi Behçet'in de zamanında tanımladığı 3 özellik ana tabloyu oluşturmaktadır: rekürren oral ülserler, genital ülserler ve oküler hastalık.

Rekürren oral ülserler(aftöz) genellikle hastalığın en erken özelliği(%47-86 hastada) olarak karşımıza çıkmaktadır(22.). Lezyonlar normal oral aftöz ülserlere benzer olsa da, daha ağrılı ve geniş olması, yuvarlak ve keskin eritamatöz sınır içermesi ve gri beyaz psödomembran içermesiyle farklılık göstermektedir. Tek ülser olarak başlayıp skar bırakarak iyileşirler. Gingival ve bukkal mokuzada, dilde ve dudaklarda sıkça görülen ülser yumuşak ve sert damakta, farenks ve tonsillerde de görünmektedir(3.). Minör ülserler çapı 1 cm den küçük eritamatöz bir halo içeren, majör ülserler çapı 1 cm den büyük ,çok ağrılı ve persistan ülserler olarak bilenen ve son olarakta herpetiform ülserler 2-3 mm ölçülerinde ama birleşmeye meğilli ülserler olarak bilinirler(3.).

Behçet Hastalığı tanı kriterleriile ilgili olarak Uluslararası çalışma grubuna göre aftlar 12 aylık periyodda 3 kereden daha fazla oluşmalıdır(23.). Behçet hastalığı aftöz ülser görülenlerin %1 ila 3 ünde görüldüğü düşünülürse diğer ayrıcı nedenlerin aklıda tutulması gerektiği ortaya çıkmaktadır(24.). Herpes simplex virüs enfeksiyonu, inflamatuar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, hematolojik eksiklikler, sistemik lupus eritematosus, reaktif artrit, MAGIC sendromu, siklik nötropeni ve otoinflamatuar hastalıklar (PFAPA[Ailevi Akdeniz ateşi, periodik ateş, aftözülserler, farenjit, adenopati], hiperimmunoglobulinemi D gibi diğer hastalıklar aftöz ülser ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır(1.).

Genital aftöz ülserler %57 ila %93 oranında Behçet hastalığı ile tanı almış kişilerde rapore edilmiş olmakla beraber , %6 juvenil hastada başlangıç semptomu olarak görülmektedir(24.). Bir başka çalışmada aktif oral aft görülmeyen 175 Behçet hastalığı tanılı hastanın değerlendirilmesinde

genital aftöz ülser prevelansının %8.6 olduğu tespit edilmiştir(25.). Genital ülser prevelansının gebelikle arttığı da bilidirlmektedir(26.). Oral ülserler , eritema nodozum ve psödofollikülit gibi kutanöz tutulumlar genital ülser eşlikçisi olarak görülmektedir(27.).

Skrotum lezyonlarının erkeklerde daha sık (%90) olduğu, epididimitin gerçekleşebileceği ancak penil lezyonların nadir olduğu ve üretritin hastalık patojenizinde görülmediği bildirilmektedir. Kadınların vulvar vajinal ve servikal lezyonları olduğu , derin vajinal lezyonların mesane ile perforasyon sonrası fistül yapabileceği bildirilmektedir. Perineal , perianal ve kasık lezyonlarının her iki cinsiyette de görülebileceği bildirilmektedir(24.). Herpes simplex virüs enfeksiyonu, eritema multiforme,fikse ilaç erupsiyonu, sifiliz, şankroid, lenfogranuloma venerum, HIV enfeksiyonu ve non–seksuel ilişikli akut genital ülserlerayrıcı tanıda düşünülmelidir(28.).

Ekstragenital aftöz ülserler cilt aftları olarak tanımlanmakta Behçet hastalığı ile ilgli karakteristik bulgu olarak bilinmekte ve %3 ila %6 Behçet hastalığı tanılı hastada gözlenmektedir. Perianal bölgede , uylukta, gövdede, aksillada ve göğüste de gözlenebilir. Lezyonlar ağrılı olabilir ve skar bırakarak iyileşirler(29.).

Ağrılı mor nodüler lezyonlar olarak bilinen Eritema Nodosum benzeri lezyonlar hastaların %15 ila 78 inde gözlenmektedir. Jüvenil grupta %51.8 gibi yüksek bir görülme prevelanasına sahiptirler. Lezyonlar sıklıkla pretibial bölgede yerleşimli olsa da gluteal bölgede ,uylukta, üst ekstremitede, yüzde ve boyunda görülebilir.Kadınlarda daha yaygın görülen bu lezyonlar , birkaç haftalık süre içerisinde rezidüel pigmentasyon bırakarak iyileşirler(30.).

Papüllopüstüler lezyonlar %30 ila 96 hastada görülen genel deri bulgularındandır. Papüllo püstüler lezyonlar , psödofollikülit ve akneiform lezyonlar göğüs ön bölgesinde , omuzlarda ve sırtta lokalize olmakla beraber erkeklerde daha sık görülmektedir(24.). Bu farklı lezyonları tanımak hastalık tanısında önemli yer tutmaktadır. Papüllopüstüler lezyonlar reaktif artrit varlığında daha yaygın olarak görülmektedir(31.).

Paterji fenomeni travmaya verilen hipersensitivite reaksiyonu olarak bilinmekte ve travmalı alanda eritem ile çevrili papül ya da püstül olarak kendini göstermektedir(24.). Paterji pozitifliği Behçet hastalığı tanılı hastalarda %70 prevelansta görülmek ile beraber hastalığın az görüldüğü coğrafik yerlerde daha za oranda görülmektedir(32.). Testin yapımı çok kolay olmakla beraber önkol fleksör yüzeye 45 derece açıyla 21-25 Gauge iğne kullanılarak intravenöz intramusküler ve intradermal 3 oblik delme yapılıp 24-48 saat sonra reaksiyon sonucu gözlemlenerek sonuçlandırılır(33.). Sensitivitesi %60 ve spesifitesi %87 tespit edilen testin , sensitivitesinin

zamanla azaldığı belirtilmiştir(34.). Bunun yanı sıra ilgili bölgenin antiseptik ile temizlenmesi, iğne kalınlığı , delme sayısı ve uyguluama metodunun paterji pozitifliğini etkilediği bildirilmektedir(35.).

Sweet sendromu, piyoderma gangrenosum, staz ülseri, eritema multiforme, büllöz necrotizan vaskülit, pernio benzeri lezyonları ve Raynaud fenomeni Behçet hastalığında diğer sendromlara birlikte ya da yalnız olarak görülebilir ancak nadir görülen semptomlardandır(36.). Özellikle Behçet selülitine Sweet Sendromu olarak yanlış tanı konulabilir. Eritematöz ve ödematöz, geniş ve yuvarlak lezyon olarak bilinir ve alt ekstremitelerde görülürler. Biyopisde Behçet hastalığındaki nötrofilik dermatitin aksine vaskülit ile uyumlu gelir(37.).

Oral aftlar epidemiyolojik açıdan İran'da &97, Japonya'da %98, Çin'de %98, Kore'de %99, Almanya'da %98, Türkiye, Fas, Birleşik Krallık ve Tunus'ta %100 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %97 olarak görülmektedir(38.). Genital aftlar ise İran'da %65, Japonya'da %73 , Çin'de %76, Kore'de %83, Almanya'da %64 , Türkiye'de %88, Fas'ta %86, Tunus'ta %87 , Birleşik Krallıkta %89 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %97 oranında görülmektedir(38.).

%30-70 vakada görülen göz tutulumu Behçet hastalığında önemli morbidite nedenidir. %25 hastada ise her ne kadar etkin immünsupresif ve agresif tedavi uygulansa da körlük oluşmaktadır(6.). Oküler lezyonlar sıklıkla iki gözü tutmakta ve Behçet hastalığı semptomları başladıktan ortalama 2-3 sene sonra ortaya çıkmaktadırlar(39.). Tipik oküler semptomlar kronik,relapslı bilateral nongranülomatöz üveit(anterior, posterior ya da her iki segment tutulumlu). Rekürrens ya da bilateral tutulum her iki cinste de benzer oranlarda görülmektedir. Ancak erkeklerde panüveit görülme sıklığının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu tablo daha kötü prognozla ilişkilendirilmektedir(40.).

Hipopyonlu anterior üveit hastaların üçte birinde görülse de Behçet hastalığı için karakteristik bulgulardan biridir(41.). İridosiklit, keratit , episklerit, vitrit, vitröz hemoraji, retinal vaskülit, retinal ven oklüzyonu, retinal neovaskülarizasyon ve optik nörit daha nadir görülen Behçet hastalığı oküler bulgularındandır(42.). Oküler semptomlar erkeklerde ve genç yaşlarda daha sık görülmekte ve rekürren ataklar katarakt, glakom hatta agresif tedaviye rağmen %25 hastada körlük oluşturmaktadır(43.).

Fotofobi, lakrimasyon, hiperemi,periorbital ve global ağrı gibi semptomlarla oküler bulgular kendini gösterir(6.). Rekürren göz hastalığı atakları sineşi ve retinal skarlar gibi struktur değişiklikleri ile kendini gösterirler(1.).

Anterior üveit İran'da %40 hastada, Çin'de %18 hastada, Fas'ta %44 hastada görülmektedir (38.). Posterior üveit ise İran'da %44, Çin'de %19, Fas'ta %44 oranında görülmektedir(38.). Retinal vaskülit İran'da %30, Çin'de %3.5, Fas'ta %19 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %20 oranında görülmektedir(38.).

Muskuloskeletal tutulum %45 ila %60 hasta grubunda artrit ya da artralji ile kendini göstermektedir(38.). Diz, el bileği, el ve ayak bilek eklemlerinde non-erosiv, oligoartiküler ve mono artiküler tutulum olmaktadır. Eklem tutulumu birkaç hafta içinde deformite bırakmadan iyileşmektedir(44.). Papüllopüstüler lezyonların görüldüğü tablolarda eklem tutulumunun daha yüksek olduğu görülmektedir(31.). Eklem tutulumu yanı sıra özellikle kadın hastalarda olmak üzere ankilozan spondilit ve fibromiyalji tanımlanmıştır(45.). Generalize ya da lokal miyozit görülebilmektedir. Müsin testi normal olmasına rağmen, sinovyal sıvının inflamatuar özellikte olduğu bilinmektedir(1.). Akne ve artritin bazı hastalarda sık eşlik ettiği bu gruba da entozapatinin dahil olduğu söylenmektedir(4.). Hatta bu grupta HLA-B27 pozitifliği daha çok tespit edilmekte, artmış sakroileit sıklığı bulunmaktadır(4.). Akne/artrit küme birlikteliğinde ailevi özelliğin daha yüksek olduğu ve bu klinik ekspresyona genetik yolakların neden olduğunu otörler göstermiştir(46.).

Eklem tutulumu İran'da %33, Japonya 'da %57, Çin'de %30, Kore'de %38, Almanya 'da %53, Türkiye %16, Fas'ta %52 , Tunus'ta %55, Birleşik krallıkta %93 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %53 oranında görülmektedir(38.). Ankilozan Spondilitin ise Mısır'da %5.6 hastada, Irak'ta %2 hastada, Lübnan 'da %1 hastada ve Fas'ta %1.5 hastada görüldüğü bildirilmektedir(38.).

Nörolojik tutulum ilk kez 1941 de tespit edilmiş ve %5-10 hastada görülmüştür(3.). Yüksek mortalite riskiyle ilişkilendirilen tablo hastalık tanısının konulmasından 5 yıl sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir(3.). Daha sık olarak erkeklerde gösterilen ilgili tabloda santral sinir sistemi, periferik sinir sitemine göre daha çok tutulumu olmuştur(47.).

Parenkimel beyin hastalığı(Neuro-Behcet) daha sık görülmekte ve beyin sistemi ile bazal gangliaları tutmakta, kötü prognoz ile ilişkilendirmektedir. Parenkim dışı tutulumlar dural sinüs trombozu, arteriyel vaskülit ve aseptik menenjit olarak sıralanabilirler(3.).

Bilateral piramidal bulgular, ekstrapiramidal bulgular, hemiparezi, davranışsal değişiklikler, sfinkter bozukluğu, kraniyal sinir felçleri ve baş ağrısı sinir sitemi tutulumu sırasında gösterilebilecek klinik semptomlardır(3.).

Görüntülemede Manyetik Rezonans kullanılır ve Bazal Ganliyonlar, beyin sapı ve ya derin beyaz madde bölge lezyonları sıklıkla görülebilir(3.).

Meningoensefalit, periferal sinir tutulumu ve psikiyatrik problemler de rapore edilmiştir(44.).

Nörobehçet İran'da %9, Japonya'da %11, Çin'de %6.5, Kore'de %4.6, Almanya'da %11, Türkiye'de %2.2, Fas'ta %17, Tunus'ta %12, Birleşik Krallık'ta %31 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %13 oranında görülmektedir(38.). 200 Nörobehçet tanılı hasta grubunda Türkiye'de yapılan bir çalışmada %581 inin parankimal (hemisferik, beyin sapı ve spinal kord) tutulumlu olduğu buna karşın %19 nun non-parenkimal tutulumlu olduğu gösterilmiştir(48,).

Behçet hastalığı sistemik bir vaskülit olarak bilinmekte ve her boyutta arter ve veni tutabilmektedir(3.). Venler daha çok etkilenmekte ve %30-40 oranında bildirilen süperfisiyal tromboflebit ve derin ven trombozu sık görülen vasküler manifestasyonları oluşturmaktadır(1.). Süperfisiyal Tromboflebit lezyonu medial tibial yüzde lokalize eritem, subkutan nodüller ile kendini gösterir(28.). İlgili tabloda en cok etkilenen ven "Vena Safena Magna" olarak tespit edilmiştir(7-88). Diğer tablolarda olduğu gibi erkek ve genç olmanın vasküler komplikasyonun gerçekleşmesinde risk faktörü olduğu bilinmektedir. Lezyon tanısında ultrasongrafi önemli yer tutmakta ve özellikle eritema nodosum ile ayrıcı tanısında önemli yer tutumaktadır(28.).

Pulmoner arter anevrizması %3 ila %12 hastada görülen önemli morbidite ve mortalite nedeni sayılabilecek bir manifestasyondur(1.). Anevrizmanın yanında oklüzyon ve stenoz da aorta,femoral ve pulmoner arterlerde görülebilir(1.).

Superior ve Inferior vena Cava trombozu %0.2 ile %9 oranında görülmektedir. Supra hepatik venleri tutarak Budd Chiari sendromu oluşmakta ve %2 ila %3.2 hastada gözlenmektedir. Bunun yanı sıra Dural sinüs trombozu ve pulmoner arteriyel anevrizması (%1) da görülmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir(3.).

Tüm patogenez hakkında ileri gelişmelere rağmen Behçet hastalığında meydana gelen trombozun nedeni konusunda belirsilik sürmektedir(49.).

Vasküler tutulum İran'da %8.9, Japonya'da %8.9, Çin'de %7.7, Kore'de %1.8, Almanya'da %13, Türkiye'de %17, Fas'ta %20 , Tunus'ta %25, Birleşik Krallık'ta %32 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %10 oranında görülmektedir(38.).

Kardiyak açıdan ise perikardit, endokardit, valvüler lezyonlar, miyokardit, endomiyokardiyal fibrozis, koroner vaskülit, perikaridt ve miyokar-

diyal anevrizma ile kendini göstermektedir(7-101). Kardiyak manifestasyonun erkeklerde daha sık olduğu bilinmektedir.

Kardiyak tutulum Çin'de %4, Almanya'da %3.2, Fas'ta %3.1 oranında görülmektedir(38.). Bir çalışmada mitral kapak prolapsusunun (%50) ve proksimal aort dilatasyon (%30) hastada olduğu bildirilmektedir(50.).

Gastrointestinal tutulum %3 ila %26 arasında Behçet hastalığı tanılı hastalarda bildirilmiştir(1.). İlioçekal bölgede yer alan mukozal enflamasyon ve ülser sık görülen bir klinik oluşturmaktadır. Budd Chiari sendromuna ikincil olarak gelişen hepatik tutulumda gastrointestinal bulgular arasında yer almaktadır.

Klinik semptom olarak anoreksi, kusma, dispepsi, diare ve abdominal ağrı ile kendini gösterir. Gastrointestinal bulguların Japonya'da orta doğu ve Akdeniz ülkelerine göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir(3.).

Gastrointestinal traktı ilgilendiren manifestasyonlar İran'da %7, Japonya'da %15.5, Çin'de %9, Kore'de %7.3 , Almanya'da %12, Türkiye'de %2.8, Birleşik Krallık'ta %7 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %29 oranında görülmektedir(38.). Yukarıda yer alan semptomların yanı sıra konstipasyon, proktoraji, perforasyon ülserine ikincil akut batın, retrosternal ağrı, özefageal ülsere ikincil hematemetez de görülebilir(38.).

Ana ayrıcı tanıda Chron hastalığı düşünülmeli ve Chrona bağlı gastrointestinal ülserler ile Behcet hastalığı ülserleri iyi ayırt edilmelidir. Behçet hastalığı ülserleri dairesel ve oval bir yapıya sahipken, Chron Hastalığı ülserleri daha çok longitudinal bir yapıya sahip olmaktadır. Longitudinal ülser varlığında fokal yayılım varsa Behçet hastalığı , segmental veya diffüz yayılım varsa Chron Hastalığından yana tanımızı koyabiliriz(51.).

Orşit ve epididimit rekürrensi nadir olan tablolardır. Epididimit atağı ağrılı ya da ağrısız şişme ile kendini gösteren bir tabloyla karakterizedir. Epididimit atağı birkaç gün ile birkaç hafta arasında kendini sınırlar. Orşit atağı ise ağrılı ve her iki testisi etkilemektedir(38.).

Renal komplikasyonlar nadir görülen komplikasyonlardır. Sıklıkla proteinüri, hematüri, lökositüri, ile kendilerini gösterirler. Türkiye kaynaklı vakalarda amiloidozun daha sık olduğu görülmüştür(38.).

Başka bir hastalıkla beraber görülme anlamına gelen overlap, Behçet hastalığı'nda tam olarak ilişkilendirilememiştir. Buna karşın İran'da bir seride %1.7 ile 86 hastada ilişkilendirdikleri hastalıklar bulunmuştur(38.).

Pankreatit, mediastinal lenfadenopati,plevral ve perikardiyal effüzyonlar hastalığa eşlik edebilecek diğer semptomlardandır(52.).

Tanı

Behçet hastalığı tanısı koymada laboratuar testlerinin faydası bulunmamaktadır. Birçok tanı kriteri belirlense de 1990 tarihinde "International Society for Behcet's Disease" tarafından kriterler baz alınmaktadır(4.). Bu kriterlere göre oral afta ek olarak aşağıda sıralanan iki bulgunun da ekli olmasıyla Behçet Hastalığı tanısı konulabilir. Bu bulgular: Genital ülser, deri lezyonları, göz tutulumu ve paterji pozitifliğidir. 2006 yılında Lizbon'da diagnostik kriterlerde güncellemeye gidilerek vasküler tutulum eklenmiştir (1.). Lizbon'da yapılan Behçet Hastalığı için Uluslararası Kriterlere(ICBD) göre genital ülser ve göz tutulumu 2 puan, oral aft, cilt bulguları, damar tutulumu ve paterji pozitifliği 1 puan olarak skorlanmıştır. 3 veya daha fazla puan alımında Behcet hastalığı olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bu toplantıda alınan değerler revizyona gidilerek yeni bir tanımlama getirilmiş ve oral aft, genital ülserler ve oküler tutulum 2 puan olarak ve cilt bulguları, vasküler tutulum ve nörolojik bulgular 1 puan olarak değerlendirilmiştir. Bunun neticesinde 4 veya daha fazla puan alan hastalara Behçet Hastalığı tanısı konulacağı konusunda söz birliğine varılmıştır. Spesifitesi %92.1 ve sensitivitesi %93.9 olarak tespit edilmiştir(1.). Paterji testi pozitifliği ise yeni güncellenen kriterlerde opsiyonel test olarak konulmuştur(1.). Böylelikle yeni kriterler sonrası Behçet Hastalığı tanısı koymak daha kolay bir hale gelmiştir.

Tanı kriterlerinde santral sinir sistemi ve akciğer tutulumu yer almamaktadır. Bunların ayrıcı değeri olmadığına inanılmaktadır(4.). Yine kriterlere göre oral ülserlerin hep bulunması gerekmektedir. Ülser olmama durumunda tanı koyma ihtimalinin olmadığı anlaşılmaktadır(4.).

Oral ve genital ülser olan durumlarda ayrıcı tanıda Herpes Simplex Virüs enfeksiyonu, Sweet Sendromu, Pyoderma gangrenosum, Reiter Sendorumu, MAGIC sendromu, Sifiliz akla gelmektedir.

Behçet Hastalığından şüphelendiğimiz bir hasta gelmesi durumunda öncelikle compleks aftöz varlığı detaylı bir sorgulamayla öğrenilmeli, sistemik muayene ve serolojisi iyi yapılmalıdır. Bazı şüpheli durumlarda ise paterji testi yapılmalıdır(1.). Tabiki aftöz ülser yapan vitamin ve element eksiklikleri için kan tahlilleri yapılmalıdır. Serolojik test olarak kullanılabilecek testler Antinükleer otoantikorlar ve antinükleer sitoplazmik otoantikorlardır(1.).

Hastalık aktif fazında C Reaktif Protein, Eritrosit Sedimentasyon Hızı, periferal Lökosit ve Platelet sayılarında yükselme beklenmektedir. Serum sitokin(TNF-a, IFN-g, IL-1b, IL-6 ve IL-8) seviyesinin de yine yükselmesi beklenmektedir.

Prognoz

Birçok Behçet Hastası zamanla remisyona girmektedir. Mortalitenin daha çok Pulmoner arter anevrizması ve nörolojik tutulumla ilişkili olduğu ve genç erkek hastalarda daha çok gözlendiği bildirilmektedir(53.).

Bunun yanında görme kaybı birkaç dekat öncesine göre etkili tedavi sonrası pek gözlenmemektedir(53.).

Tedavi

Tedavide amaçları semptomların azaltılması, inflamasyonun geriletilmesi, doku hasarının minimize edilmesi, atak sıklığının ve ağırlığının azaltılarak komplikasyonların önlenmesi olarak sıralanabilir.

2008 yılında Romatizmaya Karşı Avrupa Ligi(EULAR) Behçet Hastalığına karşı tavsiyelerini yayınlamıştır(54,55.). Bu tavsiyelerle beraber biyolojik ajanların kullanımı desteklenmiştir.

Behçet hastalığının seyri, yaşa, cinsiyete, hangi organların tutulduğuna bağlı olarak değiştiği için tedavi stratejisi bunlar göz önüne alınarak değerlendirilmelidir(4.). Genç erkek hastalarda hastalığın daha ağır gittiği, hele hele olası erken başlangıç durumunda tedaviye iyi cevap vermediği daha önce bahsedilmişti. Tedavi düzenlemesi ve hastalık kontrolü sağlanırken bu ilkeler çevresinde hareket etmek öncelikli sırayı oluşturmaktadır.

Optimal immünsupresif tedaviye karşın relaplasrın sık olduğu ve hastalıkla ilişkili hasarın daha çok oküler, vasküler ve nörolojik tutulumlu hastalarda daha çok görüldüğü bilinmektedir.

Kolşisin, non steroidal antiinflamatuar ilaçlar ve topikal düşük doz oral glikokortikoidler mukokutanöz tutulum ve eklem tutulumunda yeterli görülmektedir. Oküler, vasküler, nörolojik ve gastrointestinal manifestasyonlar uzun süreli immunsupresyon ile tedavi edilmektedir. Bu tedaviler sırasında glikortikoid toksisitesi ve doz aşımına dikkat edilmelidir(56.).

Mukokutanöz Lezyonların Tedavisi

Mukokutanöz lezyon tedavisi daha çok lezyon sıklığına ve ağırlığına bağlı olmaktadır. Küçük lezyonlarda topikal ajanlar kullanılmakta ancak bazı hastalarda özellikle ağrılı ve sık oral ülser görülme durumlarında, genital ülserde ve eritema nodozum bulunma halinde sistemik tedavi kullanılmaktadır(4.).

Mukokutanöz lezyon tedavisinde topikal ajanlar olarak steroid preparatları, sukralfat süspensiyonu, lidokain jel ve klorhexidin gibi antiseptikler sıralanabilir. Genital ülserlerde Sükralfat'ın en etkili tedavi olduğu gösterilmiştir. Hidroksipropil seluloz, diklofenak, lidokain, gümüş nitrat ve CO2 lazer ikincil tedavi olarak ve ağrı azaltmada kullanılmaktadır(57.).

Mukokutanöz lezyonların sistemik tedavisinde ise ilk sırayı Kolşisin almakta ve bunu Apremilast, Azathiopürin, Levamizol, Dapson, Rebamipid, çinko sülfat, isotretinoin, methotreksat, pentoksifilin, sekukinumab and ustekinumab gibi diğer alternatifler izlemektedir(57.).

Kolşisin etkisi genital ülserlerde özellikle kadın hastalarda gösterilmiş olmasına rağmen, oral ülserlerde pek gösterilememiştir(4.).

Ciddi organ tutulumunda kullanılan immunsupresifler, azathiopürinler, INF alfa ve TNF alfa inhibitörleri mukokutanöz lezyonlarda da etkili olarak gösterilmiştir(4.).

Akut ve ağır mukokutanöz ataklarda kortikosteroidler günlük 40-60 mg 2-4 hafta boyunca ve takip eden 4-6 hafta kadar etkili bir tedavi olarak kullanılabilir. Eğer hasta böyle tablolarda sistemik tedavi almıyorsa Kolşisin uygun bir tedavi olarak eklenebilir(57.).

Eklem Tutulumlarının Tedavisi

Deformasyon bırakmayan, noneroziv oligoartrit şeklinde görülen ve birkaç hafta içinde kendiliğinden ortadan kalkan artritler için Kolşisin ilk seçenek olmaktadır. Artrit ataklarının devamı halinde ise Azothiopürin Kolşisine destek olarak kullanılmaktadır. TNF alfa inhibitörleri ise Kolşisin ve Azothiopürine dirençli vakalarda kullanılmaktadır(4.).

Orta-düşük doz Glikokortikoidler ile non-steroidal antiinflamatuar ajanlar artrit alevlenmelerinde kullanılabilecek diğer ilaçlardandır(58,59.)

Intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu monoartriti olan hastalarda sistemik tedaviye ek olarak kullanılabilir(60.).

Oküler Tutulumun Tedavisi

Azathiopürin ve glikokortikoidler Behçet Hastalığı tanısı alan kişilerde posterior segment enflamasyonunda başlanguç tedavisi olarak düşünülebilir(54.).

Azathiopürin üveit sıklığını ve görme kaybı riskini azaltmaktadır. Göz bulguları olmayan kişiler eğer sistemik tedavilerini Azathiopürin ile alıyorlarsa daha az göz bulguları olmaktadır(8-53).

Azathiopürine refrakter durumlarda otörler arasında uzlaşı olmasa da Siklosporin A ve İnfliximabın Azothiopürine ek olarak kullanılması ağır göz hastalığı kliniğinde etkili olmaktadır(54.).

Oküler atak durumunda glikokortikoid damlaları ve midriyatiklerin kullanımı önerilmekte, anterior bölgeye sınırlı akut atak durumunda subkonjuktival steroid kullanmı tavsiye edilmektedir(57.).

Vasküler Tutulumun Tedavisi

Mortalitenin önemli bir nedeni olan pulmoner arter anevriması glikokortikoidler ve immunsupresifler ile agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Tedaviye dirençli olgularda Siklofosfamid ve Azathiopürin ek tedavi olarak kullanılabilir. Pulmoner arter anevrizmasında cerrahi tedavi yüksek mortalite riskinden dolayı önerilmemektedir. Bunun yerine venöz tromboz gibi bir komplikasyonu olan endovasküler embolizasyon acil şartlarda denenebilir(4.).

Periferal arterial anevrizmalar cerrahi ve immunsupresif tedaviler ile tedavi edilmektedir(62,).

Venöz trombozda antiinflamatuar immünsupresanlar(Azothiopürinler) önemli yer tutmaktadır. Superior vena kava sendromu ve Budd-Chiari sendromu gibi durumlar Siklofosfamid ve TNF alfa antagonistleri ile agresif olarak tedavi edilmelidir(3.).

Gasrointestinal Tutulum Tedavisi

5-Aminosalsilik Asit deriveleri(sülfosalazin ve meselamin) orta düzey tutulumlarda, Azathiopürin ise tedaviye cevapsız durumlarda akılda tutulmalıdır. Oral ve Intravenöz kortikosteroid tedavisi ağır gastrointestinal tutulumda akılda tutulmalıdır(57.).

Tedaviye cevapsız durumlarda TNF alfa blokerlarını düşünmeliyiz(63.). Derin penetre ülserlerde ve kanamalarda cerrahi tedavi düşünülebilir(4.).

Nörolojik Tutulumun Tedavisi

Nörobehçet olarak adlandırılan Behçet Hastalığının nörolojik tutulumuyla ilişkili tabloda başlangıç tedavisi olarak intravenöz kortikosteroidler ilk sırada gelmektedir. Dozlama birbirini izleyen 3 ila 5 gün içerisinde 500-1000 mg dozunda günlük kullanım ile belirtilebilir. Bu dozlamayı yaparken kliniğin ağırlığına göre karar vermek, steroid komplikasyonlarını önlemekte yol gösterici olacaktır(57.).

Immünsupresif tedaviler mortalitesi yüksek bu tür klinik tablolarda etkili rol oynamaktadır. Azathiopürin immünsupresif ajanlardan biri olarak kortikosteroid tedavinin yanında etkili bir ajan olarak bulunmaktadır(57.).

Ağır klinik prezantasyon ve kötü prognostik faktörler varlığında anti-TNF alfa ajanları ve siklofosfamid söz konusu olmaktadırlar(64.).

Nörobehçet oluşumuna neden olduğu bildirilen ve bu yüzden nörolojik tablolarda kullanılmayan ajan literatüre Siklosporin olarak geçmiştir(65.). Bunun nedeni Siklosporinin yaptığı Nörotoksisite ile ilişkilendirilmektedir(4.).

Sonuçlar

Behçet Hastalığı artüküler, gastrointestinal, santral sinir sistemi ve periferal vasküler tutulumla kendini gösteren multisistemik bir tablodur. Orta doğu ve Akdeniz coğrafyası ile uzak doğu hastalığın en sık görüldüğü bölgelerdir. Oküler, nörolojik ve vasküler semptomlar majör mortalite nedenlerini oluşturmaktadır. Oral aft ile gelen hastalarda ayrıcı tanıya göre iyi değerlendirme hastalık tanısını koymada önemli bir yer tutmaktadır. Behçet Hastalığından şüphelenilen durumlarda detaylı hikaye almak diagnozda önem arzetmektedir.

Yeni tedavi algoritmaları Behçet Hastalığı tedavisinde önemli yer tutmakta ve prognozun kötüye seyrini engellemektedir. Özellikle ciddi organ hasarlarının eşlik ettiği göz, nörolojik, vasküler ve gastrointestinal tutulumun eşlik ettiği durumlarda Biyolojik ajanlar yeni tedavi sınıflamalarının arasında yer tutmaktadır. Önümüzdeki yıllarda hızlı ve agresif tedavi ile Behçet Hastalığı seyrinde ağır hastalık tablosunun daha seyrek görüleceğini umut etmekteyiz.

Kaynakça

1.Bulur, I., & Onder, M. (2017). Behçet disease: New aspects. Clinics in dermatology, 35(5), 421–434.

2. Yurdakul, S., & Yazici, H. (2008). Behçet's syndrome. Best practice & research. Clinical rheumatology, 22(5), 793–809.

3. Mendes, D., Correia, M., Barbedo, M., Vaio, T., Mota, M., Gonçalves, O., & Valente, J. (2009). Behçet's disease--a contemporary review. Journal of autoimmunity, 32(3-4), 178–188.

4. Hatemi, G., Yazici, Y., & Yazici, H. (2013). Behçet's syndrome. Rheumatic diseases clinics of North America, 39(2), 245–261.

5. Papoutsis, N. G., Abdel-Naser, M. B., Altenburg, A., Orawa, H., Kötter, I., Krause, L., Pleyer, U., Djawari, D., Stadler, R., Wollina, U., Kohl, P. K., Gollnick, H. P., Kirch, W., Ochsendorf, F. R., Keitel, W., Martus, P., & Zouboulis, C. C. (2006). Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. Clinical and experimental rheumatology, 24(5 Suppl 42), S125.

6. Everekliogiu C. (2005). Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. Survey of ophthalmology, 50(4), 297–350.

7. Zouboulis, C. C., Kötter, I., Djawari, D., Kirch, W., Kohl, P. K., Ochsendorf, F. R., Keitel, W., Stadler, R., Wollina, U., Proksch, E., Söhnchen, R., Weber, H., Gollnick, H. P., Hölzle, E., Fritz, K., Licht, T., & Orfanos, C. E. (1997). Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. Yonsei medical journal, 38(6), 411–422.

8. Ahmad, T., Wallace, G. R., James, T., Neville, M., Bunce, M., Mulcahy-Hawes, K., Armuzzi, A., Crawshaw, J., Fortune, F., Walton, R., Stanford, M. R., Welsh, K. I., Marshall, S. E., & Jewell, D. P. (2003). Mapping the HLA association in Behçet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms?. Arthritis and rheumatism, 48(3), 807–813.

9. Ayesh, S., Abu-Rmaileh, H., Nassar, S., Al-Shareef, W., Abu-Libdeh, B., Muhanna, A., & Al-Kafri, F. (2008). Molecular analysis of MEFV gene mutations among Palestinian patients with Behcet's disease. Scandinavian journal of rheumatology, 37(5), 370–374.

10. Sakane, T., Takeno, M., Suzuki, N., & Inaba, G. (1999). Behçet's disease. The New England journal of medicine, 341(17), 1284–1291.

11. Direskeneli H. (2001). Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. Annals of the rheumatic diseases, 60(11), 996–1002.

12. Cho, S. B., Zheng, Z., Ahn, K. J., Choi, M. J., Cho, S., Kim, D. Y., Lee, H. S., & Bang, D. (2013). Serum IgA reactivity against GroEL of Streptococcus sanguinis and human heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 in

patients with Behçet disease. The British journal of dermatology, 168(5), 977–983.

13. Pineton de Chambrun, M., Wechsler, B., Geri, G., Cacoub, P., & Saadoun, D. (2012). New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. Autoimmunity reviews, 11(10), 687–698.

14. Hamzaoui K. (2011). Th17 cells in Behçet's disease: a new immunoregulatory axis. Clinical and experimental rheumatology, 29(4 Suppl 67), S71–S76.

15. Kulaber, A., Tugal-Tutkun, I., Yentür, S. P., Akman-Demir, G., Kaneko, F., Gül, A., & Saruhan-Direskeneli, G. (2007). Pro-inflammatory cellular immune response in Behçet's disease. Rheumatology international, 27(12), 1113–1118.

16. Liu, X., Wang, C., Ye, Z., Kijlstra, A., & Yang, P. (2013). Higher expression of Toll-like receptors 2, 3, 4, and 8 in ocular Behcet's disease. Investigative ophthalmology & visual science, 54(9), 6012–6017.

17. Yazici, C., Köse, K., Caliş, M., DemIr, M., Kirnap, M., & Ateş, F. (2004). Increased advanced oxidation protein products in Behçet's disease: a new activity marker?. The British journal of dermatology, 151(1), 105–111.

18. Aydìntug, A. O., Tokgöz, G., D'Cruz, D. P., Gürler, A., Cervera, R., Düzgün, N., Atmaca, L. S., Khamashta, M. A., & Hughes, G. R. (1993). Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease. Clinical immunology and immunopathology, 67(2), 157–162.

19. Monselise, A., Weinberger, A., Monselise, Y., Fraser, A., Sulkes, J., & Krause, I. (2006). Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in Behçet's disease--a familial study. Clinical and experimental rheumatology, 24(5 Suppl 42), S87–S90.

20. Kiraz, S., Ertenli, I., Oztürk, M. A., Haznedaroğlu, I. C., Celik, I., & Calgüneri, M. (2002). Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behçet's disease. Thrombosis research, 105(2), 125–133.

21. Balta, I., Balta, S., Koryurek, O. M., Demirkol, S., Mikhailidis, D. P., Celik, T., Cakar, M., Kucuk, U., Eksioglu, M., & Kurt, Y. G. (2014). Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. Journal of the American Academy of Dermatology, 70(2), 291–296.

22. Zouboulis C. C. (1999). Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. Annales de medecine interne, 150(6), 488–498.

23. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. (1990). Lancet (London, England), 335(8697), 1078–1080.

24. Alpsoy, E., Zouboulis, C. C., & Ehrlich, G. E. (2007). Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. Yonsei medical journal, 48(4), 573–585.

25. Davatchi, F., Shahram, F., Chams-Davatchi, C., Shams, H., Nadji, A., Akhlaghi, M., Faezi, T., Ghodsi, Z., Larimi, R., Ashofteh, F., & Abdollahi, B. S. (2010). Behcet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. International journal of rheumatic diseases, 13(4), 367–373.

26. Uzun, S., Alpsoy, E., Durdu, M., & Akman, A. (2003). The clinical course of Behçet's disease in pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. The Journal of dermatology, 30(7), 499–502.

27. Mat, M. C., Goksugur, N., Engin, B., Yurdakul, S., & Yazici, H. (2006). The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. International journal of dermatology, 45(5), 554–556.

28. Mat, C., Yurdakul, S., Sevim, A., Özyazgan, Y., & Tüzün, Y. (2013). Behçet's syndrome: facts and controversies. Clinics in dermatology, 31(4), 352–361.

29. Azizlerli, G., Ozarmağan, G., Ovül, C., Sarica, R., & Mustafa, S. O. (1992). A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. Acta dermato-venereologica, 72(4), 286.

30. Alpsoy, E., Donmez, L., Onder, M., Gunasti, S., Usta, A., Karincaoglu, Y., Kandi, B., Buyukkara, S., Keseroglu, O., Uzun, S., Tursen, U., Seyhan, M., & Akman, A. (2007). Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. The British journal of dermatology, 157(5), 901–906.

31. Diri, E., Mat, C., Hamuryudan, V., Yurdakul, S., Hizli, N., & Yazici, H. (2001). Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. Annals of the rheumatic diseases, 60(11), 1074–1076.

32. Dalvi, S. R., Yildirim, R., & Yazici, Y. (2012). Behcet's Syndrome. Drugs, 72(17), 2223–2241.

33. Bulur I, Onder M. (2011). Cutaneous manifestation of Behçet's disease. Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics. 4:4-9.

34. Aral, A., Onder, M., & Gürer, M. A. (2003). A case of Behçet's disease with pathergy reaction at interferon injection site. Advances in experimental medicine and biology, 528, 541–543.

35. Jurge, S., Kuffer, R., Scully, C., & Porter, S. R. (2006). Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. Oral diseases, 12(1), 1–21.

36. Karadoğan, S. K., Başkan, E. B., Alkan, G., Saricaoğlu, H., & Tunali, S. (2009). Generalized Sweet syndrome lesions associated with Behçet disease: a true association or simply co-morbidity?. American journal of clinical dermatology, 10(5), 331–335.

37. Chamberlain M. A. (1977). Behcet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. Annals of the rheumatic diseases, 36(6), 491–499.

38. Davatchi, F., Shahram, F., Chams-Davatchi, C., Shams, H., Nadji, A., Akhlaghi, M., Faezi, T., Ghodsi, Z., Faridar, A., Ashofteh, F., & Sadeghi Abdollahi, B. (2010). Behcet's disease: from East to West. Clinical rheumatology, 29(8), 823–833.

39. Tugal-Tutkun, I., Onal, S., Altan-Yaycioglu, R., Huseyin Altunbas, H., & Urgancioglu, M. (2004). Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. American journal of ophthalmology, 138(3), 373–380.

40. Kitaichi, N., Miyazaki, A., Iwata, D., Ohno, S., Stanford, M. R., & Chams, H. (2007). Ocular features of Behcet's disease: an international collaborative study. The British journal of ophthalmology, 91(12), 1579–1582.

41. Marshall S. E. (2004). Behçet's disease. Best practice & research. Clinical rheumatology, 18(3), 291–311.

42. Kump, L. I., Moeller, K. L., Reed, G. F., Kurup, S. K., Nussenblatt, R. B., & Levy-Clarke, G. A. (2008). Behçet's disease: comparing 3 decades of treatment response at the National Eye Institute. Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie, 43(4), 468–472.

43. Okada A. A. (2006). Behçet's disease: general concepts and recent advances. Current opinion in ophthalmology, 17(6), 551–556.

44. Yazici, Y., Yurdakul, S., & Yazici, H. (2010). Behçet's syndrome. Current rheumatology reports, 12(6), 429–435.

45. Yavuz, S., Fresko, I., Hamuryudan, V., Yurdakul, S., & Yazici, H. (1998). Fibromyalgia in Behçet's syndrome. The Journal of rheumatology, 25(11), 2219–2220.

46. Karaca, M., Hatemi, G., Sut, N., & Yazici, H. (2012). The papulopustular lesion/arthritis cluster of Behçet's syndrome also clusters in families. Rheumatology (Oxford, England), 51(6), 1053–1060.

47. Pearce J. M. (2006). Neurological symptoms of Adamantiades-Behçet's syndrome. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 77(8), 956–957.

48. Akman-Demir, G., Serdaroglu, P., & Tasçi, B. (1999). Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. Brain : a journal of neurology, 122 (Pt 11), 2171–2182.

49. Ben Ghorbel, I., Ennaifer, R., Lamloum, M., Khanfir, M., Miled, M., & Houman, M. H. (2008). Budd-Chiari syndrome associated with Behçet's disease. Gastroenterologie clinique et biologique, 32(3), 316–320.

50. Morelli, S., Perrone, C., Ferrante, L., Sgreccia, A., Priori, R., Voci, P., Accorinti, M., Pivetti-Pezzi, P., & Valesini, G. (1997). Cardiac involvement in Behçet's disease. Cardiology, 88(6), 513–517.

51. Lee CR, Kim WH, Cho YS et al (2000) Differentiation of intestinal Behcet's Disease and Crohn's disease by colonoscopic findings. In: Bang D, Lee E, Lee S (eds) Behcet's Disease. Design Mecca Publishing, Seoul, p 384

52. Seyahi, E., Melikoglu, M., Akman, C., Hamuryudan, V., Ozer, H., Hatemi, G., Yurdakul, S., Tuzun, H., Oz, B., & Yazici, H. (2012). Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. Medicine, 91(1), 35–48.

53. Yazici, H., Fresko, I., & Yurdakul, S. (2007). Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. Nature clinical practice. Rheumatology, 3(3), 148–155.

54. Hatemi, G., Silman, A., Bang, D., Bodaghi, B., Chamberlain, A. M., Gul, A., Houman, M. H., Kötter, I., Olivieri, I., Salvarani, C., Sfikakis, P. P., Siva, A., Stanford, M. R., Stübiger, N., Yurdakul, S., Yazici, H., & EULAR Expert Committee (2008). EULAR recommendations for the management of Behçet disease. Annals of the rheumatic diseases, 67(12), 1656–1662.

55. Hatemi, G., Silman, A., Bang, D., Bodaghi, B., Chamberlain, A. M., Gul, A., Houman, M. H., Kötter, I., Olivieri, I., Salvarani, C., Sfikakis, P. P., Siva, A., Stanford, M. R., Stübiger, N., Yurdakul, S., & Yazici, H. (2009). Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. Annals of the rheumatic diseases, 68(10), 1528–1534.

56. Alibaz-Oner, F., & Direskeneli, H. (2021). Advances in the Treatment of Behcet's Disease. Current rheumatology reports, 23(6), 47.

57. Alpsoy, E., Leccese, P., Emmi, G., & Ohno, S. (2021). Treatment of Behçet's Disease: An Algorithmic Multidisciplinary Approach. Frontiers in medicine, 8, 624795.

58. Mat, C., Yurdakul, S., Uysal, S., Gogus, F., Ozyazgan, Y., Uysal, O., Fresko, I., & Yazici, H. (2006). A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome.

59. Moral, F., Hamuryudan, V., Yurdakul, S., & Yazici, H. (1995). Inefficacy of azapropazone in the acute arthritis of Behçet's syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled study. Clinical and experimental rheumatology, 13(4), 493–495.

60. Hatemi, G., Christensen, R., Bang, D., Bodaghi, B., Celik, A. F., Fortune, F., Gaudric, J., Gul, A., Kötter, I., Leccese, P., Mahr, A., Moots, R., Ozguler, Y., Richter, J., Saadoun, D., Salvarani, C., Scuderi, F., Sfikakis, P. P., Siva, A., Stanford, M., … Yazici, H. (2018). 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Annals of the rheumatic diseases, 77(6), 808–818.

61. Saadoun, D., Wechsler, B., Terrada, C., Hajage, D., Le Thi Huong, D., Resche-Rigon, M., Cassoux, N., Le Hoang, P., Amoura, Z., Bodaghi, B., & Cacoub,

P. (2010). Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease. Arthritis care & research, 62(12), 1733–1738.

62. Tuzun, H., Seyahi, E., Arslan, C., Hamuryudan, V., Besirli, K., & Yazici, H. (2012). Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behçet disease. Journal of vascular surgery, 55(1), 157–163.

63. Shimizu, Y., Takeda, T., Matsumoto, R., Yoshida, K., Nakajima, J., Atarashi, T., Yanagisawa, H., Kikuchi, K., & Kikuchi, H. (2012). Nihon Shokakibyo Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastro-enterology, 109(5), 774–780.

64. Noel, N., Bernard, R., Wechsler, B., Resche-Rigon, M., Depaz, R., Le Thi Huong Boutin, D., Piette, J. C., Drier, A., Dormont, D., Cacoub, P., & Saadoun, D. (2014). Long-term outcome of neuro-Behçet's disease. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.), 66(5), 1306–1314.

65. Bettiol, A., Hatemi, G., Vannozzi, L., Barilaro, A., Prisco, D., & Emmi, G. (2019). Treating the Different Phenotypes of Behçet's Syndrome. Frontiers in immunology, 10, 2830.

Bölüm 3

SERTOLİ HÜCRESİ HİSTOLOJİSİ

Fırat ŞAHİN[1]
Eda YILDIZHAN[1]
Hayat AYAZ[1]

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji / Embriyoloji

Erkek Üreme Sistemi

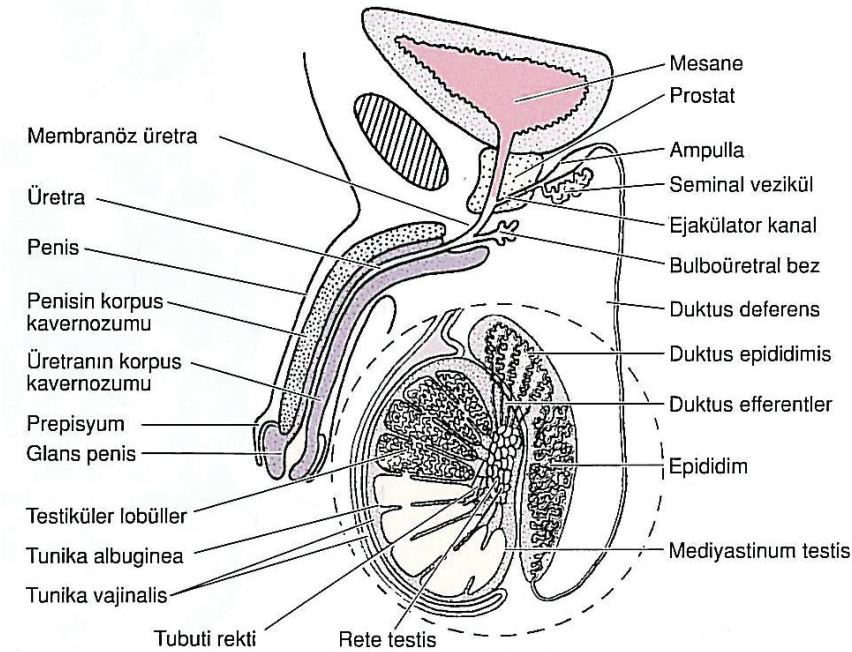
Erkek üreme sistemi;

- Hem endokrin hemdeekzokrin salgı yapan testisler,
- Yardımcı bezler,
- Boşaltıcı kanallar (vezikulaseminalis, bulbouretral bez, prostat bezi) ve
- Penisten oluşur (1-5).

Testisler, sperm üretimi ve salgılanmasından sorumlu holokrin bir bez olup başlıca ekzokrin fonksiyonu testosteron hormonu salgılamaktır. Ayrıca testosteron dışında bazı androjenleri (Anti Müllerian Hormon), estradiol ve inhibin gibi hormonları da salgılayan endokrin özellikte bir organdır. Testisler, erkek üreme sisteminin esas fonksiyonel organlarıdır (6).

Vezikulaseminalis, bulbouretral bez, prostat bezi ile penilüretraepitelinden gelişen, Tyson bezleri ise ekzokrin salgı yapan bezlerdir.

Penis ise ince bir deriyle kaplı, güçlü bağ dokusuyla sarılı, fonksiyonel bir çift erektör dokunun oluşturduğu çiftleşme organıdır (1-3).



Resim 1: *Erkek Genital Organı (1).*

Erkek Genital Sisteminin Embriyolojisi

Gebeliğin yaklaşık 4. haftalarında allontoisin başlangıç yerine yakın endodermal hücrelerin arasında primitif cinsiyet hücreleri gelişir. Embriyonal katlanma sırasında, yolk kesesinin dorsal bir parçası, embriyo içerisine doğru katlanır ve böylece, primordial germ hücreleri arka barsağın dorsal mezenterine yani gonadal kabartılara doğru göç ederler (7-11). Gonadların gelişimi gebeliğin 5. haftasında, mezonefrozunmedialindekimezotel ile kaplı prolifere olarak kalınlaşmış bölgede genital çizginin ortaya çıkması ile başlar. Primordial germ hücrelerinin genital kabartılara göçü, ürogenital kabartıdaki mezodermal hücrelerin ve sölomikmezotel hücrelerinin çoğalmasına neden olur ve primitif cinsiyet kordonlarının oluşumuna yol açar. Erkek karekterli embriyolarda mezotelden gelişen ve bir kısmı daha sonra Sertoli hücreleri haline gelecek olan, epitelyal hücrelerin yapmış olduğu kordonlar ve aralarına karışan primordialgerm hücreleri birlikte germ kordonlarını oluştururlar (3,7,12,13). 6. haftadan itibaren primordial germ hücreleri bu primitif cinsiyet kordonlarının içerisinde bulunurlar (7-11). Olası gonadın tipi, daha sonra genital duktusların ve dış genitallerin farklılaşmasını belirler.

Gonadlar gelişirken üç kaynaktan köken alırlar:

1. Ara mezodermden; interstisyel hücreler ve miyoid hücreler köken alır,

2. Mezodermal epitelden; Sertoli hücreleri köken alır,

3.Primordialgerm hücrelerinden ise; spermatogonyumlar köken alır (14,15).

Embriyonal cinsiyet, ovumu dölleyen XX ya da XY kromozomu içeren sperm ile belirlenerek embriyonun dişi veya erkek özellikte olması gelişimin 7. Haftasında başlar (3,7,12,13). X kromozuyladöllenme sonucu embriyonun cinsiyeti kız, Y kromozu ile döllenmesi sonucu ise erkek olarak belirlenir (7-9,16). Y kromozomunun kısa kolundaki DNA bağlayıcı bir protein olan “Testis Belirleyici Faktör (TDF)” testislerin gelişimi ve farklılaşmasında ana unsurudur (7-9, 16,17). TDF etkisi altındaki, primitif cinsiyet kordonlarını uyararak, onların farklılaşmamış gonadın medullasının derinlerine doğru uzamasına neden olur, kordonlar burada dallanarak birbirleriyle anostomoz yaparlar ve böylece rete testis oluşur (7-9, 16,17). Ayrıca bu faktör gonadal kordonların, seminifer kordonlara farklılaşmasını da etkiler (1,2,18,19) ve testislerde üretilen androjenlerin, testislerin skrotuma inmelerini kontrol etmede de rolleri olduğu bilinmektedir (3).

Seminifer kordonların arasındaki mezenşimal hücrelerin büyük bir kısmı testosteron salgılayan interstisyel hücrelere (Leydig hücreleri) dönüşür (7-9,16, 17). Gelişimin 8. haftasından itibaren, Leydig hücreleri and-

rojenik hormonlar olan testosteron ve androstenedione üretmeye başlarlar (7-9, 16, 17). Böylece testisler genital kanal ve dış genital organların cinsiyetini belirler (3, 7, 12, 20). Testosteron üretimini koriyonik gonadotropin (hCG) hormonunu uyarır, bu hormon 8-12. haftalar arasında pik yapar. Ayrıca seminifer kordonların içinde gelişen sölomik epitelden kaynaklanan Sertoli hücrelerinin testis içine hareket ettikleri ve buradaki hücre sütuncuklarını oluşturdukları düşünülmektedir (21).

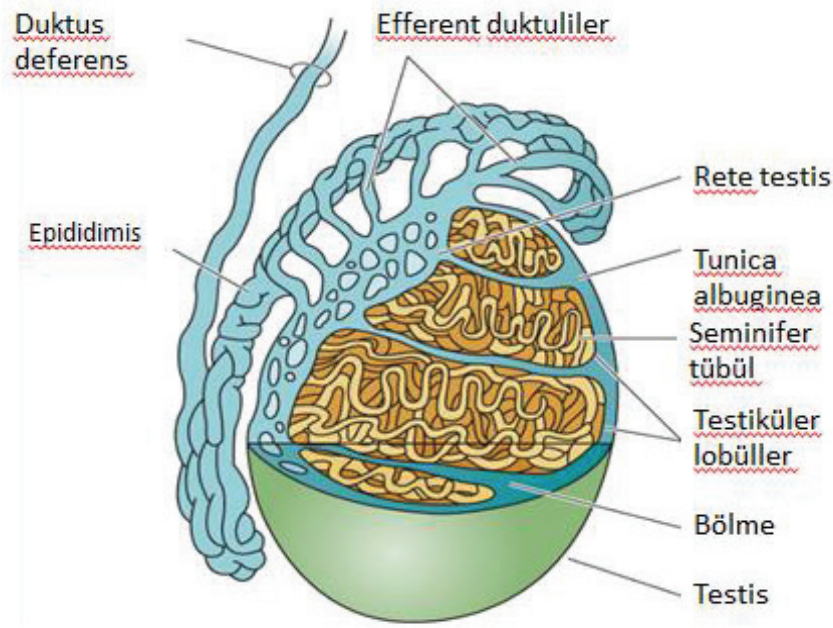
Testislerin Anatomi ve Histolojisi

Testisler skrotumun içinde spermatikkord ile asılı olan, 4-5 santimetre uzunluğunda ve 2-3 santimetre genişlikte ve 12-20 gram ağırlıkta oval şekilli bir çift organdır. Skrotalligamentler sayesinde skrotuma tutunmuşlardır (15, 22). Başlıca fonksiyonları sperm ve hormonüretimidir (22-24). Skrotum içrisindeki testisin sıcaklığı normal vücut sıcaklığından 2-4 ^{o}C daha düşüktür. Testisler fizyolojik olarak normalden daha düşük bu sıcaklıkta çalışmaya programlanmıştır (25-31).

Testisler içten dışa doğru üç tabakadan meydana gelir;

- en içte tunika vasküloza,
- ortada tunika albugınea ve
- en dışta tunıka vajinalis ile sarılıdırlar.

Tunika albuginea testisin arka yüzünde kalınlaşarak mediastinum testisi oluşturur (32). Kan, lenf damarları ve boşaltım kanalları mediastinumdan testise girip çıkmaktadır (22, 33, 15). Mediastiumdan testis içerisine doğru uzanan fibröz septumlar testisleri 250-300 adet lobüle böler. Her bir lobülde sayıları 1-4 arasında değişen seminifertübül ve interstisyel (leydig) hücrelerden oluşan stroma bulunur (15, 24, 32, 34). Testisler, kapsülden çıkan septumlarla yaklaşık 250 civarında lobüllere ayrılır (15, 24, 33). Seminifertübüller ortalama 50 cm uzunluğunda 150- 250 µm çapındadır, kıvrımlıdır ve uçlarına doğru lümeni daralarak düz tübüller ya da tubuli rekti olarak adlandırılan kısa segmentler şeklinde uzanan yapılar olarak devam ederler. Düz tübüller seminifertübülleri rete testislere bağlar. Anastomoz yaparak dallanan rete testis kanalları, yaklaşık 10- 20 adet duktuliefferentes ile epididimin baş kısmına bağlanır (35).



Resim 2. *Testisin Genel Yapısı (36).*

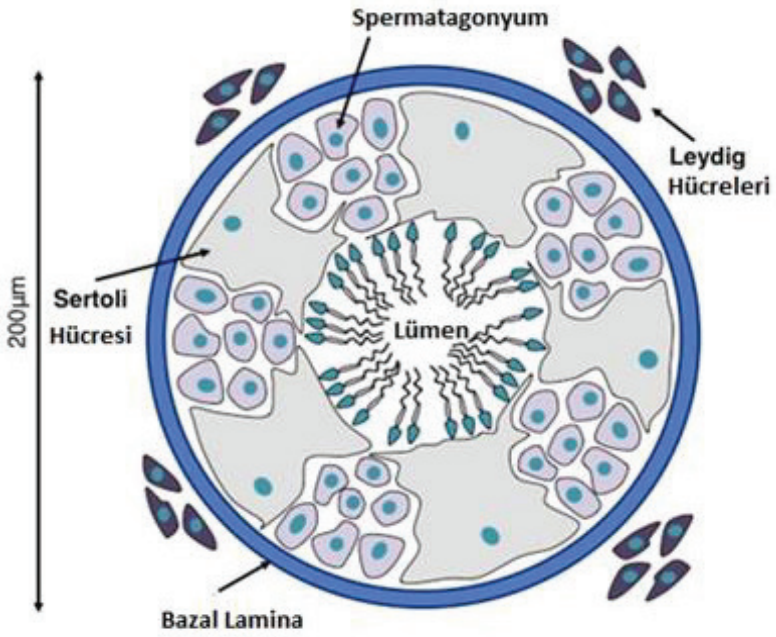
Seminifertübüller, tunikapropria tarafından çevrelenmiş seminiferepitelden meydana gelmektedir. Laminapropria, bazal lamina, miyoid hücre ve kollajen fibrillerden oluşmaktadır. Miyoid hücreler, kollajen sentezleme görevlerinin dışında ritmik kasılmalar yaparak spermatozoonların ve testiküler sıvının seminifertübüllerden boşaltım kanal sistemine akışına yardım eder.

Seminifertübüllerde iki farklı tip hücre bulunur:

1. Sertoli hücreleri

2. Germ hücreleri (spermatogonyumlar, spermatositler ve spermatidler) (37,38).

Seminifertübüllerden spermatozoonlar üretilirken, Leydig hücrelerinden de androjenler salgılanmaktadır. Leydig hücreleri erken fetal dönemde testosteron salgılayarak gonadların gelişimine önemli oranda katkı sağlarlar. Gebeliğin 5. ayında inaktif duruma geçerek puberteye kadar inaktif kalırlar. Pubertede salınan gonadotropinlerin etkisiyle tekrar aktifleşir ve androjen salgılamaya başlarlar (35).



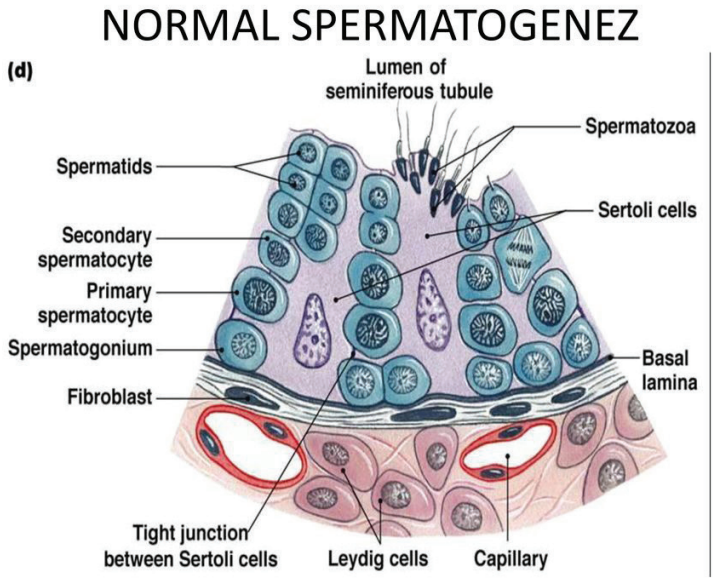
Resim 3.*Bir seminifertübülün şematik olarak gösterimi (24).*

Sertoli Hücresi

1865 yılında, İtalyan bilim insanı Enrico Sertoli tarafından ilk kez keşfedilmiş olan Sertoli hücreleri konik- prizmatik şekilli olup, çok sayıda apikal ve lateral uzantıları vardır, bu uzantılarıyla aralarında bulunan spermatogenik hücreleri sararlar. Seminifer epitelin germinal olmayan tek hücresidir (2, 39-41).

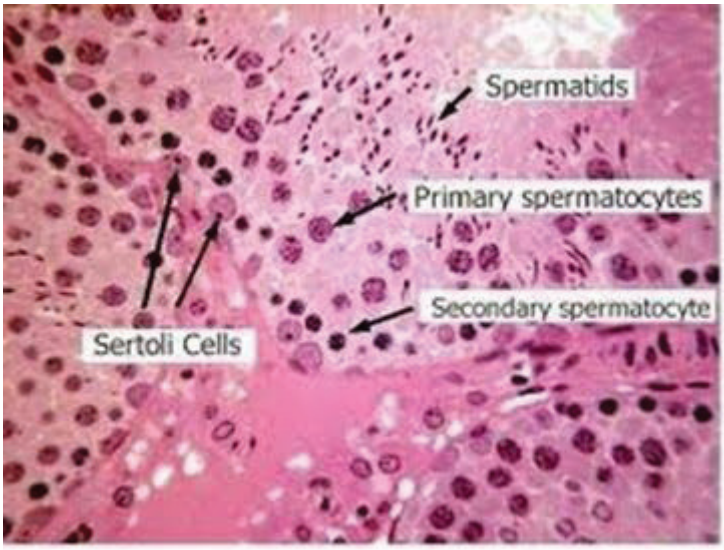
Bütün sölomik kaviteyi döşeyen tek katlı hücreler sölomik epiteli oluştururlar. Sölomik epiteli oluşturan hücrelerin Sertoli hücrelerine elektron mikroskobik benzerliği nedeniyle onlardan köken aldığı düşünülmektedir (21). Sertoli hücrelerinin mikroskobik incelemelerde bir veya daha fazla çekirdek ve bir çekirdekçiğe sahip olduğu görülür. Çekirdeği saran 7-9 nm kalınlığındaki filamanlar çekirdeği diğer sitoplazmik organellerden ayırır. Bol miktarda mitokondri, yoğun golgi aygıtı ve lizozomal veziküllerle kaplı olduğu, bunun yanı sıra sitoplazmada aynı zamanda, lipid damlacıkları, granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulumi ve iyi gelişmiş bir hücre iskeletinden (aktin, vimentin ve mikrotübülüslerden) oluştuğu gözlenir (2, 24, 42, 43). İnsanda bazal sitoplazmasında karakteristik birikinti cisimcikleri (Charcot-Böttcher) bulunur. 10-25 µm uzunluğunda 1-3 µm kalınlığında olan bu ince iğsi kristaloitler rutin histolojik preparatlarda

görünür fakat kimyasal yapıları ve fonksiyonları bilinmemektedir (16, 32).



Resim 4. *Normal spermatogenez oluşumu*

Puberte döneminde Sertoli hücrelerinin morfoloji ve işlevlerinde önemli değişiklikler meydana gelmeye başlar. Sertoli hücreleri hızlı bir şekilde çoğalırlar ve hacimlerini 10-20 kat artar. Çekirdek genişler, çekirdekcik belirginleşir. Komşu Sertoli hücreleri arasında, spermatogenezin mayoz ve mayoz sonrası aşamalarının gerçekleşeceği adlüminal (lümene yakın) alanı ayıran sıkı bağlantılar şekillenir (2). Böylece olgun sertoli hücreleri halini alırlar. Olgunlaşan Sertoli hücreleri çoğalma (proliferasyon) yeteneklerini kaybederler (24, 44) Sertoli hücreleri sadece, fetal ya da neonatal dönemde ve peripubertal dönemde olmak üzere sadece hayatın iki döneminde çoğalırlar (2). Puberteden sonra çoğalmazlar. Sertoli hücre sayısını belirleyen faktörlerin genetikle ilgili olduğu düşünülmektedir (44).



Resim 5. *Sertoli Hücresinin Işık Mikroskobik Görüntüsü.*

Sertoli Hücrelerinin Fonksiyonları

Bugüne kadar sertoli hücrelerinin çok sayıda fonksiyonları olduğu tanımlanmıştır. Destek hücreler olarakta adlandırılan sertoli hücrelerinin spermatogenik hücreler üzerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bunlardan bazıları;

- Spermatogenik hücreleri geliştirmek için onlara destek sağlamak(45),
- Geçirimsiz ve immünolojik bir bariyer oluşturarak (kan-testis bariyeri) lümen altında kalan adluminal bölgeyeinterstiyel bağ dokudan gelenimmünglobulin (Ig) ve lenfosit girişini önlemek (46,47),
- Göç eden germ hücrelerinin hareketine katılmak (48)
- Sperm oluşumuna katkı sağlamak(37, 38)
- Salgı ürünleri ile spermatogenik hücrelerin beslenmesine ek olarak bir çok proteininde salgılanmasına katkı sağlarlar. Bu proteinler proteazlar, proteaz inhibitörleri, hormonlar, enerji substratları, büyüme faktörleri, parakrinfaktörler, ve ekstrasellülermatriks gibi komponentleri içermektedir (40, 49, 50).
- Spermatogenezin sonunda spermatidler tarafından atılan rezidual (artık) cisimcikler olarak adlandırılan fazla hücre kısımlarını fagosite ederek seminiferepitel bütünlüğünü korur ve makrofajlar gibi işlev görürler (40, 51).

- Fagositoza yeteneklerine ek olarak, epitelin adluminal ve bazal bölümlerinde aktif pinositoz ve reseptör aracılı endositoz yapabildikleride gösterilmiştir (52).
- Olgun spermatidlerin aktin aracılı kasılmalarla, seminifertübül lümenine salınımını kolaylaştırmak,
- Seminifertübül lümenine proteinler ve iyonlardan zengin bir sıvı yaymak (37, 38)
- Tübüller arası boşluk ve seminifertübüller arasında köprü hücreler olarak görev yapmak (24)
- Sertoli hücreleri Anti-Müllerian Hormon (AMH)'u salgılayarak fetal dönemde Müller kanallarının gerilemesini sağlarlar (7-9, 16, 17, 42).
- Seminiferepitelden olgun spermatidlerin serbest bırakılmasına katkı sağlamak (53).
- Ayrıca plazminojeni, plazmine dönüştüren plazminojen aktivatör faktörü ve bir demir taşıyıcı protein olan transferrin sentezler (21, 32, 40).
- Ayrıca büyüme faktörleri, anti apoptotik faktörler, Androjen bağlayıcı proteinler, glikoproteinler, sülfo proteinler, proteazlar, proteaz inhibitörleri, hormonlar, plazminojeni plazmine dönüştüren plazminojen aktivatör faktörler ve bir demir taşıyıcı protein olan transferrin enerji substratları ve ekstrasellüler matriks komponentleri Sertoli hücreleri tarafından salgılanmaktadır (21, 32, 40, 54).

KAYNAKLAR

1. Junqueira L. C. ve Carneiro J. (2006). Basic Histology 10th Edition. Nobel Tıp Kitapevi.
2. Kierszenbaum A. L. (2006). Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş. Palme Yayıncılık.Ankara.2006; 9-35.
3. Seçkin İ ve ark. (2008). Özel Histoloji Ders Kitabı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayın Evi.
4. Bloom W. andFawcett D.W. (1994). A Textbook of Histology, ed. 12, Chapman&Hall, New York.
5. Erbengi T. (1990).Temel Histoloji. 2. Baskı, Güneş Kitabevi Ltd. Sti., Ankara.
6. Junqueira L. C. ve Carneiro J. (2003). Basic Histology (Temel Histoloji);10th ed, Çeviri Editörü: Aytekin Y, Nobel Tıp Kitabevleri, Yayıncılık, İstanbul.
7. Moore KL.,Persaud TVN. (2003). TheDeveloping Human: Clinically Oriented Embryology. 7th ed. Pennsylvania USA: ElsevierScience; 288- 328.
8. Pansky B. Review of MedicalEmbryology. (1982). Hampshire UK: Macmillan; Sayfa: 256-269.
9. Aytekin Y, editor. Renkli Embriyoloji Atlasi. İstanbul: Nobel Tip Kitabevleri; 2000. Sayfa: 334-339.
10. Gray'sAnatomy; PartII Embryology: Development of Urogenital Organs. London-UK: Churchill Livingstone; 1988. Sayfa:248-260.
11. Feng LX, Chen Y, Dettin L, PeraRA, Herr JC, Goldberg E, Dym M. Generationand in VitroDifferentiation of a Spermatogonial Cell Line. Science 2002; 297: 392.
12. Seçkin İ. ve ark. (2008). Embriyoloji Ders Kitabı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayın Evi
13. William KO ve Patrick CN. (2009). Netter Temel Histoloji. Philadelphia: Güneş Tıp Kitabevi
14. Moore, K. L. (2016). "The Developing Human (Clinically Oriented Embryology)." Copyright © 2016 byElsevier 10th Edition (1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899).
15. Ross, M. H. (2011). "Hıstology (A Textand Atlas withCorrelated Cell andMolecularBiology)." Library of CongressCataloging in PublicationSixth Edition.
16. Ross MH, editor. Histology, A Textand Atlas. 4th ed. Pennsylvania USA: Lippincott Williams andWilkins; 2003. Sayfa: 682-702.
17. Hutson JM, Hasthorpe S. Abnormalities of Testicular Descent. Cell Tissue Res 2005; 322: 155-158.

18. Guzel E, Basar M, Ocak N ve ark.(2011). BidirectionalInteractionbetweenUnfolded Protein ResponseKey Protein HSPA5 andEstrogenSignaling in Human Endometrium. BiolReprod, 85(1): 7-121.

19. Creasy DM(2001). Pathogenesis of Male ReproductiveToxicity. ToxicolPathol, 29 (1): 64-76.

20.Sadler TW(2006). Langman'sMedicalEmbryology. Maryland USA: Lippincott Williams &Wilkins

21. Skinner MK ve Griswold MD(2005). Sertoli Cell Biology. California-USA: ElsevierAcademicPress

22. Standring, S. (2016). "Gray'sAnatomy (TheAnatomicalBasis of ClinicalPractice)." Publication Data: British Library & Library of CongressForty-firstedition(© 2016, Elsevier Limited. Allrightsreserved.).

23. Carola, R. (1992). "Human Anatomy." New York USA: McGraw-Hill.

24. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş. Ankara: Özkan Matbaacılık Gazetecilik San. Tic. Lts. Şti; 2006.

25. Hutson JM, Hasthorpe S, andHeyns CF. AnatomicalandFunctionalAspectsof TesticularDescentandCryptorchidism. EndocrineReviews 1997; 18(2): 259- 280.

26. Virtanen HE andToppari J. EpidemiologyandPathogenesis of Cryptorchidism. Human Reproduction Update 2008; 14(1): 49–58.

27. Ivell R. andHartung S. TheMolecularbasis of cryptorchidism. MolecularHuman Reproduction 2003; 9(4): 175-181.

28. Kaleva M. and Toppari J. Cryptorchidism: An Indicator of TesticularDysgenesis. Cell TissueRes 2005; 322: 167-172.

29. Bergh A and Söder Olle. Studies of Cryptorchidism in Experimental Animal Models. Acta Paediatrica 2007; 96: 617–621.

30. Bergh A. Early Morphological Changes in The Abdominal Testes in Immature Unilaterally Cryptorchid rats. Int J Androl 1983; 6(1): 73-90.

31. Bergh A, Damber JE, Ritzen M. Earlysigns of Sertoli and Leydig Cell Dysfunction in the Abdominal Testes of Immature Unilaterally Cryptorchid Rats. IntJ Androl 1984; 7(5): 398-408.

32. Junqueria LC, Carneiro J, Kelley RO. Erkek Üreme Sistemi. Aytekin Y, Solakoğlu S. Temel Histoloji. 1. Baskı, İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri, 2005:431-448

33. Frank H. Netter (2010). "Netter'sClınıcalAnatomy." Copyright © 2010 bySaunders, an Imprint of ElsevierInc. 2. Edition(Elsevier'sHealthScienceLicensingDepartment in Philadelphia PA, USA).

34. Mescher, A. L. (2013). "Junqueira's Basic Histology (Text& Atlas)." Copyright © 2013 byMcGrayHillEducation. Allrightsreserved. Except as Permittedunderthe United StatesCopyrightAct of 1976 Thirteenth Edition(McGrawwHillLange).

35. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley Or. Basic Histology. Çeviren: Aytekin Y,

Solakoğlu S, Temel Histoloji, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 1998, s:418-434.

36. Gartner LP, Hiatt JL. Male ReproductiveSystem. ColorTextbook of Histology. Pp.489- 510, 3th Edition, SaundersCompany, China, 2007.

37. Denef C. Autocrine/ParacrineIntermediates in Hormonal Action andModulation of Cellular ResponsestoHormones. ComprPhysiol 1998.

38. Jegou, B. TheSertoli Cell, Bailliere'sClinicalEndocrinologyandMetabolism 1992; 6: 273-311.

39. Gartner LP, Hiatt JL. ColorTextbook of Histology. 2nd ed, W.B. SaundersCompany, Phladelphia 2001.

40. Mruk DD, Yan CC. Sertoli-SertoliandSertoliGerm Cell Interactionsand Their Significance in Germ Cell Movement in theSeminiferous Epithelium During Spermatogenesis. EndocrRev. 2004;25(5):747-806.

41. Munoz EM, Fogal T, Dominguez S, Scardapane L, Piezzi RP. UltrastructuralandMorphometricStudy of theSertoli Cell of theViscacha (Lagostomusmaximusmaximus). DuringtheAnnualReproductiveCycle. TheAnatomicalRecord 2001;262:176-185.

42. Tanyolaç A. Özel Histoloji. 3. Baskı. Ankara: Yorum Basın Yayın; 1999.

43. Hess RA, França LR. Sertoli Cell Biology. EditedbySkinner MK. andGriswold MD, ElsevierAcademicPress, California, USA, 2005; 19-36.

44. Sharpe RM, Mc Kinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and FunctionalMaturation of Sertolicells and Their Relevance to Disorders of Testis Function İn Adulthood. Reproduction 2003;125: 769–784.

45. Russell, L.D. (1993). Form, DimensionsandCytology of MammalianSertoliCells. In: Russell LD, Griswold MD, eds. TheSertoli Cell. Clearwater, FL: CacheRiverPress; 1–37.

46.Madara, J,L. (1998). Regulation of theMovement of SolutesAcrossTightJunctions. AnnuRevPhysiol, 60:143–159.

47.Beagley, K.W.,Wu, Z.L., Pomerıng, M., Jones, R.C. (1998). ImmuneResponses in theEpididymis: ImplicationsforImmunoContraception. J ReprodFertil(Suppl) 53:235–245.

48.De Kretser, D.M.,Kerr, J.B. (1988). TheCytology of the Testis. In: Knobil, E.,Neill, J.B., Ewing, L.L., Greenwald, G.S., Markert, C.L, Pfaff, D.W., eds. ThePhysiology Of Reproduction. New York: RavenPress; 837–932.

49.Benahmed, M. (1996). GrowthFactorsandCytokines in the Testis. In:Comhaire FH, ed. Male Infertility. London: ChapmanandHallMedical; 324–336.

50.Dorrıngton, J.H.,Kahn, S.A. (1993). SteroidProduction, Metabolism, andReleasebySertolicells. In: Russell LD, Griswold MD, eds. TheSertoli Cell. Clearwater, FL: CacheRiverPress; 537–549.

51.Morales, C.R.,Clermont, Y. (1991). PhagocytosisandEndocytosis in Sertolicells of therat. BullAssocAnat(Nancy) 75:157–162.

52. Dai, R.X.,Djakiew, D., DYM, M. (1987). Endocytic Activity of SertoliCellsGrown in BicameralCultureChambers. AnatRec, 218:306–312.

53.Morales, C.,Clermont, Y. (1993). StructuralChanges of theSertoli CellDuringthecycle of theSeminiferousEpithelium. In: Russell LD,Griswold MD, eds. TheSertoli Cell. Clearwater, FL: CacheRiverPress; 305–329.

54. Alves MG, Rato L, Carvalho RA et al. Hormonal control of Sertoli cell metabolism regulates spermatogenesis. Cell Mol Life Sci 2013;70:777–793.

Bölüm 4

MENOPOZAL DÖNEMDE KULLANILAN FİTOTERAPÖTİKLERDE GÜNCEL GELİŞMELER

Semih BULUT[1]

1 Araştırma Görevlisi Semih BULUT, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye, e-mail:eczsemih42@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4098-0221

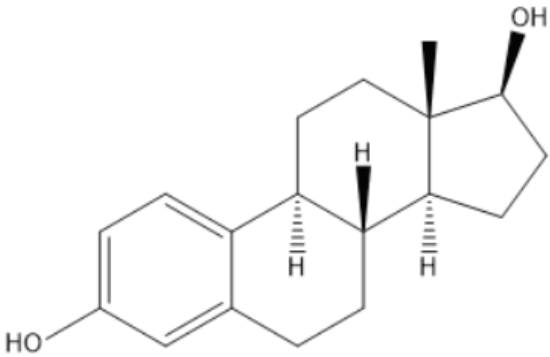
Son yıllarda jinekolojik rahatsızlıklar genellikle, allopatik ilaçlarla özellikle de nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar ile tedavi edilmektedir. Bu tedavilerin etkinliğinin yanı sıra bulantı ve kusma gibi çok sayıda potansiyel yan etkiler görülmektedir. Kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı olarak deri döküntüleri ve gastrointestinal sistem yan etkileri sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Özellikle uzun süreli ilaç kullanımı sonucunda karaciğer, böbrek ve kalp yetmezlikleri görülmektedir. Ayrıca hamilelik sırasında bazı ilaçların embriyoya zarar verme riski vardır (1,2).

Jinekolojik sorunlar arasında menopoz yer almaktadır. Menopoz, vücuttaki fizyolojik ve psikolojik kalıplarda hızlı değişikliklerin meydana geldiği bir dönem olarak bilinmektedir. Ovaryan foliküler aktivitenin kaybolmasına bağlı olarak son adetin görüldüğü süreçtir. Genellikle menopozun ilk yıllarını vazomotor semptomlar takip etmektedir. Bu süreçte vazomotor semptomlar sıcak basması ve gece terlemesi, vücut semptomları (yorgunluk, vücut ağrıları ve vajinal kuruluk gibi) ve psikolojik belirtiler (sinirlilik, anksiyete, depresyon, libido azalması, uyku güçlüğü) görülmektedir. Vazomotor semptomların görülme sıklığı, şiddeti ve süresi kadınlar arasında değişkenlik gösterebilir. Menopoz, hem kadınlar hem de sağlık profesyonelleri için önemli bir süreçtir. Kadınların menopozdan sonra 20 yıldan daha uzun bir süre boyunca semptomlar, komplikasyonlar nedeniyle yaşam kalitelerinin düşmesi ve östrojen yoksunluğu durumunda kalmaları muhtemeldir (3).

Sıcak basması ve terleme gibi vazomotor semptomlar menopoz döneminde bulunan kadınlarda çok yaygın olarak görülmektedir. Bu durum fiziksel ve zihinsel rahatsızlığa neden olabilir (4,5). Östrojen, sıcak basması için en etkili tedavi olmaya devam etmektedir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından da bu durum onaylanmıştır. Östrojen hormon replasman tedavisi, osteoporozun önlenmesi, menopozla ilişkili vazomotor semptomların ve vulvovajinal atrofinin giderilmesi için endikedir. Ayrıca bu tedavi, kemik mineral yoğunluğuna destek olarak kırık insidansını azaltmaktadır. Yukarıda belirtilen allopatik tedavilerin yan etkileri nedeniyle, tedavi hedeflerine ulaşmak için hormon replasman tedavisi en kısa sürede ve en düşük etkili dozlarda verilmesi gerekmektedir. FDA, hormon replasman tedavisini önermeden önce, onaylanmış östrojen olmayan tedavilerin değerlendirilmesine dikkat çekmektedir (5).

Kadın hastalar için, östrojen replasman tedavisine destekleyici olarak fitoöstrojenler konusu gündeme gelmektedir. Fitoöstrojenler, 17 ß-östradiole kimyasal benzerlikleri nedeniyle östrojen reseptörlerine bağlanma yeteğine sahiptirler dolayısıyla fitoöstrojenler östrojenik etkiler gösterebilen steroidal olmayan polifenolik bitki metabolitleri olarak adlandırılır. Başlıca fitoöstrojen grupları izoflavonlar, kumestanlar ve lignanlar olarak görülmektedir. Diyetteki fitoöstrojenlerin meme kanseri, prostat kanseri

gibi östrojenle yakından alakalı kanserlerin önlenmesinde ve özellikle menopozal semptomların önlenmesinde rol oynayabileceğine dair literatürde önemli kanıtlar bulunmaktadır (6). Fitoöstrojenler, kimyasal yapı olarak östrojen (Şekil 1) ile çok büyük benzerlik göstermektedir. Fitoöstrojenler, östrojen reseptörleri alfa ve betaya bağlanarak etki göstermektedir. Belirtilen reseptörlere, ligand ile bağlandıktan sonra DNA veya RNA'ların transkripsiyon kontrol bölgelerini etkileyebilir dolayısıyla spesifik genlerin ekspresyonunu üzerinde etki gösterebilir. Bu nedenle fitoöstrojenler seks hormonu bağlayıcı globulin ve inhibisyon aromataz dahil olmak üzere östrojenler tarafından düzenlenen tüm süreçleri potansiyel olarak etkileyebilir.



*Şekil 1. Östrojen kimyasal yapısı**

* Şekil ChemDraw® programında çizilmiştir.

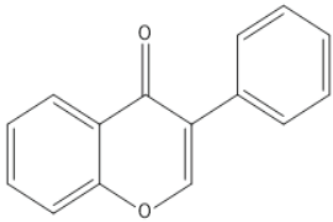
Fitoöstrojenler, kadınların menopoz öncesi ve sonrası dönemde azalmış endojen östrojenin neden olduğu menopoz semptomlarını (sıcak basması, vazomotor semptomlar, vajinal atrofi) azaltabilir ve önleyebilir. Ayrıca fitoöstrojenlerin meme ve endometriyal sağlık üzerinde olumsuz yan etkileri gözlenmemiştir. Hormon tedavisinde olduğu gibi, lignanlar postmenopozal kadınlarda pıhtılaşma riskini artırmayabilir, bu nedenle fitoöstrojenler, hormon tedavisine kontrendikasyonları olan kadın hastalar için farklı bir tedavi seçeneği olabilir (7).

Fitoöstrojen yapılar

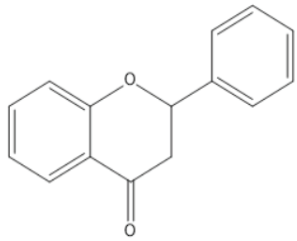
- İzoflavonlar
- Flavanonlar
- Kalkonlar
- Kumestanlar

- Lignanlar

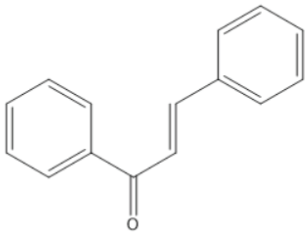
Bu kimyasal yapılar aşağıda Şekil 2-6'da gösterilmiştir.



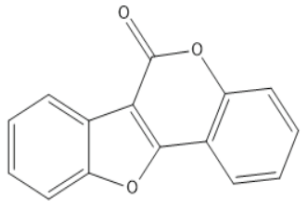
Şekil 2. *İzoflavon yapısı**



Şekil 3. *Flavanon yapısı**

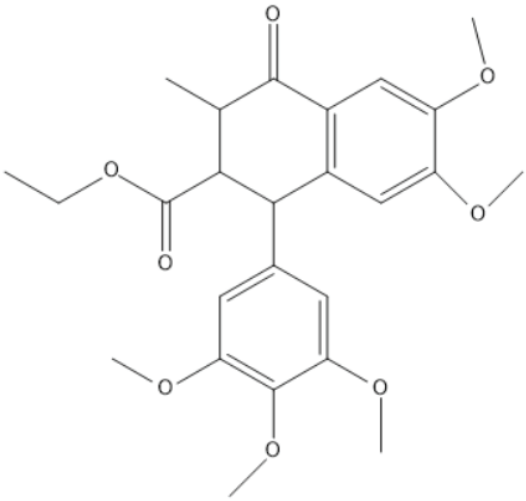


Şekil 4. Kalkon yapısı*



Şekil 5. Kumestan yapısı*

* Şekil ChemDraw® programında çizilmiştir.



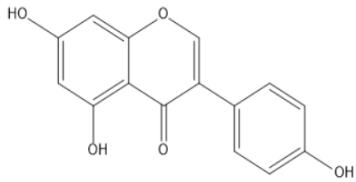
Şekil 6. *Lignan yapısı**

* Şekil ChemDraw® programında çizilmiştir.

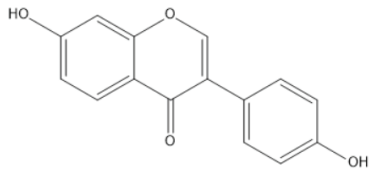
Bu yapılar arasında yer alan izoflavonlar fitoöstrojenlerin en yaygın şekli olarak karşımıza çıkmaktadır (8).

İzoflavonlar

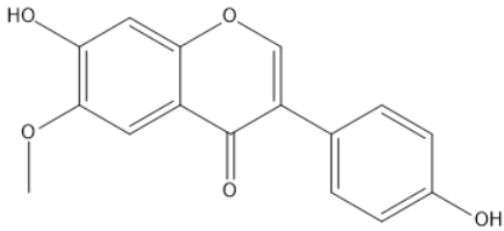
İzoflavonlar güçlü östrojenik aktiviteye sahip fitoöstrojen yapıları olarak bilinmektedir. İzoflavonlar, fitoöstrojenlerin en yaygın şeklidir. Genistein (Şekil 7), daidzein (Şekil 8) ve glisitin (Şekil 9) soya fasulyesinde bulunan en aktif izoflavonlardır. Çok sayıda klinik çalışma izoflavonların (genistein, daidzein) meme ve prostat kanserinde, kardiyovasküler hastalıklarda, osteoporozun önlenmesinde ve özellikle menopoz sonrası semptomların giderilmesinde faydalarını göstermektedir. İzoflavonlar hem östrojenik hem anti-östrojenik etkiler gösterir. Epidemiyolojik veriler ve klinik deneyimler, menopozdan sonra östrojen tedavisinin kardiyovasküler hastalıklardan koruma sağladığını, osteoporozun boyutunu azalttığını, bilişsel işlevi iyileştirdiğini ve akut yumurtalık östrojen kaybı ile bağlantılı menopoz semptomlarını hafiflettiğini göstermektedir (8). Menopoz sonrası östrojen eksikliği, lipoprotein metabolizmasında önemli değişikliklerle alakaladır. Postmenopozal dönemde serum kolesterol seviyeleri belirgin şekilde artar. Serum kolesterolündeki artışın önlenmesi veya azaltılması, kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması ile ilişkili olduğu bilinmektedir (8,9). İzoflavonların bilinen en faydalı etkileri arasında düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyinde azalmalara neden olurken yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol konsantrasyonlarında artışlar sağlamaktadır. Menopozdaki östrojen azalmasıyla ilişkili bir diğer önemli konu ise östrojen azalmasına bağlı olarak osteoporoz riskidir. Östrojen eksikliği kemik emilimini arttırır ve yeni kemik oluşumunu azaltır. Östrojen replasman tedavisi ile özellikle kemik rezorpsiyon hızı yavaşlamaktadır (8,10). Soya izoflavonları ve diğer zengin fenolik bileşik kaynakları, osteoporoz için ek tedaviyi temsil edebilir. İzoflavonların kemik kaybını önlemedeki aktiviteleri deneysel olarak gözlemlenmiş etkili oldukları görülmüştür (8).



Şekil 7. *Genistein**



Şekil 8. *Daidzein**



Şekil 9. *Glisitin**

* Şekil ChemDraw® programında çizilmiştir.

Kadınlar artık östrojen replasman tedavisinin yan etkilerden korktukları için hormonal tedavi almak istememektedir. Benzer şekilde jinekologlar östrojen hormon replesman tedavisini reçete etmekte isteksizler. Bunlar ışığında, çok sayıda tamamlayıcı tıp tedavisi menopozla ilgili sorunların yönetimi için yaygın olarak karşılaşılmakta ve sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tedavilerin çoğu soya izoflavonlara dayanmaktadır. Bu izoflavonlar, östrojen β reseptörleri için daha yüksek afiniteye sahiptirler. İzoflavonlar östrojen β reseptörlerine güçlü olarak bağlanırken östrojen α reseptörlerine zayıf olarak bağlanmaktadır. Böylece östrojen reseptörüne bağlanarak resöptörü bloke ederler ve zayıf östrojenik aktiviteye sahip etki gösterirler. Bu durum ise organa özgü olarak izoflavonların östrojenik veya anti-östrojenik etki göstermesini sağlamaktadır (11).

Araştırmalar fitoöstrojen uygulamasının geleneksel hormonal replasman tedavisine potansiyel bir alternatif/tamamlayıcı olduğunu göstermektedir. Fitoöstrojenler ve bitkisel türevler gibi nutrasötikler, menopoz semptomlarını hafifletme konusundaki potansiyelleri nedeniyle son zamanlarda popülerlik kazanmıştır. (12). Fitoöstrojenlerin tüm bu özelliklerinden dolayı menopozal dönem semptomların giderilmesinde son yıllarda özellikle *Glycine max* L., *Cimicifuga racemosa* L. ve *Vitex agnus-castus* L. bitkileri ön plana çıkmıştır.

***Glycine max* L.** (13-15)

Türkçe adı: Soya fasulyesi

Familyası: Fabaceae

İngilizce adı: Soybean, Soja

Kullanılan kısım: Tohum

Soya fasulyesinin ana vatanı Çin olduğu bilinmektedir. Soya doğu As-

ya'ya özgüdür ancak vahşi doğada hiç bulunmamıştır. Amur-Ussuri bölgesinde, kuzey Çin, Tayvan, Kore ve Japonya'da bulmaktadır. Soya fasülyesi %35 karbonhidrat, %50 protein ve %20 yağ asitleri içermektedir. Etkiden sorumlu olan tohumlar; lesitin, izoflavonlar, triterpenik saponinler, flavonoitler, antosiyaninler, içermektedir. Soya fasulyesindeki izoflavonlar, esas olarak genistein ve daidzeinden daha az miktarda izoformononetin, ononin, glisitin, desmetilteksasinden oluşmaktadır. Esas olarak glikozitler halde bulunmaktadırlar miktarları ise değişkenlik gösterir. Soya fasulyesi kumestanlar ve fitosteroller içermektedir. Soya fasulyesinden elde edilen sabit yağ, linoleik ve linolenik asitler içerdiği bilinmektedir. Fermente soya ürünleri ise değişken miktarlarda tiramin içerebilir (13-15).

Soya fasulyesi yenilebilir bir ürün olduğu için yaygın olarak yetiştirilen bir baklagil türüdür. Soyanın bilinen kullanımları arasında soya sütü, soya peyniri, soya sosu, fermente fasulye ezmesi bulunmaktadır. Soya fasulyesi, büyük miktarlarda fitik asit, diyet mineralleri ve B vitamini ihtiva etmektedir(12).

Soya fasulyesinin besin değeri aşağıda verilmiştir (16).

Nem = 8.1 gr

Protein = 43,2 gr

Yağ = 19,5 gr

Mineraller = 4.6 gram

Lif = 3,7 gr

Karbonhidrat = 20,9 gr

Enerji = 432 Kcal

Kalsiyum = 240 mg

Fosfor = 690 mg

Demir = 10,4 mg (16).

Soya fasulyesi ve soya ürünleri yüksek bir izoflavon kaynağıdır. Soya, yüksek miktarlarda izoflavon (100 g başına 300 mg'a kadar) ihtiva etmektedir. İzoflavonlar, östrojen hormonu ile benzerdir ve soya fasulyesinin sağlığa birçok olumlu etkisi tanımlanmıştır. Sıcak basması ve vajinal kuruluk gibi menopoz sorunlarının klinik tedavisinde izoflavonların kullanımı karşımıza çıkmaktadır. Günde 2.4 ons (68 g) soya fasulyesine eşit olan 135 mg izoflavonın 1 hafta boyunca düzenli olarak alımının menopoz semptomlarını azalttığı kanıtlanmıştır (12).

Soya gıdaları ve soya izoflavonları tüketimi osteoporozu azaltmakta ve kemik sağlığını desteklemektedir. Soya içeren ürünlerin tüketimi ile os-

teoporoz riski azaltılabilir. Özellikle kadınların menopoz semptomlarında en büyük sorunu olan menopoz ile ilişkili sıcak basmalarında etkili olmaktadır (16). Soya proteinlerinin osteoporoz ve buna bağlı kırıklarda tedaviyi destekleyebileceği görülmüştür. Soya proteini menopoz sonrası dönemde biyoaktif bileşenlerinin etkileri nedeniyle kemikler ve genel metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler gösterebilir (16,17). Amerikan Deneysel Biyoloji Dernekleri Federasyonu tarafından soya proteininin kemik kaybını önlemeye yardımcı olduğu belirtilmiştir. Federasyon erken dönemde diyette soyanın bulundurulmasının yetişkinlik döneminde kemikle ilgili sorunlara karşı koruyabildiğini belirtmiştir. Endokrinolji Derneği soya fasulyesi içeren gıdalar üzerine yapılan araştırma sonuçlarına göre soya gıdalarının menopozdaki kadınları osteoporoz sorununa karşı koruyabileceğini bildirmiştir. Hem soya proteini hem de izoflavonlar açısından zengin bir diyet ile beslenmenin menopozdaki kadınları kemik zayıflaması ve osteoporozdan koruyabileceği sonucuna varılmıştır. Soya fasulyesi tüketiminin menopoz semptomları, sıcak basması üzerinde birçok potansiyel faydası rapor edilmiştir. Soya fasulyesi, yüksek kaliteli protein ve az doymuş yağ içeren çok yönlü bir baklagildir ve izoflavonların önemli bir benzersiz diyet kaynağı olarak bilinmektedir. Soya, hormon replasman tedavisine alternatif/tamamlayıcı olabilir. İzoflavonlar östrojen benzeri etkileri ile bilinmektedir dolayısıyla menopoz semptomlarında ve özellikle sıcak basma sıklığı üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (16).

Belirlenmiş terapötik dozajların uygun şekilde uygulanması sonucunda herhangi bir sağlık tehlikesi veya önemli yan etki bilinmemektedir. Nadir olmakla birlikte mide ağrısı, ishal gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir (14).

Dozaj (13,14)

Uygulama şekli: Oral uygulama

Doz: Ortalama doz 3.5 g/gün fosfolipid (fosfatidilkolin)

Günde 50 mg soya izoflavonları (25 mg genistin, 16 mg daidzin, 6 mg glisitin şeklinde)

Günde 1.5-2.7 g soya fasulyesinden elde edilmiş fosfotlipitler, %73-%79 fosfatidil kolin

Depolama: Soya içeren preparatlar ışıktan korunmalı ve sıkıca kapatılmalıdır.

(13,14).

Etkileşimler ve dikkat edilmesi gereken durumlar

Soya ürünleri kafeinin metabolizmasını artırabilir ve levotiroksin emilimini azaltabilir. Fermente soya fasulyesi ürünleri yüksek düzeyde tiramin ve K vitamini içerir ve bu nedenle monoamin oksidaz inhibitörleri ile hipertansif reaksiyonlara neden olabilir. Varfarin ve antikoagülanların aktivitesini azaltabilir (15).

Kontrendikasyon

Östrojen reseptör pozitif kadınlar ve prostat kanseri erkek hastalar hekim kontrolü dışında kullanmamalıdır. Soya izoflavonları ve bu izoflavonları içeren ürünlere karşı hassasiyeti olan kişilerde kontrendikedir (13).

***Cimicifuga racemosa* L. (*Actea racemosa* L.)**

Türkçe adı: Karayılan otu

Familyası: Ranunculaceae

İngilizce adı: Black Cohosh

Kullanılan kısım: Rizomlar ve kökler

C. racemosa Ranunculaceae familyasının bir üyesi olup Kuzey Amerika'ya özgü çok yıllık bir bitkidir. *C. racemosa* rizomunun ekstreleri geleneksel olarak doğum sırasında yaşanan ağrılarda, uterus kolik ve dismenore gibi çeşitli kadın şikayetleri için kullanılmıştır (18). Ana aktif bileşenler olarak; aktein dahil olmak üzere triterpen glikozitleri, simisifugosit, simirasemosit, simigenol ve türevleri, 26-deoksiaktein bileşik serisi içermektedir. Simirasematlar, izoferulik ve ferulik asitler ve metilkafeat gibi fenilpropanoid esterler bulunmaktadır. Sitizin ve N-metilsitizin dahil kinolizidin alkaloitleri içermektedir (15). C. *racemosa* farmakolojik etkileri merkezi sinir sistemi etkileriyle arttırılan seçici östrojen reseptör modülasyonu olarak bilinir (19). *C. racemosa* etkilerini çeşitli fitokimyasal bileşenlerin sinerjik etkiler göstermesi sonucu olduğuna dayandırılır. Rizomlardan yapılan müstahzarlar *C. racemosa* menopoz semptomlarının tedavisi için bitkisel ilaçlar olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (18, 20).

Menopoz semptomlarında izopropanolik *C. racemosa* ekstreleri üzerinde sistematik bir literatür araştırması yapılmıştır. Bu araştırmada 35 klinik çalışma incelenmiş 43,759 kadını kapsamış ve bu kadınların 13.096'sı izopropanolik *C. racemosa* ekstreleri ile tedavi edilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında izopropanolik *C. racemosa* ekstreleri, nörovejetatif ve psikolojik menopoz semptomlarını tedavi etmede önemli ölçüde ($p < 0,0001$) plasebodan üstün olduğu görülmüştür. Tek başına kullanılan izopropanolik *C. racemosa* ekstrelerinin yüksek dozlarda olduğunda veya sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) ile kombinasyon halinde kullanıldığında etki gü-

cünün daha yüksek olduğu görülmüştür. Psikolojik semptomlar için, kombinasyon tedavisinin sadece izopropanolik *C. racemosa* ile tedaviden daha üstün olduğu belirtilmiştir. İzopropanolik *C. racemosa* etkinliği düşük doz transdermal estradiol veya tibolon ile karşılaştır düzeydedir. Yine de, daha iyi tolere edilebilirliği nedeniyle izopropanolik *C. racemosa* ekstreleri tibolondan önemli ölçüde daha iyi bir yarar-risk profili gösterdiği bilinmektedir. İzopropanolik *C. racemosa* ekstresi/ izopropanolik *C. racemosa* ekstreleri+ *H. perforatum* ile tedavi, plasebo ile karşılaştırılabilir bir sıklıkta yan etkileri iyi bir şekilde tolere edebilmektedir. Araştırma sonuçları incelendiğinde klinik verilerin hepatotoksisiteye dair herhangi bir kanıt göstermeği görülmüştür. Meme, endometrium gibi östrojene duyarlı dokularda hormon seviyeleri değişmeden kalmış ve izopropanolik *C. racemosa* ekstre ile tedavinden olumsuz yönde etkilenmemiştir. Kanıta dayalı bir tedavi seçeneği olarak *C. racemosa* ekstrelerinin yarar oranları risklerden daha fazla olduğundan menopoz semptomları için önerilebilir (21).

Östrojen seviyeleri azaldıkça ortaya çıkan luteinleştirici hormondaki (LH) artış, menopoz semptomlarının şiddetlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. *C. racemosa* bitkisinde bulunan aktif bileşenler, folikül uyarıcı hormon üzerinde etki göstermeksizin LH salgılanmasını seçici olarak baskılamaktadır. Bu baskılama sonucunda, sıcak basması, terleme ve psikolojik rahatsızlıklar gibi menopoz döneminde görülen klimakterik semptomları azaltacak bir östrojenik etki görülmektedir (14).

Dozaj

40-140 mg/gün etkili bitki kısmına karşılık gelen %40-60 hacim/hacim etil alkollü ekstreler (13,22).

Etkileşim ve dikkat edilmesi gereken durumlar

C. racemosa, kafein, klorzoksazon, digoksin veya midazolam ile etkileşime girmemektedir. Sınırlı veriler, *C. racemosa* bitkisinin sisplatinin aktivitesini antagonize edebileceğini göstermektedir. *C. racemosa* antihipertansif ilaçların etkisini güçlendirebilir dolayısıyla bu ilaçlarla birlikte kullanımı hipotansiyona neden olabilir. (14,15). Ayrıca *C. racemosa* içeren besin takviyesinin sitokrom P450 3A4 üzerinde inhibisyon etki göstermektedir, bu enzim üzerinden metobolize olan ilaçları kullanan hastaların dikkat etmesi gerekmektedir (23).

Kontrendikasyon

C. racemosa kullanımı, spontan düşük riskini artırması dolayısıyla hamilelik döneminde kullanılmamalıdır (14).

***Vitex agnus-castus* L.**

Türkçe adı: Hayıt

Familyası: Verbenaceae

İngilizce adı: Chaste tree, Chasteberry, Vitex

Kullanılan kısım: Meyveleri

Bitki Avrupa'ya özgü, aynı zamanda Güney Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak bulunan yaprak döken bir ağaç veya büyük bir çalıdır (24). Bitkinin meyveleri kullanılmaktadır. Bileşiminde iridoid glikozitleri (agnosid, okubin), flavonoidler (kastisin, 3,6,7,4'-tetrametileter, 6-hidroksi kemferol -3,6,7,4'-tetrametileter, 6-hidroksikemferol- 3,6,7-trimetileter), uçucu yağlar (1,8-sineol, alfa-pinen, beta-pinen, bornil asetat, kafur, sabinen) bulunmaktadır (14). Bitkinin meyveleri 2000 yıldan daha fazla süredir bitkisel bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Şu anda, meyve ekstreleri menstrual döngü düzenlemelerinde, premenstrual semptomlarda, östrojen hormonu dengesizliğinde, menopoz semptomlarını hafifletmede özellikle sıcak basmalarında bir diyet yardımcısı olarak kullanılmaktadır (24). *V. agnus-castus* geleneksel tıpta sayısız kullanımı bulunmakla birlikte üzerinde durulan temel etkiler menopoz semptomlarını azaltmadaki etkinliğini göstermektedir (25). *V. agnus-castus* zayıf östrojen agonistleri olan fitoöstrojenler içerir; bu nedenle, menopozdaki kadınlarda olduğu gibi düşük östrojen durumlarında bu bitkinin daha radikal östrojenik etkiler gösterebileceği kavramsallaştırılabilir (25,26). Şu anda Avrupa ve Amerika ülkelerinde kadın hastaların üreme sorunlarında, premenstrual sendromlarda, kısırlık ve hiperprolaktinemi sorunlarında tedavi edici etkileri nedeniyle *V. agnus-castus* meyvesinin kullanımı yaygındır. *V. agnus-castus* ekstrelerinin menopoz belirtilerini azaltmada etkinliğinin plasebo ile karşılaştırıldığı randomize çift-kör bir çalışmada yapılmıştır. Çalışmada ekstre kullanımından sonra, toplam menopozal bozukluk, anksiyete ve vazomotor disfonksiyon için ortalama puanlar *V. agnus-castus* grubunda plasebo grubuna göre önemli ölçüde daha düşük ($P < 0.05$) olduğu görülmüştür (25). Abbaspoor ve arkadaşları (2011), tarafından *V. agnus-castus*'un postmenopozal kadınlar üzerinde menopozun etkisi randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında sıcak basma sıklığı farkı ve sıcak basma şiddetindeki düşüş 2., 4., 6. ve 8. haftalarda *V. agnus-castus* lehine istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. *V. agnus-castus* ekstrelerinin özellikle hormonlarının kullanımına kontrendikasyonu olan kadınlarda, postmenopozal erken vazomotor semptomları için etkili bir tedavi olduğu görülmüştür (27).

Dozaj (28).

Bitkisel toz, günde 2 kez 400 mg (800mg/gün)

Tentür (1:5), ekstraksiyon çözücüsü etanol %68-70 hacim/hacim, 165mg/gün

Kuru ekstre (7-13:1), ekstraksiyon çözücüsü etanol %60, 4mg/gün

Kuru ekstre (7-13:1), ekstraksiyon çözücüsü etanol %60, 2-3 mg/gün (28).

Etkileşim ve dikkat edilmesi gereken durumlar

V. agnus-castus dopamin agonist özelliklere sahiptir ve bu nedenle, dopamin agonisti veya dopamin antagonisti etkileri olan ilaçlarla etkileşime girebilir. *V. agnus-castus* östrojenik bileşikler içerir dolayısıyla östrojen hormonu içeren preparatlarla etkileşime girebilir (15).

Kontrendikasyon

Hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanılmamalıdır (14).

Diğer bitkiler

Mabet ağacı, şerbetçiotu, adaçayı yaprağı, meyan kökü ve kediotu kökü kullanımı popülerdir, ancak menopoz semptomları üzerinde etkilerine dair olumlu kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır. Anksiyete durumlarında menopozla ilişkili olan hastalarda da yaygın olarak kullanılan kava kava karaciğer hasarı raporları nedeniyle Birleşik Krallık'ta yasaklanmıştır (29).

Sonuç

Yukarıda bahsedilen bitkiler fitokimyasal içerikleri nedeniyle endojen östrojene benzer aktiviteler gösterebilirler. İzoflavonlar 17 ß-östradiole yapısal benzerlik gösterir ve östrojen reseptörleriyle etkileşim kurarlar. Östrojenin yüksek olduğu premenopazda antiöstrojenik etki gösterirken, düşük östrojen varlığında yani postmenopozda resöptörlere bağlanarak östrojenik etki gösterirler. Dolayısıyla fitoöstrojenler premenstrual semptomlar üzerinde, menopoz döneminde görülen semptomlarda (sıcak basması, terleme, uyku düzensizlikleri, anksiyete vb.) ve osteoporozda iyileştirici etkileri görülmektedir. Fakat östrojen resöptörü üzerinden etki göstermeleri nedeniyle fitoöstrojenlerin östrojen reseptör pozitif kadınlarda, meme kanseri hastalarda kullanılmaması önerilir. Ayrıca hamilelik ve emzirme döneminde kullanılmaması uygun olacaktır. Bu ürünler hekim kontrolünde ve eczacı danışmanlığında kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Lawal, I. O., Amao, A. O., Lawal, K. O., Alamu, O. T., & Sowunmi, I. L. (2013). Phytotherapy approach for the treatment of gynaecological disorder among women in ido local government area of ibadan, oyo state, Nigeria. *Journal of Advanced Scientific Research*, *4*(3), 41-44.

2. Sadeghi, Z., & Mahmood, A. (2014). Ethno-gynecological knowledge of medicinal plants used by Baluch tribes, southeast of Baluchistan, Iran. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, *24*, 706-715.

3. Iniyaval, R., Lavanya, S., & Renuka, K (2020). Soybeans: A boon for menopausal women. *Pondicherry Journal of Nursing, 13*(1), 16-17.

4. Guo, P. P., Li, P., Zhang, X. H., Liu, N., Wang, J., Chen, D. D., ... & Zhang, W. (2019). Complementary and alternative medicine for natural and treatment-induced vasomotor symptoms: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Complementary therapies in clinical practice*, *36*, 181-194.

5. Chen, L. R., Ko, N. Y., & Chen, K. H. (2019). Isoflavone supplements for menopausal women: A systematic review. *Nutrients*, *11*(11), 2649.

6. Sulaiman, C. T., Arun, A., Anandan, E. M., Sandhya, C. R., & Balachandran, I. (2015). Isolation and identification of phytoestrogens and flavonoids in an Ayurvedic proprietary medicine using chromatographic and mass spectroscopic analysis. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, *4*(2), 153-156.

7. Sirotkin, A. V., & Harrath, A. H. (2014). Phytoestrogens and their effects. *European journal of pharmacology*, *741*, 230-236.

8. Vitale, D. C., Piazza, C., Melilli, B., Drago, F., & Salomone, S. (2013). Isoflavones: estrogenic activity, biological effect and bioavailability. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, *38*(1), 15-25.

9. Cignarella, A., Kratz, M., & Bolego, C. (2010). Emerging role of estrogen in the control of cardiometabolic disease. *Trends in pharmacological sciences*, *31*(4), 183-189.

10. Khosla, S., Melton III, L. J., & Riggs, B. L. (2011). The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed?. *Journal of Bone and Mineral Research*, *26*(3), 441-451.

11. Ahsan, M., & Mallick, A. K. (2017). The effect of soy isoflavones on the menopause rating scale scoring in perimenopausal and postmenopausal women: A pilot study. *Journal of clinical and diagnostic research*, *11*(9), 13-16.

12. Iniyaval, R., Lavanya, S., & Renuka, K (2020). Soybeans: A boon for menopausal women. *Pondicherry Journal of Nursing, 13*(1), 16-17.

13. Demirezer, Ö. (2011). *FFD monografları tedavide kullanılan bitkiler*, 2. baskı., Mn medikal nobel, Ankara.

14. *Pdr for Herbal Medicines*. (2000). Medical Economics Company, ISBN: 1-56363-361-2.

15. Williamson, E., Driver, S., Baxter, K. (2009). *Stockley's herbal medicines interactions*, Pharmaceutical Press, London.

16. Singh, M., & Sharma, D. (2020). Chapter-5 Health Benefits of Glycine max (Soybean), *Research trends in Food Technology & Nutrition,* Akinik Publication, s.69-86.

17. Hinton, P. S., Ortinau, L. C., Dirkes, R. K., Shaw, E. L., Richard, M. W., Zidon, T. Z., ... & Vieira-Potter, V. J. (2018). Soy protein improves tibial whole-bone and tissue-level biomechanical properties in ovariectomized and ovary-intact, low-fit female rats. *Bone reports*, *8*, 244-254.

18. Borrelli, F., & Ernst, E. (2008). Black cohosh (Cimicifuga racemosa) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacological Research*, *58*(1), 8-14.

19. Viereck, V., Emons, G., & Wuttke, W. (2005). Black cohosh: just another phytoestrogen?. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *16*(5), 214-221.

20. Blumenthal, M., Ferrier, G. K. L., & Cavaliere, C. (2006). Total sales of herbal supplements in United States show steady growth. *HerbalGram*, *71*, 64-66.

21. Castelo-Branco, C., Gambacciani, M., Cano, A., Minkin, M. J., Rachoń, D., Ruan, X., ... & Pickartz, S. (2021). Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms–an update on the evidence. *Climacteric*, *24*(2), 109-119.

22. Escop. (2003). *Escop monografları*, 2. Baskı, Thieme, Newyork.

23. Tsukamoto, S., Aburatani, M., & Ohta, T. (2005). Isolation of CYP3A4 inhibitors from the black cohosh (Cimicifuga racemosa). *Evidence-based complementary and alternative medicine*, *2*(2), 223-226.

24. Chen, S. N., Friesen, J. B., Webster, D., Nikolic, D., van Breemen, R. B., Wang, Z. J., ... & Pauli, G. F. (2011). Phytoconstituents from Vitex agnus-castus fruits. *Fitoterapia*, *82*(4), 528-533.

25. Naseri, R., Farnia, V., Yazdchi, K., Alikhani, M., Basanj, B., & Salemi, S. (2019). Comparison of vitex agnus-castus extracts with placebo in reducing menopausal symptoms: a randomized double-blind study. *Korean journal of family medicine*, *40*(6), 362-367.

26. Davis, S. R., Mukies, A. L., & Wilcox, G. (1998). Phytoestrogens in clinical practice. *Integrative medicine,1*(1), 27-34.

27. Abbaspoor, Z., Hajikhani, N. A., & Afshari, P. (2011). Effect of Vitex agnus-castus on menopausal early symptoms in postmenopausal women: a

randomized, double blind, placebo–controlled study. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, *1*(3), 132-140.

28. EMA (European Medicines Agency). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1_en.pdf (Erişim tarihi 17 Ağustos 2021).

29. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_6.pdf (Erişim tarihi 16 Ağustos 2021)

Bölüm 5

METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA SETUKSİMAB VE BEVASİZUMAB'IN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Önay GERÇİK[1]

1 Uz Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İzmir, onaygercik@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0994-8899

Bu çalışma yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

Giriş:

Kolorektal kanser (KRK), gelişmiş ülkelerde tüm kanserler arasında görülme sıklığı olarak ve kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır (1). Yüksek insidans ve mortalite oranlarına rağmen, başta gelişmiş tarama sistemleri ile sağlanan erken tanı olanakları sayesinde, hastalığa bağlı mortalite son yıllarda azalma göstermiştir (2). Kolorektal kanserli hastaların %25'i tanı sırasında metastatik iken, en az yarısında ise daha sonra metastatik hastalık gelişmektedir (3). Karaciğer ve akciğer metastazları başlıca ölüm nedenini oluşturmaktadır (4).

Kanser tarama ve tanısındaki gelişmelerin yanı sıra, son yıllarda tümör yanıtı, toplam sağkalım (TSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) üzerine etkili oldukları kanıtlanan ajanlar, tek başına veya diğer kemoterapi rejimleri ile birlikte tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Metastatik kolorektal kanser tedavisinde, kemoterapi rejimlerinin kombine kullanılması ve tedaviye biyolojik ajanların eklenmesi ile, sağkalım oranları ortalama olarak 10 ay'dan 24 ay'a kadar uzamıştır (5). Hedefe yönelik tedavi ajanları arasında yer alan bu biyolojik ajanlar, moleküler düzeyde tümör hücrelerinde diferansiyasyon, proliferasyon ve anjiyogenez sürecindeki yolakların daha iyi anlaşılması sayesinde geliştirilmiştir. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda rutin tedavide kullanılan monoklonal antikorlar (MoAb) arasında; VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) yolağı üzerine etkili olan bevasizumab ve EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) yolağı üzerinde etkili olan setuksimab ve panitumumab yer alır.

Cerrahi tedavi, günümüzde KRK tedavisindeki tek küratif tedavi seçeneğini oluşturmaktadır (6). Erken evre hastalarda tedavide ilk tercih cerrahi olmakla beraber, sonrasında verilen adjuvan kemoterapi ile, mikrometastatik hastalığın ortadan kaldırılması ve sonrasında oluşabilecek nükslerin önlenmesi amaçlanmaktadır. Metastatik evrede ise, hastaların çoğunun (80-90%) metastazektomi için uygun olmaması nedeni ile, bu hastalarda kemoterapi ilk tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Hedefe yönelik tedavide kullanılan MoAb'ların, metastatik hastalık dışında, tedavide sağkalım avantajı sağlamadığı gösterilmiştir (7,8). VEGF, tümör anjiyogenezinden sorumlu sitokindir. Bevasizumab, VEGF'e karşı geliştirilen rekombinan insan monoklonal antikorudur. Monoterapide kullanılmamakla beraber, ileri evre hastalarda çeşitli kemoterapi rejimlerine eklenmesi ile hastalık yanıtı ve sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (9-12).

Setuksimab ise, EGFR'e bağlanarak tümör hücresinde apopitozu tetikler. KRAS (Kirsten rat sarcoma viral onkogen homolog) mutasyonu olan hastalarda etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir (13,14). İleri evre hastalarda, tek başına veya diğer kemoterapi rejimleri ile birlikte kullanıldığında, hastalık yanıtı ve sağkalım avantajı sağlamaktadır (15-17).

Bevasizumab ve setuksimab'ın kombine kemoterapiye eklenmesi ile; genellikle sağkalım sürelerinin 24 ay civarına çıktığı klinik çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte, klinik çalışmalarda olduğu gibi sıkı hasta seçim kriterlerinin uygulanmadığı rutin tedavi uygulamalarında, bu ajanların kemoterapiye eklenmesinin benzer sağkalım oranlarını sağlayıp sağlamadığı iyi bilinmemektedir.

Bu çalışmada; hedefe yönelik bu tedavi ajanlarının tedavi yanıtı ve sağkalım üzerindeki etkilerinin incelenmesinin yanı sıra, özellikle K-RAS mutasyonu olmayan hastalarda, bevasizumab ve setuksimab'ın sıralı kullanımının sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Metod:

Hastalar:

Bu çalışmada Ocak 2008- Haziran 2013 arası 5 yıllık dönemde, Ankara Üniversitesi (AÜ) Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda, metastatik kolorektal kanser tanısı ile MoAb (bevasizumab ve/veya setuksimab) başlanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı tarihi, K RAS ekzon 2 mutasyon durumu, primer tümör lokalizasyonu, ikinci primer tümör varlığı, metastaz bölgeleri, metastatik hastalık nedeni ile MoAb başlanmadan önce aldıkları kemoterapi rejimleri ve bu tedavilere alınan yanıt, MoAb'ın eklendiği tedavi basamağı, MoAb tedavisi sonrası metastaz cerrahisi öyküsü, tedavi başlangıç ve progres tarihleri, MoAb'la birlikte alınan kemoterapi rejimleri ve bu tedaviye alınan yanıtları, exitus ya da son kontrol tarihleri incelendi. Hastaların MoAb tedavi doz, kür sayıları, birlikte ve öncesinde aldıkları kemoterapi rejimlerinin doz, kür sayıları, hasta dosyalarından ve gündüz tedavi ünitesi kayıtlarından temin edildi. K-RAS ekzon 2 mutasyon durumları AÜ Patoloji Bilim Dalı kayıtlarından temin edildi. Çalışmaya; en az 3 kür MoAb kullanmış olan hastalar, 2-3 kür aralıkla yanıt değerlendirilmesi (fizik muayene, CEA, CA 19-9 düzeyleri, radyolojik görüntüleme-bilgisayarlı tomografi [BT] /PET BT ile) yapılmış olan hastalar, MoAb tedavi takiplerine AÜ Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde devam edilen hastalar dahil edildi.

Hastalar tümör lokalizasyou bakımından; çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid, rektum, rektosigmoid (iki bölgeyi de tutan) ve multipl yerleşimli tümörler olarak sınıflandırıldı. Rektosigmoid hariç, iki ya da daha fazla bölgede primer tümör yerleşimi (örn. çıkan kolon ve transvers kolonda yerleşen tümör) olan hastalar da multipl primer tümör yerleşimi olarak değerlendirildi.

Hastaların yanıt değerlendirilmesinde BT sonuçları Recist guideline version 1.1 doğrultusunda değerlendirildi. Buna göre tam yanıt; tüm hedef lezyonların kaybolması, tümör belirteçleri seviyelerinin normalleşmesi,

tüm lenf nodlarının patolojik olmayan boyutta (kısa aksı <10 mm) olması, kısmi yanıt; hedef lezyonların çap toplamlarında, bazale göre en azından %30 gerileme olması, stabil hastalık; hastalık boyunca (bazal değerler dahil) en küçük hedef lezyon çap toplamlarında, ne kısmı yanıt denecek kadar küçülme, ne de progresyon denecek kadar büyüme olması, progresif hastalık; hastalık boyunca (bazal değerler dahil) en küçük hedef lezyon çap toplamlarında en azından %20 büyüme olması, %20 rölatif büyümenin yanı sıra en azından 5 mm net büyüme olması (bir ya da daha çok yeni lezyonun ortaya çıkışı da progresyon olarak kabul edildi) olarak değerlendirildi.

Tedavi:

Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde, hastalar kemoterapi rejimleri ile birlikte bevasizumab'ı 5 mg/kg 2 hafta ara ile; setuksimab'ı 400 mg/m^2 yükleme dozu ardından, 250 mg/m^2 1 hafta ara ile veya 500 mg/m^2 2 hafta ara ile almıştı. Çalışma döneminde Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde kullanılan kombine kemoterapi rejimleri; FOLFOX 6; Oksaliplatin 85 mg/m^2 iv 1. gün, Lökovorin iv 400 mg /m^2 1.gün, 5 FU 400 mg/m^2 iv 1. gün-1200 mg/m^2 2 ve 3. günler; 14 gün ara ile tedavi tekrarı, FOLFOX 4; Oksaliplatin 85 mg/m^2 1. gün, 5 FU 400 mg/m^2 iv bolus, 600 mg/m^2 iv. infüzyon 1. ve 2. günler, Lökovorin 200 mg/m^2 1. ve 2. günler, FOLFİRİ; İrinotekan 180 mg/m^2 iv, Lökovorin 400 mg/m^2 iv, 5FU 400 mg/m^2 iv 1. gün-1200 mg/m^2 2 ve 3. günler; 14 gün ara ile tedavi tekrarı, KapeOx; Oksaliplatin 130 mg/m^2 iv 1. gün, Kapesitabin 850-1000 mg/m^2 po. günde 2 kez 14 gün süre ile; 3 hafta ara ile tedavi tekrarı, Kapesitabin; 850-1250 mg/m^2 po. günde 2 kez 14 gün süre ile; 3 hafta ara ile tedavi tekrarı, İrinotekan; 125 mg/m^2 haftada bir 4 hafta süre ile; IFL; İrinotekan 125 mg/m^2 iv, 5 FU 500 mg/m^2 iv, Lökovorin 20 mg/m^2 iv 1-8-15-22-28. günlerde idi.

Başlangıçta primeri bilinmeyen adeno karsinom tanısı alan 1 hastada başlangıç tedavisinde Ciplatin-5FU (5-FU 1000 mg/m^2 iv infüzyon 1-5. günler, Cisplatin 75 mg/m^2 iv infüzyon 1. gün) kullanılmıştı. Appendiks müsinöz adeno karsinom tanısı alan 1 hastada ise, MoAb öncesi tedavilerde Urasil/Tegafur+metotreksat ve kapesitabin+raltitreksed tedavileri kullanılmıştı.

İstatiksel Analiz:

Progresyonsuz sağkalım; tedavide kullanılmaya başlanan ilk MoAb (setuksimab/ bevasizumab) başlangıç tarihinden, hastalık progresyonuna kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım süresi ise; tedavide kullanılmaya başlanan ilk MoAb (setuksimab/ bevasizumab) başlangıç tarihinden exitus/son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Ayrıca hastalarda metastaz/nüks tanısı ile, kemoterapi başlangıcından exitus/son kontrol tarihine kadar geçen süre genel sağkalım süresi olarak tanımlandı.

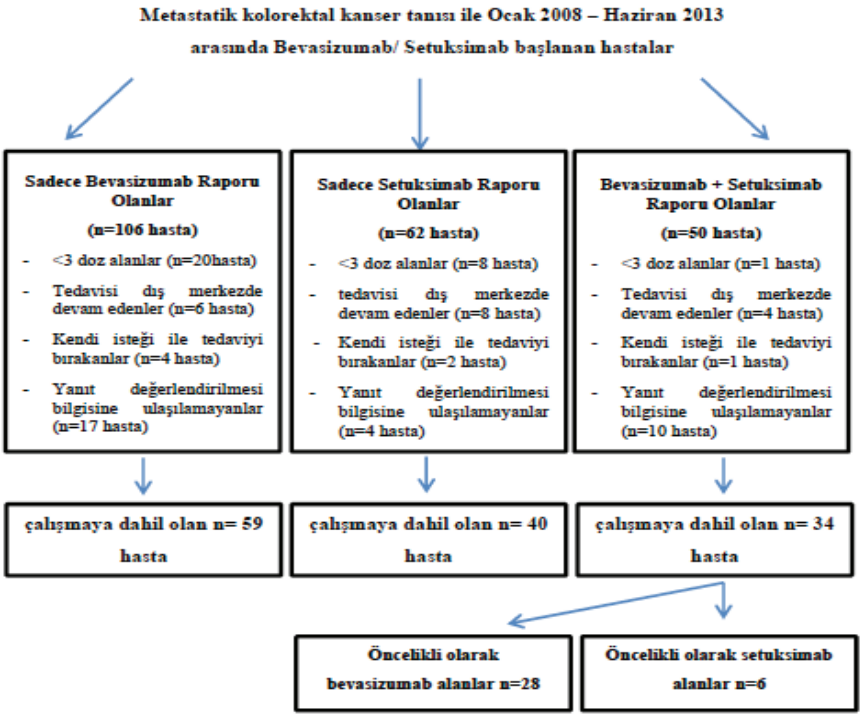
Gruplarda klinik ve tedavi parametrelerinin karşılaştırılmasında ki-kare ve sağkalım analizlerinde Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde, p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Hastaların Özellikleri:

Ocak 2008-Haziran 2013 arasında metastatik kolorektal kanser tanısı ile setuksimab ve/veya bevasizumab raporu çıkartılan hastalardan; 106 hastaya sadece bevasizumab, 62 hastaya sadece setuksimab, 50 hastaya hem bevasizumab hem setuksimab ilaç raporu çıkartılmıştı. Bevasizumab raporu çıkartılan hastaların 17‘si tedavi doz ve yanıt değerlendirilmesi bilgilerine ulaşılamamaması, 20‘si < 3 doz tedavi alması, 6’sı tedaviye dış merkezde devam edilmesi, 4 hasta ise tedavi sürecinde kendi isteği ile tedaviyi bırakması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. Setuksimab raporu çıkarılan hastaların 4’ü tedavi doz ve yanıt değerlendirilmesi bilgilerine ulaşılamaması, 8’i <3 doz tedavi alması, 8’i tedaviye dış merkezde devam edilmesi, 2 hasta ise tedavi sürecinde kendi isteği ile tedaviyi bırakması nedeni ile çalışmaya dahil edilemedi. Hem bevasizumab hem setuksimab raporu çıkarılmış olan 50 hastanın; 10‘u tedavi doz ve yanıt değerlendirilmesi bilgilerine ulaşılamaması, 1’i <3 doz tedavi alması, 1’i tedavi süreci devam ederken kendi isteği ile tedaviyi bırakması, 4’ü ise dış merkezde tedaviye devam edilmesi nedeni ile çalışmaya dahil edilemedi (Şekil 1).

İki MoAb‘u da alan hastaların 6‘sında (%17.6) öncelikli olarak setuksimab kullanılırken, 28 (82.3%) hastada öncelikli olarak bevasizumab kullanılmıştı. Tedavi yanıtı; PSK, TSK analizlerinde her iki MoAb ‘u kullanan hastaların 28’i, ilk olarak bevasizumab kullanılması nedeni ile bevasizumab grubuna dahil edilirken; 6’sı ilk olarak setuksimab kullanılması nedeni ile setuksimab grubuna dahil edildi.Böylelikle bevasizumab grubunda 87 (64.5%), setuksimab grubunda ise toplamda 46 (34.5%) hasta değerlendirmeye alındı. Tıbbi Onkoloji Kliniği’nde metastatik kolorektal kanserli hastalar performans skorları (PS) 0,1 ve 2 olduğu zaman MoAb tedavisi planlanmaktadır. Tüm hastaların PS 0-2arasındaydı.



Şekil 1. *Metastatik kolorektal kanser tanısı ile Ocak 2008 – Haziran 2013 arasında*

Çalışmaya dahil edilen 133 hastadan, bevasizumab grubunda yer alan 12 hasta ve setuksimab grubunda yer alan 16 hastanın metastatik hastalık nedeni ile tedavi/takip süreleri halen devam etmekte idi. Setuksimab grubunda yer alan 1 hastada progres nedeni ile değil, el-ayak sendromu nedeni ile tedavi değişikliğine gidilmişti.

Bevasizumab grubundaki hastaların 53'ü (60.9%), setuksimab grubundaki hastaların ise 31'i (67.3%) evre IV'te tanı almıştı. Hastaların gruplara göre, demografik özellikleri ve klinik özellikleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1. *Hastaların demografik özellikleri*

	Bevasizumab (n=87)	**Setuksimab (n=46)**	***p***
Cinsiyet			
Kadın	38 (43.6%)	16 (34.7%)	0.357
Erkek	49 (56.3%)	30 (65.2%)	
Medyan yaş (dağılım)	55.0(28-74)	58.5(15-84)	0.263

RAS mutasyonu Wild Bilinmeyen	 33 (37%) 19 (21.8%)	 44 (95.6%) 1 (2.1%)	
Primer tümör yerleşimi • Çıkan kolon • Transvers kolon • İnen kolon • Sigmoid kolon • Rektosigmoid • Rektum • Multifokal	 20 5 7 17 9 24 5	 6 1 8 13 4 12 2	0.407
MoAb öncesi değerlendirmede metastaz bölgeleri • Karaciğer • Akciğer • Lenf nodu, yumuşak doku • Kemik • Periton • Santral sinir sistemi • Sürrenal • Renal	 66 22 64 3 25 1 2 1	 32 17 42 3 8 1 2 -	

Bevasizumab alan hastaların 25'inde tanı anında, 39'unda (41.3%) hastalık süresince periton metastazı izlendi. Setuksimab alan hastaların 8'inde tanı anında, 17'sinde (36.9%) hastalık süresince periton metastazı izlendi.

Bevasizumab alan hastaların 3'ünde ikinci primer tümör mevcuttu. Bunlar; 1 hastada mide adenokarsinom, 1 hastada ikinci primer kolon adenokarsinom, 1 hastada meme karsinomu (high grade komedo tipte intraduktal karsinom) idi. Setuksimab kullanan hastaların 4'ünde ikinci primer tümör mevcuttu. Bunlar; 1 hastada testis germ hücreli tümör, 1 hastada mesane invaziv papiller karsinom, 1 hastada lokal ileri evre akciğer adenokarsinom ve 1 hastada kronik lenfositer lösemi idi. Bu hastalarda KRK, hastalığa bağlı ölüm nedeniydi.

Hastalara Uygulanan Tedaviler:

Birinci basamakta MoAb kullanım oranları her iki grupta farklılık göstermekteydi. Birinci basamakta MoAb alanların sayısı; bevasizumab alanlarda 43 (49.4%), setuksimab alanlarda 11 (23.9%) olarak görüldü. Toplamda hastaların 54'ü (40.6%) metastatik hastalık birinci basamak te-

davisinde MoAb almıştı (Tablo 2).

İkinci basamak tedavide MoAb alan hastaların sayısı, bevasizumab grubunda 38 (43.6%) iken, setuksimab grubunda 27 (58.6%) idi. Toplamda hastaların 11'i (8.2%) üçüncü basamakta, 3'ü (2.6%) dördüncü basamakta MoAb almıştı (Tablo 2). MoAb öncesi metastatik hastalık tanısı ile alınan KT rejimleri incelendiğinde; birinci basamak tedavide bevasizumab alanların 2'si (2.2%) oral floropirimidin, 38'i (43.6%) oksaliplatin tabanlı KT rejimi, 4'ü (4.5%) ise irinotekan tabanlı KT rejimi almıştı. Setuksimab grubunda ise; birinci basamak KT'de 2'si (4.3%) oral floropirimidin, 32'si (69.5%) oksaliplatin tabanlı KT, 2'si (4.3%) irinotekan tabanlı KT almıştı (p=0.626).

Bevasizumab alan hastaların 4'ü, MoAb öncesi ikinci basamak KT'de oksaliplatin tabanlı rejim alırken, 1'i irinotekan tabanlı rejim almıştı. Setuksimab alanların 2'si ikinci basamak KT'de oral floropirimidin, 2'si oksaliplatin tabanlı rejim, 2'si ise irinotekan tabanlı rejim kullanmıştı. Bevasizumab grubunda 1 kişi MoAb öncesi üçüncü basamak KT'de irinotekan tabanlı rejim alırken, setuksimab grubunda 1 kişi oksaliplatin tabanlı tedavi, 1 kişi ise MoAb öncesi 3. basamak tedavide Urasil Tegafur almıştı (Tablo 3).

Tablo 2. *Gruplara göre birinci basamakta monoklonal antikor (MoAb) alan hasta sayıları*

MoAb'ın tedaviye eklendiği basamak	**Bevasizumab (n=87)**	**Setuksimab (n=46)**	**Toplam (n=133)**
Birinci basamak	43 (49.4%)	11 (23.9%)	54 (40.6%)
İkinci basamak	38 (43.6%)	27 (58.6%)	65 (48.8%)
Üçüncü basamak	5 (5.7%)	6 (13%)	11 (8.2%)
Dördüncü basamak	1 (1.1%)	2 (4.3%)	3 (2.6%)

Tedavi yanıtları

MoAb öncesi 1. basamak KT yanıt oranları; bevasizumab alan hastalarda %29.5 iken, setuksimab alan hastalarda, %44.4 idi (p=0.168). MoAb öncesi 2. ve 3. basamak tedavilere objektif yanıt olmadığı görüldü. İkinci basamak olarak bevasizumab alan hastalarda, MoAb öncesi medyan KT kür sayısı 6 iken, setuksimab alanlarda 8'di (p= 0.190), (Tablo 3).

MoAb ile birlikte alınan KT rejimlerine bakıldığında; bevasizumab alanların 4'ü (4.5%) oksaliplatin tabanlı rejim, 83'ü (95.4%) irinotekan tabanlı rejim almıştı.

Setuksimab alan hastaların ise 43'ü (93.4%) birlikte irinotekan tabanlı rejim alırken, 1'i (2.1%) cisplatin tabanlı rejim, 2'si (4.3%) oksaliplatin

tabanlı rejim almıştı (Tablo 4). MoAb tedavisi ile objektif yanıtları tam remisyon veya parsiyel remisyon olan hastalar, 'objektif yanıt' olarak değerlendirildi. Bevasizumab alan hastalarda birlikte aldıkları KT ile elde edilen objektif yanıt oranı %19.5 iken, setuksimab alan hastalarda yanıt oranı %23.9 olarak görüldü (p=0.656).

Bevasizumab alan hastaların önceki tedavilerde yanıt oranı %29.5 iken, bevasizumab'la birlikte kullanılan kemoterapilere yanıt oranı %19.5 olarak görüldü. Setuksimab alan hastalarda ise önceki tedavilere yanıt oranı %44.4 iken, setuksimab ile birlikte kullanılan kemoterapilere yanıt oranı %23.9 olarak görüldü.

Tedavi sonrası metastazektomi

Bevasizumab alan hastaların 7'sine (8.2%) MoAb sonrası metastazektomi, 1(1.1%) 'ine karaciğer metastazına yönelik transarteriyel kemoembolizasyon, 2'sine (2.2%) ise radyofrekans ablasyon yapılırken; setuksimab alan hastaların 7'sine (15.2%) MoAb sonrası metastazektomi, 2'sine (4.3%) ise radyofrekans ablasyon yapılmıştı.

Tablo 3. *Hastaların monoklonal antikor (MoAb) öncesi kullandıkları tedaviler ve tedavi yanıtları*

Hastaların MoAb öncesi aldıkları tedaviler	**Bevasizumab (n=87)**	**Setuksimab (n=46)**	***p***
Metastatik hastalık öncesi kullanılan tedaviler: -Floropirimidin tabanlı -Oksaliplatin tabanlı	 11 22	 6 8	
Birinci basamakta aldığı tedaviler: -Oral floropirimidin -Oksaliplatin tabanlı -İrinotekan tabanlı	 2 38 4	 2 32 1	0.626
Birinci basamak KT'e objektif yanıt oranları	%29.5	%44.4	0.168
İkinci basamakta aldığı tedaviler: -Oral floropirimidin -Oksaliplatin tabanlı -İrinotekan tabanlı	 - 4 1	 2 2 2	0.279
İkinci basamak KT'e objektif yanıt oranları	%0	%0	
Üçüncü basamakta aldığı tedaviler: -Oksaliplatin tabanlı -İrinotekan tabanlı -Urasil tegafur			0.223
Üçüncü basamak KT 'e objektif yanıt oranları	%0	%0	

MoAb öncesi aldığı KT kür sayısı (medyan)	6	8	0.190
MoAb öncesi tedavilere objektif yanıt oranı*	%29.5	%44.4	0.168

*Objektif yanıt oranı: Tam ve parsiyel objektif yanıt oranlarının toplamı

Tablo 4. *Hastaların monoklonal antikor (MoAb) ile birlikte kullandıkları tedaviler ve tedavi yanıtları*

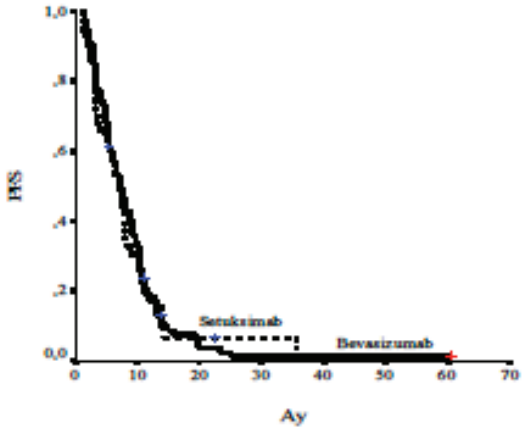
	Bevasizumab	**Setuksimab**	***p***
MoAb ile birlikte alınan kemoterapiler:			
-Oksaliplatin tabanlı	4 (4.5%)	2 (4.3%)	
-İrinotekan tabanlı	83 (95.4%)	43 (93.4%)	
-Cisplatin tabanlı	-	1 (3.3%)	
MoAb ile birlikte kemoterapi objektif yanıt oranları	%19.5	%23.9	0.656

Progresyonsuz Sağkalım

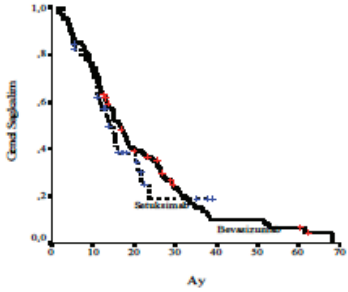
Medyan PSK, bevasizumab alan hasta grubunda 7.1±0,7 (5.7 – 8.5) ay iken; setuksimab alanlarda 7.0±0.8 (5.3 – 8.7) ay olarak bulundu (p=0.918) (Şekil 2).

Sağkalım

MoAb tedavilerinin başlangıçları dikkate alındığında, bevasizumab alan hastaların toplam sağkalım süresi 16.5±1.5 (13.5-19.5) ay iken; setuksimab alanlarda bu süre 13.87±1.81 (10.31-17.42) ay olarak bulundu (p=0.562) (Şekil 3). Bir yıllık sağkalım oranları bevasizumab alanlarda %63.9 iken, setuksimab alanlarda %57.1; 2 yıllık sağkalım oranları bevasizumab alanlarda %36.6, setuksimab alanlarda %18.9; 3 yıllık sağkalım oranları ise bevasizumab alanlarda %15, setuksimab alanlarda %18.9 olarak görüldü.



Şekil 2. *Metastatik kolorektal kanser tedavisinde birinci basamak MoAb'a göre hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri*

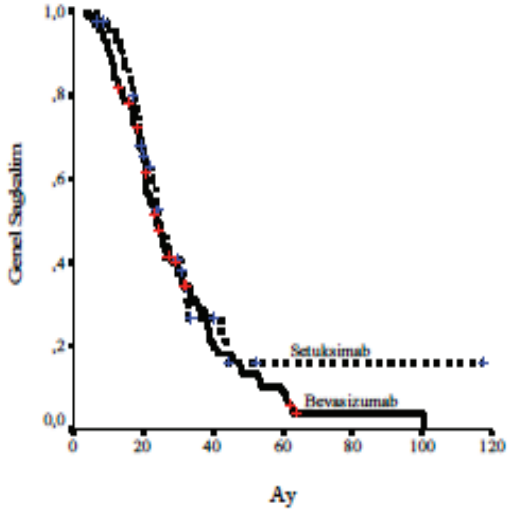


Şekil 3. *Metastatik kolorektal kanser tedavisinde birinci basamak MoAb'a göre hastaların toplam sağkalım eğrileri*

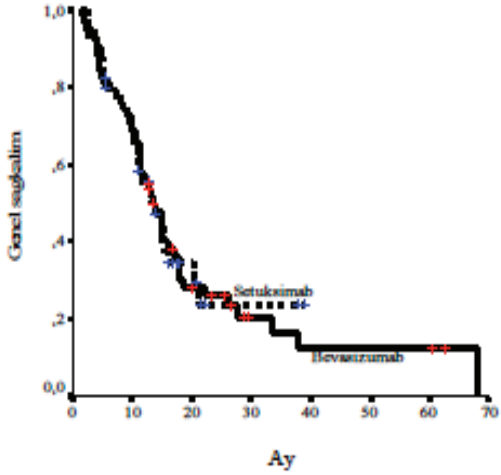
Çalışmada değerlendirmeye alınan hastaların metastaz/nüks nedeniyle tedaviye (kemoterapi±MoAb) başladıkları andan itibaren yapılan genel sağkalım değerlendirmesinde, birinci sıra MoAb olarak bevasizumab alanlar ile, setuksimab alanlar arasında anlamlı fark izlenmedi. Medyan sağkalım bevasizumab grubunda 23.8 ± 2.1 (19.6 – 27.8) iken setuksimab grubunda 24.5 ±2.1 (20.2 – 28.7) ay olarak bulundu (p=0.528) (Şekil 4).

Ayrıca, her iki MoAb ajanını da kullanmış olan hastalar hariç tutularak, sadece bir biyolojik ajan alan hastaların da değerlendirmeleri yapıldı. Buna göre sadece bevasizumab kullanan 59 hastanın medyan sağkalım süresi 13.4 ±1.4 (10.6- 16.2) ay iken; sadece setuksimab kullanan 40

hastanın medyan sağkalım süresi 13.3 ±2.4(8.7-17.9) ay olarak bulundu (p=0.898) (Şekil 5).



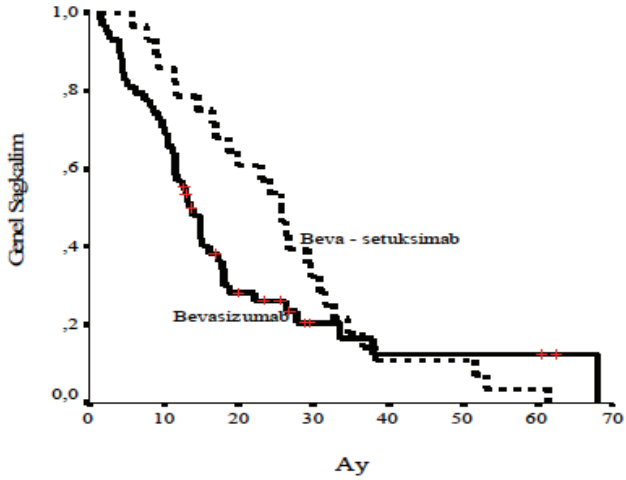
Şekil 4. *Metastatik kolorektal kanserli hastalarda tedavi (KT±MoAb) başlangıcından itibaren hastaların genel sağkalım eğrileri*



Şekil 5. *Metastatik kolorektal kanserli hastalarda tedavide sadece 1 biyolojik ajan kullanan hastaların sağkalım eğrileri*

Her iki biyolojik ajanı kullanan hastaların 28'i (82.3%) tedavide öncelikli olarak bevasizumab kullanmıştı. Tek başına bevasizumab alan 59 hasta ile,önce bevasizumab sonrasında setuksimab alan 28 hastanın sağkalım süreleri karşılaştırıldı. Sadece bevasizumab alan hastalarda medyan

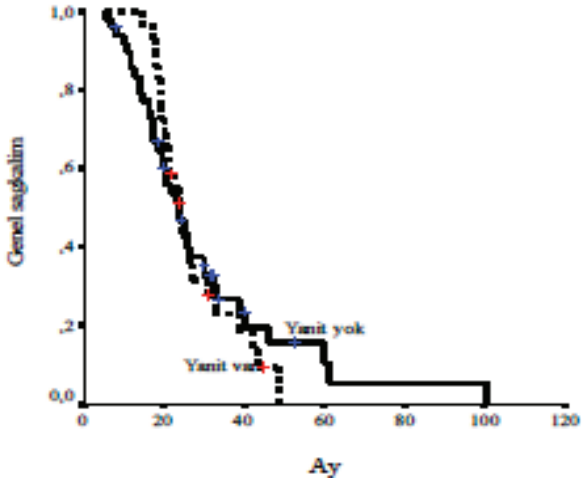
sağkalım süresi 13.4 ±1.4(10.6-16.2) ay iken; bevasizumab sonrasında setuksimab alan hastalarda medyan sağkalım süresi 25.6 ±2.2 (21.2-29.9) ay olarak bulundu (p=0.182) (Şekil 6).



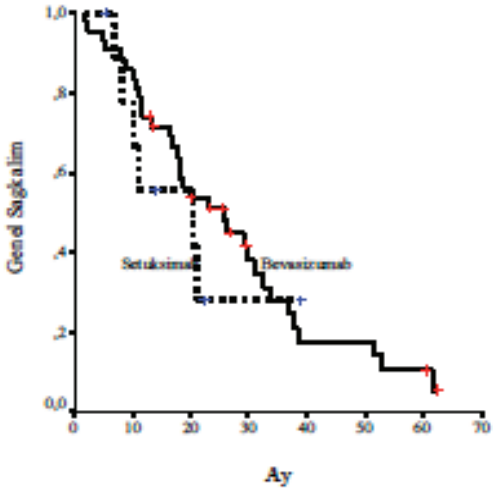
Şekil 6. *Metastatik kolorektal kanserli hastalarda sadece bevasizumab kullanan hastalarla bevasizumab sonrasında setuksimab kullanan hastaların sağkalım eğrileri*

MoAb öncesi uygulanan kemoterapiye yanıt durumuna göre sağkalım analizi yapıldığında, yanıt veren ve vermeyen hastalarda sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmadı. MoAb öncesi kemoterapiye yanıt verenlerde medyan genel sağkalım 24.1±2.2 (19.8 – 28.5) ay, yanıt vermeyenlerde ise 23.5±2.8 (17.9 – 29.2) ay olarak bulundu (p=0.8559) (Şekil 7).

MoAb tedavisini birinci basamakta alan hastalar karşılaştırıldığında, setuksimab ve bevasizumab kolları arasında anlamlı fark bulunamadı. Bevasizumab alanlarda genel sağkalım 25,7±5,5 (15,0 – 36,4) iken, setuksimab alanlarda 20,2±11,4 (0,0-42,6) bulundu (p=0,5827) (Şekil 8).



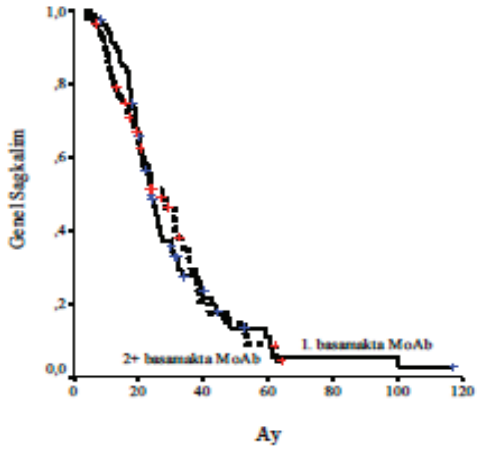
Şekil 7. *Metastatik kolorektal kanserli hastalarda MoAb tedavisi öncesi kemoterapi yanıtına göre sağkalım eğrileri*



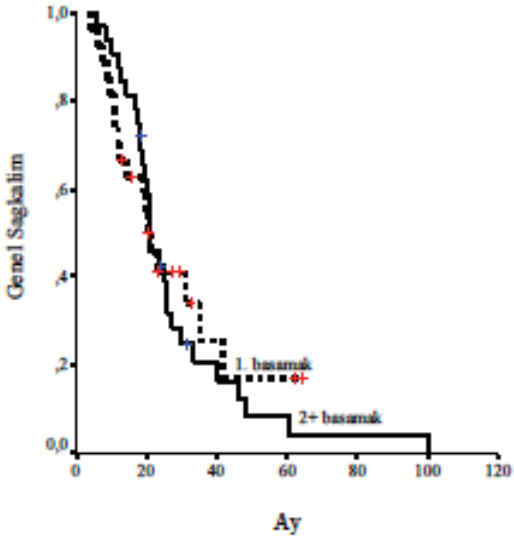
Şekil 8. *Metastatik kolorektal kanserli hastalarda birinci basamakta kemoterapi ile kombine bevasizumab veya setuksimab alanlarda sağkalım eğrileri*

Monoklonal antikorların birinci basamakta kullanımı ile, daha sonraki basamaklarda kullanılmasının sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan sağkalım analizlerinde, bevasizumab ya da setuksimab'ın birinci basamakta kemoterapi ile kombine edilmesinin anlamlı bir sağkalım avantajı sağlamadığı bulundu. Birinci basamakta MoAb verilen hastalarda genel sağkalım 27,1±4,7 (17,8–36,3) iken, 2 veya daha sonraki basamaklarda MoAb eklenenlerde 23,8±1,3 (31,2–26,4) bulundu (p=0.937) (Şekil 9).

Benzer bir değerlendirme sadece bevasizumab için yapıldığında, yine bevasizumab'ın birinci basamakta tedaviye eklenmesi ile daha sonraki basamaklarda eklenmesi arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Sadece bevasizumab alan ve bevasizumab'ın birinci basamakta tedaviye eklendiği hastalarda genel sağkalım 21.5±2.2 (17.1–25.9) ay iken; ikinci basamak ve sonrasında bevasizumab eklenenlerde 20.6±2.4 (15.8–25.4) ay olarak bulundu (p=0,703) (Şekil 10). Setuksimab alan hasta sayısı az olduğu için benzer bir değerlendirme bu grup hastalarda yapılamadı.



Şekil 9. *Metastatik kolorektal kanserli hastalarda MoAb birinci veya daha sonraki basamaklarda alan hastalarda sağkalım eğrileri*



Şekil 10. *Metastatik kolorektal kanserli hastalarda sadece bevasizumab alan ve bevasizumabı birinci veya daha sonraki basamakta alan hastalarda sağkalım eğrileri*

Yan etkiler:

Setuksimab grubundaki hastalarda görülen en sık tedavi ilişkili yan etki akne, makülopapüler döküntü, püstüler döküntü ya da cilt kuruluğu olarak belirtilen tipik cilt döküntüleri olmakla birlikte, 4 hastada (8.6%) grade 3-4 cilt toksisitesi izlenmiştir. FOLFİRİ ile birlikte setuksimab alan 1 hastada ise el-ayak sendromu nedeni ile tedavi kesilmiştir.

Bevasizumab grubundaki hastaların ise, 17'sinde (19.7%) tedavi sırasında hipertansiyon ve 6'sında (6.8%) venöz tromboembolik olay geliştiği görülmüştür. Bu grupta hastaların 3'ünde (3.4%) grade 3-4 gastrointestinal kanama izlenirken, 1 hastada gastrointestinal kanama nedeni ile ölüm meydana gelmiştir.

Tartışma:

Kolorektal kanserli hastaların, yaklaşık %25'i tanıda olmak üzere, %50-60'ında metastatik hastalık görülmektedir. Bu hastaların önemli bir kısmı cerrahinin uygun olmaması nedeni ile birinci basamakta kemoterapi kullanılmaktadır. Kombine kemoterapi rejimlerinin kullanılması, moleküler yolakların anlaşılması ve yeni biyolojik ajanların bulunması ile ileri evre hastalarda sağkalım oranları artmaktadır. VEGF'e bağlanan bevasizumab ve EGFR'ye karşı MoAb olan setuksimab'ın farklı tedavi basamaklarında, farklı kemoterapi rejimlerine eklenmesi ile yanıt oranlarına ve sağkalıma olan katkıları çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır. İki ajanın farklı yolaklar üzerinden etkili olması nedeni ile kombine kullanımı denenmiş, ancak sağkalım avantajı sağlamaması ve ayrıca ciddi toksisiteye yol açması nedeni ile rutin kullanıma girmemiştir. Çalışmamızda yer alan hastalar toksisite açısından değerlendirildiğinde, bevasizumab alan hastalarda grade 3-4 toksisite oranı %3.4 iken, setuksimab alan hastalarda %8.6 bulunmuştur. Bevasizumab alan hastalarda görülen en sık yanetki hipertansiyon iken, setuuksimab alanlarda en sık görülen yanetki cilt döküntüleri olmuştur.

Hedefe yönelik ajanların rasyonel kullanılması için, tedavi cevabını önceden saptamaya yarayan biyomarker bulma çalışmaları devam etmektedir. Bevasizumab gibi anjiyogenezi önleyen ilaçlar için henüz bir marker bulunamamıştır.

Setuksimab/panitumumab için, günümüzde kabul gören ve metastatik hastalarda bakılması önerilen, hastalara K-RAS mutasyonu analizi yapılmasıdır. K-RAS mutasyonu olmayan hastalarda (hastaların yaklaşık %60'ı), her iki ajan da tercih edilebilmektedir. Tedavi ile sağkalımı arttırmayı ve tedavi maliyetlerini azaltmayı amaçlamak, bireyselleştirilmiş tedavinin gerekliliğini öne çıkarmaktadır.

K-RAS mutasyonunun bulunduğu kodondaki farklılıkların, setuksimab tedavisine yanıtı etkileyebileceği gösterilmiştir. Ekzon 2 kodon 12 'de

yerleşen mutasyonlar, setuksimab tedavisine yanıtsızlığı gösterirken, 13. kodonda mutasyon olan hastaların setuksimab tedavisinden fayda görebileceği gösterilmiştir (18). Bu çalışmada, hastalarda kodon 13 mutasyon analizi yapılamamıştır.

Setuksimab ve bevasizumab ‘ın, tedaviye yanıt oranı ve sağkalım açısından karşılaştırılmasının amaçlandığı bu çalışmada, çalışmaya alınan iki grubun hasta sayıları birbirinden oldukça farklıydı (bevasizumab grubunda 87, setuksimab grubunda 46 hasta). Çalışmaya dahil edilen hastalardan, bevasizumab grubundakilerin 43’ü (49.4%), setuksimab grubundakilerin ise 11’i (23.9%) birinci basamakta MoAb kullanmış olup, her iki grupta hastaların önemli bir kısmı MoAb ile birlikte irinotekan tabanlı rejim kullanmıştır (Bevasizumab alanların 83’ü [95.4%]; setuksimab grubundakilerin 43’ü [93.4%]). Bu durumda daha çok adjuvan tedavide FOLFOX kullanılmasının yanı sıra Sosyal Güvenlik Kurumu geri ödemesinde bu ilaçların FOLFIRI ile birlikte ödeniyor olmasının da payı bulunmaktadır. Daha önce yapılan CRYSTAL çalışmasında metastatik hastalarda birinci basamak tedavide FOLFİRİ ile birlikte setuksimab kullanılması ile hastaların %46.9 ‘unda objektif yanıt oranı elde edilmiştir (17). Bir başka çalışmada, ikinci basamak metastatik hastalık tedavisinde irinotekan/FOLFİRİ ile birlikte setuksimab kullanan 12 hastada yanıt oranı %33.3 olarak bulunmuştur (19). Faz II FLIER çalışmasında ise, ikinci basamak metastatik hastalık tedavisinde FOLFİRİ ile birlikte setuksimab kullanıldığında %31.7 yanıt oranı görülmüştür (20). Bizim çalışmamızda ise setuksimab kullanan hastaların objektif yanıt oranı önceki çalışmalardan daha düşük olarak %23. 9 olarak bulunmuştur. Setuksimab yanıtının düşük olmasının, bu ilacın daha çok ikinci basmakta kullanılmış olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Çalışmamızda, her iki grupta da hastaların MoAb yanıtı ile birlikte, önceden almış oldukları tedavilere yanıt oranları da değerlendirildi ve her iki grupta da hastaların birinci basamakta aldıkları tedavilere yanıt oranlarının daha iyi olduğu görüldü. Bevasizumab alan hastaların, önceki tedavilerde yanıt oranı %29.5 iken, sonraki basamakta bevasizumab’la birlikte kullanılan kemoterapilere yanıt oranı %19.5 olarak bulundu. Setuksimab alan hastalarda ise, önceki tedavilere yanıt oranı %44.4 iken, setuksimab ile birlikte kullanılan kemoterapilere yanıt oranı %23.9 olarak bulundu. Periton metastazı olan hastalarda, tek başına veya MoAb ile birlikte KT etkinliğinin daha kötü olduğu bilinmektedir (21). Hastalarımızın önemli bir kısmında, hastalık süresince periton metastazı gelişmiş olmasının kemoterapiye yanıtı azaltan bir faktör olduğunu düşünüyoruz. Bevasizumab alan hastaların 39’unda (41.3%) hastalık süresince periton metastazı izlenirken, setuksimab alan hastaların 17’sinde (36.9%) hastalık süresince periton metastazı izlendi. Metastatik hastalarda birinci basamak tedavide FOLFOX-Setuksimab kullanan hastalarda PSK 8 ay ci-

varında bildirilmiştir (COİN çalışmasında 8.6 ay; CRYSTAL çalışmasında 8 ay) (17,22). İkinci basamakta setuksimab kullanılan hastalarda ise, PSK ortalama olarak 7 ay civarında olmaktadır (FLİER çalışmasında 7.4 ay) (20). Bizim çalışmamızda da, setuksimab çoğunlukla birinci basamaktan sonra kullanılmıştı ve PSK'ı 7 ay olarak bulduk. Bu sonuç, literatürdeki klinik çalışma sonuçları ile uyumlu idi. Toplam sağkalımlar açısından değerlendirildiğinde, birinci basamak kemoterapiye setuksimab eklenen çalışmalarda TSK 17-20 ay arasında değişmektedir (COIN çalışmasında 17 ay, CRYSTAL çalışmasında 19.9 ay) (17,22). FLİER çalışmasında, ikinci basamak tedavide FOLFİRİ ile birlikte setuksimab alan hastalarda TSK 18.2 ay olarak bulunmuştur (20). Bu çalışmada ise, setuksimab'ı, tedavi basamakları farklı olan KT rejimleri (önemli kısmı FOLFİRİ) ile birlikte alan hastalarda, TSK'ı 13.8 ay; birinci basamakta kullanan hastalarımızda ise 20,2 ay olarak bulduk.

2002-2007 yılları arasında Surveillance Epidemiyology End Results (SEER)-Medicare veri tabanındaki evre IV hastaların değerlendirildiği çalışmada, birinci basamak tedavide FOLFİRİ ile birlikte bevasizumab alan hastalarda (n=128 hasta) TSK 18.1 ay olarak bulunmuştur (23). İkinci basamak tedavide, FOLFİRİ ile birlikte bevasizumab kullanılan 55 hasta ile yapılan çalışmada; objektif yanıt oranı %31, medyan PSK 6 ay, TSK ise 17 ay olarak görülmüştür (24). 435 hastanın dahil edildiği metaanalizde ise, ikinci basamak tedavide FOLFİRİ ile birlikte bevasizumab kullanılarak, %26 hastada objektif yanıt elde edildiği görülmüş, PSK ve TSK sırası ile 8.3 ay ve 17.2 ay olarak bulunmuştur (25). Bu çalışmada, önceki çalışmalardan farklı olarak, objektif yanıt oranı bevasizumab grubunda %19.3 olarak bulundu. Bevasizumab grubundaki hastaların 25 (28.7%)'inde MoAb öncesinde periton metastazı bulunması, tedavi sürecinde daha çok sayıda hastada periton metastazı gelişmesi, bu çalışma grubu için düşük objektif yanıt oranına neden olmuş olabilir. Bununla birlikte, bevasizumab grubunda, PSK ve TSK, önceki çalışmalarla benzer şekilde sırasıyla 7.1 ay ve 16.5 ay olarak bulundu. Birinci basamakta bevasizumab alıp, daha sonraki basamaklarda setuksimab almamış olan hastalarımızda TSK 21.5 ay olarak bulundu.

Bevasizumab ve setüksimab/panitumumab'ın birlikte kullanımı ile ilgili sonuçlar iyi olmadığı için, birlikte kullanımı önerilmemekle birlikte, sıralı kullanımı ile ilgili de yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, her iki biyolojik ajanı kullanan hastaların 28'i (82.3%) tedavide öncelikli olarak bevasizumab kullanmıştı. Tek başına bevasizumab alan 59 hasta ile, önce bevasizumab sonrasında setuksimab alan 28 hastanın toplam sağkalım süreleri karşılaştırıldığında, sadece bevasizumab alan hastalarda medyan sağkalım süresi 13.4 ay iken; bevasizumab sonrasında setuksimab alan hastalarda medyan sağkalım süresi 25.6 ay olarak

bulundu (p=0.182). Sonuç istatiksel olarak anlamlı olmamakla beraber; K-RAS mutasyonu olmayan hastalara, tek başına bevasizumab yerine, bevasizumab sonrasında setuksimab verilmesinin sağkalım avantajı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarından farklı olarak daha önce 58 evre 4 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, setuksimab öncesinde bevasizumab kullanan 13 (22.4%) hastanın sağkalım oranlarının, öncesinde bevasizumab almayan hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür (9.1-4.9 ay; p=0.026) (26). Bevasizumab sonrasında setuksimab alan hastalarda, PSK analizi yapılan bir başka çalışmada Ka On Lam ve ark., daha önce bevasizumab alan ikinci (n=8 hasta) veya üçüncü (n=10 hasta) basamak tedavilerde setuksimab kullanan hastaların PSK süreleri incelenmiştir. İkinci basamak tedavide setuksimab alan 8 hastada, PSK 27.4 hafta iken; üçüncü basamak tedavide setuksimab alan 10 hastada PSK 23.9 hafta olarak bulunmuştur (27). MoAb tedavilerinde, sağkalım değerlendirmelerinin yapıldığı bu çalışmalardaki hasta sayıları, yaptığımız çalışmadaki hastalara göre daha az olmakla birlikte, bu konuda kesin sonuca varabilmek için daha fazla sayıda hasta içeren, daha geniş çaplı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Her iki MoAb'un KT ile beraber ayrı ayrı kullanımları kabul görmekle birlikte, K-RAS mutasyonu olmayan hastalarda, henüz her iki MoAb'un, tedavi ise eneğini etkileyecek şekilde birbirine olan üstünlüğü kabul görmemiştir. Son dönemde iki biyolojik ajanı karşılaştıran çalışmalar yapılmaya başlamıştır. Bunlardan biri olan FIRE-3 çalışmasının erken dönem sonuçlarında; birinci basamak metastatik hastalık tedavisinde FOLFİRİ ile birlikte setuksimab kullanan hastalarda TSK 28 ay iken, bevasizumab kullanan hastalarda 25 ay olarak bulunmuştur (p=0.017). PSK ise, her iki grupta benzer bulunmuştur (p=0.69) (28). Bununla birlikte yakın zamanda yayınlanan başka bir çalışmada (Yang ve ark. 2014), ölçülebilir tümörü olan hastalarda (periton metastazı olmayan veya senkron metastatik hastalık nedeni ile metastazektomi yapılmayan hastalarda) setuksimab alan hastaların, PSK süresi daha uzun olarak bulunmuştur. Setuksimab alanlarda PSK 12.4 ay iken, bevasizumab alanlarda 8.7 ay olarak görülmüştür (p=0.05). Setuksimab kolunda objektif yanıt oranı %66 iken bevasizumab alanlarda %47.2 (p=0.037); bevasizumab kolunda TSK 30.5 ay iken, setuksimab kolunda 37.8 ay olarak bulunmuştur (p= 0.448) (29). Bu iki çalışmada da, bizim çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak objektif yanıt oranı daha fazla, PSK ve TSK uzun bulunmuştur. İki çalışmada da, bevasizumab/setuksimab birinci basamak KT ile birlikte verilmiştir. Hasta gruplarında, sonraki tedavi basamaklarında MoAb alan hastalar ve önce bevasizumab, sonrasında setuksimab alan hastaların karşılaştırılması yapılmamıştır. Bu çalışmanın, tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması nedeni ile hasta sayısı kısıtlı kalmış olup, heterojen hasta grupları elde edil-

miştir. Sonuç olarak yanıt oranı ve sağkalım analizi sonuçları istatistiksel anlamlılığa kavuşmamıştır. Ancak, kısıtlılıkları olmakla birlikte çalışmamızdan elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

- Bevasizumab ve setuksimab rutin hasta takiplerinin iyi yapıldığı ve tedavi kriterlerinin iyi belirlendiği bir onkoloji kliniğinde sorunsuz olarak uygulanabilir.
- Kolorektal kanserli hastalarda bevasizumab ve setuksimab'ın kemoterapiye eklenmesinin sağladığı sağkalım avantajları benzerdir. Monoklonal antikorların (bevasizumab, setuksimab) tedaviye birinci basamaktan itibaren eklemenin bir avantajı bulunmamaktadır.
- K-RAS mutasyonu olmayan hastalarda, bevasizumab sonrasında setuksimab kullanıldığında, sadece bevasizumab tedavisi ile devam edilenlere göre sağkalım avantajı sağlanabilir.

Tedavi basamaklarında uygulanan kemoterapilerin standart olduğu ve her kemoterapi ile kullanılan hedefe yönelik ajan gruplarındaki hasta sayılarının daha homojen olduğu bir prospektif çalışma ile her iki ajanın karşılaştırılması sonucunda daha optimal sonuçlar elde edilmesi mümkün olacaktır.

Kaynaklar:

1. National Center for Health Statistics, Division of Health Interview Statistics. National Health Interview Survey Public Use Data File 2010. Centers for Disease Control and Prevention. Hyattsville, 2011.

2. Matanoski G, Tao X, Almon L, Adade AA, Davies-Cole JO. Demographics and tumor characteristics of colorectal cancers in the United States, 1998-2001. Cancer. 2006;107: 1112-1120.

3. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v93–7.

4. Luo HY, Xu RH. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in advanced colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2014 May 14;20(14):3858–74.

5. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. Gastroenterology. 2008 May;134(5):1296–310.

6. Cecil Medicine, 23. baskı,2011, sayfa 1469-1474.

7. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, Atkins JN,Seay TE,Fehrenbacher L, Goldberg RM, O'Reilly S, Chu L, Azar CA, Lopa S, Wolmark N. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. J Clin Oncol. 2011 Jan 1;29(1):11–6.

8. De Gramont, E. Van Cutsem JT et al. AVANT: Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. J Clin Oncol. 2011;29(Suppl.4):abstr 362.

9. Cao Y, Tan A, Gao F, Liu L, Liao C, Mo Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2009 Jun;24(6):677-85.

10. Macedo LT, Bacellar A, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and metaanalysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. BMC Cancer.; 2012;12(1):89.

11. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol. 2005 June; 23(16):3697-705.

12. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as

first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):2013–9.

13. Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, Ychou M, Bouche O, Landi B, Louvet C, Andre T, Bibeau F, Diebold MD, Rougier P, Ducreux M, Tomasic G, Emile JF, Penault-Liorca F, Laurent-Puig P. K-RAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol. 2008 Jan 20;26(3):374-9

14. De Roock W1, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, Biesmans B, Van Laethem JL, Peeters M, Humbleet Y, VanCutsem E, Teipar S. K-RAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab.Ann Oncol 2008 Mar; 19(3):508-15.

15. Chung KY1, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, Hamilton A, Pan D, Schrag D, Schwartz L, Klimstra DS, Fridman D, Kelsen DP, Saltz LP. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. J Clin Oncol.2005 Mar 20;23(9):1803-10.

16. Borner M, Koeberle D, Von Moos R, Saletti P, Rauch D, Hess V, Trojan A, Helbling D, Pestalozzi B, Caspar C, Ruhstaller T, Roth A, Kappeler A, Dietrich D, Lanz D, Mingrone W; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), Bern, Switzerland. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. Ann Oncol. 2008 Jul;19(7):1288-92.

17. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pinter T, Lim R, Bodoky G, Kyung Roh J,Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009 Apr 2;360(14):1408–17.

18. Mao C, Huang YF, Yang ZY, Zheng DY, Chen JZ, Tang JL. K-RAS p.G13D mutation and codon 12 mutations are not created equal in predicting clinical outcomes of cetuximab in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer. 2013; 15:119(4):714-21.

19. Chen Y, Cao D, Bi F, Li Q, Qiu M. Biweekly cetuximab plus FOLFIRI/irinotecan as first/second-line chemotherapy for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis in Southwest Chinese population. Med Oncol. 2014 May;31(5):935.

20. Iwamoto S, Hazama S, Kato T, Miyake Y, Fukunaga M, Matsuda C, Bando H, Sakamoto J, Oba K, Mishima H. Multicenter phase II study of second-line cetuximab plus folinic acid/5- fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI) in K-RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the FLIER study. Anticancer Res. 2014 Apr;34(4):1967–73.

21. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. Wild-type K-RAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008 Apr 1;26(10):1626–34.

22. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH,Idziaszczyk S,Harris R, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Mitchell JK, Madi A, Jasani B, James MD, Bridgewater J, Kennedy MJ, Claes B, Lambrechts D, Kaplan R, Cheadle JP, MRC COIN Trial Investigators. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet. Elsevier Ltd; 2011 Jun 18;377(9783):2103–14.

23. Meyerhardt JA, Li L, Sanoff HK, Carpenter W, Schrag D. Effectiveness of bevacizumab with first-line combination chemotherapy for Medicare patients with stage IV colorectal cancer. J Clin Oncol. 2012 Feb 20;30(6):608–15.

24. Deng T, Zhang L, Liu X, Xu J, Bai Y, Wang Y, et al. Bevacizumab plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) as the second-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer, a multicenter study. Med Oncol. 2013 Dec;30(4):752.

25. Beretta GD, Petrelli F, Stinco S, Cabiddu M, Ghilardi M, Squadroni M, Borgonovo K, Barni S. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: a pooled analysis of published trials. Med Oncol. 2013 Mar; 30(1):486.

26.Norguet E, Dahan L, Gaudart J, Gasmi M, Ouafik L, Seitz J-F. Cetuximab after bevacizumab in metastatic colorectal cancer: is it the best sequence? Dig Liver Dis. 2011 Nov;43(11):917–9.

27. Lam KO, Lee VHF, Liu RKY, Leung TW, Kwong DLW. Bevacizumab containing regimens after cetuximab failure in K-RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma. Oncol Lett. 2013 Feb;5(2):637–40.

28. S. Stintzing, L. Fischer von Weikersthal, T. Decker, U. Vehling-Kaiser, E. Jager, T. Heintges, C. Stoll, C. Giessen, D. P. Modest, J. Neumann, A. Jung, T. Kirchner, W. Scheithauer and V. Heinemann. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer–subgroup analysis of patients with K-RAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. Ann Oncol. 2012 Jul;23(7):1693-9.

29. Yang YH, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Yang SH, Jiang JK, Lan YT, Lin CC, Yen CC, Tzeng CH, Teng HW. Comparison of cetuximab to bevacizumab as the first-line bio-chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer: Superior progression-free survival is restricted to patients with measurable tumors and objective tumor response-a retrospective study. J Cancer Res Clin Oncol. 2014 Nov;140(11):1927-36.

Bölüm 6

COVİD-19, AŞILAR VE COVID-19 AŞILARININ GELİŞİMİ

Arslan SAY[1]

1 Arslan SAY, Amasya Üniversitesi, Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Amasya, Türkiye. arslan.say@amasya.edu.tr ORCID: 0000-0001-5454-3105

Giriş

Aralık 2019 da Çin'in Wuhan şehrinde başlayan akut solunum sendromu (SARS) ile benzerlik gösteren coronavirüs (SARS-COV-2) virüsü kaynaklı salgın hastalık küresel bir salgına neden olarak Covid-19 ismi ile tanımlanmaya başlandı. Yeni tip SARS coronavirüsün (SARS-CoV-2) Aralık 2019 tarihinde Wuhan'da yarasalardan kaynaklanarak ve türler arası bulaşma özelliği göstermiş, daha sonra insandan insana bulaşarak bu günkü pandemi ortamı meydana gelmiştir (1).

Çin hükümeti ve sağlık yetkilileri 1 Ocak 2020 de çok şiddetli tedbirler alarak virüs ile mücadele etmeye başlamış, aynı anda epidemiyolojik araştırmalar ile virüsü tanımaya ve halk sağlığı önlemlerini genişletmeye başlamıştır. Bunu takiben Çinli bilim adamları kısa bir sürede hastalardan 2019-nCoVyalıtmayı başarmış ve 2019-nCoV genom yapısını ortaya koymuştur. Belirlendiğinde 2019-nCoV terimi ile tanımlanan yeni coronavirüs, genetik sekans bakımından SARS-CoV ile ortalama %70 benzerlik gösteren bir *Betacoranvirüs* cinsi olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından SARS CoV-2 tanımlamasıyla adlandırılmıştır (2).

Çinli bilim adamlarının 2019-nCoV veya diğer adıyla SARS CoV-2 virüsünü izole etmeden önce 6 tip coronavirüs (COV) türü bilinmekteydi. Bu virüslerden HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1 insanları enfekte ettiği özellikle bebeklerde ve yaşlılarda daha ağır seyredebilen diğer bulaştığı kişilerde ise hafif üst solunum yolu enfeksiyonları şeklinde gözlemlenen solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu biliniyordu (3).

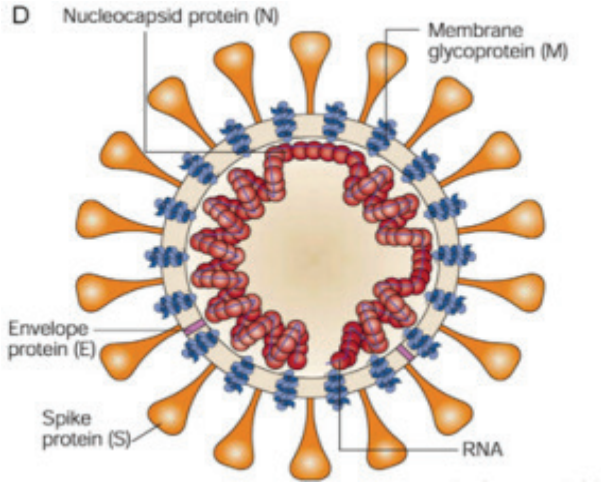
Diğer iki tür olan Sars-CoV gibi MERS-CoV coronavirüs ailesi içerisinde daha tehlikeli olan türler olarak biliniyordu. Bu türler alt solunum yolu enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkartabilir ve daha tehlikeli sonuçlar ortaya çıkartabilecek tipler olarak tanımlanmıştı (4).

Çok fazla bilinen bir diğer konu ise, coronavirüs ailesinin pek çok üyesinin kuşları, yarasaları, fareleri, zürafaları, balinaları ve diğer birçok vahşi hayvanı etkilediğini, bu durumun özellikle hayvancılık sektörü üzerinde büyük ekonomik zararlar doğurduğu bilinmekteydi (5,6). Bu hayvanlar coronavirüsler için ara konakçı görevi de görebilirler, böylece insanları da enfekte ederek enfeksiyonlara neden olabilirler.

Nitekim 2016 yılında yine Güney Çin de HKU2 ile ilişkili Bat-CoV, domuz akut diyare sendromu CoV ciddi miktarda domuzun ölümüne neden olmuştu aynı salgın yakın bir tarihte Brezilya'da da hayvan ölümlerine neden olmuş ve ciddi ekonomik zarar vermişti (7,8).

Coronaviridae ailesi, monofiletik bir kümedir. Bu ailenin üyeleri geniş bir zarfla sarılmış yapıda tek sarmallı RNA genomu ve ortalama olarak pleomorfik veya küresel morfolojik yapı gösteren ölçüleri 80-220

nm olan bir virüstür. Üzerinde peplomer olarak adlandırılan iğnemsi sivri çıkıntılar bulunan lipid yapıda geniş bir zarf yapısı gözlemlenir (Şekil 1). Yaklaşık 27-32 kb boyutunda olan genomu, helikal simetrili tübüler bir nükleokapsid ile çevrelenmiştir. Tek sarmal, pozitif görünümlü RNA genomunun 5' ucu başlıklı (cap) ve 3' ucu poliadeniledir. Genomun 5'ucu translasyona uğramamış bölge (UTR) içerir ve yaklaşık 20 KB'lık ORF1a ve 1b bölgesi replikaz ve kendi yapısına dahil olmayan proteinlere ait (Nsp) kodlar içerir (9). EM görüntüleri (Şekil 2) ile yüzeyinde "TAÇ BENZERİ" sivri oluşumlar taşıdığı gösterilen bu virüs grubuna, Latince taç anlamında "CORONA" teriminden faydalanılarak "CORONAVIRUS; CoV" ismi ile adlandırılmıştır (10).



Şekil 1. CoV 'un şematik görünümü (11)

Şekil 2. CoV 'un EM görüntüsü (10)

Yapısal ve yardımcı proteinleri ise 3' ucuna yakın bir yerde bulunan10 kb'lık genom yerleri ile kodlanır. CoV genomunun düzenlenmesi, içine karışık olarak yerleştirilmiş aksesuar genleri olarak tanımlanan 5'--UTR-Replikaz-S (Spike) –E (Zarf) -M (Membran) -N (Nükleokapsid) -3' UTR-poli (A) kuyruğu genomun 3' ucundaki yapısal genlerden meydana gelir. Aksesuar proteinler replikasyon için mutlaka gerekli olmayabilir; ama bazı tiplerinin viral patogenezde etkileri bulunduğu belirtilmiştir (12).

Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (ICTV)'ne göre Nidovirales takımında olan *Coronaviridae* familyası, Coronavirinea ve Torivirinea isimli iki subfamilya barındırmaktadır. Torivirinea subfamilyasına dahil virüsler at, kedi, domuz ve keçilerde enterik enfeksiyonlara sebep olmakla birlikte insanlarda henüz enfeksiyona yol açabildiğine ait bir çalışma bulunmamaktadır. Coronavirinea subfamilyasına ait dört cins belirlenmiştir (13) Bu türlerden *Alphacoronavirus* ve *Betacoronavirus* cinsi sadece memelileri enfekte ederken, *Gammacoronavirus* ve *Deltacoronavirus* cinsleri kanatlılar ve memelileri birlikte enfekte ederler. SARSCoV ve SARS-CoV-2, *Betacoronavirus* cinsine dahil bir virüstür. (14,15).

Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan şehrinde, Kasım 2019'da başlayan ve daha sonra International Camitte on Taxonomy of Viruses (ICTV) tarafından **"severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; SARS-CoV-2"** terimi ile tanımlanan yeni coronavirüs ile insanda enfeksiyona oluşturan coronavirüs tür sayısı yedi tane olarak açıklanmıştır. Bu türlerden HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 kış aylarında yaygınlık göstererek yetişkinlerde ve çocuklarda hafif-orta seviyeli pulmoner enfeksiyonlara sebep olurken SARS-CoV ve "Middle East respiratory syndrome; MERS"- CoV'dan sonra SARS-CoV-2 şiddetli akut pulmoner enfeksiyonlar ile salgın yapan 3. coronavirüs türü olarak ortaya çıkmıştır (16).

Bunlardan SARS-CoV Kasım 2002 yılında ilk defa Çinin Guangdong eyaletinde bir salgın olarak ortaya çıkmış, 2003 yılında WHO tarafından tehdit olarak algılanmış, 26 ülkede 8098 doğrulanmış vaka ve 774 ölüm vakası (%9,6) ile Temmuz 2003 tarihine kadar etkin kalmıştır (17).

Eylül 2012 tarihinde ise diğer insanlara bulaşabilen coronavirüs türü olan MERS-CoV Suudi Arabistan'da görüldükten sonra bugüne kadar 27 ülkede laboratuvar testleri ile belirlenmiş 2494 vaka ve 858 ölüm vakası (%35) bulunmuştur. MERS-CoV'un insan-insan bulaş özelliği nadirdir ve Ortaya çıktığı coğrafya dışında görülen hastaların tümü ya bu bölgedeki ülkelerde ikamet etmiş ya da bu ülkelere seyahat eden MERS-CoV ile enfekte olmuş hastalar ile yakın temasta olan bireylerdir. Klinik bulguları SARS'a benzerlik gösteren öksürük, ateş, ağır solunum yetmezliği ve gastrointestinal bulgularla birlikte böbrek yetmezliği, perikardit ve yay-

gın damar içi pıhtılaşma bozuklukları gibi ağır semptomlarda görülmüştür (18,19).

En son olarak Çin'in Hubei Eyaletinde bulunan Wuhan şehrinde, 31 Aralık 2019 tarihinde etiyolojisi o tarihte görülmemiş ve bulunmamış bir pnömoni vakaları topluluğu olarak ortaya çıkan coronavirüs ise Yeni Coronavirus Hastalığı (Coronavirus Disease-2019; COVID-19) dur. Damlacık yolu ile bulaş gösteren yeni coronavirüsün insanlar arasında bulaşma özelliği değişken yapıdadır. Yayılma sayısı olarak bilinen R0 değerinin yeni coronavirüs için 1,4-3,8 arasında bulunduğu ile ilgili açıklamalar, MERS-CoV ve SARS-CoV için düşünülen R0 değerlerinden hayli yüksek bir değer olarak karşımıza çıkmaktadır (20,21).

Süratle tüm dünyaya yayılan yeni coronavirüs için 20 Ocak 2020 tarihinde DSÖ tarafından "acil durum" olarak duyurulmuş, bunu takiben, Çin dışında 2 Şubat 2020 tarihinde bir ülkede (Filipin'de) ilk hasta kaybı görülmüştür (22).

Sıraya koymaya çalışırsak, 8 Şubat'ta Çin Ulusal Sağlık Komisyonu, hastalığı geçici olarak "yeni coronavirüs pnömonisi" şeklinde adlandırmış, ama 11 Şubat 2020 tarihinde DSÖ hastalığın resmi adını, "Coronavirüs Disease-2019; COVID-19" şeklinde bildirmiştir. Bu tanımlamayı "Yeni İnsan Enfeksiyon Hastalıklarının İsimlendirilmesinde En İyi Uygulamalar" kılavuzunu baz alarak düzenleyen DSÖ uzmanları, gelecek yıllarda tekrar görülebilecek yeni coronavirüs hastalıklarının tanımlanması için de bir format olmasını sağlamayı planlamışlardır (23). DSÖ'nün COVID-19 tanımlamasından bir süre sonra, hastalığı oluşturan virüs ICTV tarafından SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiş, bu tanımlama yapılırken virüsün 2003 senesinde ortaya konan SARS-CoV'a yakın bir yapıda olması özellikle vurgulanmıştır (24).

Virüsün yayılımı tüm dünya üzerinde süratle gerçekleşerek günümüzde 27.07.2021 tarihi itibari ile 195,279,961 kanıtlanmış hasta sayısı ve 4,181,853 ölüm bildirilmiştir (25).

COVID-19 un insanda inkübasyon süresi 2-14 civarında değişiklik göstermektedir. Ortalama 5,1 gün civarında belirtiler görülmekte, bu süre içerisinde hastalığı taşıyan kişi bulaştırıcılığa devam etmektedir. 2-7 gün içerisinde ilk görülen semptomlar olarak ateş ve solunum sıkıntısı beraberinde halsizlik burun tıkanıklığı, rinore, boğaz ağrısı ve kas ağrısı nadir olarak görülebilmektedir. Buna ek olarak ishal, baş ağrısı koku ve tat alamama gibi solunum dışı semptomlar da görülebilirken, hastalık tablosunun klinik seyri, asemptomatik enfeksiyonlardan ağır pnömoni, böbrek yetmezliği veya çoklu organ yetmezliği sonucu mortalitenin ortaya çıktığı bir yelpaze içerisinde değişiklik gösterebilmektedir (26).

Şiddetli pnömoni veya ölüm risk faktörleri arasında 60 yaş ve üstü bireyler ve hipertansiyon, Diabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, kronik pulmoner hastalık veya malignite gibi tıbbi komorbiditeler bulunabilmektedir. Bununla birlikte immün yetmezliği olan veya immün süpressif tedavi görmekte olan bireyler, kemik iliği/solid organ transplantasyonu gerçekleştirilen bireyler, sigara kullananlar, obezler de risk grubu içerinde değerlendirilmektedir. İspatlanmış COVID-19 hastalarının laboratuvar testlerinde lökopeni, lenfopeni, hafif yüksek C reaktif protein görülmüştür. Ancak şiddetli pnömonisi olan hastalarda lökositler, nötrofiller ve kreatinin kinazda artışlar da gözlemlenmiştir. Bilgisayarlı tomografide, her iki akciğer yapısında buzlu cam görünümü, interstisyel infiltrasyon ya da çoklu parçalı konsolidasyonlar görülür (27).

COVID-19 un laboratuvar ortamında tanı konulması için gerçek zamanlı revers-transkriptaz (rRT)-PCR yönteminin kullanılması ile virüse ait RNA'nın belirlenmesi şeklindedir. SARS-CoV-2 gen yapılarından (N, RdRP, ORF1ab, Spike) en az birinin düşünüldüğü çalışmalar ile çok sayıda rRT-PCR testi dünyanın pek çok ülkesindeki araştırma merkezleri ve üretici firmalar tarafından bulunmuş ve piyasaya sürülmüştür (28). Testi gerçekleştirmek için hastalardan alınacak endotrakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj gibi alt solunum yolundan alınan örnekler daha iyi sonuçlar verir. Nazaofarengeal veya orafarengeal sürüntü örnekleri ile çalışma özellikle ülkemizde yaygın olarak kullanılmıştır. Nazal sürüntü örnekleri özellikle tanılama için tek başına yeterli bulunmaz, mutlaka orofaringeal örnekler ile de karşılaştırılması gerekir. Bununla birlikte rRT-PCR testinde laboratuvar şartlarında potansiyel preanalitik ve analitik hataların ortaya çıkama ihtimali kaçınılmazdır. Bu hataları azaltmak anlamında klinik şartlarda, özellikle ülkemizde yoğun alt solunum yolu problemleri gösteren hastalar için akciğer tomografisi görüntüleri ile teşhis konulması da hekimler tarafından tercih edilmiştir (29).

Yeni ortaya konan tedavi türlerinden biri olan immünoterapi, bağışıklık sistemini uyararak, kanser ve çeşitli bulaşıcı hastalıkların profilaksi ve tedavisi için vücudun hastalığı dışarıdan müdahale olmadan yenmesini sağlamaya çalışır. Kemoterapi ve hedefe yönelik akıllı tedaviler ile karşılaştırıldığında daha az advers etkiler gösteren İmmünoterapi, bağışıklık sağlayan hücrelerde bir hafıza ortaya koyarak, daha iyi, uzun süreli ve ömür boyu etki ortaya koyabilen cevaplar ortaya çıkmasını sağlayan etkili bir tedavi yöntemidir. Temel olarak immün sistemi uyarmak için bağışıklık sisteminin yapay olarak tetiklenmesini sağlayan bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (30).

İmmünoterapi dalındaki gelişmeler COVID-19 için aşı çalışmalarında büyük kolaylıklar göstermiştir. Çalışmalarda SARS-CoV ile SARS-CoV-2 arasında özellikle virüste bulunan Spike proteininin nötralize edilmesi için

gerekli çapraz ilişkinin olmadığı gösterilmiştir. Bu önemli sonuç bir enfeksiyondan koruyucu antikorların diğerine karşı koruma sağlamayacağının açık göstergesidir. COVID-19 için aşı geliştirme çalışmalarında ana amaç virüsün Spike proteinini nötralize edici antikorların üretilmesidir (31). Covid-19 salgının başlamasından bu yana çeşitli ülkelerde ortalama 5500 SARS-CoV-2 genom sıralaması izole edilmiş ve National Center for Biotechnology Information (NCBI)'da saklanmaktadır. Adı geçen dizilimin izole edilmesi özellikle S proteini ve virüsün diğer proteinleri üzerinden aşı geliştirilmesi çalışmalarını hızlandırmıştır. Bunu yanı sıra SARS-CoV-2 virolojisinin dizilim, genetik gibi teknolojilerin gelişimi ile paralel olarak aydınlatılması da aşı çalışmalarının hızlanmasını sağlamıştır. Bu kitap bölümünün yazılmasındaki temel amacımızda COVID-19 aşıları, gelişimi ve klinik deneme ve sonuçları hakkındaki bilimsel verileri paylaşmak ve bilgiler vermektir.

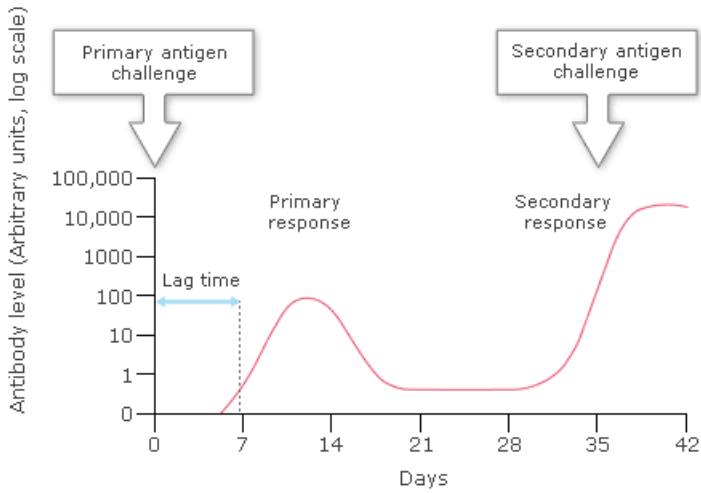
Aşılar ve Aşı Hazırlama Yöntemleri

Tüm aşıların temel görevi bağışıklık sistemi üzerinde etkilerini ortaya koymalarıdır. Canlı vücudundaki immün hücreler, aynı tür patojenin canlı vücuduna tekrar bulaşıp bulaşmadığı ile ilgili bilgileri hafızalarında tutabilirler. Böylece daha önce yok ettikleri patojenleri canlı vücuduna tekrar girmeleri halinde yayılmadan kontrol edebilirler ve yok edebilirler (32).

Aşı reaksiyonlarının nasıl ve neden oluştuğunu anlamak için öncelikle bağışıklık sisteminin nasıl çalıştığını anlamak gerekir. Aşılar antijenler gibi görev yaparlar fakat canlı vücudunda hatalık oluşturmazlar. Biyolojik, kimyasal ve fiziksel metotlarla zayıflatılmış veya öldürülmüş yapıdaki patojenlerden üretildikleri için etkin immün yanıtı canlı vücudunu hasta etmeden sadece uyarıcı kabiliyetini arttırıcı bir etki ortaya koyarlar (33). Bağışıklık sisteminin birincil görevi vücuttaki yabancı maddeleri (bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler veya nakledilen organ ve dokular dahil) tanımlamak ve bunlara karşı bir savunma ortaya koymaktır. Bu savunma, bağışıklık tepkisi veya mekanizması olarak tanımlanır ve vücudun enfeksiyonlara karşı korunmasında yardımcı olur. Bu mekanizma zararlı yabancı organizmaları (patojenler) tanımlamak ve yok etmek için tasarlanmıştır. Hastalığa neden olan en yaygın organizmalar (örneğin bakteriler, virüsler) ve biyolojik ürünleri (örneğin toksinler) vücuttan uzaklaştırır ve bazı bakterilerin ürettiği toksinleri nötralize eder. Bağışıklık mekanizmasının verdiği bu tepki vücudun bakteri, virüs veya nakledilen organ veya doku gibi yabancı cisimlere veya organizmalara karşı savunma mekanizmasıdır. Bu tepkiyi oluştururken patojene ait bilgiler hafıza hücreleri olarak adlandırılan lenfositler tarafından kaydedilir. Bir hücre veya dokunun vücuda ait olmadığı yani patojen olduğu bu hücreler tarafından anlaşılırsa istila olarak kabul edilir ve onu yok etmek üzere hücreler savaşmaya başlarlar. Bu mekanizma çoğunlukla bu bilgileri ömür boyu hafıza hücrelerinde tutarlar

ve patojenle ilk karşılaştıkları ana göre daha hızlı ve etkili bir yanıt oluşturarak patojen ile mücadeleyi başlatırlar. Bu işleve bağışıklama bunu yapan maddelere de aşı adını veriyoruz. Aşılar ile gerçekleşen bağışıklama, aşılanan kişinin normalde doğal olarak meydana gelen birçok enfeksiyondan iyileşmeyi takip edecek uzun vadeli koruma (bağışıklık) geliştirdiği bir bağışıklık sistemi tepkisini tetikler (Şekil 3).

Şekil 3. *Aynı patojene karşı birincil ve ikincil bağışıklık tepkileri (34).*



Tüm aşıların kullanılmasındaki amaç, bir antijene karşı bir bağışıklık tepkisi ortaya koymaktır, böylece birey tekrar antijen ile karşı karşıya kaldığında, çok daha güçlü bir sekonder bağışıklık tepkisi verir. Bu durumu ortaya çıkartabilmek için yani bağışıklık kazanabilmek için iki yol vardır: doğal enfeksiyon ve aşılama. Doğal enfeksiyonlar da aşılar ile benzer sonuçlar göstererek ikinci kez aynı hastalığa neden olan patojen ile vücut karşılaştığında bağışıklık tepkisi meydana getirir. Tek fark aşının doğal enfeksiyon esnasında ortay çıkabilecek yaşamı tehdit edebilecek komplikasyonlar veya olumsuzluklara neden olmamasıdır.

Aşılama, insanlık tarihinin en büyük halk sağlığı başarılarından biridir. Son 200 yıldan bu yana kullanıla gelen aşılama terimi *Vaccinae* "virüs" isminden köken alır. 7. Yüzyılda, Hindistan'da Budist rahiplerin yılan ısırıklarına karşı yılan zehrini içerek kullanmaları, ikinci bin yılda, çiçek aşısı olarak Orta Asya'da *Variolae* virüsünden kaynaklanan büyükbaş hayvanlardaki çiçek hastalığının kurutulmuş püstüllerinin aşılama için kullanılması ilk aşı denemelerine örnek gösterilebilir.

Aşı geliştirme süreci ve geliştirme çalışmalarında sürdürülmesi zorunlu olan fazlar

Üretim fikrinin ortaya çıkmasından piyasaya sürülmesine kadar aşı geliştirme maliyeti ortalama 250-500 milyon dolardır ve 5-18 yıl süre gerektirir (35). Ancak COVID-19 gibi ciddi bir pandemi yaratan hastalıklarda finansal kaynak desteğinin çok yüksek olması ve daha önce yürütülen benzer aşı çalışmalarının SARS-Cov-2 ye yönlendirilmesi COVID-19 için aşı gelişimini hızlandırmıştır. Ocak 2020 de izole edilen ilk virüsün genomunun tüm dünyaya duyurulmasının ardından son yıllarda hızlıca ilerlemeler göstermiş genetik mühendislik biliminin kullanılması ile aşı üretim çalışmaları son derece hızlı gelişim göstermiştir (36).

Daha önce ebola veya SARS-Cov-1 gibi virüs tipleri için yapılan aşı geliştirme araştırmalarının yanı sıra kanser için önleyici aşı araştırmalarının da yıllardır devam etmesi COVID-19 aşıları için bir fırsat olarak ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda COVID-19 aşı geliştirme çalışmalarında Faz1 ve 2 ile, Faz 2ve 3 ün birlikte yürütülmesi sürenin kısaltılması için bir avantaj ortaya çıkarmıştır. Bu durum DSÖ tarafından 12-18 ay gibi kısa bir sürede COVID-19 aday aşılarının acil kullanıma sunulmasını da açıklamaktadır. ABD de virüsün genomunun tespitinden 63 gün sonra Moderna şirketinin elde ettiği aşıyı faz 1 klinik çalışma sürecinde ilk kez bir insana deneyerek gerekli hallerde ne kadar hızlı aşı elde edilebileceği konusunda örnek oluşturmuştur (37).

Tüm ilaçlarda olduğu gibi aşı üretiminde de çalışmalar sıkı bir şekilde denetlenmekte uluslararası tanınmış yayınlarda her safhası bildirilerek bilimsel çevrelerin denetimine açılmaktadır. Aşı geliştirme safhalarını anlatan ve zorunluluk içeren fazları Şekil 4 de görebilirsiniz.

Şekil 4. *Aşı geliştirme araştırmalarında gerçekleştirilmesi zorunlu fazlar (38)*

Preklinik	Bu aşamada güvenlik ve uygunluk açısından bilgiler oluşturulur. Tekrarlanan hayvan deneyleri gerçekleştirilir. Toksik ve farmakolojik etkiler incelenir. İnsan deneyleri başlamadan önce yapılan araştırmalardır.
Faz 1	Öncelikle uygulanan klinik fazdır. Hiçbir hastalığı olmayan bireylerden meydana gelen gruba (20-100 gönüllü) uygulanır. İlacın değişik dozlarda ortaya koyduğu güvenirlilik ve immün cevaplar araştırılır. Ortalama 1-2 içerisinde tamamlanır fakat COVID-19 aşı geliştirme araştırmalarında 3-6 ay içerisinde tamamlanmıştır.
Faz 2	Yüzlerce birey (100-300) ile yapılır. Güvenirlilik ve etkinlik daha detaylı bir şekilde incelenir. Aşının genel dozu ve aşılama şeması hakkında bilgiler bu faz içerisinde oluşur. Ortalama 2-3 yıl içerisinde tamamlanır fakat COVID-19 aşı geliştirme araştırmalarında çoğunlukla Faz 1 veya Faz 3 ile birleştirilerek gerçekleştirilmiştir.

Faz 3	Binlerce kişiyi (300-3000) çalışma içerisinde değerlendirilir. Güvenirlilik ve etkinlik daha geniş halk kitleleri üzerinde yeniden ve ayrıntılı olarak değerlendirilir. Genellikle 2-4 yıl sürer ancak COVID-19 aşı çalışmalarında Faz 2 ile birleştirilmiştir.
RR	Regulatory Review: Çeşitli ülkelerin sağlık araştırmalarını denetleyici kurumları Faz 3 araştırma neticelerini denetleyerek ruhsatlanma başvurusunu inceler ve sonuçlandırır. İlaç üretimi ile aynı zamanda gerçekleştirilebilir. Ortalama 1-2 yıl içerisinde tamamlanır fakat COVID-19 aşı geliştirme araştırmalarında birkaç ay içerisinde DSÖ tarafından acil kullanım onayı verilerek şekillendirilmiştir.
Faz 4	Aşının insanlara uygulanmasıyla başlayan son fazdır. Aşının onaylanması ile gerçek hayatta kullanım esansındaki etki ve güvenlilik durumu takip ve kontrol edilir.

Aşı Türleri

Hazırlanmalarında kullanılan antijene göre sınıflandırılan birçok aşı türü vardır. Farklı tipler veya formülasyonlar nasıl kullanıldıklarını, nasıl saklandıklarını ve nasıl uygulandıklarını konusunda farklı sonuçlar ortaya çıkartır (39).

Temel olarak aşı türlerini beş ana gruba ayırabiliriz: Canlı zayıflatılmış, atenüe (LAV), inaktif (öldürülmüş antijen), alt birim (saflaştırılmış antijen), toksoid (inaktif toksin aşıları) ve viral vektör aşıları. Bu geleneksel aşı türlerinin yanı sıra karma aşı diye adlandırdığımız aşı türleri de vardır. Bu tipteki aşılar birden fazla hastalıkla mücadele için bağışıklama oluştururlar. MMR bu tür aşılara örnektir ve aynı aşılama ile kızamık, kabakulak ve kızamıkçıktan oluşan hastalıklara karşı geliştirilmiş canlı zayıflatılmış tip bir aşıdır (40).

Canlı atenüe (zayıflatılmış) aşılar

Canlı zayıflatılmış aşılar, enfeksiyonun doğal gidişatı esnasındaki patolojisini kopyalayabilen, fakat enfeksiyona neden olan patojenleri zayıflatılmış olarak içeren aşılardır. Mikroorganizmaların zayıflamış formları ve ürettikleri patojenin tekrarlanan dozlarda doku kültürlerine aktarılmasıyla elde edilmektedir. (33). Canlı hücrelerden zayıflatılmış aşılar hastalık oluşturan patojenler için bir ya da iki kez uygulama sonucu yaşam boyu bağışıklık sağlayabilen aşılardır. Bu aşılara kızamık, çiçek hastalığı ve sarı humma virüs aşıları ve bakteri aşısı olarak tüberküloz aşısı örnek olarak verilebilir. Fakat bu aşıların göz ardı edilemeyecek dezavantajları vardır. Soğuk zincir ile tedarik ve kullanma şartları gerekliliğinden dolayı depolama problemlerinin yanı sıra zayıf immün sistemi olan bireylerde kullanımı da güvenli değildir (39).

Canlı atenüe aşılar enfeksiyonun patolojisini en iyi kopyalayabilen ve en güçlü T ve B hücre cevabı ortaya çıkartan aşılardır ki; farelerde yapılan çalışmalarda tek doz intranazal kullanım ile bağışıklık ortaya çıkartabile-

cek dozun 6 katı düzeyde antikor cevabı bulunmuştur. Canlı atenüe aşıların imal edilmesi çok vakit gerektirmekte ve hazırlanma sırasında güvenlik riskleri ortaya çıkabilmektedir (41). Ayrıca her enfeksiyon için kullanılamamaktadır. Mesela HIV gibi bazı virüsler hastalığın bulaşma riski olmadan insanlara verilecek kadar zayıflatılmış aşılar üretilememektedir.

İnaktif aşılar

İnaktif aşılarda patojenler, kimyasal ve/veya fiziksel yollarla etkisi ortadan kaldırıldıktan sonra aşı olarak hazırlanırlar. Ancak, bu inaktivasyon süresi içerisinde hastalıktan koruyucu özelliğini ortaya çıkarmak için gerekli antijen yapısı da ortadan kalkabilmektedir (33).

Bu durumdan dolayı inaktif aşılar mikroorganizmaların cansız hallerinin kullanılması ile canlı inaktif aşılardan farklılık göstermektedirler. Bu nedenle canlı inaktif aşılar kadar etki gösteremezler ve ömür boyu koruyuculuk oluşturmazlar. Bu durumun avantajı ise patojenin cansız hali kullanıldığı için immün sistemi zayıf kişilerde güvenle kullanım sağlamasıdır. Fakat bu koruyuculuğu devam ettirebilmek için mutlaka belli periyodlarda tekrarlanması gerekmektedir. Bu tip aşılara Hepatit A, kuduz, tifo aşılarını örnek olarak gösterebiliriz (39).

Bu tip aşıların üretiminde virüsün kendisi cansız olarak kullanılacağı için yoğun bir şekilde üretilmesi gerekir ki bu da çeşitli zorluklar içermektedir. İnaktif ve canlı aşılarda mikroorganizmaların bütünü kullanıldığından aşı üretim aşamalarında gerçekleştirilen kültür ve pasaj işlemleri esnasında çalışanlar ve çevre için riskler taşımaktadır. Aynı zaman da mikroorganizmaya ait yabancı proteinleri barındırma riski de aşının etkinliğini değiştirebilmektedir. COVID-19 için üretilen ve ülkemizde halen kullanımda olan Çin menşeli "Coronovac-SinoVaC" aşısı bu yönteme en iyi örnektir.

COVID-19 için üretilen bu tip ilk aşılar Çin'de üretilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Sinovac/CoronaVaC bu tip aşıya örnektir. Pekin merkezli ilaç şirketi Sinovac tarafından üretilen Sinovac/CoronaVaC aşısı DSÖ tarafından kolay depolana bilirliği, kolay yönetilebilmesi ve düşük kaynak gereksinimi gibi nedenlerle, 18 yaş ve üzeri erişkinlerde iki ila dört hafta arayla iki dozluk bir pozoloji ile kullanılmasını önermektedir. DSÖ aşı için acil kullanım onayı vermesine rağmen Avrupa'da ve çoğu ülkede bu aşının uygulandığı bireylerin ülkelerine güvenle girebilmeleri için izin vermemektedir. Aşı etkinlik sonuçlarında, aşılanan bireylerin %51'inde semptomatik hastalığı önlediğini ve çalışılan popülasyonun %100'ünde ciddi COVID-19 vakalarını ve hastaneye yatışı azalttığı bildirildi. Uluslararası ve ulusal literatürde CoronaVaC'a ait gerçekleştirilen; Faz 2 araştırmalarında aşının bağışıklama özelliğinin %90,7-100,0 arasında, Faz 3 araştırmalarında ise aşının koruyuculuğunun %50,0- 84,0 arasında olduğu, ciddi

yan etkilerin görülme sıklıklarının ise milyon doz aşı başına 1,4- 24,3 değerleri şeklinde değiştiği bildirilmiştir (42). DSÖ 1 Haziran 2021 tarihinde Sinovac/CoronaVaC aşısı için acil kullanım onayı vererek DSÖ'den onay alan ikinci Çin menşeli Covid-19 aşısı olmuştur. Bu aşı için bugüne kadar 24 ülkede uygulanması için onay verilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün açıkladığı CoronaVaC aşının etkinliğinin değerlendirildiği raporda (Faz 3);

Şili'de 10,5 milyon kişi ile gerçekleştirilen kohort çalışmada 0-28. Günler içerisinde 2 doz uygulanmasından 14 gün sonra aşının semptomatik COVID-19'a karşı ortaya çıkan koruyuculuğu %67 (%95 CI: %65-%69), hastaneye yatışa karşı koruyuculuğu %85 (%95 CI: %83-%97), yoğun bakıma yatışa karşı koruyuculuğu %89 (%95 CI: %84-%92) ve COVID-19 kaynaklı ölümden koruyuculuğu ise %80 (%95 CI: %73-%86) şeklinde bulunmuştur (43).

Endonezya'da yapılan 1620 bireyin katıldığı randomize kontrollü bir araştırmada 0-14. günlerde 2 doz aşının uygulanmasından 14 gün sonra aşının semptomatik COVID-19'a karşı bağışıklık oluşturma düzeyinin %65,0 (%95CI: %20-%85) olduğu belirtilmiştir. Brezilya'da gerçekleştirilen bir diğer randomize kontrollü çalışmada ise, çalışmaya katılan 12 688 bireyde Faz 3 esnasında 0-14. günlerde 2 doz aşının uygulanmasından 14 gün sonra aşının semptomatik COVID-19'a karşı bağışıklık oluşturma düzeyinin %51,0 (%95 CI: %36-%62) ve hastaneye yatışı önleme anlamında %100 (%95 CI: %56-%100) koruyucu olduğu açıklanmıştır. Aşı ve plasebo grubunda ortaya konan yan etkilerin oranı yakınlık göstermektedir. Çalışma sırasında 3 ölüm gerçekleşmiş; plasebo grubunda 2 (COVID-19 ve kardiyopulmoner arrest) ve aşı grubunda 1 (intihar) ölüm meydana gelmiştir. Ortaya çıkan alerjik semptomların tümü 1 veya 2. Derece sevilerinde bulunmuştur (44).

Türkiye'de Faz 3 araştırması olarak 13 000 birey üzerinde gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmada ise 0-14. günlerde 2 doz aşının uygulanmasından 14 gün sonra aşının semptomatik COVID-19'a karşı bağışıklık oluşturma düzeyinin %84 (%95CI: %65-%92) ve hastaneye yatışı önleme anlamında %100 (%95 CI: %20-%100) koruyucu olduğu açıklanmıştır (45).

Çin'de uygulanan 35,8 milyon doz aşının uygulanmasından sonra; anafilaksi, Henoch Schonlein purpurası, laringeal ödem, demiyelinizasyon, serebral kanama şeklinde açıklanan 49 (Milyon doz başına 1.4) ciddi yan etki açıklanmıştır. Brezilya ve Endonezya'da uygulanan ortalama17 milyon doz aşıdan sonra ise ateş, nefes darlığı, baş ağrısı ve ölüm gibi 162 (Milyon doz başına 9.5) önemli yan etki açıklanmıştır. Şili'de ise uygulanan 3,7 milyon doz aşıdan sonra; 90 (Milyon doz başına 24.3) önemli yan etki açıklanmıştır. Anafilaksi vakalarının rastlanma sıklığı 1.7 (100.000

dozda) oranında bildirilmiştir (46,47,48).

Bu nedenlerle COVID-19 enfeksiyonu gibi mortalitesi yüksek bir virüs için canlı hücrelerden üretilen aşının pandeminin başında uygun olmayacağı düşünülmektedir. Günümüzde doğal olarak konakçıya karşı evrim gösteren virüsün yeni varyantları ile ilgili güvenli çalışmalar henüz yayınlanmaktadır

Alt birim (Saflaştırılmış antijen) aşıları

Alt birim aşıları (Subunit) patojenin sadece protein kısmını yani saflaştırılmış antijenini içeren, genetik materyal içermeyen aşılardır. Bu aşıların elde edilmesinde izlenen yol önce aşıya katılacak antijenik hedefin belirlenmesidir ki bu alt birimler bakteri proteinlerinden, polisakkaritlerinden veya her ikisinden (konjuge) oluşur (33).

Bu tip aşılar mikroorganizmaların doğrudan antijenlerini içerdiği için güçlü bir bağışıklık cevabı oluştururlar. Aynı zamanda immün sistemi zayıf bireylere uygulanabilmeleri gibi üstünlükleri vardır. Bu yönden de inaktif aşılarla benzerlik gösterirler. Bu aşılarda koruyuculuklarını sürdürebilmeleri için birkaç kez uygulanmaları gerekir. Bu aşılara örnek olarak Hepatit B, pönomokok, (PCV-7, PCV-10, PCV-13), Human papilloma virüs aşıları örnek olarak verilebilir (39).

Toksoid aşılar

Toksoid aşılar mikroorganizmaların kimyasal olarak inaktive adilmiş toksinlerini içeren aşılardır. Bu özellikleri ile daha önce bahsettiğimiz aşı türlerinden farklılık gösterirler. Bu aşılar mikroorganizmaların salgıladığı patojenlerin toksinlerinden üretilmektedirler. Bağışıklık, hastalığa sebep olan kısımlara özel olarak meydana gelmektedir, böylece bağışıklık cevabı sadece toksini hedef almaktadır. Bu aşılar da yaşam boyu bağışıklık sağlamazlar ve rapel diye adlandırdığımız tekrarların gerçekleştirilmesi gerekir. Bu aşılar için en iyi örnekler tetanos ve difteri aşılarıdır.

Viral Vektör Aşıları

Viral vektör aşılarının üretiminde gelişmiş gen teknolojileri ile virüsün genetik materyalinin bir bölümü insan için zararsız başka bir virüsün içerisine yerleştirilerek insan vücuduna enjekte edilmesi yöntemi kullanılmaktadır. Kopya edilen viral vektörler adenovirüs, kızamıkçık, çiçek ve veziküller stomatit virüsü gibi virüslerdir ve bunlar insanlar için hastalık yapıcı özellikte değildir. Buna karşı virülansı nötr hale getirecek genetik yapısı değişikliğe uğramış (modifikasyon) bir genom bulundururlar. Protein/subünit antijeni için gereken kodlama sekansı genoma en iyi ekspresyon tasarımı paketleme için eklenerek aşı üretilir. Böylece hem doğumdan itibaren hem de sonradan kazanılmış bir immün cevap oluşturulmuş olur.

Bu aşının replike olması dozlarını son derece düşük olmasını da sağlar. Aynı zamanda aşılama bireylere hayat boyu immün cevap oluşmasını sağlayabilir. Kopyalanmayan viral vektörler adenovirüsün kopyalanmasını gerçekleştiren genleri silinip yerine antijenik protein kodlayan gen ilave edilmesi metodu ile çoğaltılırlar. En çok kullanılanı Modifiye Ankara Virüs Aşısı (MVA) bir doğal atenüe suçiçeği virüsü tipidir. Kültür ortamında çoğaltılan tavuk hücrelerinde kopyalama yeteneğini ortadan kaldırılan MVA büyük genler taşır ve virülans riski barındırmaz (49). Bu aşılar hücresel ve hümoral bağışıklığı uzun ve kuvvetli bir şekilde uyararak güçlü bir koruyuculuk sağlamaktadırlar. Aynı zamanda mukozaya uygulanabilme, ucuz ve kolay üretilebilme gibi özelikleri vardır. Daha önce bu teknikle üretilmiş aşılara örnek olarak Zaire ebola virüs (rVSV-ZEBOV) aşısını verebiliriz. COVID-19 için bu teknikle üretilen aşı ise Oxford ve Rus menşeli Sputnik V aşılarıdır (50).

Oxford Üniversitesi'nin Astra Zeneca iş birliği sonucu ortaya çıkardığı aşı (ChAdOx1) kopyalanmayan viral vektör aşısı özelliğindedir ve maymunlarda enfeksiyon oluşturan adenovirüs genetik olarak değiştirilerek kullanılması metodu ile elde edilmiştir. Oxford laboratuvarı tarafından bir COVID-19 aşısının oluşturulmasında kullanılan adenovirüs, ChAdOx1 olarak adlandırılan Şempanze dışkısından elde edilen insan olmayan bir adenovirüs vektörüdür. Tek bir doz aşı uygulanması ile Rhesus makaklarında hümoral ve hücresel immünite cevabı oluşturulmuş, bronkoalveolar lavaj sıvısı ve pulmoner yollarda viral yük ciddi bir oranda azalmış ve pnömoni oluşmamış ayrıca ciddi herhangi bir advers etki de gözlemlenmemiştir (51).

Aşının Faz 1 araştırmaları Nisan 2020 de başlamış, binden fazla bireye uygulanmış, faz 2 araştırmaları 10.260 5-12 yaş arası çocuk ve 56 yaş üstü yetişkinler üzerinde araştırılmış, faz 3 çalışmalarının başladığında DSÖ tarafından acil kullanım izni verildiğinden 18 yaş üstü büyük bir halk kitlesine halen uygulanmaktadır. Faz 2 ve faz 3 araştırmalarında 18 yaş üstü bireylere randomize olarak, kontrol aşı olarak için bir veya 2 doz lisanslı MenACWY aşısı yapılmıştır (52).

Bu teknolojide çalışma yapan araştırmacılar, SARS-CoV-2 Spike proteinini bir adenovirüsün zayıflamış bir versiyonuna aktararak bu aşıyı elde etmişlerdir. Bu adenovirüs insanlara enjekte edildiğinde, Spike proteininin bir bağışıklık tepkisini tetikleyeceği düşünülmüştür. Bu aşıların üretiminde CanSino Biologics, Ad-5 vektörünü kullanırken Johnson & Johnson, Ad-26 vektörünü kullanmıştır. Oxford Üniversitesi'nin ChAdOx1 aşı adayının klinik denemesinden elde edilen ön sonuçlar, aşının, baş ağrısı ve yorgunluk gibi sadece küçük yan etkilerle birlikte güçlü bir antikor ve T-hücre yanıtı ortaya çıkaracağını göstermiştir (53,54).

Rusya Doğrudan Yatırımlar Fonu (RDIF) aracılığı ile finanse edilen ve Rusya Gamaleya Araştırma Merkezi'nde araştırmalar sonucu bulunan Sputnik V aşısı adenovirüs (Viral Vektör) tipinde bir aşı üretilerek insanlarda kullanılmaya başlamıştır. Bir Rus biyofarmasötik şirketi olan Petrovax, 15 Ağustos 2020 de Ad5-nCoV aşısı için üçüncü aşama denemelerine başlamış ve olumlu sonuçlar almıştır. Aşı, Gamaleya Ulusal Merkezi tarafından yapılmış ve iki adenovirüs 5 türü kullanılarak üretilmiştir. Aşı iki enjeksiyondan oluşur; ikincisi, bağışıklık tepkisini artırmak için üç hafta sonra uygulanır. Enstitü yetkilileri, Faz 1, 2 ve 3 çalışmalarını tamamladıklarını ve güçlü antikor ve hücresel bağışıklık tepkileri gördüklerini belirtmektedirler (55). COVID-19 aşısı Sputnik 'in denemelerinden elde edilen umut verici sonuçlarda %92 koruma gösterdiği bildirilmiş ve saygın dergi The Lancet de yayınlanmıştır (56).

Her ne kadar güvenilirliği ve etki oranı yüksek olarak bulunan adenovirüs aşıları kullanım izni almış olsa da günlük yaşantımızda daha önce almış olabileceğimiz doğal virüslere dayalı aşılar oldukları için gösterecekleri yanıtlar yanlış olabilir. Bir diğer endişe de aşının dozu üzerinedir. Eğer etkili bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkartmak için gerekli doz yüksek ise için gereken doz yüksekse, sonuçta bağışıklık sistemi üzerinde adenovirüs kaynaklı yüksek enflamasyonlara neden olabilir. Enflamasyonu kontrol altında tutmak için bu tür aşıların düşük dozlarda ve bir adjuvan ile uygulanması gerekliliği ortay çıkmaktadır.

Çoğu aşı bilimcisi, adenoviral vektör aşılarının T hücresi bağışıklığını teşvik etmede son derece başarılı olduğu konusunda hemfikir olsa da bunun insanlarda COVID-19'u önlemek için ne kadar önemli olacağını zaman gösterecektir. Çoğu araştırma, bağışıklık sisteminin virüse karşı antikor yanıtına odaklanmıştır. Adenoviral vektör aşıları, antikor yanıtlarını indükleyebilir, ancak daha geleneksel aşılar tarafından ortaya çıkarılanlar kadar güçlü değildir (57,58).

mRNA Aşıları

Kısmen enfeksiyon etkenleri için yeni bir teknoloji olana mRNA aşılarında hastalığa neden olan mikroorganizmanın antijenik özelliğini üretecek olan Messenger RNA'lar lipit nanopartikül yapılar ile kaplandıktan sonra enjeksiyonluk preparatlar haline getirilir. Düşünüldüğü gibi mRNA'lar hücre çekirdeğine ulaşmazlar. Yine hücre kültüründe çoğaltmaya ihtiyaç duyulmadan sentetik biyolojik metotlarla çok hızlı ve çok yüksek adetlerde aşı hazırlanabilir. Alman (BioNTech-Pfizer) ve Amerikan (Moderna) üretimi COVID-19 aşıları bu tip aşılar için iyi birer örnektir. Selçuk Üniversitesi 'inde de bu modelleme üzerinde aşı çalışmaları yapılmaktadır (59).

Pfizer-BioNTech tarafından hazırlanarak piyasaya sürülen COVID-19 aşısı, 16 yaşından büyük kişilere uygulanmak üzere, 11 Aralık 2020'de acil kullanım onayı verilmiş bir aşıdır. Kritik bir viral proteinle ilişkili mRNA, bir insana değişik metotlarla transfer edilerek bu insanda, söz konusu viral ajana ait bağışıklık cevabı geliştirilmesinin hedeflendiği BioNTech/Pfizer aşıları için yapılan araştırmalarda iki doz uygulanma gerekliliği ve ideal etkinin sağlanabilmesi için 6-8 hafta arasında iki kez uygulanması gerektiği açıklanmıştır. Lancet'te 2021 yılında yayımlanan bir çalışmada, aşının sadece bir doz uygulanması sonrası %85'e kadar yüksek bir bağışıklık gösterdiği bildirilmiştir (60). İkinci dozun uygulanmasından 15 gün sonra ise BioNTech aşısı koruyuculuğunun yüzde 95,3 olduğu açıklanmıştır (61).

Basitçe açıklamak gerekirse mRNA tabanlı bir aşı olan BioNTech/Pfizer'in içeriğinde, COVID-19'a sebep olan yaşayan bir virüs bulunmaz ve mRNA, DNA'nızı içeren hücrenin çekirdeğinden içeri giremez. Bu aşı sadece, hücrelerinize 'Spike protein' denilen proteinin, tehlikesiz bir parçasını üretme bilgisi taşımakla görevlidir. Bu aşı vasıtasıyla mRNA insan vücuduna uygulandığında, hücrelerimiz ondan, bu sivri uçlu Spike proteinini üretmek için faydalanır. Daha sonra bu gelen mesajlar bozularak kaybolur. Mesajlar sonucunda üretilen protein parçası insan hücresi yüzeyinde görüntülenir ve gerçek koronavirüsle enfekte olunmuş gibi immün sisteminizi ona karşı antikor yapması için tetikler. Bunun sonucunda hücrelerimiz, gerçek virüs ile karşılaştığı zaman kendini hastalığa karşı nasıl koruyabileceği bilgisini taşır. Bu durumda rahatlıkla söyleyebiliriz ki mRNA, vücuda enjekte edildikten sonra, ortalama 72 saatlik bir süre içerisinde immün cevabı oluşturur ve ardından doğası gereği oldukça esnek bir molekül olan RNA, degrede olarak vücuttan atılır. Dolayısıyla, genom ile interfere olmaları riski yoktur. Bir virüs veya viral ajan yerine sadece S proteine ait mRNA barındırdıkları için vücuda enjekte edildiklerinde tekrar birleşerek viral partikül oluşturma ve patojeniteye neden olma riski taşımazlar. mRNA aşıları için en büyük problem konvansiyonel saklama koşullarıdır, uzun dönemde -70C, buzdolabında ise en fazla 5 gün şeklinde açıklanan saklama koşulları, 1 Temmuz 2021 tarihinde +8 derecede buzdolabı koşullarında 30 gün olarak düzeltilmiştir.

Pfizer-BioNTech aşıları yapılan çalışmalar esnasındaki gözlemlere dayanarak yan etkiler açısından son derece başarılı bulunmuştur. Faz 2 ve 3 çalışmalarında yapılan güvenlik araştırmalarında en sık bildirilen yan etki enjeksiyon bölgesinde ortaya çıkan çeşitli ölçülerde kızarıklık, sıcaklık hissi, basit derecede şişlik veya sertlik gibi durumlardır. Bu tüm aşılarda olduğu gibi karşılaşılan kabul edilebilir olağan semptomlardır.

Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısının daha fazla görülen advers etkilerini incelediğimizde; yorgunluk, baş ağrısı ve kas ağrısı öncelikli sıradadır. Yorgunluk, aşı uygulanan araştırmaya katılan bireylerin %63'ü oranında

bildirilmiştir. Baş ağrısı ve kas ağrısı ise araştırmaya katılanların sıra ile %55 ve 38'inde gözlemlenmiştir. Çoğunlukla bu belirtiler hafif olarak gözlemlenmiş ve bir gün içinde geçmiştir. Daha az sayıdaki denek üzerinde ise, aşı sonrası titreme, eklem ağrısı veya ateş gibi semptomlar gözlemlenmiştir. Çalışmaya katılanlara aşının ikinci dozunun uygulanmasından sonra, bu tür belirtilerin gözlemlenme ihtimalleri daha yüksek bulunmuştur. Önemli belirtilerin ortaya çıkması oldukça azdır. Aşıyı ve plaseboyu aynı yolla ve anda alan bireyler arasında açıklanan önemli advers etki miktarı %0,5'ten az bulunmuştur ve iki grup arasında önemli bir fark gözlemlenmemiştir. Aşıyı kullanan bireylerde dört fasiyal paralizi olayı bildirilmişken, plasebo alanlarda hiçbir vaka bildirilmemiştir. Ancak bu dört vaka, genel nüfus dağılımındaki fasiyal paralizi oranı ile uyumluluk göstermektedir. Ayrıntılı olarak açıklamak gerekirse, fasiyal paraliziye BioNTech aşısının neden olduğuna dair kesin bir delil bulunamamıştır. Son günlerde Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), son verilere göre Pfizer/BioNTech ve Moderna tarafından geliştirilen ve mRNA teknolojisi kullanılarak üretilen COVİD-19 aşılarının ikinci dozundan sonra tahmin edilenden daha fazla sayıda genç erkekte kalp kası iltihabının (miyokardit) görüldüğünü açıkladı (62). Bu vakaların yarısından fazlasının 12-24 yaş aralığında olduğu ve 2. doz aşının uygulanmasından 7-14 gün sonra ortaya çıktığı belirtildi (63). CDC'nin konu hakkındaki istatistiksel açıklaması aşağıda tablo 1 de görülmektedir.

Preliminary myocarditis/pericarditis reports to VAERS following dose 2 mRNA vaccination, Exp. vs. Obs. using 7-day risk window (data thru Jun 11, 2021)

Age groups	Females			Males		
	Doses admin	Expected*,†	Observed*	Doses admin	Expected*,†	Observed*
12–17 yrs	2,189,726	0–2	19	2,039,871	0–4	128
18–24 yrs	5,237,262	1–6	23	4,337,287	1–8	219
25–29 yrs	4,151,975	0–5	7	3,625,574	1–7	59
30–39 yrs	9,356,296	2–18	11	8,311,301	2–16	61
40–49 yrs	9,927,773	2–19	18	8,577,766	2–16	34
50–64 yrs	18,696,450	4–36	18	16,255,927	3–31	18
65+ yrs	21,708,975	4–42	10	18,041,547	3–35	11
Not reported	—	—	1	—	—	8

* Assumes a 7-day post-vaccination observation window (i.e., symptom onset from day of vaccination through Day 6 after vaccination)
† Based on Gubernot et al. U.S. Population-Based background incidence rates of medical conditions for use in safety assessment of COVID-19 vaccines. Vaccine. 2021 May 14:S0264-410X(21)00578-8. Expected counts among females 12–29 years adjusted for lower prevalence relative to males by factor of 1.7 (Fairweather, D. et al, *Curr Probl Cardiol*. 2013;38(1):7-46).

28

Tablo 1. *BioNTech ikinci doz sonrası miyokardit (kalp kası iltihabı) riskleri (63).*

Özetle bu aşı hakkında söyleyebileceğimiz en önemli şey, aşının dünya üzerinde 177 milyondan fazla insana uygulandığı, görülen miyokardit vakalarının nadir görüldüğü, aşının güvenilirliği üzerine bir etkisinin olmadığı, fayda-risk değerlendirilmesi yapıldığında olumlu bir dengenin or-

taya çıktığı belirtilmektedir (62). Oranların çok düşük olması COVID-19 hastalığının sonuçlarının daha ağır olabileceği sonucu ülkemizde de kullanılan bu aşının güvenle kullanılabileceği gerçeğini açıkça göstermektedir.

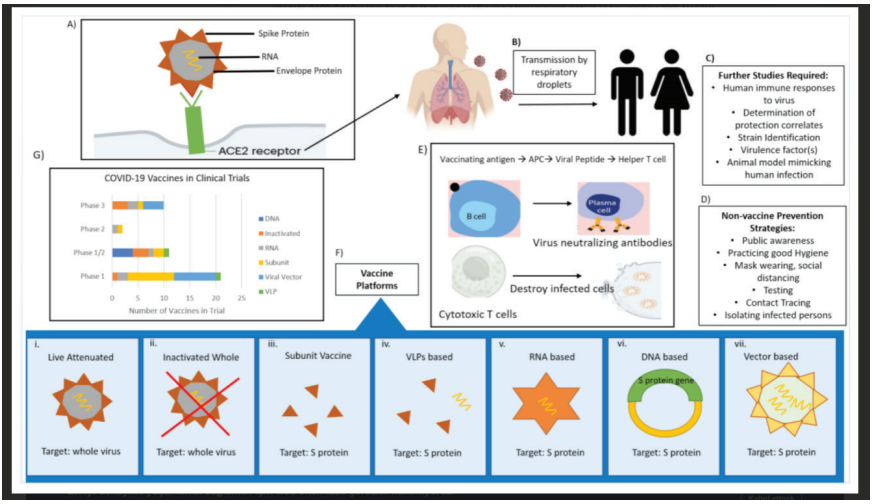
VLP Aşılar

Virüs benzeri partiküller (VLP'ler), dengeli bir uzaysal konformasyonda kendiliğinden bir araya gelerek yapısal protein/ kapsid proteinlerinden meydana gelmektedir. VLP'ler genetik bileşenleri bulunmayan canlı bir virüse benzetilebilir (64). Epitopların yüzeyindeki yüksek oranda varlığı, antijen oluşturan hücreler tarafından tanınarak bağışıklık sistemi ile uyarlanabilir, böylelikle patojenlerin meydana getirdiği gibi aynı yolları kullanarak hümoral ve hücresel immüniteyi etkin bir şekilde uyarabilirler (65). Ayrıca, viral genetik materyallerin hiçbiri VLP'lerin gelişim süreci içerisinde bulunmazlar, bu da VLP aşıların viral kopyalama tehlikesi taşımadığını göstermektedir. Bu nedenle, VLP aşıları kullanım açısından en güvenli aday aşılardan biri olarak görülmektedir. Ulusal aşılar içerisinde bu kategori ile geliştirilme ve üretilme aşamasında olan COVID-19 aşıları bulunmaktadır.

Sonuç ve Düşünceler

Aşı geliştirilmesinde ve kullanılmasında ana amaç hatalığın şiddetini, virüsün kontaminasyonunu ve gelecekte oluşturabileceği enfeksiyonları önlemektir. Virüsün yüzeyinde barındırdığı glikoproteinler aşı geliştirme çalışmalarında ana hedeftir. Özellikle Coronavirüs enfeksiyonlarında Spike proteinine karşı oluşan antikorların etkilerinin başarısı birçok hayvan araştırmalarında gösterilmiştir (66). Bu durumda COVIS-19 aşı çalışmalarının ana amacı S proteinine etkili bir hümoral yanıt ortay çıkarmaktır. Yapılan çalışmalarda MERS-CoV aşı geliştirme araştırmalarında S proteinini en iyi füzyon öncesi antijenik şekilde oluşturabilmek için S proteinine 2 mutasyon yapılmış ve oluşan S-2P hem RBD hem de RBD-olmayan bağlanma antikorları meydana getirilebilmiştir (67). Benzer düşüncenin SARS-CoV-2 S proteini üzerinde de aynı etkiyi yaptığı yine bu çalışmalarda ortaya konulmuştur (68).

Bu gelişmeler Tablo 2 de Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) biyolojisini, virüs bulaşma şeklini, aşı dışı önleme stratejilerini ve klinik deneylere geçmiş potansiyel aşı adaylarını göstermektedir. Ayrıca S proteininin konak reseptörü ACE2'ye bağlanmasıyla viral yapı ve enfeksiyon, bulaşma yolları, aşı geliştirmeyi kolaylaştıran ileri çalışmalar için alanların belirlenmesi, enfeksiyonun yayılmasını kontrol altına almak için aşı dışı stratejiler, potansiyel aşı, enfekte olmuş hücreleri yok eden nötralize edici antikorların ve/veya sitotoksik CD8+ T hücrelerinin üretilmesi yoluyla etki edebilirliği, anti-SARS-CoV-2 aşıları oluşturmak için aşı platformları ve klinik deneylere giren potansiyel aşıların sayısı da gösterilmektedir (33).



Tablo 2. *Şiddetli akut solunum sendromu coronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) biyolojisini, virüs bulaşma şeklini, aşı dışı önleme stratejilerini ve klinik deneyleri tamamlanmış veya tamamlanmakta olan aşılar gösterilmektedir. (A) S proteininin konak reseptörü ACE2'ye bağlanmasıyla ortaya çıkan viral yapı ve enfeksiyon, (B) bulaşma şekilleri, (C) aşı geliştirmeyi kolaylaştıran ileri çalışmalar için alanların belirlenmesi, (D) enfeksiyonun yayılmasını kontrol altına almak için aşı dışı stratejiler , (E) potansiyel aşı, enfekte olmuş hücreleri yok eden nötralize edici antikorların ve/veya sitotoksik CD8+ T hücrelerinin üretilmesi yoluyla elde edilen etkiler (F) anti-SARS-CoV-2 aşıları oluşturmak için oluşturulan aşı platformları, (G) klinik deneyleri yapılan potansiyel aşıların sayısı (33).*

Genel olarak özetlersek günümüzde etkili koruyucu sonuçlar ortaya koyan aşılar tüm dünyada kullanılmaktadır. 01.08.2021 tarihi itibari ile dünyada 4,11 milyar doz aşı yapıldı. Bu durumda dünya nüfusunun %28,2 si en az bir doz aşı ile, %14,1 ise tam doz aşı ile aşılandı. Ülkemizde ise aynı tarihte 72,9 milyon doz aşı yapıldı. Tüm aşıları tamamlan kişi sayısı ise 27,1 milyon %33,1 oldu (69).

Özellikle BioNTech aşısı için geniş kapsamlı çalışmalarda 6 aylık takip çalışmalarının sonuçları açıklandı. Bu sonuçların açıklandığı ön baskıda Semptomatik enfeksiyondan koruyuculuk: 2 ay sonunda %96, 2-4 ay sonra %90, 4-6 ay sonra ise %83,7 bulundu. Bu çalışmada BioNTech aşısının 6 ay boyunca ağır hastalıktan koruması ise %97 olarak bulundu. Aynı zamanda bu çalışmaya sadece 18 yaş üzeri değil, 12-18 yaş grubu da dahil edildi (70).

Aşıların yüzyıllardır kitlesel ölümlere ve ciddi sonuçlar ortaya çıkartan hastalık ve salgınlara karşı koruyucu özelliği artık kanıtlanmıştır. Bu nedenle COVID-19 un neden olduğu pandemiden çıkışın tek çaresi olarak toplumsal aşılanma olarak kabul edilmelidir. Kısıtlamaların kalkması

ve insanların normal yaşamlarına dönebilmeleri için bu durum son derece önemlidir. Aşıların doğal olarak konakçısına karşı geliştirdiği varyasyonları ve aşıların bu varyasyonlar üzerine etkilerini başka bir kitap bölümünde değerlendireceğiz.

Kaynakça

1. WHO. Emergencies preparedness, response. Pneumonia of unknown origin – China. 5 January 2020. Disease outbreak news. 2020. https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/ (Erişim Tarihi: 21.07.2021)

2. Hui, D. S., Azhar, E. I., Madani, T. A., Ntoumi, F., Kock, R., Dar, O., ... & Petersen, E. (2020). The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. International journal of infectious diseases, 91, 264-266.

3. McIntosh K, Peiris J (2009) Coronaviruses. In: Richman D, Whitley R, Hayden F, editors. Clinical Virology, 3rd Edition. Washington DC: ASM Press. 1155-1171.

4. Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Coronaviruses, 1-23. DOİ: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1

5. Hasoksuz, M., Alekseev, K., Vlasova, A., Zhang, X., Spiro, D., Halpin, R., ... & Saif, L. J. (2007). Biologic, antigenic, and full-length genomic characterization of a bovine-like coronavirus isolated from a giraffe. Journal of virology, 81(10), 4981-4990. DOİ: 10.1128/JVI.02361-06

6. Chan, J. F. W., To, K. K. W., Tse, H., Jin, D. Y., & Yuen, K. Y. (2013). Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. Trends in microbiology, 21(10), 544-555. DOİ: 10.1016/j.tim.2013.05.005

7. Zhou, P., Fan, H., Lan, T., Yang, X. L., Shi, W. F., Zhang, W., ... & Ma, J. Y. (2018). Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. Nature, 556(7700), 255-258. DOİ: 10.1038/s41586-018-0010-9

8. Simas, P. V. M., de Souza Barnabé, A. C., Durães-Carvalho, R., de Lima Neto, D. F., Caserta, L. C., Artacho, L., ... & Arns, C. W. (2015). Bat coronavirus in Brazil related to appalachian ridge and porcine epidemic diarrhea viruses. Emerging infectious diseases, 21(4), 729. DOİ:10.3201/eid2104.141783

9. Sevim, M. E. Ş. E., & Ağaçfidan, A. (2020). Coronavirus: Genel Özellikler ve Güncel Yaklaşım. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi, 3(S1), 14-23.

10. Kahn, J. S., & McIntosh, K. (2005). History and recent advances in coronavirus discovery. The Pediatric infectious disease journal, 24(11), S223-S227. DOİ: 10.1097/01.inf.0000188166.17324.60

11. Christopher J. Burrell, Colin R. Howard and Frederick A. Murphy, editors. Fenner and White's Medical Virology. 5th Edition. Academic Press; 2017.

12. Stadler, K., Masignani, V., Eickmann, M., Becker, S., Abrignani, S., Klenk, H. D., & Rappuoli, R. (2003). SARS—beginning to understand a new virus. Nature Reviews Microbiology, 1(3), 209-218. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-375156-0.00031-X .

13. Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. Journal of medical virology, 92(4), 418-423. DOİ: https://doi.org/10.1002/jmv.25681

14. Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virology journal, 16(1), 1-22. DOİ:10.1186/s12985-019-1182-0

15. Vlasova AN, Zhang X, Hasoksuz M, Nagesha HS, Haynes LM et al. (2007). Two-way antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and group 1 animal CoVs is mediated through an antigenic site in the N-terminal region of the SARS-CoV nucleoprotein. Journal of Virology 81 (24), 13365-13377. DOİ: 10.1128/JVI.01169- 07

16. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomic Information. https://talk.ictvonline.org/ . Erişim Tarihi: 27.07.2021

17. WHO guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS). Updated recommendations October 2004 https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_1.pdf Erişim Tarihi: 27.07.2021

18. Berry, M., Gamieldien, J., & Fielding, B. C. (2015). Identification of new respiratory viruses in the new millennium. Viruses, 7(3), 996-1019. DOI:10.3390/v7030996

19. WHO, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/ Erişim Tarihi: 27.07.2021

20. Riou, J., & Althaus, C. L. (2020). Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. Eurosurveillance, 25(4), 2000058. DOİ: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058.

21. Kwok, K. O., Tang, A., Wei, V. W., Park, W. H., Yeoh, E. K., & Riley, S. (2019). Epidemic models of contact tracing: systematic review of transmission studies of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome. Computational and structural biotechnology journal, 17, 186-194.

22. WHO, Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 33. https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/situation-reports/ Erişim tarihi: 27.07.2021.

23. World Health Organization Best Practices for the Naming of New Human Infectious Diseases May 2015. https://apps.who.int/

iris/bitstream/handle/10665/163636/WHO_HSE_FOS_15.1_eng.https://doi.org/10.1515/cclm2020-0285 Erişim Tarihi: 27.07.2021.

24. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomic Information. https://talk.ictvonline.org/ . Erişim Tarihi: 27.07.2021

25. https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas1 Erişim Tarihi: 27.07.2021

26. Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J., & Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. International journal of antimicrobial agents, 55(3), 105924.

27. Park, S. E. (2020). Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clinical and experimental pediatrics, 63(4), 119. DOİ: 10.3345/ cep.2020.00493.

28. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019- nCoV in humans. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance Erişim Tarihi:27.07.2021

29. Theel, E. S., Slev, P., Wheeler, S., Couturier, M. R., Wong, S. J., & Kadkhoda, K. (2020). The role of antibody testing for SARS-CoV-2: is there one?. Journal of clinical microbiology, 58(8), e00797-20. DOİ:10.1128/JCM.00797-20.

30. Masihi, K. N. (2001). Fighting infection using immunomodulatory agents. Expert opinion on biological therapy, 1(4), 641-653.

31. Ou, X., Liu, Y., Lei, X., Li, P., Mi, D., Ren, L., ... & Qian, Z. (2020). Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nature communications, 11(1), 1-12.

32. How Vaccines Work, updated 15 August 2016, Vaccine Information You Need. http://www.vaccineinformation.org/how-vaccines-work Erişim Tarihi: 27.07.2021

33. Ho, R. J. (2013). Biotechnology and biopharmaceuticals: transforming proteins and genes into drugs. John Wiley & Sons

34. World Health Organization (WHO). “Module 6: Holding an immunization session” In: Immunization in Practice, Geneva: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/Part-6.pdf Erişim Tarihi: 27.07.2021

35. Anderson, R. M., Vegvari, C., Truscott, J., & Collyer, B. S. (2020). Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. The Lancet, 396(10263), 1614-1616. DOİ:10.1016/S0140-6736(20)32318-7

36. Kis, Z., Shattock, R., Shah, N., & Kontoravdi, C. (2019). Emerging technologies for low-cost, rapid vaccine manufacture. Biotechnology journal, 14(1), 1800376. DOİ:10.1002/biot.201970055

37. Moderna Announces First Participant Dosed in NIH-led Phase 1 Study of mRNA Vaccine (mRNA-1273) Against Novel Coronavirus https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1682852/000119312520074867/d884510dex992.htm Erişim tarihi: 27.07.2021.

38. Yavuz, E. (2020). COVID-19 vaccines. Turkish Journal of Family Practice, 24(4), 227-234.

39. Types of Vaccine. WHO. Module 1: Introduction to Vaccine Safety. https://vaccine-safety-training.org/history-of-vaccine-development.html Erişim tarihi: 27.07.2021

40. Cruse, J. M., & Lewis, R. E. (2009). Illustrated dictionary of immunology. CRC press. DOI: https://doi.org/10.1201/9780849379888

41. Almazán, F., DeDiego, M. L., Sola, I., Zuñiga, S., Nieto-Torres, J. L., Marquez-Jurado, S., ... & Enjuanes, L. (2013). Engineering a replication-competent, propagation-defective Middle East respiratory syndrome coronavirus as a vaccine candidate. MBio, 4(5), e00650-13. DOİ: 10.1128/mBio.00650-13.

42. Yalçın, B. N. B., & Şaşmaz, C. T. Sinovac-Coronavac Etkinlik ve Advers Etkiler. YENİ KORONAVİRÜS PANDEMİSİ SÜRECİNDE TÜRKİYE'DE COVID-19 AŞILAMASI VE BAĞIŞIKLAMA HİZMETLERİNİN DURUMU, 24 Mayıs 2021 67-71 https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/yeni_koronavirus_pandemisi_surecinde_turkiyede_covid19_asilamasi_ve_bagisiklama_hizmetlerinin_durumu.pdf Erişim Tarihi: 27.07.2021

43. Bueno, S. M., Abarca, K., González, P. A., Gálvez, N. M., Soto, J. A., Duarte, L. F., ... & Kalergis, A. M. (2021). Interim report: Safety and immunogenicity of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 in healthy chilean adults in a phase 3 clinical trial. medRxiv.

44. Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., ... & Bijker, E. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet, 397(10269), 99-111.

45. Tanriover, M. D., Doğanay, H. L., Akova, M., Güner, H. R., Azap, A., Akhan, S., ... & Aksu, K. (2021). Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. The Lancet.

46. WHO. Evidence Assessment: Sinovac/CoronaVac COVID-19 vaccine. https://cdn.who.int/media/docs/defaultsource/immunization/sage/2021/april/5_sage29apr2021_critical-evidence_sinovac.pdf. Erişim tarihi: 27.07.2021

47. Xia, S., Zhang, Y., Wang, Y., Wang, H., Yang, Y., Gao, G. F., ... & Yang, X. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. The Lancet Infectious Diseases, 21(1), 39-51.

48. Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H., Li, C., Hu, Y., Chu, K., ... & Zhu, F. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. The Lancet infectious diseases, 21(2), 181-192. DOİ:10.1016/S1473- 3099(20)30843-4

49. Kennedy, J. S., & Greenberg, R. N. (2009). IMVAMUNE®: modified vaccinia Ankara strain as an attenuated smallpox vaccine. Expert review of vaccines, 8(1), 13-24.

50. Haque, A., & Pant, A. B. (2020). Efforts at COVID-19 vaccine development: challenges and successes. Vaccines, 8(4), 739.

51. van Doremalen, N., Lambe, T., Spencer, A., Belij-Rammerstorfer, S., Purushotham, J. N., Port, J. R., ... & Munster, V. J. (2020). ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. Nature, 586(7830), 578-582. DOİ: https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195

52. Oxford University. 22 May 2020. Oxford COVID-19 vaccine to begin phase II/III human trials http://www.ox.ac.uk/news/2020-05-22-oxford-covid-19-vaccine-begin-phase-iiiii-human-trials Erişim tarihi:27.07.2021

53. van Doremalen, N., Lambe, T., Spencer, A., Belij-Rammerstorfer, S., Purushotham, J. N., Port, J. R., ... & Munster, V. J. (2020). ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. Nature, 586(7830), 578-582.

54. Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., ... & Hamlyn, J. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. The Lancet, 396(10249), 467-478.

55. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector based heterologous prime-boost Covid-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2studies from Russia. The Lancet 396:887-897.

56. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov D, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS et al. (2021). Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector based heterologous prime-boost Covid-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. The Lancet 397:671-81.

57. Zhu F, Li Y, Guan X, Hou L, Wang W, Li J et al. (2020). Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-scalationopen-label, non-randomised, first-in-human trial. The Lanset. S0140-6736(20)31208-3. DOİ: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3.

58. Lee, N., & McGeer, A. (2020). The starting line for COVID-19 vaccine development. The Lancet, 395(10240), 1815-1816. DOİ: 10.1016/ S0140-6736(20)31239-3).

59. Selçuk Üniversitesi. Kurumsal Iletisim Koordinatörlügü. Selçuk Üniversitesi aşı çalışmaları Dünya Sağlık Örgütü listesinde. https://selcuk.edu.tr/HaberKulturSporDetay/2020-selcuk-universitesi-asi-calismalari-dunya-saglik-orgutu-listesinde--4504 Erişim tarihi: 27.07.2021

60. Hall, V. J., Foulkes, S., Saei, A., Andrews, N., Oguti, B., Charlett, A., ... & Cowley, A. (2021). COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. The Lancet, 397(10286), 1725-1735.

61. Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ... & Gruber, W. C. (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. New England Journal of Medicine.

62. Bozkurt, B., Kamat, I., & Hotez, P. J. (2021). Myocarditis with COVID-19 mRNA Vaccines. Circulation, 144(6), 471-484.

63. CDC. Selected Adverse Events Reported After Covid-19 Vaccination. (30 Haziran 2021). https://web.archive.org/web/*/https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html Erişim tarihi: 27.07.2021

64. Chroboczek, J., Szurgot, I., & Szolajska, E. (2014). Virus-like particles as vaccine. Acta Biochimica Polonica, 61(3).

65. Keller, S. A., Bauer, M., Manolova, V., Muntwiler, S., Saudan, P., & Bachmann, M. F. (2010). Cutting edge: limited specialization of dendritic cell subsets for MHC class II-associated presentation of viral particles. The journal of immunology, 184(1), 26-29.

66. Zhao, J., Perera, R. A., Kayali, G., Meyerholz, D., Perlman, S., & Peiris, M. (2015). Passive immunotherapy with dromedary immune serum in an experimental animal model for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. Journal of virology, 89(11), 6117-6120. DOİ:10.1128/JVI.00446-415.

67. Pallesen, J., Wang, N., Corbett, K. S., Wrapp, D., Kirchdoerfer, R. N., Turner, H. L., ... & McLellan, J. S. (2017). Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. Proceedings of the National Academy of Sciences, 114(35), E7348-E7357. DOİ: 10.1073/pnas.1707304114.

68. Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., ... & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science, 367(6483), 1260-1263. DOİ: 10.1126/science.abb2507.

69.Coronavirus (COVID-19) Vaccinations, https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL Erişim tarihi: 27.07.2021

70. Thomas, S. J., Moreira, E. D., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ... & C4591001 Clinical Trial Group. (2021). Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. medRxiv. DOİ: https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261159

Bölüm 7

COVID-19 VE PERİODONTAL HASTALIK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Ezgi GÜRBÜZ[1]

1 Doktor Öğretim Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 0000-0001-8774-8537

Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); 31 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrindeki hayvan pazarıyla ilişkili, nedeni bilinmeyen 27 pnömoni vakasından oluşan bir durum hakkında bilgilendirilmiş ve ardından 7 Ocak 2020'de bu duruma neden olan virüs tespit edilmiştir (World Health, 2020). Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonundan kaynaklanan COVID-19, 30 Ocak 2020'de DSÖ tarafından küresel acil durum olarak ilan edilmiştir. Bu hastalık, 2019 yılının son zamanlarından bu yana acil bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir ve günümüzde de bu hastalığın yarattığı, 11 Mart 2020'de ilan edilen küresel salgın henüz kontrol altına alınamamıştır.

Koronavirüsler; genom olarak tek zincirli pozitif RNA içeren geniş Coronaviridae ailesine mensuptur ve dört alt gruba ayrılırlar: alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus ve deltacoronavirus (Chen, Liu, & Guo, 2020). Alfacoronavirus ve betacoronavirus öncelikle insanların ve memelilerin solunum, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemini enfekte ederken; gammacoronavirus ve deltacoronavirus çoğunlukla kuşları hedef alır. SARS-CoV-2; Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) gibi betacoronavirus alt grubunda yer almaktadır.

Bazı bireyler SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucunda semptom göstermezken, COVID-19 gelişenlerde öksürük, boğaz ağrısı, yüksek ateş, ishal, baş ağrısı, kas veya eklem ağrısı, yorgunluk, koku ve tat duyusu kaybı gibi semptomlar görülebilir (Struyf et al., 2021). COVID-19 klinik olarak hafiften şiddetliye heterojen bir tablo sergiler ve şiddetli seyreden olgularda pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği gibi rahatsızlıklar görülebilir.

COVID-19, viral replikasyon ile karakterize başlangıç fazı ile başlayıp bu fazı konak inflamatuar yanıtı tarafından oluşturulan ikinci bir faz izler (Siddiqi & Mehra, 2020). Siddiqi ve Mehra, klinik bulguları ve tedaviye yanıtı göz önünde bulundurarak COVID-19'u şiddetine göre üç aşamada sınıflandırmışlardır.

İlk aşama, erken enfeksiyon aşaması olup hafif seyirli COVID-19'u temsil eder. Çoğunlukla bu aşama; halsizlik, ateş ve kuru öksürük gibi hafif ve genellikle spesifik olmayan semptomlarla ilişkili bir kuluçka dönemini içerir. Bu süre zarfında SARS-CoV-2, öncelikle solunum sistemini istila ederek çoğalır.

İkinci aşamada akciğerde viral multiplikasyon ve lokalize inflamasyon görülür. Bu aşamada hastalarda öksürük, ateş ve muhtemelen hipoksi ile birlikte viral pnömoni gelişir. Göğüs röntgeni veya bilgisayarlı tomog-

rafi sonucunda bilateral tutulum veya buzlu cam opasiteleri izlenir. Lenfopeni ve az düzeyde sistemik inflamatuar marker artışı görülebilir. Bu aşamadaki COVID-19'lu hastaların çoğunun yakın gözlem ve takip için hastaneye yatırılması gerekmektedir.

Şiddetli COVID-19 aşaması olan üçüncü aşamada ise sistemik hiperinflamasyon görülür. COVID-19 hastalarının az bir kısmı; ekstrapulmoner sistemik hiperinflamasyon sendromu olarak kendini gösteren, hastalığın bu üçüncü ve en şiddetli aşamasına geçmektedir. Bu aşamada sistemik inflamatuar markerlar yükselir ve yardımcı, baskılayıcı, düzenleyici T hücre sayılarında azalma görülür (Qin et al., 2020). İnterlökin-2 (IL-2), IL-6, IL-7, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), makrofaj inflamatuar protein 1-α (MIP 1-α), tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), C-reaktif protein (CRP), ferritin ve D-dimer gibi inflamatuar sitokinlerin ve biyomarkerların şiddetli hastalıkta önemli ölçüde yükseldiği ortaya konulmuştur (C. Wu et al., 2020). Bu aşamada solunum yetmezliği, kardiyopulmoner kollaps, sistemik organ tutulumu ve hatta miyokardit görülebilir. Chen ve ark. (N. Chen et al., 2020), COVID-19'un bu ciddi komplikasyonlarının çoğunlukla ileri yaştaki hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi hastalıkları olan erkek hastalarda görülebileceğini belirtmişlerdir. İleri yaş, diyabet, hipertansiyon ve obezite gibi genel sağlığı ilgilendiren koşullar ve komorbiditeler ağır seyreden COVID-19 açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedirler (Wolff, Nee, Hickey, & Marschollek, 2021).

Periodontal Hastalık

Periodontal hastalık, dişleri destekleyen sert ve yumuşak dokulardaki yıkıcı inflamatuar bozukluklarla ilgili bir terimdir (Page, Offenbacher, Schroeder, Seymour, & Kornman, 1997). Bu inflamatuar hastalık; diş yüzeylerindeki biyofilmde bulunan, çoğunlukla Gram-negatif anaerob veya fakültatif bakterilerle başlatılır. Bu mikroorganizmaları barındıran plağın uzun süreli birikimi, periodontal dokularda kronik inflamasyonu indükler ve bu durum periodontal ligament ile alveoler kemik desteğinin yıkılması ile sonuçlanabilir. Yıkım süreci, büyük oranda konağın mikroorganizmalara karşı oluşturduğu immün-inflamatuar yanıt ile ilişkilidir. Bu disbiyotik ortama karşı koruyucu olan konak yanıtı, periodontal hastalığa yatkınlığı olan bireylerde etkisiz kalıp yıkıma sebep olabilir (Hajishengallis, 2015). Hastalığa yatkınlıkta sigara, stress, diyet gibi çevresel faktörlerin, diyabetin ve genetik faktörlerin etkisinden bahsedilmektedir.

Periodontal hastalığın histopatolojisinde hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığın unsurları yer alır. Nötrofiller, antijen sunan hücreler, T ve B lenfositleri periodonsiyumda immün-inflamatuar yanıtları oluşturmak için kendi aralarında ve kompleman sistemiyle karmaşık bir etkileşim ağı sergilerler (Hajishengallis, Chavakis, & Lambris, 2020). Konak hüc-

relerinin periodontal patojenlerden kaynaklanan karmaşık ilişkiler ağı, sitokin denilen mediatörler aracılığıyla gerçekleşir (Pan, Wang, & Chen, 2019). Periodontal hastalıkta rol oynayan sitokinlerin başında IL-1, IL-6 ve TNF-α gelmektedir. Bu sitokinlerin doku yıkımı üzerinde pleiotropik etkileri vardır ve proinflamatuar sitokinler olarak kabul edilirler. Ayrıca, belirli bir lenfosit alt kümesinin farklılaşmasıyla yakından ilişkili olan bir grup sitokin, mikroorganizmalar tarafından uyarılan antijen sunan hücreler ve lokal lenfositler tarafından salgılanır. Bu sitokinlerin içinde periodontal dokulara spesifik bağışıklık oluşturulmasında rol oynayan tip 17 yardımcı T hücreleri (Th17) tarafından salgılanan IL-17 yer alır. Periodontal hastalık şiddetiyle ilişkilendirilen bu sitokinin hastalıklı dokularda konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (Moutsopoulos et al., 2012).

Sitokinler, patojenlere ve uyaranlara karşı ilk yanıtın verilmesinde rol oynayan hem homeostazın hem de inflamatuar süreçlerin anahtar modülatörleridir. Periodontal dokularda lokal olarak üretilen sitokinler sonrasında kan dolaşımına geçip karaciğerde akut faz cevabı (artmış düzeyde CRP, fibrinojen, serum amiloid A) oluşturabilirler (Genco & Van Dyke, 2010). Sitokinler tarafından tetiklenen sistemik inflamasyon süreci; periodontal hastalık ve diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıklar arasındaki ilişkide sorumlu tutulan mekanizmadır (Genco & Sanz, 2020).

COVID-19 ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişkiyi Etkileyen Faktörler

COVID-19 ile periodontal hastalığın olası ilişkisinde rol oynayabilecek faktörler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

1.Ortak risk faktörleri

2.İnflamatuar faktörler

3.Mikrobiyal faktörler

1.Ortak risk faktörleri

Periodontal hastalık ile ağır seyreden COVID-19 olguları arasında ilişki olabileceği öngörülmektedir (Pitones-Rubio, Chávez-Cortez, Hurtado-Camarena, González-Rascón, & Serafín-Higuera, 2020). Bu iki hastalığın sahip olduğu yaş, cinsiyet, sigara, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve obezite gibi ortak risk faktörleri olası ilişkiden sorumlu tutulan etmenlerdendir.

1.1.Yaş

Bilindiği üzere şiddetli COVID-19 olguları özellikle çok sayıda hastalığı olan yaşlı bireylerde görülmektedir (Applegate & Ouslander, 2020).

Ayrıca yaşlanmayla birlikte görülen dejeneratif değişiklikler, bireylerin bağışıklık cevabının yetersiz olmasına ve enfeksiyonlara karşı yatkınlığa sebep olur.

Periodontal açıdan bakıldığında yaşlı bireylerde; zayıf ağız hijyeni alışkanlığı, kronik hastalık, ilaç kullanımı gibi mevcut faktörlerden dolayı periodontal hastalık görülme oranı yüksektir (Ebersole et al., 2016). Yaşlanmanın beraberinde getirdiği bağışıklık sistemindeki değişikliklerin de periodontal hastalığa yatkınlığı artırabileceği düşünülmektedir.

1.2.Cinsiyet

Sebebi tam olarak bilinmese de periodontitisin erkeklerde kadınlara göre daha fazla sıklıkta görüldüğü belirtilmektedir ve sosyoekonomik, davranışsal faktörlerin bu durumda rol oynadığı savunulmaktadır (Ioannidou, 2017).

Yapılan çalışmalar erkeklerin COVID-19 enfeksiyonuna verdikleri bağışıklık cevabının kadınlarınkinden farklı olduğunu ve kadınların enfeksiyona daha iyi cevap verdiğini göstermiştir (Conti & Younes, 2020).

1.3.Sigara

Sigaranın periodontal hastalık için çeşitli mekanizmalar aracılığıyla önemli bir risk faktörü teşkil ettiği bilinse de (Jiang, Zhou, Cheng, & Li, 2020) COVID-19 açısından etkisi literatürde belirsizliğini korumaktadır. Hastalığın ilerlemesinde rolü olduğunu savunan çalışmalar olduğu gibi etkisi olmadığını belirten çalışmalar da vardır (Lippi & Henry, 2020; Vardavas & Nikitara, 2020). Ancak sigara içen bireylerin solunum yollarında SARS-CoV-2'nin giriş reseptörü olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'nin (ACE-2) ekspresyonunun arttığının görülmesi bu ilişkiyi desteklemektedir (Leung et al., 2020).

1.4.Diyabet

Periodontitis ile diyabetin birbirini karşılıklı olarak etkilediği literatürde kabul gören bir gerçektir (Preshaw et al., 2012). Diyabet ile ağır seyreden COVID-19 vakaları arasında da ilişki olabileceği savunulmaktadır (Guo et al., 2020). Diyabetli hastalardaki artmış IL-6, ferritin, CRP seviyeleri diyabetin inflamatuar fırtınaya ve sonrasında COVID-19 semptomlarının ağırlaşmasına sebep olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca artmış D-dimer ve fibrinojen düzeyleri, diyabetin COVID-19 hastalarını pıhtılaşmaya yatkın duruma getirdiğini göstermiştir.

1.5.Hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık

Epidemiyolojik çalışmalar periodontal hastalık ile hipertansiyon ve

kardiyovasküler hastalık arasında ilişki olabileceğini göstermiştir (Lockhart et al., 2012). Bu ilişkinin altında yatan mekanizmanın sitokinlerin aracılık ettiği kronik inflamatuar durumdan kaynaklandığı savunulmaktadır.

Hipertansiyon şiddetli COVID-19 vakalarında sıklıkla izlenen bir rahatsızlıktır (Zhang et al., 2020). Ayrıca hipertansiyon tedavisinde kullanılan anjiyotensin reseptör blokörlerinin hipertansiyon hastalarında ACE-2 ekspresyonunu artırdığı bilinmektedir (Li, Zhang, & Zhuo, 2017).

1.6.Obezite

Obezitenin neden olduğu sitokinle ilişkili sistemik inflamasyon durumu ve aynı zamanda oksidatif stres periodontal hastalık gelişimi açısından risk teşkil eder (Suvan, Finer, & D'Aiuto, 2018). Aynı şekilde obezite kaynaklı bu patolojik süreçler COVID-19 vakalarının şiddetlenmesine de sebep olabilir (Ryan & Caplice, 2020).

2.İnflamatuar faktörler

COVID-19 ve periodontal hastalığın ortak risk faktörlerine bakıldığında genellikle altta yatan mekanizmanın sistemik inflamasyondan kaynaklanabileceği vurgulanmıştır. Dolayısıyla periodontal hastalık ve ilişkili olduğu sistemik hastalıkların yarattığı inflamatuar durum COVID-19 vakalarını şiddetlendirebilir.

2.1.Sitokin fırtınası

COVID-19'un ileri aşamalarında görülen ARDS, çoklu organ hasarı gibi komplikasyonların sitokin fırtınası sonucunda geliştiği düşünülmektedir (F. Jiang et al., 2020). ARDS'nin başlıca sebebi olarak akciğerin SARS-CoV-2 tarafından direkt zarar görmesinden ziyade sitokin fırtınası gösterilmektedir (Mehta et al., 2020). Sitokin fırtınası, virüsün immün sistem hücrelerini aktive edip sonrasında pulmoner endotelyal hücrelerin sitokin salınımını uyarması sonucunda gelişir. COVID-19 hastalarında artmış IL-6 seviyeleri, mortalite ile ilişkili bulunmuş ve buna yönelik terapötik arayışlar içine girilmiştir (Guaraldi et al., 2020).

Sitokin fırtınası olduğu iddia edilen hastaların serumlarında artmış düzeyde IL-1β, IL-7, IL-10, IL-17, IL-2, IL-8, IL-9, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), G-CSF, interferon-gamma (IFN-gamma), TNF-α, MIP 1-α, MIP 1-β, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP1) and IFN-gamma ile indüklenen molekül 10 (IP10) tespit edilmiştir (D. Wu & Yang, 2020). Bu sonuçlara dayanarak sitokin fırtınası ve dolayısıyla COVID-19'un olumsuz sonuçları Th17 yolağının etkili olduğu inflamatuar cevapla ilişkilendirilmiştir.

Periodontal hastalık esnasında üretilen sitokinlerin sekresyonlarla aspirasyon halinde veya kan dolaşımı yoluyla akciğerlere ulaşması özellikle pnömoni gelişimi açısından yüksek riskli bireylerin alt solunum yollarında respiratuar patojenlerin epitele adezyonunu ve kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır (Gomes-Filho, Passos, & Seixas da Cruz, 2010).

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kronik periodontitis arasında ilişki olduğunu savunan bir çalışma periodontal bakterilerin solunum yolu epitel hücrelerinin sitokin üretimini indükleyerek KOAH semptomlarının şiddetlenmesine yol açabileceğini ileri sürmüştür (Hayata et al., 2019). Bu hayvan çalışmasında artan düzeyde Fusobacterium nucleatum adlı periodontal patojene maruz kalmanın insan bronşiyal ve faringeal epitel hücreleri tarafından proinflamatuar sitokin (IL-6, IL-8) üretimini artırdığı ve bu durumun da KOAH'ı şiddetlendirebileceği sonucuna varılmıştır.

2.2.Galektin-3

Periodontal hastalık ile COVID-19'u ilişkilendiren bir diğer hipotezde, T hücre aracılı inflamasyonda rol oynayan proinflamatuar bir protein olan Galektin-3'ün etkisinden bahsedilmektedir (Kara, Çelen, Dede, Gökmenoğlu, & Kara, 2020). Bu hipotezin öne sürülmesinde SARS-CoV-2'nin vücut hücrelerini enfekte etmesinde önemli rol oynayan başak proteininin (spike protein) yapısında bulunan önemli bir alanın, şiddetli periodontal hastalık durumunda seviyesinin arttığı gösterilen Galektin-3 ile aynı morfolojide olması etken olmuştur (Caniglia, Guda, Asuthkar, Tsung, & Velpula, 2020).

3.Mikrobiyal faktörler

Aspirasyon pnömonisinde görüldüğü üzere respiratuar enfeksiyonlar ile oral mikroorganizmalar arasındaki ilişkinin en olası mekanizması, dişeti oluğunda yer alan anaerobik bakterileri de içeren tükürük sekresyonlarının alt solunum yoluna aspire edilmesidir (Scannapieco, 1999). İnme, nöbet, demans, aşırı alkol tüketimi nedeniyle bilinç değişiklikliği görülen veya yutma güçlüğü olan bireylerde aspire edilen periodontal patojenlerin aşağıdaki mekanizmalarla alt solunum yolu enfeksiyonunu etkilediği belirtilmektedir:

a. Alt solunum yolunda enfeksiyona yol açacak periodontal patojenlerin (örneğin Porphyromonas gingivalis [P. gingivalis], Aggregatibacter actinomycetemcomitans) aspirasyonu

b. Alt solunum yoluna tükürük sekresyonları ile aspire edilen periodontal hastalıkla ilişkili enzimlerin respiratuar mukozayı patojen kolonizasyonunu kolaylaştıracak şekilde modifiye etmesi ve aynı zamanda en-

zimlerin patojenlerin ortamdan uzaklaştırılmasında rol oynayan tükürük peliküllerini yok etmesi

c. Periodontal hastalık kaynaklı sitokinlerin respiratuar enfeksiyonu kolaylaştıracak şekilde respiratuar epiteli modifiye etmesi

Yapılan bir hayvan çalışmasında periodontal hastalıkta rol oynayan Prevotella intermedia'nın (P. intermedia), pnömoni etkeni olan Streptococcus pneumoniae ve Pseudomonas aeruginosa gibi bakterilerin reseptörü olan trombosit aktive edici faktör reseptörünün ekspresyonununu artırabileceği gösterilmiş ve ağız boşluğunda veya alt solunum yollarında P. intermedia varlığının şiddetli pnömokok pnömonisi için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (Nagaoka et al., 2014).

Okuda ve ark. (Okuda, Kimizuka, Abe, Kato, & Ishihara, 2005) ise oral bakteri tarafından üretilen proteaz ve nöraminidaz gibi enzimlerin solunum mukozasının yüzeyini bozarak influenza virüsünün reseptör ekspresyonunu ve dolayısıyla enfeksiyon oranını artırdığını savunmuştur.

Periodontal patojenlerin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna etkisine bakıldığında yukarıdaki mekanizmalar üzerinde durulmaktadır.

SARS-CoV-2'nin vücuda giriş reseptörü olan ACE-2; aynı zamanda oral kavitede, özellikle dilde ve dişetinde, yüksek oranda eksprese edilmektedir; dolayısıyla oral kavite SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından risk teşkil etmektedir (Xu et al., 2020). Periodontal patojen varlığında ise ACE-2 ekspresyonunun arttığı ve oral kavitenin COVID-19 için rezervuar görevi gördüğü iddia edilmektedir (Takahashi et al., 2020). Takahashi ve ark. aspire edilen periodontal mikroorganizmaların respiratuar mukozada ACE-2 ekspresyonunu artırdığını ve aynı zamanda periodontal bakteriye ait proteazların koronavirüsün başak proteinini yıkıma uğratarak enfeksiyonu kolaylaştırdığını ileri sürmüştür.

3.1.Bakteriyel süperenfeksiyon

İnfluenzada, Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu'nda (MERS) görüldüğü gibi COVID-19 semptomlarının şiddetlenmesinde de viral ve bakteriyel enfeksiyonların kombinasyonu yani sekonder bakteriyel enfeksiyonlar etkili olabilir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporlarına göre risk faktörü olmayan, 60 yaş altındaki kişilerden %10-15'inin COVID-19'a orta veya şiddetli reaksiyon verdiği ve COVID-19 kaynaklı ölümlerin yaklaşık %52'sinin bilinen risk faktörleriyle açıklanamadığı belirtilmiştir (World Health, 2020). Bu bağlamda pnömoni, ARDS ve sepsis gibi ciddi komplikasyonların bakteriyel süperenfeksiyonlardan kaynaklanabileceği ve ağızdaki bakteri yükünün de bu durumdan sorumlu tutulabileceği düşünülmektedir (Samp-

son, Kamona, & Sampson, 2020).

Zheng ve ark. (Zheng et al., 2020) ağır seyirli COVID-19 hastalarında bakteriyel enfeksiyonu işaret edecek tarzda yüksek nötrofil ve düşük lenfosit değerleri tespit etmiştir. Başka bir çalışmada yüksek nötrofil/lenfosit oranının erken dönemde COVID-19 şiddetini tahmin etmede kullanılabileceği ve gerekirse terapötik uygulamaların antibiyotik kullanımı yönünde değişebileceği belirtilmiştir (Liu et al., 2020).

Özellikle yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon ile solunumu desteklenen COVID-19 hastalarında oral hijyeni sağlamanın yarattığı zorluk nedeniyle oral bakteri kaynaklı komplikasyonlar gelişmesi söz konusu olabilir (Silva et al., 2020).

SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların metagenomik analizleri, oral mikroorganizmalarla COVID-19 ilişkisini destekler nitelikte olup bu analizlerde yüksek oranda kariojenik ve periodontal mikroorganizma tespit edilmiştir (Patel & Sampson, 2020).

COVID-19 ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişkiyi İnceleyen Çalışmalar

Literatürde COVID-19 geçiren hastaların periodontal durumlarını inceleyen araştırmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmaların çoğunluğunda COVID-19'un ciddi komplikasyon görülme riskinin periodontal hastalık durumunda artabileceği rapor edilmektedir.

Marouf ve ark. (Marouf et al., 2021) Katar'ın ulusal sağlık kayıtlarından elde ettikleri verilerle bir vaka-kontrol çalışması gerçekleştirmişler ve sadece COVID-19 geçiren hastaların yer aldığı çalışmada COVID-19'u major komplikasyonsuz atlatanlar kontrol grubu olarak belirlenirken COVID-19'a bağlı yoğun bakım, mekanik ventilasyon hikayesi olan veya ölen hastalar vaka grubu olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında periodontal durum radyografik olarak değerlendirildiğinde vaka grubunda periodontitis görülme oranı daha yüksek bulunmuştur ve periodontitisin yoğun bakım, mekanik ventilasyon ve ölüm gibi COVID-19 komplikasyonlarının görülme riskini artırdığı sonucuna varılmıştır.

Birleşik Krallık'a ait ulusal longitudinal kohort çalışması veri setinin kullanıldığı bir çalışmada COVID-19 test sonucu pozitif veya negatif çıkan hastalar kendi beyanlarına dayanan periodontal hastalık hikayeleri açısından kıyaslanmışlardır ve çalışmanın sonuçlarına dayanarak periodontal hastalığın COVID-19 riskini artırdığına dair yeterli kanıt bulunamadığı belirtilmiştir (Larvin, Wilmott, Wu, & Kang, 2020). Bu ekip bir sonraki çalışmada obezitenin ve periodontal hastalığın COVID-19 üzerine olan etkisini incelemiştir (Larvin et al., 2021). Obezitenin periodontal hastalıktan daha belirgin bir şekilde SARS-CoV-2 enfeksiyonunu ve hasta-

neye yatış, mortalite gibi olumsuz sonuçları etkilediği, ancak obezitenin COVID-19 üzerine olan bu etkisini periodontal hastalığın şiddetlendirebileceği sonucuna varılmıştır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise COVID-19 ile dental durum arasındaki ilişki geliştirilen bir ölçek üzerinden (Dental Damage Stage) değerlendirilmiştir (Sirin & Ozcelik, 2021). Bu ölçekte radyografik olarak alveoler kemik kaybının yanı sıra apikal periodontitis ve çürük incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre yüksek ölçek değerlerinde daha yüksek oranlarda hastaneye yatış, COVID-19 semptomları ve mortalite görülmüştür.

Son zamanlarda yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında COVID-19 geçiren veya geçirmeyen bireylerin periodontal durumları klinik olarak indekslerle değerlendirilmiştir (Anand et al., 2021). Yapılan bu ilk klinik çalışmada periodontitis ve COVID-19 arasında ilişki olduğu, dişeti kanamasının ve plak birikiminin COVID-19'lu hastalarda daha yaygın olduğu ve periodontal sağlığın, iyi ağız hijyeninin idamesinin COVID-19'u önleme açısından gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuçlar

COVID-19 ve periodontal hastalık arasında varsayılan ilişkide etkili olabilecek faktörleri yukarıdaki gibi sınıflandırabiliriz; ancak bu faktörler birbirinden bağımsız faktörler olmayıp karmaşık patofizyolojik mekanizmalardan etkilenmektedirler. Önerilen mekanizmalar, respiratuar enfeksiyon ile oral mikroorganizmalar arasındaki ilişkiyi araştıran pandemi öncesindeki çalışmaların etkisi altındadırlar ve hipotez düzeyindedirler. Bu nedenle bu ilişkiyi destekleyecek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

Anand, P. S., Jadhav, P., Kamath, K. P., Kumar, S. R., Vijayalaxmi, S., & Anil, S. (2021). A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). *J Periodontol*. doi:10.1002/jper.21-0272

Applegate, W. B., & Ouslander, J. G. (2020). COVID-19 Presents High Risk to Older Persons. *J Am Geriatr Soc, 68*(4), 681. doi:10.1111/jgs.16426

Caniglia, J. L., Guda, M. R., Asuthkar, S., Tsung, A. J., & Velpula, K. K. (2020). A potential role for Galectin-3 inhibitors in the treatment of COVID-19. *PeerJ, 8*, e9392. doi:10.7717/peerj.9392

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., . . . Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet, 395*(10223), 507-513. doi:10.1016/s0140-6736(20)30211-7

Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol, 92*(4), 418-423. doi:10.1002/jmv.25681

Conti, P., & Younes, A. (2020). Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents, 34*(2), 339-343. doi:10.23812/Editorial-Conti-3

Ebersole, J. L., Graves, C. L., Gonzalez, O. A., Dawson, D., 3rd, Morford, L. A., Huja, P. E., . . . Wallet, S. M. (2016). Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontol 2000, 72*(1), 54-75. doi:10.1111/prd.12135

Genco, R. J., & Sanz, M. (2020). Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol 2000, 83*(1), 7-13. doi:10.1111/prd.12344

Genco, R. J., & Van Dyke, T. E. (2010). Prevention: Reducing the risk of CVD in patients with periodontitis. *Nat Rev Cardiol, 7*(9), 479-480. doi:10.1038/nrcardio.2010.120

Gomes-Filho, I. S., Passos, J. S., & Seixas da Cruz, S. (2010). Respiratory disease and the role of oral bacteria. *J Oral Microbiol, 2*. doi:10.3402/jom.v2i0.5811

Guaraldi, G., Meschiari, M., Cozzi-Lepri, A., Milic, J., Tonelli, R., Menozzi, M., . . . Mussini, C. (2020). Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol, 2*(8), e474-e484. doi:10.1016/s2665-9913(20)30173-9

Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., . . . Hu, D. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*, e3319. doi:10.1002/dmrr.3319

Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol, 15*(1), 30-44. doi:10.1038/nri3785

Hajishengallis, G., Chavakis, T., & Lambris, J. D. (2020). Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol 2000, 84*(1), 14-34. doi:10.1111/prd.12331

Hayata, M., Watanabe, N., Tamura, M., Kamio, N., Tanaka, H., Nodomi, K., . . . Imai, K. (2019). The Periodontopathic Bacterium Fusobacterium nucleatum Induced Proinflammatory Cytokine Production by Human Respiratory Epithelial Cell Lines and in the Lower Respiratory Organs in Mice. *Cell Physiol Biochem, 53*(1), 49-61. doi:10.33594/000000120

Ioannidou, E. (2017). The Sex and Gender Intersection in Chronic Periodontitis. *Front Public Health, 5*, 189. doi:10.3389/fpubh.2017.00189

Jiang, F., Deng, L., Zhang, L., Cai, Y., Cheung, C. W., & Xia, Z. (2020). Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med, 35*(5), 1545-1549. doi:10.1007/s11606-020-05762-w

Jiang, Y., Zhou, X., Cheng, L., & Li, M. (2020). The Impact of Smoking on Subgingival Microflora: From Periodontal Health to Disease. *Front Microbiol, 11*, 66. doi:10.3389/fmicb.2020.00066

Kara, C., Çelen, K., Dede, F., Gökmenoğlu, C., & Kara, N. B. (2020). Is periodontal disease a risk factor for developing severe Covid-19 infection? The potential role of Galectin-3. *Exp Biol Med (Maywood), 245*(16), 1425-1427. doi:10.1177/1535370220953771

Larvin, H., Wilmott, S., Kang, J., Aggarwal, V. R., Pavitt, S., & Wu, J. (2021). Additive Effect of Periodontal Disease and Obesity on COVID-19 Outcomes. *J Dent Res*, 220345211029638. doi:10.1177/00220345211029638

Larvin, H., Wilmott, S., Wu, J., & Kang, J. (2020). The Impact of Periodontal Disease on Hospital Admission and Mortality During COVID-19 Pandemic. *Front Med (Lausanne), 7*, 604980. doi:10.3389/fmed.2020.604980

Leung, J. M., Yang, C. X., Tam, A., Shaipanich, T., Hackett, T. L., Singhera, G. K., . . . Sin, D. D. (2020). ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J, 55*(5). doi:10.1183/13993003.00688-2020

Li, X. C., Zhang, J., & Zhuo, J. L. (2017). The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res, 125*(Pt A), 21-38. doi:10.1016/j.phrs.2017.06.005

Lippi, G., & Henry, B. M. (2020). Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *European journal of internal medicine, 75*, 107-108.

Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., . . . Wang, X. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med, 18*(1), 206. doi:10.1186/s12967-020-02374-0

Lockhart, P. B., Bolger, A. F., Papapanou, P. N., Osinbowale, O., Trevisan, M., Levison, M. E., . . . Baddour, L. M. (2012). Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation, 125*(20), 2520-2544. doi:10.1161/CIR.0b013e31825719f3

Marouf, N., Cai, W., Said, K. N., Daas, H., Diab, H., Chinta, V. R., . . . Tamimi, F. (2021). Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol, 48*(4), 483-491. doi:10.1111/jcpe.13435

Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet, 395*(10229), 1033-1034. doi:10.1016/s0140-6736(20)30628-0

Moutsopoulos, N. M., Kling, H. M., Angelov, N., Jin, W., Palmer, R. J., Nares, S., . . . Wahl, S. M. (2012). Porphyromonas gingivalis promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. *J Autoimmun, 39*(4), 294-303. doi:10.1016/j.jaut.2012.03.003

Nagaoka, K., Yanagihara, K., Morinaga, Y., Nakamura, S., Harada, T., Hasegawa, H., . . . Kohno, S. (2014). Prevotella intermedia induces severe bacteremic pneumococcal pneumonia in mice with upregulated platelet-activating factor receptor expression. *Infect Immun, 82*(2), 587-593. doi:10.1128/iai.00943-13

Okuda, K., Kimizuka, R., Abe, S., Kato, T., & Ishihara, K. (2005). Involvement of periodontopathic anaerobes in aspiration pneumonia. *J Periodontol, 76*(11 Suppl), 2154-2160. doi:10.1902/jop.2005.76.11-S.2154

Page, R. C., Offenbacher, S., Schroeder, H. E., Seymour, G. J., & Kornman, K. S. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000, 14*, 216-248. doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00199.x

Pan, W., Wang, Q., & Chen, Q. (2019). The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci, 11*(3), 30. doi:10.1038/s41368-019-0064-z

Patel, J., & Sampson, V. (2020). The role of oral bacteria in COVID-19. *Lancet Microbe, 1*(3), e105. doi:10.1016/s2666-5247(20)30057-4

Pitones-Rubio, V., Chávez-Cortez, E. G., Hurtado-Camarena, A., González-Rascón, A., & Serafín-Higuera, N. (2020). Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Med Hypotheses, 144*, 109969. doi:10.1016/j.mehy.2020.109969

Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., & Taylor, R. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia, 55*(1), 21-31. doi:10.1007/s00125-011-2342-y

Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., . . . Tian, D. S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis, 71*(15), 762-768. doi:10.1093/cid/ciaa248

Ryan, P. M., & Caplice, N. M. (2020). Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity (Silver Spring), 28*(7), 1191-1194. doi:10.1002/oby.22843

Sampson, V., Kamona, N., & Sampson, A. (2020). Could there be a link between oral hygiene and the severity of SARS-CoV-2 infections? *Br Dent J, 228*(12), 971-975. doi:10.1038/s41415-020-1747-8

Scannapieco, F. A. (1999). Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol, 70*(7), 793-802. doi:10.1902/jop.1999.70.7.793

Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant, 39*(5), 405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012

Silva, D. H. F., Camargos, J. H., Rodrigues, J. G., Nogueira, L. S., Azevedo, D. A., Carvalho, M. D. G., & Pinheiro, M. B. (2020). Impact of oral hygiene in patients undergoing mechanical ventilation in the COVID-19 pandemic. *Rev Assoc Med Bras (1992), 66Suppl 2*(Suppl 2), 96-101. doi:10.1590/1806-9282.66.s2.96

Sirin, D. A., & Ozcelik, F. (2021). The relationship between COVID-19 and the dental damage stage determined by radiological examination. *Oral Radiol*, 1-10. doi:10.1007/s11282-020-00497-0

Struyf, T., Deeks, J. J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Leeflang, M. M., . . . Van den Bruel, A. (2021). Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev, 2*, Cd013665. doi:10.1002/14651858.CD013665.pub2

Suvan, J. E., Finer, N., & D'Aiuto, F. (2018). Periodontal complications with obesity. *Periodontol 2000, 78*(1), 98-128. doi:10.1111/prd.12239

Takahashi, Y., Watanabe, N., Kamio, N., Kobayashi, R., Iinuma, T., & Imai, K. (2020). Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *J Oral Sci, 63*(1), 1-3. doi:10.2334/josnusd.20-0388

Vardavas, C. I., & Nikitara, K. (2020). COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis, 18*, 20. doi:10.18332/tid/119324

Wolff, D., Nee, S., Hickey, N. S., & Marschollek, M. (2021). Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection, 49*(1), 15-28. doi:10.1007/s15010-020-01509-1

World Health, O. (2020). *Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020*. Retrieved from Geneva: https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893

Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., . . . Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med, 180*(7), 934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

Wu, D., & Yang, X. O. (2020). TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect, 53*(3), 368-370. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.005

Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., . . . Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci, 12*(1), 8. doi:10.1038/s41368-020-0074-x

Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q., . . . Gao, Y. D. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy, 75*(7), 1730-1741. doi:10.1111/all.14238

Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., . . . Tian, Z. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol, 17*(5), 533-535. doi:10.1038/s41423-020-0402-2

Bölüm 8

BİLİMSEL ARAŞTIRMALARDA GÜÇ ANALİZİNE GİRİŞ

Eray YURTSEVEN[1]
C.Nihal YURTSEVEN[2]

1 Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı.
ORCID ID: 0000-0003-0565-6407
2 Öğr. Gör. Dr. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Spor Bilimleri Fakültesi, Spor Yöneticiliği Anabilim Dalı
ORCID ID: 0000-0001-8201-0752

Güç Analizine Kısa Giriş

Bir istatistiksel testin gücü, istatistiksel anlamlılıkla sonuçlanma olasılığıdır. İstatistiksel anlamlılık bir çalışmanın istenen sonucu olduğundan, araştırmacı için yüksek güç elde etmeyi planlamak birincil öneme sahiptir. Bununla birlikte, karmaşıklığı nedeniyle, bir güç analizi genellikle ihmal edilir. PASS, istatistiksel gücü hesaplar ve numune boyutlarını belirler. Bunu, ortalamalar, varyanslar, oranlar, hayatta kalma eğrileri, korelasyonlar, biyoeşdeğerlik, varyans analizi, log sıralama testleri, çoklu regresyon ve beklenmedik durum tabloları dahil olmak üzere çok çeşitli istatistiksel teknikler için yapar. PASS, öğrenme kolaylığı, kullanım kolaylığı, doğruluk, eksiksizlik, yorumlanabilirlik ve uygunluk gibi çeşitli hedefleri karşılamak için geliştirilmiştir. Örnek boyutunun, etki boyutunun, değişkenliğin, anlamlılık düzeyinin ve istatistiksel analiziniz üzerindeki gücün etkisini incelemenizi sağlar (1).

Güç, etkinin gerçekten orada olduğu göz önüne alındığında, bir etkiyi tespit etme olasılığıdır. Başka bir deyişle, aslında yanlış olduğunda sıfır hipotezini reddetme olasılığıdır. Örneğin, diyelim ki A ilacı ve bir plasebo grubu ile basit bir çalışmamız var ve ilaç gerçekten etkili; güç, iki grup arasında bir fark bulma olasılığıdır. Öyleyse, 0.8'lik bir gücümüz olduğunu ve bu basit çalışmanın birçok kez yapıldığını hayal edin. 0.8 gücüne sahip olmak, zamanın %80'inde A ilacı ve plasebo grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edeceğimiz anlamına gelir. Bu aynı zamanda, bu deneyi çalıştırdığımız zamanların %20'sinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etki elde etmeyeceğimiz anlamına gelir (2).

Bir kişinin güç analizi yapmasının birkaç nedeni vardır. Belki de en yaygın kullanım, belirli bir boyuttaki bir etkiyi tespit etmek için gereken gerekli özne sayısını belirlemektir. Çalışmada ihtiyaç duyulan mutlak, çıplak minimum denek sayısını bulmaya çalışmanın genellikle iyi bir fikir olmadığı unutulmamalıdır. Ek olarak, bir etki büyüklüğü ve mevcut denek sayısı göz önüne alındığında, gücü belirlemek için güç analizi kullanılabilir. Örneğin, yalnızca 45 konunun mevcut olduğunu (veya yalnızca 45 ders için bütçenizin olduğunu) bildiğinizde ve çalışmayı gerçekten yapmak için yeterli güce sahip olup olmadığınızı bilmek istediğinizde bunu yapabilirsiniz. Çoğu durumda, ciddi anlamda yetersiz bir çalışma yürütmenin gerçekten bir anlamı yoktur (3). Gerekli konuların sayısı meselesinin yanı sıra, bir güç analizi yapmak için başka iyi nedenler de vardır. Güç analizi yapmak genellikle iyi araştırma yapmanın bir parçasıdır. Güç analizi, veri toplamaya başlamadan önce çalışmanın her yönünü ve istatistiksel analizi düşündüğünüzden emin olmanın iyi bir yoludur (4).

Güç analizlerinin bu avantajlarına rağmen bazı sınırlamaları da vardır. Bir sınırlama, güç analizlerinin tipik olarak çok iyi genelleme yapmama-

sıdır. Verileri toplamak için kullanılan metodolojiyi değiştirirseniz veya verileri analiz etmek için kullanılan istatistiksel prosedürü değiştirirseniz, büyük olasılıkla güç analizini yeniden yapmanız gerekecektir (5). Bazı durumlarda, bir güç analizi, istatistiksel prosedür için yetersiz olan birkaç konu önerebilir. Örneğin, bir güç analizi, lojistik regresyonunuz için 30 deneğe ihtiyacınız olduğunu önerebilir, ancak lojistik regresyon, tüm maksimum olabilirlik prosedürleri gibi, çok daha büyük örnek boyutları gerektirir. Belki de en önemli sınırlama, standart bir güç analizinin size, etkiyi saptamak için gereken gerekli özne sayısına ilişkin bir "en iyi durum senaryosu" tahmini vermesidir. Çoğu durumda, bu "en iyi durum senaryosu", varsayımlara ve eğitimli tahminlere dayanmaktadır. Bu varsayımlardan veya tahminlerden herhangi biri yanlışsa, etkiyi algılamak için gerekenden daha az gücünüz olabilir.

Son olarak, güç analizleri varsayımlara ve eğitimli tahminlere dayandığından, genellikle kesin bir sayı değil, ihtiyaç duyulan konu sayısı aralığını elde edersiniz (6).

Örneğin, sonuç ölçünüzün standart sapmasının ne olacağını bilmiyorsanız, bu değeri tahmin edin, güç analizini çalıştırın ve X sayıda denek elde edin. Ardından, biraz daha büyük bir değer tahmin edin, güç analizini yeniden çalıştırın ve biraz daha fazla sayıda gerekli denek elde edin. Bu işlemi, size ihtiyaç duyacağınız konu sayısı aralığını veren, standart sapmanın makul değer aralığı üzerinden tekrarlarsınız (7).

Güç analizleri ve gerekli sayıda konu hakkındaki tüm bu tartışmalardan sonra, gerekli örneklem büyüklüğünü belirlerken dikkate alınan tek şeyin gücün olmadığını vurgulamamız gerekiyor. Örneğin, farklı araştırmacıların bir regresyon analizi yapmak için farklı nedenleri olabilir (8). Biri, regresyon katsayısının sıfırdan farklı olup olmadığını görmek isterken diğeri, çevresinde çok küçük bir güven aralığı ile regresyon katsayısının çok kesin bir tahminini elde etmek isteyebilir. Bu ikinci amaç, yalnızca regresyon katsayısının sıfırdan farklı olup olmadığını görmekten daha büyük bir örneklem boyutu gerektirir. Gerekli örneklem büyüklüğünü belirlerken bir diğer husus, kullanılacak istatistiksel prosedürün varsayımlarıdır. Gerçekleştirmeyi düşündüğünüz istatistiksel testlerin sayısı, gerekli örneklem büyüklüğünü de etkileyecektir: ne kadar çok test yapmak isterseniz, o kadar çok konuya ihtiyacınız olacaktır (9). Ayrıca, elbette sonuçların genellenebilirliğini etkileyen örneğin temsil edilebilirliğini de dikkate almak isteyeceksiniz. Gerçekten karmaşık bir örnekleme planınız olmadıkça, istenen genelleştirile bilirlik ne kadar büyükse, gerekli örnek boyutu da o kadar büyük olur. Son olarak, lütfen bu sunumdakilerin çoğunun bir anket veya psikometrik analizler için bir örnekleme planı geliştiren kişiler için kolayca geçerli olmadığını unutmayın (10).

İstatistiksel güç analizi, istatistiksel hipotez testi bağlamında tartışılmalıdır. Bu nedenle, bu tartışma, güç analizi ve örnek boyutu belirleme ile ilgili konulara özellikle dikkat ederek, istatistiksel hipotez testine kısa bir girişle başlar. Hipotez testinin arkasındaki teori genel olmasına rağmen, kavramları basit durum tartışılarak gözden geçirilebilir: bir oranın bilinen bir standarttan daha büyük olup olmadığının test edilmesi. İstatistiksel hipotez testinin genel terminolojisini takip ederek, birbirini tamamlayan iki hipotez tanımlanır (8,11).

$H_O = P \leq P_O$ vs. $H_1 = P > P_O$

Burada P, ilgilenilen popülasyondaki yanıt oranıdır ve P_0 bilinen standart değerdir.

H_0, iki oran arasındaki farkın sıfır (boş) olduğunu belirttiği için boş hipotez olarak adlandırılır. H_1 alternatif hipotez olarak adlandırılır. Bu bizi ilgilendiren hipotezdir. Çalışmayı yürütme motivasyonumuz, alternatif (veya araştırma) hipotezinin doğru olduğuna dair kanıt sağlamaktır. Bunu, sıfır hipotezinin olası olmadığını göstererek ve böylece alternatif hipotezin (geriye kalan tek olasılık) olası olduğunu belirleyerek yaparız (2).

İstatistiksel bir testten elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi kategorize edilebilir:

1. H_0 doğru olduğunda H_0'ı reddetmektir. Yani, doğru olduğunda H_0'ın olası olmadığı sonucuna varın. Bu, Tip I hatası olarak bilinen bir karar hatası oluşturur. Bu hatanın olasılığı alfadır (α) ve genellikle hipotez testinin anlamlılık düzeyi olarak adlandırılır.

2. H_0 yanlış olduğunda H_0'ı reddetmeyip doğru olduğunu düşünmektir. Yani, yanlış olduğunda H_0'ın olası olduğu sonucuna varılmasıdır. Bu, Tip II hatası olarak bilinen bir karar hatası oluşturur. Bu hatanın olasılığı betadır (β). Güç $1-\beta$'dir. Yanlış olduğunda H_0'ı reddetme olasılığıdır.

3. H_0 yanlış olduğunda H_0'ı reddet. Bu doğru bir karardır.

4. H_0 doğru olduğunda H_0'ı reddetmeyin. Bu aynı zamanda doğru bir karardır.

Bir hipotez testi ile analiz edilen bir çalışmayı yürütmenin temel adımları şunlardır:

1. İstatistiksel hipotezleri, H_0 ve H_1'i belirtin.

2. Deneyi belirli sayıda denek üzerinde çalıştırın.

3. Örnek oranı gibi bir test istatistiğinin değerini hesaplayın.

4. Örnek değerlerin H_0 veya H_1 lehine olup olmadığını belirleyin (12).

Önemli Tanımlar Nedir?

Gücü, etki varken "gerçek" bir etkiyi tespit etme olasılığı olarak zaten tanımlamıştık. Güç için çoğu öneri 0,8 ile 0,9 arasındadır. "Etki büyüklüğü" terimini de kullanıyoruz ve sezgisel olarak kolay bir kavram olsa da, etki büyüklüklerini hesaplamak için birçok tanım ve birçok formül vardır. Örneğin, mevcut APA kılavuzunda 15'ten fazla efekt boyutu listesi vardır ve çoğunlukla çeşitli durumlarda efekt boyutlarının hesaplanmasına ayrılmış birkaç kitaptan daha fazlası vardır. Şimdilik, en basit tanımlardan birine bağlı kalalım, yani etki büyüklüğü, iki grup ortalamasının havuzlanmış standart sapmaya bölünmesiyle elde edilen farktır (13). Bir önceki örneğimize dönersek, A ilacı grubu için sonuç değişkeninin ortalamasının 10 ve plasebo grubu için 5 olduğunu varsayalım. Havuzlanmış standart sapma 2.5 olsaydı, (10-5)/2.5 = 2'ye eşit olan etki büyüklüğüne sahip olurduk (ki bu büyük bir etki büyüklüğüdür).

Ayrıca "istatistiksel olarak anlamlı" ile "klinik olarak anlamlı" arasında da düşünmemiz gerekiyor. Efekt boyutları düşünüldüğünde bu sorun sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Örneğin, belirli sayıda konu için, 0.9'luk bir güce sahip olmak için yalnızca küçük bir efekt boyutuna ihtiyacınız olabilir. Ancak bu etki büyüklüğü, ilaç ve plasebo grupları arasındaki klinik olarak anlamlı olmayan, örneğin kan basıncını iki puan düşüren bir farklılığa karşılık gelebilir. Bu nedenle, yeterli güce sahip olsanız bile, sonuçlar klinisyenler için yararlı olmayacağından, çalışmayı yapmaya değmeyebilir (14).

Sıfır hipotezi doğru olduğunda (başka bir deyişle, gerçekten hiçbir etkisi olmadığında), ancak boş hipotezi reddettiğinizde Tip I hata oluşur. Tip II hata, alternatif hipotez doğru olduğunda oluşur, ancak boş hipotezi reddetmezsiniz (başka bir deyişle, gerçekten bir etki vardır, ancak onu tespit edemediniz). Alfa enflasyonu, belirli bir veri seti üzerinde gerçekleştirilen istatistiksel testlerin sayısı arttığında nominal alfa seviyesindeki artışı ifade eder (15).

İstatistiksel gücü tartışırken birbiriyle ilişkili dört kavramımız vardır: güç, etki büyüklüğü, örneklem büyüklüğü ve alfa. Bu dört şey, her biri diğer üçünün bir işlevi olacak şekilde ilişkilidir. Başka bir deyişle, bu değerlerden üçü sabitse dördüncüsü tamamen belirlenmiş olur. Örneğin, efekt boyutunuzu artırabilirseniz, aynı güç ve alfa düzeyi verildiğinde daha az özneye ihtiyacınız olacaktır. Spesifik olarak, efekt boyutunu, örnek boyutunu ve/veya alfayı artırmak, gücünüzü artıracaktır (11).

Araştırma Projelerinde Güç Analizinin Önemi

Bir güç analizi yapmanın en büyük faydalarından biri, araştırma projenizin her detayını düşündüğünüzden emin olmaktır.

Artık çoğu araştırmacı, araştırmalarında yer alan önemli konuların tümü olmasa da çoğunu düşünmüştür. Bu kesinlikle gerekli olsa da çoğu zaman yeterli değildir. Araştırmacıların ayrıca deney tasarımının tüm yönlerini, ilgili değişkenleri ve kullanılacak istatistiksel analiz tekniğini dikkatlice düşünmesi gerekir. Bir güç analizi, temel bilgilerin (yani konu hakkında bilgi), deneysel veya yarı deneysel tasarım konularının ve istatistiksel analizin birleşimidir. Deneysel tasarımın neredeyse her yönü gücü etkileyebilir. Örneğin, kullanılan kontrol grubunun türü veya toplanan zaman noktalarının sayısı, ne kadar güce sahip olduğunuzu etkileyecektir. Bu nedenle, bu konuları bilmek ve seçeneklerinizi dikkatlice değerlendirmek önemlidir (10).

Ayrıca, kullanacağınız istatistiksel teknik hakkında mümkün olduğunca çok şey bilmek istersiniz. Sonuç değişkeniniz 0/1 olduğu için ikili lojistik regresyon kullanmanız gerektiğini öğrenirseniz, burada durmayın; bunun yerine bir örnek veri seti edinin deneyin. Kullandığınız istatistiksel paketin yapılması gereken analiz türünü yapmadığını keşfedebilirsiniz. Örneğin, bir SPSS kullanıcısıysanız ve ağırlıklı çok düzeyli bir lojistik regresyon yapmanız gerekiyorsa, SPSS'nin bunu yapmadığını çabucak keşfedeceksiniz. Bir güç analizi tarafından size verilen gerekli konuların sayısının, analizin tüm varsayımlarının karşılandığını varsaydığını unutmayın; bu nedenle, bu varsayımların ne olduğunu bilmek, bunların karşılanıp karşılanmayacağını belirlemek için önemlidir (3).

Araştırma projenizi bilmenin birçok şeyi içerdiğini ve güç analizinizi yapmadan önce deneysel tasarım veya istatistiksel teknikler hakkında biraz araştırma yapmanız gerektiğini açıkça belirtmektir. Hemen hemen tüm araştırmacılar için bunun iyi bir araştırma yapmanın normal bir parçası olduğunu da hatırlatmak isteriz (7).

Güç analizi yapmak için bilmeniz gerekenler

Bazı basit istatistikler için bir güç analizi yapmak için bilmeniz gereken bazı gerçek miktarları tartışacağız. Çok az araştırmacının ana hipotezlerini bir t-testi veya bir ki-kare testi ile test ettiğini anlıyor olsak da, buradaki amacımız size yalnızca bilmeniz gereken (veya tahminde bulunmanız) gereken şeylerin bir çeşidini vermektir. Bağımsız bir örneklem t-testi için, iki grubun popülasyon ortalamalarını (veya ortalamalar arasındaki farkı) ve iki grubun popülasyon standart sapmalarını bilmeniz gerekir (20). Bu nedenle, A ilacı ve plasebo örneğimizi kullanarak, iki grubun ortalamaları arasındaki farkı ve ayrıca her bir grup için standart sapmayı bilmemiz gerekir (çünkü grup ortalamaları ve standart sapmalar elimizdeki en iyi tahmindir). Gerçekte, araştırmacılar bu değerlere yönelik tahminlerde bulunurlar. Her zaman ortalamalardaki farkı azaltmak ve standart sapmaları artırmak gibi birkaç farklı değer kullanmanızı öneririz, böylece

gerekli konu sayısı için bir değer aralığı elde edersiniz. Paket programlarda yapılan örnek bir hesaplamaya bakacak olursak, ilaç A grubunda ortalama 5 ve standart sapma 2,5 olsaydı; plasebo grubunda ortalama 3 ve standart sapma 2,5 olsaydı, 0.91'lik bir güce sahip olmak için toplam 70 deneğe (grup başına 35) ihtiyacımız olurdu. Ortalamalardaki farkı azaltıp standart sapmaları, ilaç A grubu için ortalama 4,5 ve standart sapma 3 ve plasebo grubu için ortalama 3.5 ve standart sapma 3 olacak şekilde artırdıysak, 0.90'lık bir güce sahip olmak için grup başına 190 deneğe veya toplam 380 deneğe ihtiyacımız var olacaktır. Başka bir deyişle, ortalamalar ve standart sapmalardaki görünüşte küçük farklar, gereken ders sayısı üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilir (12).

Güç analizi yapmak için gerekli sayıların elde edilmesi

Güç analizi yapmak için gereken değerleri tahmin etmenin en az üç yolu vardır: literatür taraması, pilot çalışma ve Cohen'in tavsiyelerini kullanma. Bu yöntemlerin her birinin artılarını ve eksilerini gözden geçireceğiz. Bu tartışma için, genellikle elde edilmesi en zor sayı olduğundan ve genellikle güç üzerinde en güçlü etkiye sahip olduğundan, etki boyutunu bulmaya odaklanacağız.

Literatür taraması: Bazen, etki büyüklüğü hakkında fikir edinebileceğiniz, sizinkine benzer bir veya daha fazla yayınlanmış çalışma bulabilirsiniz. Bu tür birkaç çalışma bulabilirseniz, etki büyüklüğünün sağlam bir tahminini elde etmek için meta-analiz tekniklerini kullanabilirsiniz. Bununla birlikte, çoğu zaman, etki büyüklüğünün iyi bir tahminini elde etmek için çalışmanıza yeterince benzer hiçbir çalışma yoktur. Böyle bir çalışma bulsanız bile, gerekli etki büyüklükleri veya diğer değerler genellikle makalede açıkça belirtilmez ve verilen bilgilere dayanarak (eğer varsa) hesaplanması gerekir (2).

Pilot çalışmalar: Asıl çalışmayı yürütmeden önce bir pilot çalışma yapmak için birçok iyi neden vardır. Bir güç analizi prospektifinden, bir pilot çalışma size etki büyüklüğünün kaba bir tahminini ve aynı zamanda önlemlerinizdeki değişkenliğin kaba bir tahminini verebilir.

Ayrıca, eksik verilerin nerede oluşabileceği hakkında bir fikir edinebilirsiniz. Eksik verileri nasıl ele alacağınız, gücünüzü büyük ölçüde etkileyebilir. Pilot çalışmanın diğer faydaları arasında kodlama problemlerini belirlemenize, veri tabanını kurmanıza ve bir uygulama analizi için verileri girmenize izin verilmesi yer alır. Bu, verilerin doğru şekilde girilip girilmediğini vb. belirlemenizi sağlar.

Elbette, bir pilot çalışmadan elde edebileceğiniz bilgilerin bazı sınırlamaları vardır. (Bu sınırlamaların çoğu genel olarak küçük örnekler için geçerlidir.) Her şeyden önce, önemsiz sonuçlara dayalı etki büyüklükleri

tahmin edilirken, etki büyüklüğü tahmininin mutlaka artan bir hatası olacaktır; başka bir deyişle, etki büyüklüğü tahmininin standart hatası, sonucun anlamlı olduğu duruma göre daha büyük olacaktır. Elde ettiğiniz etki büyüklüğü tahmini, küçük örneğin bazı özelliklerinden gereğinden fazla etkilenmiş olabilir. Ayrıca, gerçek çalışmada görülecek olan eksiklik ve yıpranmanın derecesi hakkında genellikle iyi bir fikir edinemezsiniz. Bu sınırlamalara rağmen, araştırmacıları bir pilot çalışma yürütmeye şiddetle teşvik edilmektedir. Gerçek verileri toplamadan önce "hataları" belirleme ve düzeltme fırsatı genellikle çok değerlidir. Ayrıca, Bir güç analizinde konuk edilmesi gereken değerlerin sayısı nedeniyle, bu değerlerden herhangi birinin kesinliği o kadar önemli değildir. Etki büyüklüğünü gerçek değerin %10 veya %20'si içinde tahmin edebiliyorsanız, bu muhtemelen anlamlı bir güç analizi yapmanız için yeterlidir ve bu tür dalgalanmalar güç analizi sırasında dikkate alınabilir (4).

Cohen'in tavsiyeleri: Jacob Cohen'in, güç analizinizi yaparken kullanabileceğiniz efekt büyüklükleri hakkında bazı öneriler de dahil olmak üzere, güç ve güç analizleri konularına ilişkin birçok tanınmış yayını vardır. Pek çok araştırmacı (Cohen dahil), kapsamlı bir literatür taraması herhangi bir yararlı rakamı ortaya çıkarmadığında ve bir pilot çalışmanın mümkün olmadığı veya mümkün olmadığı durumlarda, bu tür tavsiyelerin son çare olarak kullanılmasını düşünmektedir

– Küçük etki: varyansın %1'i; $d = 0.25$ (istatistiksel olarak saptanamayacak kadar küçük; klinik olarak anlamlı olanın alt sınırı)

– Orta etki: varyansın %6'sı; $d = 0,5$ (dikkatli gözlemle görülebilir)

– Büyük etki: varyansın en az %15'i; $d = 0.8$ (yüzeysel bir bakışta görünür; çok açık olduğu için araştırmanın odak noktası olması pek olası değildir)

Gücü etkileyen faktörler

Denek sayısının ve etki boyutunun gücü etkileyen en önemli faktörler, hatta tek faktör olduğunu düşünmeye başlıyor olabilirsiniz. Etki büyüklüğü genellikle güce en büyük katkıyı sağlayan unsur olsa da, bunun tek önemli konu olduğunu söylemek gerçek olmaktan uzaktır. Bir çalışmanın gücünü etkileyebilecek en az bir düzine başka faktör vardır ve bu faktörlerin birçoğu sadece bir güç analizi yapma perspektifinden değil, aynı zamanda iyi araştırma yapmanın bir parçası olarak da düşünülmelidir. Tartışacağımız ilk birkaç faktör, gücü artırmanın daha "mekanik" yollarıdır (örneğin, alfa seviyesi, örneklem büyüklüğü ve etki büyüklüğü). Bundan sonra, tartışma, gücü etkileyen daha metodolojik konulara dönecektir (3).

1. Alfa seviyesi: Gücünüzü arttırmanın bariz bir yolu, alfanızı arttırmaktır (0.05'ten 0.1'e). Pilot çalışma yaparken bu tavsiye edilebilir bir

strateji olsa da, alfanızı artırmak genellikle uygun bir seçenek değildir. Burada, birçok araştırmacının, sonuçların klinik olarak anlamlı olduğundan emin olmak için kaba bir girişim olarak 0.05 yerine 0.01'i alfa düzeyi olarak kullanmayı tercih etmeye başladığını belirtmeliyiz; bu alfa azaltma gücü azaltır.

- Bire karşı iki kuyruklu testler: Bazı durumlarda hipotezinizi tek kuyruklu bir testle test edebilirsiniz. Örneğin, hipoteziniz A ilacının plasebodan daha iyi olduğuysa, tek kuyruklu bir test kullanabilirsiniz. Bununla birlikte, plasebo A ilacından daha iyi olsaydı, büyük bir fark olsa bile bir fark tespit edemezdiniz.

Tek kuyruklu testlerin avantajı, test etmek için tüm gücünüzü "bir tarafa" koymalarıdır. Dezavantajı ise hipotezinizin aksi yönündeki farklılıkları tespit edememenizdir.

2. Örnek boyutu: Gücü artırmanın ikinci bir açık yolu, daha fazla konu hakkında veri toplamaktır. Ancak bazı durumlarda, deneklerin elde edilmesi zor veya çalıştırılması son derece maliyetlidir. Genel olarak, her grupta kabaca aynı sayıda deneğe sahip olmak genellikle arzu edilir olsa da, bu kesinlikle gerekli değildir. Bununla birlikte, kontrol grubundaki ilave denekler için azalan getiri elde edersiniz: kontrol grubuna fazladan 100 denek eklemek, kontrol grubuna fazladan 10 denek eklemekten çok daha yararlı olmayabilir.

3. Efekt boyutu: Gücünüzü artırmanın bir başka açık yolu da efekt boyutunu artırmaktır. Tabii ki, bunu söylemek genellikle yapmaktan daha kolaydır. Etki büyüklüğünü arttırmanın yaygın bir yolu, deneysel manipülasyonu arttırmaktır. A ilacı ve plasebo örneğimize geri dönersek, deneysel manipülasyonu artırmak, ilacın dozunu artırmak anlamına gelebilir. Bu, alfa seviyenizi yükseltmekten daha sık gerçekçi bir seçenek olsa da, bunu yapamadığınız pek çok zaman vardır. Belki insan denekler komitesi buna izin vermez, klinik olarak bir anlam ifade etmez veya sonuçlarınızı istediğiniz gibi genelleştirmenize izin vermez. Aşağıda tartışılan diğer konuların çoğu, daha güçlü bir araştırma tasarımı veya daha güçlü bir istatistiksel analiz sağlayarak etki büyüklüğünü dolaylı olarak artırır.

4. Tepki değişkeni: Tepki değişkeninizi/değişkenlerinizi nasıl ölçtüğünüz, deneğe hangi görevi yaptırdığınız kadar önemlidir. Güç hakkında düşünürken, mümkün olduğunca hassas ve ölçüm hatası düşük olan bir ölçü kullanmak istersiniz. Sosyal bilimlerdeki araştırmacıların seçebilecekleri çeşitli ölçütleri vardır, diğer alanlardaki araştırmacılar olmayabilir. Örneğin, çok sayıda yerleşik kaygı, IQ, tutum vb. ölçüleri vardır. Yerleşik önlemler olmasa bile, yine de bir seçeneğiniz vardır. Bir Likert ölçeği kullanmak istiyor musunuz ve eğer öyleyse kaç puana sahip olmalı? Prosedürlerde yapılacak değişiklikler de ölçüm hatasını azaltmaya yardımcı ola-

bilir. Örneğin, her konunun tam olarak neyi derecelendirmesi gerektiğini bildiğinden emin olmak istersiniz. Sözlü talimatlar açık olmalıdır ve anketlerdeki maddeler tüm katılımcılar için açık olmalıdır. Mümkün olduğunda, dolaylı önlemler yerine doğrudan kullanın. Örneğin, insanlara hangi vergi diliminde olduklarını sormak, onlara evlerinin metrekaresini sormaktan ziyade yıllık gelirlerini belirlemenin daha doğrudan bir yoludur. Yine, bu nokta sosyal bilimlerdekiler için diğer araştırma alanlarındakilerden daha uygulanabilir olabilir. Ayrıca değişkenlerinizdeki ölçüm hatasını en aza indirmenin de gücünüzü artırmaya yardımcı olacağını unutmamalıyız. Bu nokta, sosyal bilimlerdekiler için diğer araştırma alanlarındakilerden daha uygulanabilir olabilir. Ayrıca değişkenlerinizdeki ölçüm hatasını en aza indirmenin de gücünüzü artırmaya yardımcı olacağını unutmamalıyız.

5. Deneysel tasarım: Dikkate alınması gereken başka bir şey de, bazı deneysel tasarım türlerinin diğerlerinden daha güçlü olmasıdır. Örneğin, tekrarlanan ölçüm tasarımları, yalnızca bir seferde ölçüm aldığınız tasarımlardan neredeyse her zaman daha güçlüdür. Halihazırda tekrarlanan bir ölçüm tasarımı kullanıyorsanız, bir yanıt değişkeninin toplandığı zaman noktası sayısını en az dört veya beşe çıkarmak, daha az veri toplama üzerinde daha fazla güç sağlayacaktır. Bir araştırmacı çok fazla zaman noktası topladığında azalan bir getiri noktası vardır, ancak bu yanıt değişkeni, istatistiksel tasarım, katılımcıların yaşı vb. gibi birçok faktöre bağlıdır.

6. Gruplar: Dikkate alınması gereken bir diğer nokta, kullandığınız grupların sayısı ve türleridir. Deneysel koşulların sayısını azaltmak, gerekli olan konu sayısını azaltacaktır veya aynı sayıda konuyu tutabilir ve sadece grup başına daha fazlasına sahip olabilirsiniz.

Hangi grupları tasarımdan çıkaracağınızı düşünürken, ortadakileri dışarıda bırakmak ve grupları daha aşırı manipülasyonlara sahip tutmak isteyebilirsiniz. İlacımıza geri dönersek Bir örnek, diyelim ki başlangıçta toplam dört gruba sahip olmayı düşündük: ilk grup plasebo grubumuz olacak, ikinci grup küçük dozda A ilacı alacak, üçüncü grup orta dozda ilaç alacaktı ve dördüncü grup büyük bir doz alacak olsun. Açıkça, orta ve büyük doz grupları arasındaki bir etkiyi saptamak için, büyük doz grubu ile plasebo grubu arasındaki bir etkiyi saptamaktan çok daha fazla güce ihtiyaç vardır. Küçük ve orta doz grupları arasında veya orta ve büyük doz grupları arasında bir etki bulabileceğimiz şekilde gücü yeterince artıramadığımızı tespit edersek, çalışmayı bunlar olmadan yürütmek muhtemelen daha mantıklı olurdu. Bazı durumlarda, karşılaştırma grubunuzu daha aşırı bir şeye bile değiştirebilirsiniz.

7. İstatistiksel prosedür: İstatistiksel analizin türünü değiştirmek, özellikle testin bazı varsayımları ihlal edildiğinde, gücün artmasına da yardımcı olabilir. Örneğin, Maxwell ve Delaney'in (2004) belirttiği gibi, "ANO-

VA sağlam olduğunda bile, varsayımları ihlal edildiğinde mevcut en güçlü testi sağlayamayabilir." Özellikle bağımsızlık, normallik ve heterojenlik ile ilgili varsayımların ihlali gücü azaltabilir. Bu gibi durumlarda, parametrik olmayan alternatifler daha güçlü olabilir.

8. İstatistiksel model: İstatistiksel modeli de değiştirebilirsiniz. Örneğin, etkileşimler genellikle ana etkilerden daha fazla güç gerektirir. Bu nedenle, bir ana efekt modeli için makul bir güce sahip olduğunuzu ancak model etkileşimler içerdiğinde yeterli güce sahip olmadığınızı görebilirsiniz. Pek çok (belki de çoğu?) güç analizi programı, önerilen analizi tanımlarken etkileşim terimlerini dahil etme seçeneğine sahip değildir, bu nedenle, kaç konuya ihtiyaç duyulacağını belirlemenize yardımcı olması için bu programları kullanırken bunu aklınızda tutmanız gerekir. İstatistiksel modeli düşünürken, ortak değişkenler kullanmayı veya değişkenleri engellemeyi düşünebilirsiniz. İdeal olarak, hem ortak değişkenler hem de bloke edici değişkenler, yanıt değişkenindeki değişkenliği azaltır. Ancak, bu tür değişkenleri bulmak zor olabilir. Dahası, istatistiksel modeliniz, boylamsal verileri incelerken, yanıt değişkeni zaman noktalarından mümkün olduğunca fazlasını kullanmalıdır. Beş zaman noktası toplandığında bir değişiklik puanı analizi kullanmak pek mantıklı değildir ve bu ek zaman noktalarından eklenen gücü göz ardı eder. İstatistiksel model, bir kişinin zaman içinde nasıl değiştiği hakkında ne kadar çok şey bilirse, hata teriminden o kadar fazla varyans çıkarılıp bir etkiye atfedilebilir.

9. Yanıt değişkenini değiştirin: İstatistiksel modelinizi değiştirmenin yanı sıra, yanıt değişkeninizi değiştirmeyi de deneyebilirsiniz. Bu stratejinin olası faydaları arasında aşırı puanların düşürülmesi ve/veya istatistiksel prosedürün varsayımlarının karşılanması yer alır. Örneğin, bazı yanıt değişkenlerinin log dönüştürülmesi gerekebilir. Ancak burada dikkatli olmanız gerekir. Değişkenleri dönüştürmek genellikle sonuçların yorumlanmasını zorlaştırır. Örneğin, değişkenin orijinal olarak ölçüldüğü metrik yerine bir logaritma metriği üzerinde çalışıyorsunuz demektir. Üstelik modeli çok fazla ayarlayan bir dönüşüm kullanırsanız gereğinden fazla güç kaybedebilirsiniz. Sürekli yanıt değişkenlerini (bazen aşırı puanları ele almanın bir yolu olarak kullanılır) kategorize etmek de sorunlu olabilir, çünkü lojistik veya sıralı lojistik regresyon genellikle OLS regresyonundan çok daha fazla konu gerektirir. Bir yanıt değişkenini kategorize etmenin, bilgi "atılırken" güç kaybına yol açacağı mantıklıdır.

10. Araştırmanın amacı: Farklı araştırmacıların araştırma yapmak için farklı nedenleri vardır. Bazıları bir katsayının (regresyon katsayısı gibi) sıfırdan farklı olup olmadığını belirlemeye çalışıyor. Diğerleri bir katsayının kesin bir tahminini elde etmeye çalışıyor olabilir. Araştırmanın amacı, gerekli örneklem büyüklüğünü etkileyebilir.

A ilacımıza ve plasebo çalışmamıza geri dönersek, amacımızın, sıfıra eşit olup olmadığını görmek için aradaki farkı test etmek olduğunu varsayalım. Bu durumda, nispeten küçük bir örneklem boyutuna ihtiyacımız var. Amacımız araçların kesin bir tahminini elde etmekse (yani standart hataları en aza indirgemek), o zaman daha büyük bir örneklem boyutuna ihtiyacımız olacaktır. Amacımız önceki araştırmaları tekrarlamaksa, yine nispeten büyük bir örneklem büyüklüğüne ihtiyacımız olacak.

11. Eksik veriler: Eksik verilerle ilgili olarak burada son bir noktaya değinmek istiyoruz. Neredeyse tüm araştırmacıların eksik verilerle ilgili sorunları vardır. Çalışmanızı tasarlarken ve ölçülerinizi seçerken, eksik verileri en aza indirmek için mümkün olan her şeyi yapmak istersiniz. Atama yöntemleriyle eksik verileri işlemek çok zor ve çok zaman alıcı olabilir. Veri seti küçükse durum daha da zor olabilir. Genel olarak, eksik veriler gücü azaltır; zayıf atama yöntemleri gücü büyük ölçüde azaltabilir. Empoze etmeniz gerekiyorsa, mümkün olduğunca az değişken üzerinde en az eksik veri noktasına sahip olmak istersiniz. Çalışmayı tasarlarken, özellikle bir atama modelinde (genellikle hipotezinizi test etmek için kullanılan modelden farklı bir dizi değişkeni içeren) kullanım için veri toplamak isteyebilirsiniz. Hemen hemen her istatistiksel program tarafından eksik verileri işlemek için varsayılan tekniğin, tüm vakayı bir analizden çıkarmak (yani, liste bazında silme) olduğuna dikkat etmek de önemlidir. Bu süreç, analiz 20 değişken içerse ve bir özne 20 veriden yalnızca biri eksik olsa bile gerçekleştirilir (6).

Küçük örnek boyutları ve örnekleme varyasyonu hakkında uyarılar

Burada küçük örnekler kullanılırken sıklıkla ortaya çıkan bazı sorunlardan bahsetmek istiyoruz. ("Küçük örneklem büyüklüğü" derken ne demek istediğimize bir alt sınır koymayacağız.) Bir araştırmacının yalnızca az sayıda denek alabileceği veya karşılayabileceği durumlar olsa da, çoğu durumda, araştırmacı kaç konunun dahil edileceğine dair bir seçimdir. Zaman ve eforla ilgili hususlar, mümkün olduğunca az denek çalıştırmayı tartışır, ancak küçük örneklem boyutlarıyla ilgili bazı zorluklar vardır ve bunlar, zamandan, efordan veya her ikisinden tasarruf edilmesinden elde edilen kazanımlardan daha ağır basabilir. Küçük numune boyutlarıyla ilgili bariz bir sorun, düşük güce sahip olmalarıdır. Bu, herhangi bir şeyi algılamak için büyük bir efekt boyutuna sahip olmanız gerektiği anlamına gelir. Ayrıca uygun istatistiksel prosedürler açısından daha az seçeneğiniz olacaktır, çünkü birçok yaygın prosedür, korelasyonlar, lojistik regresyon ve çok düzeyli modelleme gibi küçük örneklem büyüklükleri için uygun değildir. Kullanılan istatistiksel prosedürün varsayımlarını (özellikle normallik gibi varsayımları) değerlendirmek de daha zor olabilir. Çoğu durumda, veri seti küçük olduğunda istatistiksel model daha küçük olma-

lıdır. Genellikle ilginç hipotezleri test eden etkileşim terimleri genellikle ilk kayıplardır. Sonuçların genellenebilirliği de kapsanabilir ve küçük bir örneğin büyük ve çeşitli bir popülasyonu temsil ettiğini iddia etmek zor olabilir. Eksik veriler de daha problemlidir; kullanabileceğiniz daha az sayıda atama yöntemi vardır ve bunlar arzu edilen atama yöntemleri (ortalama atama gibi) olarak kabul edilmez. Son olarak, küçük bir örneklem büyüklüğü ile örnekleme değişkenliği konusu tüm araştırmalarla ilgili olmakla birlikte, özellikle küçük örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalarla ilgilidir (15).

Güç analizinde dikkat edilmesi gereken sonuçlar

Araştırma yapmak bir nevi araba almak gibidir. Bir araba satın almak, hayatınızda yapacağınız en büyük satın alma olmasa da, çok azımız bu sürece kolayca gireriz. Bunun yerine, satın almadan önce ihtiyaç ve maliyet gibi çeşitli şeyleri göz önünde bulundururuz. Araştırmanızı gidip bir araba satın almadan önce yapardınız, çünkü arabayı bayinin otoparkından çıkardıktan sonra, ihtiyacınız olan arabanın bu olmadığını anlarsanız bu konuda yapabileceğiniz hiçbir şey yoktur.

Analiz türünü seçmek, ne tür bir araba satın alacağınızı seçmek gibidir. Konu sayısı bütçeniz, model ise harcamalarınız gibidir. Ödemelerin ne olacağı hakkında bir fikriniz olmadan asla bir araba satın almazsınız. Bu, yaklaşık olarak kaç deneğe ihtiyaç duyulacağını belirlemek için bir güç analizi yapmaya benzer. Yeni Maserati'nizin evraklarını imzaladığınızı ve ödemelerin aylık eve götürdüğünüz maaşınızın iki katı olacağını düşünün. Bu, ikili sonuç, 10 tahmin edici ve çok sayıda çapraz seviye etkileşimli çok seviyeli bir model yapmak istemek ve bunu sadece 50 denekle yapamayacağınızı anlamak gibidir.

Bilmediğin şeyden korkma. Oraya girin ve verilerinizi toplamadan ÖNCE deneyin. Bu aşamada işleri düzeltmek kolaydır; Verilerinizi topladıktan sonra yapabileceğiniz tek şey hasar kontrolü. Bir projeyi bitirmek için aceleniz varsa, belki de yapabileceğiniz en kötü şey, şimdi veri toplamaya başlamak ve gerisini daha sonra düşünmektir. Bunu yaparsanız proje, önerdiğimizi yapıp güç analizini ve diğer planlama adımlarını yapmanıza göre çok daha uzun sürecektir. Her şeyi planladıysanız, işler çok daha pürüzsüz olacak ve daha az ve/veya daha az yoğun panik atak geçireceksiniz. Tabii ki, beklenmedik bir şey her zaman olacaktır, ancak bu kadar büyük bir sorun olması pek olası değildir (9).

Güç analizi = planlama. Yalnızca ana hipotezinizin testi için değil, aynı zamanda ikincil hipotezlerin takip testleri ve testleri için de plan yapmak isteyeceksiniz. "Onay" kontrollerinin planlandığı gibi çalışacağından emin olmak isteyeceksiniz (örneğin, tercümanlar arası güvenilirliğin kabul edilebilir olup olmadığını kontrol etmek). Eksik veri sorunlarını ele

almak için atama yöntemlerini kullanmayı düşünüyorsanız, veri toplama prosedürlerinize herhangi bir ek değişken dahil etmenin yanı sıra belirli prosedürü çevreleyen konulara aşina olmanız gerekecektir. Planlamanızın bir kısmı, çalıştırmayı planladığınız istatistiksel testlerin bir listesini ve gerekli olabilecek alfa enflasyon sorunlarını ele almak için herhangi bir prosedürün değerlendirilmesini de içermelidir.

Herhangi bir güç analizi programı tarafından üretilen sayı, genellikle, kaç konuya ihtiyaç duyulacağı sorusuna verilen nihai bir cevaptan çok, sadece bir başlangıç noktasıdır. Gördüğümüz gibi, çalışmanın amacını (0'dan farklı katsayı, kesin nokta tahmini, tekrarlama), kullanılacak istatistiksel testin türünü (t-testine karşı maksimum olabilirlik tekniği), toplam sayıyı da göz önünde bulundurmanız gerekir (7).

Kaynaklar

(1) Anderson, N. H. (2001). Empirical Direction in Design and Analysis. Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

(2) Bickman, L., Editor. (2000). Validity and Social Experimentation. Thousand Oaks, CA: Sage Publications.

(3) Campbell, D. T. and Stanley, J. C. (1963). Experimental and Quasi-experimental Designs for Research. Reprinted from Handbook of Research on Teaching. Palo Alto, CA: Houghton Mifflin Co.

(4) Bausell, R. B. and Li, Y. (2002). Power Analysis for Experimental Research: A Practical Guide for the Biological, Medical and Social Sciences. Cambridge University Press, New York, New York

(5) Cohen, J. (1988). Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, Second Edition. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

(6) Chen, P. and Popovich, P. M. (2002). Correlation: Parametric and Nonparametric Measures. Thousand Oaks, CA: Sage Publications.

(7) Bickman, L., Editor. (2000). Research Design: Donald Campbell's Legacy, Volume 2. Thousand Oaks, CA: Sage Publications.

(8) Campbell, D. T. and Russo, M. J. (2001). Social Measurement. Thousand Oaks, CA: Sage Publications.

(9) Cook, T. D. and Campbell, D. T. Quasi-experimentation: Design and Analysis Issues for Field Settings. (1979). Palo Alto, CA: Houghton Mifflin Co.

(10) Graham, J. W., Cumsille, P. E., and Elek-Fisk, E. (2003). Methods for handling missing data. In J. A. Schinka and W. F. Velicer (Eds.), Handbook of psychology (Vol. 2, pp. 87-114). New York: Wiley.

(11) Kelley, K and Maxwell, S. E. (2003). Sample size for multiple regression: Obtaining regression coefficients that are accurate, not simply significant. Psychological Methods, 8(3), 305-321.

(12) Green, S. B. (1991). How many subjects does it take to do a regression analysis? Multivariate Behavioral Research, 26(3), 499-510.

(13) Kline, R. B. Beyond Significance (2004). Beyond Significance Testing: Reforming Data Analysis Methods in Behavioral Research. American Psychological Association: Washington, D.C.

(14) Hoenig, J. M. and Heisey, D. M. (2001). The Abuse of Power: The Pervasive Fallacy of Power Calculations for Data Analysis. The American Statistician, 55(1), 19-24.

(15) Lipsey, M. W. and Wilson, D. B. (1993). The Efficacy of Psychological, Educational, and Behavioral Treatment: Confirmation from Meta-analysis. American Psychologist, 48(12), 1181-1209.

Bölüm 9

BUZAĞILARDA KRİPTOSPORİDİYOZİS

Fatma ERTAŞ[1]
Adnan AYAN[2]

1 Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Iğdır, Türkiye
2 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Anabim Dalı, Van, Türkiye

GİRİŞ

İshal, büyüme geriliği ve kilo kaybı ile sonuçlanan ve en yaygın enteropatojenlerden biri olan ciddi bir problemdir (Wang ve ark. 2020). Yenidoğan buzağılarda dünya çapında en yaygın ishale neden olan ajanlar *Cryptosporidium* spp. (Kripto), sığır rota virüsü (BRV), sığır koronavirüsü (BCoV) ve enterotoksijenik *Escherichia col*i F5 (K99) (ETEC) (Conrady ve ark. 2021). Bu enterik patojenler buzağılarda sıklıkla eş zamanlı enfeksiyonlar olarak ortaya çıkar (Conrady ve ark. 2021). Paraziter ishaller, gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir mortalite ve morbidite sebebidir (Wang ve ark. 2020). Buzağılar, ilk üç haftalıkken *Cryptosporidium* ile enfeksiyonlara karşı en hassas oldukları dönemdedirler (Conrady ve ark. 2021). *Cryptosporidium* türleri, birçok konakta ciddi ishale sebep olan oldukça yaygın ve önemli zoonotik protozoan parazitlerdir (Sursal ve ark. 2020; Yin ve ark. 2021). Bugüne kadar Cryptosporidiosis, Türkiye'de insanlarda ve farklı hayvan konaklarında moleküler olarak rapor edilmiştir (Sursal ve ark. 2020).

Cryptosporidium, insanları ve 150'den fazla hayvan türünü enfekte eden dünya çapında önemli bir protozoan parazittir (Khan ve ark. 2018). *Cryptosporidium* türleri insanlarda ve hayvanlarda ishal ve gastroenterit problemlerine neden olduğu bilinmektedir. Son yıllarda, suyu kontamine edip salgınlar yapması ve özellikle bağışıklık yetersizliği olanlarda oluşturduğu ciddi sıkıntılardan dolayı dikkatleri üzerine toplamayı başarmıştır (Spano ve Crisanti 2000). Hastalığa neden olan *Cryptosporidium* türleri, insan dahil pek çok konağın sindirim ve solunum sistemi epitellerindeki mikrovilluslarda intraselüler, ekstrasitoplazmik olarak yerleşmektedir (Xiao ve ark. 2000; Riggs 2002).

Etkenin oocystleri su başta olmak üzere gıdalarla ağız yoluyla alınmaktadır. Bulaşmada rol alan bu ookistlerin oldukça küçük olması, su arıtımında kullanılan çoğu filtreden rahatlıkla geçebilmesi, yine su dezenfeksiyonu amacı ile kullanılan birçok kimyasala dirençli olması ve dışkı ile atıldığı anda enfektif olan oocystlerin çok azının dahi enfeksiyona neden olabilmesi Cryptosporidiosisi hem beşeri hem veteriner hekimlikte özel bir konuma yerleşmiştir (Kar 2007).

Cryptosporidium türleri, 1895'te J.J. Clarke tarafından fare gastrik mukoza hücrelerinde "böcek şeklinde sporlar" olarak tanımlanmıştır. Fakat türün ilk ve tam anlamıyla tarif edilmesi E. E. Tyzzer tarafından 1907'de yapıldığı bilinmektedir (Ok ve ark. 1995). Tyzzer araştırmasında etkeni eski Yunanca'da "gizli spor" anlamına gelen "*Cryptosporidium*" olarak adlandırmıştır (Aysal 2004). Aynı bilim adamı 1910 yılında *Cryptosporidium*'un evrimini açıklamış ve 1912'de insanlarda enfeksiyon yaptığı düşünülen *C. parvum*'u ortaya koymuştur. Daha sonraki yıllarda

yapılan çalışmalarda memeliler, kanatlı ve soğukkanlı canlılarda etkili olduğu yeni türler keşfedilmiştir (Sears ve Kirkpatrick 2001). Tyzzer parazitle ilgili çalışmalarına 1929 yılında tavuk ve tavşanlarda *C. parvum*'u bularak araştırmasını sürdürmüştür. Slavin, 1955 yılında hindilerde *Cryptosporidium*'u önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak bildirmiştir 1976'da *Cryptosporidium* ile ilgili ilk insan ilan edilmiştir (Hazer (2007). Hastalığın, insanlardaki önemi ise AIDS'li hastalarda görülen yaygın ishal olgularıyla birlikte anlaşılmış (Fahey 2003), 1993'te Amerika Birleşik Devletleri'nin Güney Milwaukee yerleşkesinde içme suyu kaynaklı olarak beliren ve 400.000'den fazla kişiyi etkisi altına alan bulaşıcılı ile beraber vakka epidemik özellik taşıyan önemli enfeksiyonlar grubuna eklenmiştir (Sears ve Kirkpatrick 2001, Dillingham ve ark. 2002, Fahey 2003).

Veteriner hekimliğinde hastalıkla ilgili ilk önemli bilgiler 1970'lerde gelmeye başlamış (Starling ve Arrowood 1993), 1971'de buzağılardaki ilk Cryptosporidiosis olgusu ortaya konmuş ve hastalığın bu hayvanlardaki pek çok ishal vakasından sorumlu olduğu ifade edilmiştir (Kar 2007). Türkiye'de de bu protozoonun ookistleri buzağılarda ilk olarak 1984 yılında bildirilmiştir (Şimşek ve ark. 2012).

Bu çalışmamızda, buzağılarda *Cryptosporidium* türlerinin identifikasyonu, epidemiyolojisi, biyolojik döngüsü, patogenezi, klinik ve patolojik belirtileri, diyagnozu, tedavisi ve korunma yolları aktarılmaktadır.

1. SINIFLANDIRMA

Cryptosporidium spp, apikompleksa şubesinin *Coccidia* altsınıfında *Eimeria*, *Sarcocystis*, *Toxoplasma*, *Cyclospora* ve *Isospora* ile birlikte yer alır (Babaç 2014). Cryptosporidium' un sınıflandırılması, türleri ve bulunduğu konaklar Tablo 1.1'de belirtilmiştir (Şimşek 2011, The taxonomicon 2011).

Tablo 1.1. *Cryptosporidium' un sınıflandırılması, türleri ve bulunduğu konaklar.*

Sınıflandırma	Konak
Apicomplexa	
Class: 1988,Conoidasida Levine	
Subclass: 1879, Coccidiasina Leuckart	
Order: 1910, Eucoccidiorida Léger & Duboscq	
Suborder: 1911, Suborder Eimeriorina Léger	
Family: 1911, Cryptosporidiidae Léger	
Genus: 1907, Cryptosporidium Tyzzer	
Türler: *C. parvum*	İnsan, Sığır
C. andersoni	Sığır
C. ryanae	Sığırlarda

C. agni	Koyun
C. anserinum	Sığır
C. bovis	Sığır

Cryptosporidiosisin Amerika ve Avrupa kıtasındaki prevalansı, epidemiyolojisi ve saptanan türlerin moleküler karakterizasyonu ortaya konulmuş, hayvanlarda bu enfeksiyon üzerinde ve özellikle insanlara bulaşmada etkili olduğu için sığır Cryptosporidiosisi hakkında detaylı araştırmalar yapılmıştır. Son yıllarda ise sığırlardan elde edilen *Cryptosporidium* etkenlerinin tür düzeyinde tanımlanması, tiplendirilmesi ve subtiplerinin belirlenmesi üzerinde çok sayıda moleküler genetik araştırmanın yapıldığı görülmektedir (Ekinci 2012).

2. EPİDEMİYOLOJİ

Cryptosporidiosisin epidemiyolojisini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır (Nichols 2008). Şöyle ki az sayıda ookistin enfeksiyon oluşturma yeteneğine sahip olması, ookistlerin uzun süre dış ortamda canlı kalması ve birçok dezenfaktana karşı dirençli olması, konaktan atıldığında enfektif özellik göstermesi, bazı genotipler için hayvanların rezervuar olması ve ayrıca immünsupresif olma gibi nedenler Cryptosporidiosis epidemiyolojisini etkileyen faktörlerdir (Joachim 2004).

Ookist atılım periyodu, konakçının yaş ve bağışıklık gibi faktörlere bağlıdır. Genel olarak etken alındıktan 5-6 gün sonra dışkı ile maksimum ookist saçılımı olurken, etken alındıktan 10-15 gün sonra ookist atılımı hızlı bir şekilde azalmaya başlar (Radostits ve ark. 2007). Buna karşın klinik belirtiler kaybolduktan aylar sonra dahi ookist atılımı gerçekleşmektedir (Tzipori ve Ward 2002). Bu hastalığı atlatan hayvanlarda 3 ay sonra klinik belirtilerin tümüyle düzeldiği ve ookist atılımının durduğu rapor edilmektedir (Harp ve ark. (1990).

Dış ortam şartlarına karşı oldukça dirençli olan ookistler çevre koşullarında aylarca enfektivitesini koruyabilmektedir. Parazitin enfektivitesi 20ºC‘de 6 ay, 25-30ºC‘lerde 3 ay kadar devam ederken, ookistler 71ºC‘de 5 saniye tutulduğunda tamamen inaktive olmaktadır. Bunun yanında donma ve kuruma da oocyst canlılığı üzerinde etkili olabilmekte, -18ºC’de ookistlerin tahrip olduğu belirtilmektedir (Kar 2007).

Tüm dünyada görülebilen bu parazit özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygın olduğu ve bu durumun nedeni kötü hijyen koşulları ve nüfusun kalabalık olmasından kaynaklanmaktadır (Özçelik ve ark. 2012). *Cryptosporidium* enfeksiyonunun ortaya çıkması için, fekal oral yolla bulaşan ookistlerin enfekte (Casemore 1998) insan, hayvan ya da kontamine yü-

zeylerle yakın temasla veya su ve yiyecekler aracılığıyla alınması gerekir (Fayer ve ark. 2000). Cryptosporidiosisin, insandan insana bulaşma direkt yolla olabileceği gibi, su, besin hava, toprak, taşıyıcı konaklar (kuşlar, artropotlar) ve hayvanlarla temas ile gerçekleşir (Fayer 2010). Ayrıca indirekt yolla ve seksüel bulaşmanında olabileceği bildirilmiştir (Özcel ve ark. 2007). Bu yönüyle hastalığın insan sağlığı açısından önemli olduğu ortadadır. Özellikle hayvanlarla direk teması olan veteriner hekimlerde, veteriner fakültesi öğrencileri, hayvan bakıcıları, kasaplar ve mezbaha çalışanlarında daha yoğun tespit edileceği açıklanmıştır (Döskaya ve ark. 2003, Unat ve ark. 1995).

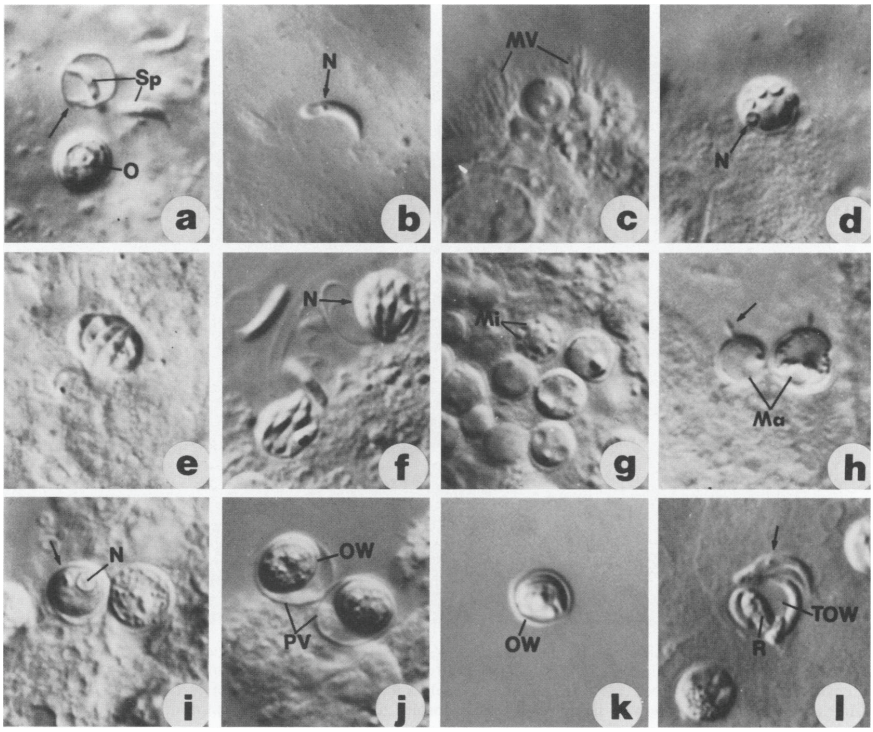
Dünya'nın birçok yerleşkesinde sığırlarda Cryptosporidiosis konulu ortaya konulan çalışmalarda; Irak'ta, 60 sığırın %20'sinde, Kanada'da, 193 dananın %13'ünde, İsveç'te, 75 dananın %11'inde, İran'da, 100 sağlıklı buzağının % 9.5'unda, İspanya'da, 3 haftalıktan küçük 844 buzağının %47.9'unda, Fransa'da ise, 4-12 günlük 1628 buzağının %17.9'unun *Cryptosporidium* spp. ookistleri belirlenmiştir (Göz ve ark. 2007).

Türkiye'nin farklı bölgelerinde de sığırlar üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalarda buzağılarda *Cryptosporidium* spp. ookistlerine Karacabey harasında % 26,7; Elazığ'da % 7,2; Aydın'da % 10,7; Kars'ta % 25,7; Konya'da % 27,3; Sivas'ta % 8,0 -70,3; Ankara'da % 35,8 ve Erzurum'da % 22,8 değerlerinde bulunmuştur (Al 2012).

3. BİYOLOJİ

Cryptosporidium spp. zorunlu hücre içi yerleşen monoksen bir parazit türüdür (Sears ve Kirkpatrick 2001). Yaşam çemberini konağın gastrointestinal kanalında, mukozal epitel hücrelerinde geçirmektedir (Sears ve Kirkpatrick 2001,Ramirez ve ark. 2004). Konak dışında geçirdiği tek dönem ookist evresi olarak belirtilmektedir (Current ve Garcia 1991, Fayer 2004). *Cryptosporidium* türlerinin biyolojik gelişmelerinde konak dışında (ekzojen) ve konak içinde (endojen) olmak üzere 2 temel dönem söz konusu olup konak içinde aseksüel çoğalma (merogoni), seksüel çoğalma (gametogoni) ve sporogoni dönemleri görülür. Çevresel olarak parazitin bulaşıcı ve enfektif formu ookistlerdir. Sporlanmış ookistlerin sadece ekzojen evrede dışkı ile enfekte olmuş konağın vücudundan dışarı atıldığı tespit edilmiştir. Enfekte hayvan dışkılarından milyonlarca ookist dışarı atılmakta olup ookistler dışarı atıldığı andan itibaren enfektif oldukları için su, gıda veya yakın temasla alınarak konağın enfekte olmasına yol açarlar. Etkenin dışkı ile dış ortama atılan formu; sporlanmış ve tam olarak enfektif özellik kazanmış, içerisinde 4 adet sporozoit bulunan ookistlerdir. Sporlanmış bir ookist uygun olmayan şartlarda, 4 sporozoitin hayatını devam ettirmesini sağlayan ve çevresini saran dayanıklı bir yapı olan 3 katmanlı duvardan meydana gelmiştir. Bu sporozoitler yeni enfeksiyon ajanlarına

dönüşürler (Fayer 2008). Yaşam döngüsü, Eimeria ve Isospora gibi coccidian parazitlerin yaşam döngülerine benzer şekildedir ve 6 gelişim evresi geçirmektedirler (Alabdeen 2014). *Cryptosporidium* spp.'nin yaşam döngüsü şekil 3.1 (Fayer 2008) sunulmuştur.



Şekil 3.1. *Cryptosporidium spp. biyolojisinin safhaları; (a) Bir ookistin açılmasıyla serbest kalan sporozoit (Sp) ve tam bir ookist (O), (b) Serbest sporozoit ve üst kısımda yer alan çekirdrği (N), (c) Mikrovillilerle (MV) çevrelenmiş Trofozoit (çekirdeksiz meront), (d) Olgunlaşmamış tip 1 meront ve çekirdeği (N), (e) Olgunlaşmış tip 1 meront, (f) Olgunlaşmış tip II şizont (meront) ve çekirdeği, (g) Mikrogamont (Mi), (h) Birbirine miktogamonta bağlı makrogamont (Ma), (i) Bir mikrogamont içeren 2 makrogamont (Ma), (j) kalın duvarlı 2 ookist (OW) ve herikisinin içinde parasitofor vakuol(PV), (k) dışkıya değişmeden geçebilecek kalın duvarlı tam ookist, (l) otoenfeksiyon yapabilme potansiyelinde bir ince duvarlı ookist (TOW) ve granüler reziduum (R).*

4. PATOGENEZ

Patogenezde parazit-konak etkileşimi ve bunailişkili invazyonun önemli görev aldığı düşünülmektedir. Tutunma esnasındaki parazit-konak bağlantısı, invazyon ve parazitofor vakuolün meydana gelmesi, çokça parazit ligandı ve konak reseptörü vasıtasıyla oluşmaktadır (Xiao ve

ark. 2002). Sporozoit özellikli lektin adherans faktörün, barsak yüzeyine tutunmada rolü olduğu açıklanmaktadır. Sporozoitin tutunması ile epitel mukoza hücrelerinden sitokin salınımı oluşmakta, fagositler aktiv hale gelmektedirler. Aktive olan bu hücreler barsaktan su ve klorid sekresyonunu artıran, ayrıca emilimi kısıtlayan histamin, serotonin, prostaglandinler ve lökotrienler gibi faktörlerin salınımını meydana getirmektedir. Sodyum absorbsiyon bozukluğunun, hem villus yüzeyinin düşürülmesi, hem de inflamatuar hücrelerden salınan prostaglandin E2 (PGE2) vasıtasıyla oluşan inhibisyon ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Alabdeen 2014). Barsak tutulumunda histolojik değişiklikler nonspesifiktir ve villus atrofisi, kript hiperplazisi, lamina proprianın inflamatuar hücrelerle infiltrasyonu olarak gerçekleşir (Mandel ve ark**.** 2005). Bu morfolojik değişikliklerin şiddeti, organizmanın sayısı ile bağlantılıdır (Alabdeen 2014). absorbsiyon ve sindirim görevlerinin disfoksiyonu sonucu barsak mikroflorası artmakta ve barsak duvarında ozmotik basınç yükselişi, barsak lümenine sıvı akışı gerçekleşmektedir (Current ve Garcia 1991). Hücre içi bağlantı kompleksleri vasıtasıyla düzenlenen transport defektleri barsak epitelinin bariyer fonksiyonlarının bozulması sonucu ishale katkıda bulunmaktadır (Clark 1999). Villus yüzeyinin kaybı sonucu sodyum eabsorbsiyon disfonsiyonu meydana gelmekte klorid sekresyon yükselişi ve barsak geçirgenliğinin artışı de diyareye neden olmaktadır. İshalin prostaglandinler vasıtasıyla uyarıldığı ve siklooksigenaz inhibitörleri ile denetlendiği bildirilmektedir. Prostaglandin üretimi tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) aracılığıyla uyarılmakta olduğu açıklanmaktadır (Mandel ve ark**.** 2005). İnce barsak villuslarını kapsayan ve absorbsiyonu gerçekleştiren enterositler, etkene ilişkin sporozoit ve merozoitler aracılığıyla saldırıya uğramakta ve hücre ölümüyle sonlanan tahribatlanma oluşmaktadır (Clark 1999).

Barsak epitel hücrelerinin başkalaşması ve gelişmesi esnasında apoptozisin, hücrelerin villus yüzeyine doğru aktivitesinde yertipleyici görevi olduğu açıklanmaktadır. *C. parvum* 'un, parazitin sayıca artması ve gelişmesini yükseltmek amacıyla epitel hücrelerindeki apoptozisi engellediği ve konağın inflamatuar yanıtını sınırladığı açıklanmaktadır. İnfekte epitel hücrelerinin apoptozis ile uzaklaştırılmasının konak epitel bariyer bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunduğu öne sürülmektedir. Buna ek olarak son zamanlarda *C. parvum*la infekte epitel hücre katmanlarından büyük moleküllerin geçirgenliğinde yükseliş meydana gelmesi gibi apoptozisin, hastalığın patogenezisinnde görev aldığı düşünülmektedir (Alabdeen 2014).

5. KLİNİK VE PATOLOJİK BULGULAR

Cryptosporidium parvum esas olarak ince barsak distal kısmına (ileum) yerleşmektedir. Ayrıca, ince barsak proksimal kısımları (jeje-

num, duodenum) ile sekum ve kolonda da görülebilirler (Thompson ve ark. 2005). Etkenin ince bağırsakların proksimal kısmına kolonize olduğu zaman ishal oldukça şiddetli ve sulu iken, bağırsakların distal kısmına yerleşiminde hastalık asemptomatik olarak gerçekleşmektedir (Tzipori ve Ward 2002). Daha önceden etkenle karşılaşan hayvanların hastalığı hafif geçirdiği bildirilmektedir (Coklin ve ark. 2009).

Klinik çizelge hasta konağın türüne, bağışıklık durumuna ve yaşına ilişkili şekilde fazlaca farklılık gösterdiği ortaya atılmaktadır (Egyed ve ark. 2003, Usluca ve Aksoy 2006). Genel olarak genç ve bağışıklık sistemi gelişmemiş hayvanlarda ölümcül olmaktadır. Bağışılık sistemi iyi olan ve ergin hayvanlar enfeksiyona karşı dirençli olup, genel olarak subklinik hastalık gerçekleşir ve rezervuar rolü üstlenirler (Fayer ve ark. 2000). İshalde dışkının rengi açık sarı-beyazdan, yeşil-siyaha kadar farklılık gösterir. Kıvamı yumuşak olan dışkı; gaz kabarcığı, mukus, fibrin ve kan lekeleri görülebilir (Deveci 2014).

Enfeksiyon üç günlük buzağılardan ergin sığırlara kadar her yaştaki sığırda görülebilir. Ancak özellikle 3 haftalıktan küçüklerde genellikle ölümle sonlanan ishale sebep olmaktadır (Fayer ve ark. 2000, Lefay ve ark. 2000). Bir aylıktan büyük buzağılarda hastalık nadiren rastlanmakta ve hafif bir seyir göstermektedir (Hamnes ve ark. 2006).

Buzağılarda *C. parvum* enfeksiyonunun klinik belirtileri spesifik olmadığı için viral ya da bakteriyal etkenlerin yol açtığı ishallerden ayrımı zor olmaktadır. Klinik belirtiler; ishal, dehidrasyon, abdominal ağrı, iştahsızlık ve depresyon olarak bildirilmektedir (Olson ve ark. 2004).

Enfeksiyon genellikle buzağılarda rotavirus, coronavirus, ETEC (K99) ya da salmonella türü etkenlerle beraber görüldüğü ortya konulmuştur. Fakat ETEC (K99), hastalığı genel olarak 7 günden küçük buzağılarda, bilhassa da 1-2 günlük yavrularda ehemmiyet taşır ki Cryptosporidiosis, çoğunlukla bu dönemlerde yavruyu henüz etkileyemez. Rotavirus ve coronavirus hastalıklarının cryptosporidiosis ile birlikte seyri daha yüksek bir olasılıktır. Asemptomatik rotavirus enfeksiyonları buzağılarda özellikle üst jejunum bölgesine yerleşim göstermektedir. Olaydan etkilenmeyen diğer jejunum bölümleri ve ileum hastalıkta oluşan açığı kompanze edebilmektedir. İşte bu dönemde şekillenecek bir Cryptosporidiosis olgusu, distal ince bağırsak kısımlarını tahrip ederek ilgili kompenzasyonu sekteye uğratmaktadır. Benzer şekilde kalın bağırsakları etkileyen Coronavirus enfeksiyonu da ileum yıkımlanmasına bağlı olarak şiddetlenebilmektedir. *C. Parvum* ve Salmonella ile birlikte enfeksiyon çizelgesinde erken 35 günlük zamana kadar buzağılarda görülmüştür. Yapılan incelemeler bu etkenler arasındaki ortak tutumu kanıtlamıştır.

Otopside bağırsaklarda gazlı bir şişlik, bağırsak lümeninde kan veya mukoid sıvı, açık sarı sulu içerik, intestinal mukozada konjesyon, mezenteriyel lenf yumrularında ödem ve büyüme görülmektedir. Ancak bu bulgular tanı için yeterli değildir. Buzağıların otopsisinde ince bağırsak mukozasındaki değişikliklerin ileumda çok şiddetli olduğu tespit edilmiştir. Bu bölgelerde hiperemi özellikle ileumun bazı bölgelerinde şişlik ve hastalığın klinik şiddetine göre değişen oranda mukoza kalınlığında azalma görülmektedir. Yine bağırsak villuslarında çeşitli derecede erime, ödem, yapışma, atrofi şekillendiği ifade edilmektedir (Thompson ve ark. 2005).

6. TANI

Cryptosporidum spp.'nin teşhisi direkt, serolojik, moleküler, kültür ve histopatolojik yöntemler kullanılarak yapılabilir (Özçelik ve ark. 2012). Direk yöntemlerde dışkı örneklerinde, balgam, duodenum sıvısı ve bağırsak biyopsi örnekleri araştırılmaktadır (Eren 2011). IFA, ELISA gibi serolojik yöntemler, flow sitometri, moleküler teknikler, direkt dışkı incelemeleri ve boyama yöntemlerine göre daha duyarlıdır. Moleküler teknikler (PCR) daha çok epidemiyolojik araştırmalar, tür, genotip ve subtiplerin belirlenmesi, salgınlarda, su kaynaklarında teşhis amacıyla kullanılmaktadır (Arslan 2012). Mevcut konak hücre kültürlerinde parazitin tüm evrim dönemleri görülebilir; ancak çok küçük ebatlarda olduğudan yapısının adlandırılması kolay değildir. Kültürler, 37 °C'de ve %5'lik karbondioksitli ortamda inkübe edilir ve 2 yada 3 gün sonra alınır (Elgün 2009, Kosek ve ark. 2001). Histopatolojik yöntemle biopsi örnekleri eozin ve hemotoksilen benzeri boyalar ile boyanarak bir takım gelişim dönemlerindeki *Cryptosporidium*'lar ortaya konsa da sınıflandırma için yeterli olmamaktadır (Fayer ve Ungar 1986, Casemore 1998). Bununla birlikte hem invaziv girişim gerekmesi, bide alınan parça için süratli fikzasyona gereksinim olması, maliyetli ve oluşturulması için uzun süreye ihtiyaç olması sebebiyle günümüzde pek kullanılmamaktadır (Fayer ve Ungar 1986).

ELISA yöntemi 1980'lilerden bu günümüze yaygın olarak başvurulan birçok hastalıkta olduğu gibi *Cryptosporidium* spp. teşhisindede yoğun bir şekilde tercih edilmektedir (Tanyuksel ve Petri 2003). *Cryptosporidium* spp. tanısı için mevcut bulunan çeşitli ticari ELISA kitleri vardır (Garcia ve Shimizu 2000). Parazitin teşhisinde *Cryptosporidium* ELISA kitlerinin duyarlılık ve seçiciliği %93 ile %100 arasında farklılık göstermekle birlikte, test çalışılırken yalancı pozitifliklerin olabileceği gerçeği gözardı edilmemelidir (Özçelik ve ark. 2012).

Kehl ve ark. 1995' yapmış oldukları araştırmada *Cryptosporidium*'un tanısı için Kinyoun asit fast, ELISA ve Direkt İmmunofloresan yöntemlerini denemiş, Kinyoun asit fast yönteminin ekonomik olarak çok daha az olduğu, özgüllüğünün diğer iki yöntemle neredeyse aynı, duyarlılığının

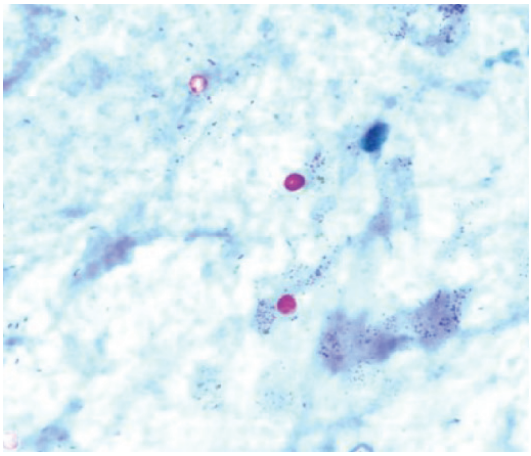
ise ELISA'dan daha yüksek direk İmmunofloresan yöntemiyle aynı oranda olduğubildirilmiştir (Çiçek ve Yılmaz 2011).

Dışkı, balgam ve safra numunelerinde parazitin ookistlerinin tespit edilmesi doğru teşhis için gereklidir (Özçelik ve ark. 2012). Mikroskobik analiz öncesi ookist yoğunluğunun arttırılması için doymuş şeker çözeltisinin kullanılması yaygın bir yöntemdir. Bir başka kullanılan yöntem ise çinko klorür-sodyum klorür solüsyonu ya da diğer tuzlarla flotasyon metodudur (Thompson ve ark. 2008, O'Handley ve Olson 2006).

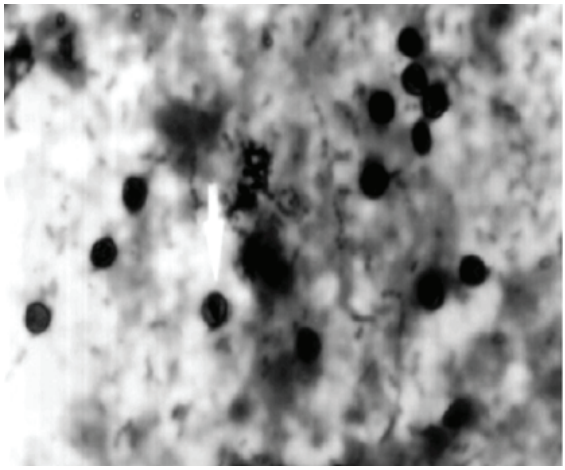
Rutin dışkı muayene metodlarıyla *Cryptosporidium* ookislerinin, mantar (Aysal 2004), Su yosunu, Küf, ve bitki döküntüleri benzeri dışkıda var olan ufak partiküller içerinde tanımlamak epey güçtür. Bu sebeple Kinyoun (Şekil 6.1) (Deveci 2014), Modifiye Ziehl Neelsen (Şekil 6.2) (Direkel ve ark. 2008) ve Karbol fuksin (Şekil 6.3) (Özçelik ve ark**.** 2012) Modifiye asit-fast gibi boyama (Şekil 6.4) (Çiçek ve Yılmaz 2011) metotları geliştirilmiştir. Bu boyama tekniklerinin uygulama kolaylığı, pratik olmaları ve preparatların kalıcı olması gibi sebeplerle, modifiye edilmiş şekilleri de geliştirilmiştir (Fayer ve ark. 2000). Ayrıca çok sayıda örnek incelenmesi durumunda Cryptosporidium ookistlerinin boyama metotlarıyla teşhis edilmesi gereğinden fazla vakit almakta ve tecrübeli bir araştırıcıya gereksinim duyulmaktadır (Güney ve ark. 2012). Ayrıca enfekte hayvanlardan dışkı ile atılan ookist miktarının az olması veya aralıklarla atılması durumlarında çoğu zaman tespit edilememektedir. Bundan dolayı sensinvite ve spesifiteleri düşük olmaktadır (Sevinç 2004).

Real time PCR yöntemi; hızı, yüksek duyarlılık ve özgüllük, seçiciliği, hedef patojen yada gen kısmını kantitatif şeklinde ortaya koyması nedeniyle buna ilişkili tedavi değişiminin izlenmesine imkan oluşturması benzeri üstün özellikleri vardır. Buna ek olarak bilhassa çoklu enfeksiyonların farklı tiplerin aynı zamanlı teşhisini gerçekleştirmesi, otomasyona elverişli ve bulaşma riskinin daha düşük olması gibi üstünlükler de konvansiyonel PCR, Nested PCR ve antijen yada monoklonal antikor altyapılı ELISA gibi farklı metotlara göre avantajlı bir yöntem şeklinde tercih edilmektedir (Calderaro ve ark. 2011).

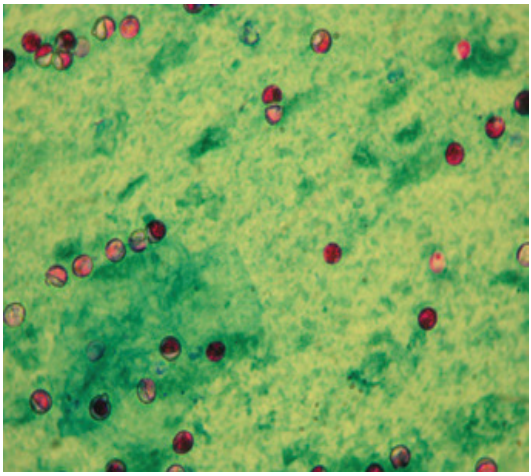
Postmortem yöntemde, taze doku numuneleri alınıp metanol ile tespiti yapılıp, Giemsa (%10'luk solüsyona 30 dk) ve hematoksilen eozin boyama olarak iki alternatif metotla boyanır (Babaç 2014). Parazitin isınıflandırılmasında immunolojik yöntemler da ktercih edilmektedir. Bu yöntemler; Poliklonal Floresan Antikor Testi, Latex Aglutinasyon Reaksiyonu, Monoklonal Antikorlu Immun Florasan, Reverse Pasif Haemaglutinasyon, İmmunokromatografidir (Fayer ve ark. 2000). Bu immunolojik yöntemler oldukça kullanılabilir olmalarına karşın pahalı olmaları sebebiyle rutin tercihi sınırlıdır (Tzipori ve Ward 2002, O'Handley ve Olson 2006).



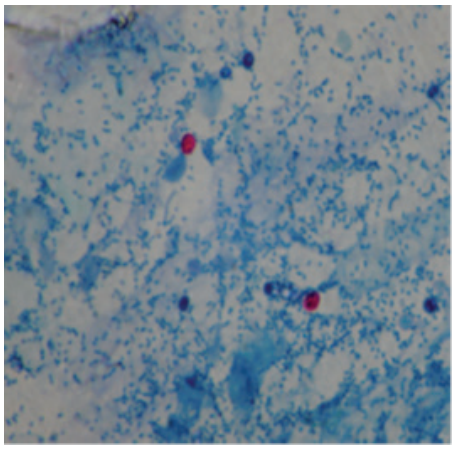
Şekil 6.1. *Kinyonun asit-fast boyaması ile Cryptosporidium ookistleri.*



Şekil 6.2. *Modifiye Ziehl Neelsen boyama yöntemi ile Cryptosporidium ookistleri (x1000).*



Şekil 6.3. *Karbol fuksin boyama yontemi ile Cryptosporidium spp. ookistleri (1000x).*



Şekil 6.4. *Modifiye asit-fast boyası ile ookistler (×100 büyütme).*

7. TEDAVİ

Cryptosporidum türleri ekstrasitoplazmik parasitovorus vakuolu içinde bulunduğudan ilaçların etkili olması düşünüldüğü kadar kolya değildir. Yapılan ilaçlar genelde ya hücrelere tutunmadan bağırsak lümeninden geçmekte ya da hücrenin sitoplazmasında birikmektedir (Foster ve ark. 2009). Tedavinin, yalnızca ilacın hücrenin sitoplazmasına ve parasitovorus vakuolüne penetre olduğunda yada etkilenen hücrenin yıkımlanmasının tamamlanmasında başarılı olabileceği bildirilmektedir (Tzipori ve Ward 2002). Cryptosporidiosis'te tedavi amacı ile sıvı sağaltımı ve diğer destek tedavi uygulamalarından, antiviral tedaviden, immunoterapiden ve kemoterapötik ilaçlardan faydalanılabilmektedir (Sears ve Kirkpatrick 2001). İshal tedavilerinde genel klinik yaklaşım olan oral veya parenteral sıvı sağaltımı

Cryptosporidiosis'te de önemli bir yere sahiptir (Fahey 2003). Sağaltım amacı ile yapılan etkili bir rehidrasyon uygulamasından başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Başarı özellikle normal immüniteye sahip hastalarda daha da yüksektir. Rehidratasyon amacı ile geliştirilmiş Cryptosporidiosise spesifik bir preparat yoktur. Sağaltımda elektrolitlerden de yararlanılmaktadır (Deveci 2014).

Bağışıklıklığı baskı altına alınmış hastalarda daha çok derecede sıvı, elektrolit, kalori, yağ, karbonhidrat ile amino asit takviye edilmesinin yanında ilaç sağıltımı da yapılmalıdır (Akısu ve Korkmaz 2005). AIDS'li insanlarda antiretroviral saaltım ile viral yükün düşürülmesi ve CD4 sayısının yükselmesi, klinik belirtilerde süratli iyileşmeyle beraber ookist atılımının düşürülmesi de gerçekleştirilmelidir. Fakat hayvanlarda hesaplı görülmediği için başvurulmamaktadır (Xiao ve ark. 2002). İmmunoterapi olarak *C. parvum* yüzey proteini bulunduran hiperimmun serum ve hiperimmun bovin ağız sütü ile inaktif immunoterapi benzeri başka sağaltımlar da yapılmaktadır (Ramirez ve 2004). Probiyotik uygulanması da ookistleri ve ookist atılım zamanını düşürmektedir. Ayrıca buna yönelik bir aşı geliştirilmemiştir (Fayer 2004).

Cryptosporidiosisde karbonhidrat bağlı bir bitkisel protein olan ve hücreler arası bağlantılarda görev alan lektin'in konak-parazit arası etkileşimde de rol alabileceği ortaya konmuş, sporozoit spesifik etkenin konak hücrelere bağlanmasını sağlayan lektin aderens faktörü saptanmıştır. Sporozoitlerin galaktosil-n-asetilgalaktozamin ve sığır müsinine maruz bırakıldığında hücrelere tutunma yetilerinin %70 azaldığı anlaşılmıştır. Aynı şekilde lektin spesifik galaktosil-n-asetilgalaktozamin veya oligosakkaritlerden bu molekülün ortaya çıkmasını sağlayan glikosidaz kullanılınca etkenin tutunma gücü % 80 oranında azaltılabilmiştir (Carey ve 2004).

Cryptosporidium enfeksiyonunun tedavisi için birçok ilaç denenmesine rağmen tam bir düzelme gerçekleşmemiştir (Shadiduzzaman ve Daugschies 2012). Terapötik ve koruyucu amaçla insanlarda ve hayvanlarda Cryptosporidiosis için yüzlerce madde denenmiş, sadece etkili birkaç madde bulunmuştur. Bu maddelerin de toksik veya yan etkileri olduğundan kullanımına sınır getirilmiştir (Babaç 2014). Buna ek olarak bu ilaçlar hastalığı hemen iyileştirmezler, sadece salınan ookist sayısında ve ishalin şiddetinde azalmaya yardımcı olup bu arada immuniteninde gelişmesi ile birlikte hastalığın seyri iyiyiye gitmektedir (Şimşek 2011).

Lasalocid Na, ionofor koksidiostatiktir ve *C. parvum* 'a karşı etkilidir ancak doz aşımında toksik bir ilaçtır. Gül ve ark. (2012) terapötik dozun 3 mg/kg olduğunu bildirmektedir. Bunun yanında büyüme destekleyici olduğu için Avrupa'da kullanımına da izin verilmemektedir (Gül ve ark. 2012; Babaç 2014).

Cryptosporidium tedavisinde denenen bir başka ajan spiramisin olup Ulutaş ve ark. (2001) oral yolla 30 mg/kg günde 2 kez 5 gün verildiğinde ookist sayısını azalttığını belirtmektedir. Wittenberg ve ark. (1989) tarafından yapılan çalışmada da spiramisin uygulandığında dışkı hacminin önemli derecede düştüğü, fakat ilacın kesilmesiyle ookist atılımının tekrar arttığı ifade edilmiştir (Hazer 2007).

Halofuginon laktat avrupada yasal olarak kullanımda olan tek ilaçtır (Babaç 2014). Bu madde, quinazoline grubu içinde bulunur. Halofuginon tedavisinin sonuçları ile ilgili veriler tartışmalıdır. Bazı araştırmalarda buzağılarda ookist atılımı ve diyareyi ciddi ölçüde düşürdüğünü (Joachim ve ark. 2003) ve mortaliteyi azaltığını (Naciri ve ark. 1993) ortaya koyarken, diğer çalışmalarda halofuginon'nun diyere ya da dehidrasyon seviyeleri üzerinde hiçbir şekilde etkin olmadığı aktarılmaktadır (Lallemand ve ark. 2006). Bu ilacın kullanımı için ruhsatı ilk bir haftalık buzağılara yöneliktir (Foster ve Smith 2009). Halofuginon sıkıntı olan işletmelerde koruyucu olarak yaşamın ilk 1-2 günü kullanılabilir. Hasta olan hayvanlar diyarenin başlangıcından en geç 24 saat sonra tedavi edilebilir (Babaç 2014). Çoğunlukla ookist atılımı halofuginon uygulaması süresince düşer, ancak uygulama kesildikten sonra tekrardan oluşmaktadır. Bu da ilacın Cryptosporidiostatik olduğunu ortaya koymaktadır (Divers ve Peek 2008).

Paromomisin (aminosidin), Cryptosporidiosis vakalarında denenen terapotik ajanlardan biri olup, zayıf emilen aminoglikozit bir antibiyotiktir. Hücre kültürlerinde Cryptosporidium üremesini engellediği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda paromomisin uygulanan hastalarda dışkıda atılan ookist sayısında ve ishal sıklığında azalma gözlenmiştir (Taylor ve ark. 2007). Bir başka makrolid grubu antibiyotik olan azitromisindir. Hızlı olarak barsaklardan emilir 7 gün buzağılarda 1500 mg/gün dozunda etkili olduğu ifade edilmektedir (Elitok ve ark. 2005).

Cryptosporidiosis'in tedavisinde kullanılan bir diğer antimikrobiyal ilaç tylosine'dir. *Cryptosporidium parvum* ookistleri tespit edilen buzağılarda günde bir defa 20 mg/kg düzeyinde 5 gün süreyle intramuskuler şeklinde verilmesi buzağı Criptosporidiosisin sağaltımında ve ookist atılımında etkin olduğu ifade edilmektedir (Yasa ve ark. 2013). Sülphadimidin, sülfakuinoksalin, oksitetrasiklin ve metronidazolün tedavide etkili olmadıkları görülmüştür. Ancak, yapılan diğer araştırmalar sülfonamidlerin etkili olduğunu, oksitetrasiklin, sülfakuinoksalin ve polimiksinin kombine olarak kullanıldığında morbidite ve mortalitenin büyük oranda düştüğü, tedaviden sonra dışkıda ookistlerin görülmediği ortaya konulmuştur. Deneysel olarak enfekte edilen farelerde yapılan bir çalışmada sülfadoksin, trimetropim kombinasyonunun Criptosporidiosis tedavisinde etkili bir ilaç olduğu ifade edilmektedir (Mohamed ve ark. 2015).

Son yıllarda nekka zengin olarak ifade edilen wood vinegear (odun sirkesi) sıvısı içeren aktifleştrilmiş kömür neonatal buzağıların *Cryptosporidium parvum* tedavisinde etkinliği araştırılmış, bu araştırmada nekka zengin katılmış süt ile beslenen deneysel enfekte buzağıların 1. günden itibaren ishalinde iyileşme görüldüğü ve ookist atılımının önemli ölçüde azalttığı 2. günden itibaren dışkı örneklerinde ookist izole edilemediği, sonuç olarak da nekka zenginin Criptosporidiosis tedavisinde yararlı olacağı ifade edilmiştir (Watarai ve ark. 2008).

8. KORUNMA

Cryptosporidiosis'e karşı henüz tam olarak etkili kontrol yöntemleri bilinmemektedir (Özer 1990). Bu parazit aracılığı ile meydana getirilen enfeksiyon genelde sürü bazında sorun olarak ortaya çıkmakta (Babaç 2014) ve çoğunlukla buzağılarda kontamine malzemelerin tekraran kullanılması vasıtasıyla bulaşma gerçekleşmektedir. Bu sebeple asıl hedef, çiftlik hijyeninin oluşturulmasıdır (Foster ve Smith 2009). Hayvan kulübe ve barınaklarının, düzenli olarak yüksek basınçlı sıcak suyla yıkanması ve ardından dezenfeksiyon işleminin uygulanması yerinde olacaktır (Babaç 2014). *Cryptosporidium* ookistleri dış ortamda uzun süre canlı kalabildiğinden bu ookistlerin yayılımının önlenmesi önemlidir (Döskaya ve ark. 2003, Unat ve ark. 1995). *Cryptosporidium* ookistlerinin enfeksiyon yeteneklerinin belirlenmesi maksadıyla farelerde yapılan çalışmalarda ookisltlerin 40ºC 'de 15 dakika bekletildikten sonra deenfektif oldukları, 50-60ºC 'de 5 dakika ve -18ºC 'de 24 saat bekletildikten sonra enfeksiyon yeteneklerini kaybettikleri bildirilmektedir (Özer 1990). Sodyum hipokloridin %2.5'lik solüsyonu ookistlerin dezenfeksiyonu işleminde en fazla önerilen antiseptik maddedir. Buna ilavetten %5'lik amonyum ve %10'luk formol solüsyonunda 4°C'de 18 saat tutulduğunda ookistlerin hastalık yapma yeteneğinin ortadan kalktığı tespit edilmiştir (Ungar 1995).

Dezenfeksiyonda kullanılan kimyasallar 1°C ve 20°C 'de ayrı ayrı uygulandıklarında ise etkilerinin yüksek ısılarda daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle su ısısının düşük olduğu yerlerde dezenfeksiyon amacı ile kombine uygulamaların tercih edilmesinin daha doğru olacağı bildirilmiştir. Ancak düşük ısıda bile etki edebilen, yüksek oksidadif özellikteki ozon da normal kullanım konsantrasyonunda etkisiz olup suda bromit var ise etkileşime girip kanserojen nitelikteki bromata dönüştürebilmektedir (Carey ve ark. 2004). Dezenfektanlar ile ortaya koyula araştırmalar sonucunda, sulardaki parazitlerin inaktivasyonunda ozonun, klor veya klordioksitten daha etkin bir antiseptik olduğu belirtilmiştir (Erickson ve Ortega 2006). Su arıtımında etkili olan ve herhangi bir olumsuz yönü bulunmayan filtre uygulaması, cryptosporidiosis ile mücadelede önerilen bir diğer yöntemdir. Bir mikrometre ve daha küçük genişlikte gözenekleri bulunan

filtreler su arıtımında uygundurlar (Carey ve ark. 2004).

Ookistlerin inaktive olması için suyun 72°C'de 60 saniye ısıtılması ya da suyun kaynatılması yeterli olduğu bildirilmiştir (Dillingham ve ark. 2002). Su ve süt pastörizasyonu (71.7°C'de sadece 5 s) ookistlerin hastalık meydana getirme yetenekleri yitirmesi için yeterli olduğu açıklanmıştır (Harp ve ark. 1996).Suların Ultra viyole tarafından işlenmesi, canlı *C. parvum* ookistlerini içeren su kaynaklarının dezenfeksiyonu için en güncel metot olarak rastlanmaktadır. Ozon ile ya da diğer dezenfeksiyon yöntemleri ile ilgili duyulan sağlık endişeleri, ookistleri inaktiv etmede UV ışınlama yönteminin önceliğine dikkat çekmiştir (Millar ve ark. 2002).

Cryptosporidiosis'in önlenmesinde en önemli etmen bağışıklıktır. İmmunite annelerin ilk ağız sütü ile beslenen yeni doğanlar, hastalıktan sakınabilmektedirler. *C. parvum* 'a için aşı denemelerinde daha istenilen ürün oluşturulamamıştır. Ancak çalışmalar faz 2 dönemine dayanmıştır. Stres anında salınan kortizol ve katekolaminler, bu enfeksiyona karşı direnci düşürür (Cortese 2009)

9. SONUÇ

Neonatal buzağı ishal vakkalarının etiyolojisinde birçok neden baş gösterdiği, miks enfeksiyon olarak meydana gelmesi, çarenin tek taraflı olamayacağını ortaya koymaktadır. Bu sebeple, diyare etmenlerine yönelik koruyucu tedbir olarak, buzağıların besleme ve bakım şartlarının iyileştirilmesi, yeterli ağız sütünün verilmesinin sağlanması ve özellikle hastalığın çokça rastlandığı işletmelerde gebe sığırlarda aşı uygulanmasının faydalı olabileceği bildirilmektedir. Buna ek olarak, buzağılarda meydana gelen diyare olgularında bilhassa hızlı test kitlerininde uygulanabilir diyagnozda kullanılmasının faydalı olacağı açıkça ortadadır. Bu enfeksiyonların hızlı tanıları, ölüm sayılarını düşürecek, sağaltım oranını yükseltecek ve böylelikle hayvan besleyenlerinin, buzağı kayıplarından ötürü gerçekleşecek, maddi zararlardan kurtaracağı düşünülmektedir. Ayrıca pratik diyagnoz metotları geliştirilmeli ve özellikle ve tedaviye yönelik daha çok araştırma yapılmalmalıdır.

10. KAYNAKLAR

Akısu Ç, Korkmaz M (2005). Tıbbi Parazitolojide Tedavi. Tıbbi Parazitoloji, yayın no 20, Ege Üniv. Yayınevi, İzmir, s: 40-41.

Al M (2012). İshalli neonatal buzağılarda Rotavirus, Coronavirus, *E. coli* K99 ve *Cryptosporidium parvum* 'un hızlı test kitleri ile teşhisi ve bu hastalıkların maternal immünite ile ilişkisinin araştırılması, Fırat Üniv. SBE İç Hastalıkları AD. YL.Tezi, Elazığ, s: 12-35.

Alabdeen AZ (2014). İshalli hastalarda *Cryptosporidium* spp.'in Modifiye Ziehl Neelsen boyama yöntemi, Elisa ve immunokromatografik yöntem ile araştırılması, Gaziantep Üniv. SBE Tıbbi Mikrobiyoloji AD. YL Tezi Gaziantep, s: 14-43.

Arslan MÖ (2012). Cryptosporidiosis in cattle and sheep. Turkiye Klinikleri J Vet Sci, 3, 9-13.

Aysal S (2004). Isparta bölgesindeki çeşitli su kaynaklarında *Cryptosporidium parvum*, *Giardia intestinalis*, enterohemorrajik *E. coli* ve diğer enteropatojenlerin araştırılması, SDÜ FBE Biyoloji AD. YL tezi, Isparta, s. 1-20.

Babaç D (2014). *Cryptosporidium parvum* İle Deneysel Enfekte Buzağılarda Serum Demir, Bakır Ve Çinko Konsantrasyonlarının İncelenmesi, AMÜ SBE İç Hastalıkları AD YL Tezi, AYDIN, s. 1-14.

Calderaro A, Montecchini S, Gorrini C, Dettori G, Chezzi C (2011). Similar diagnostic performances of antigen detection and nucleic acid detection of *Cryptosporidium* spp. in a low-prevalence setting. Diagn Microbiol Infect Dis, 70, 72-77.

Carey CM, Lee H, Trevors JT (2004). Biology, persistence and detection of *Cryptosporidium parvum* an *Cryptosporidium hominis* oocyst. Water Res, 38, 818-862.

Casemore DP (1998). Laboratory methods for diagnosing cryptosporidiosis. J Clin Pathol 1998, 44, 445-451.

Clark DP (1999). New insights into human cryptosporidiosis. Clin Microbiol Rev, 12, 554-563.

Coklin T, Uehlinger FD, Farber JM, Berkema HW, O'Handley RM, Dixon BR (2009). Prevalence and molecular characterization of *Cryptosporidium* spp. in dairy calves from farms in Prince Edward Island, Canada, Vet Parasitol, 160, 323-326

Conrady B, Brunauer M, Roch FF (2021). *Cryptosporidium* spp. Infections in Combination with Other Enteric Pathogens in the Global Calf Population. Animals, 11(6), 1786.

Cortese VS (2009). Neonatal Immunology. Veterinary Clinics of North America, Food Animal Practice. Bovine Neonatology, 25, 221-225.

Current WL, Garcia LS (1991). Cryptosporidiosis, Clinics in Laboratory Medicine, 11, 873-897.

Çiçek M, Yılmaz H (2011). Prevalence of *Cryptosporidium* spp. and other intestinal parasites in children with diarrhea. Dicle Med J, 38,70-75.

Deveci C (2014). Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne gelen hastalardan alınan dışkı örneklerinde *Cryptosporidium* spp. varlığının mikroskobik bakı ve Elisa ile araştırılması AMÜ SBE Patoloji AD. YL tezi, Aydın, s: 13-47.

Dillingham RA, Lima AA, Guerrant RL (2002). Cryptosporidiosis: epidemiology and impact. Microbes and Infection, 4, 1059-1066.

Divers TJ, Peek SF (2008). Rebhun's Diseases of Dairy cattle, 2nd edition, Saunder Elsever press, Missouri, USA, p: 217-219.

Döskaya M, Dayangaç N, Aydınten Kuman H (2003). *Cryptosporidium parvum*. T. Parasitol. Derg, 27, 64-70.

Egyed Z, Sreter T, Szell Z, Varga I (2003). Charecterization of *Cryptosporidium* spp. recent developments and future needs. Vet. Parasitol, 111: 103-114.

Ekinci Aİ (2012). Kars yöresinde sığırlarda *Cryptosporidium* türlerinin dağılımı ve moleküler karakterizasyonu, Kafkas Üniv. SBE Parazitoloji AD. Doktora tezi, Kars, s: 16-50.

Elgün G (2009). İshalli dışkı örneklerinde *Cryptosporidium* sp. antijeninin Elisa yöntemi ile araştırılması, ÇÜ SBE Parazitoloji AD. YL tezi, Adana, s: 11-24.

Elitok E, Elitok OM, Pulat H (2005). Efficacy of azithromycin dihydrate in treatment of cryptosporidiosis in naturally infected dairy calves. J Vet Intern Med, 19, 590-593.

Eren C (2011). Farklı gruplardaki immün-süprese bireylerde *Cryptosporidium*'un ELISA ve Modifiye Asit-Fast boyama yöntemi ile araştırılması, Dicle Üniversitesi SBE Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Uzmanlık Tezi, Diyarbakır, s: 7-27.

Erickson MC, Ortega YR (2006). Inactivation of protozoan parasites in food, water and environmental systems. J. Food Prot. Re, 69, 2786-2808.

Fahey TMD (2003). Cryptosporidiosis. Elsevier Science Inc, 10, 75-80.

Fayer R (2010). Taxonomy and species delimitation in *Cryptosporidium*. Exp Parasitol, 124, 90-97.

Fayer R, Morgan U, Upton SJ (2000). Epidemiology of *Cryptosporidium*: transmission, detection and identification. International Journal for Parasitology, 30, 1305-1322.

Fayer R, Ungar BLP (1986). *Cryptosporidium* spp. and Cryptosporidiosis. Microbiol Rev, 50, 458-483.

Foster DM, Smith GW (2009). Pathology of diarrhea in calves, Veterinary Clinics of North America, Food Animal Practice. Bovine Neonatology, 25, 13-21.

Garcia LS, Shimizu RY (2000). Detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* antigens in human fecal specimens using the colorpac combination rapid solid-phase qualitative ımmunochromatographic assay. J Clin Microbiol, 38, 1267-1268.

Göz Y, Gül A, Aydın A (2007). Hakkari yöresinde sığırlarda *Cryptosporidium* sp.'nin yaygınlığı. YYU Vet Fak Derg, 18(2), 37-40.

Gül Y (2012). Geviş getiren hayvanların iç hastalıkları, 4. Baskı, Medipres Yayınları, Malatya, s. 148.

Güney AK, Bilgin K, Ünal N, Hökelek M, Günaydın M (2012). *Cryptosporidium* ookistlerinin tanısında kullanılan Direkt Floresan Antikor Testinin retrospektif değerlendirmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 42, 102-105.

Hamnes IS, Gjerde B, Robertson L (2006). Prevalence of *Giardia* and *Cryptosporidium* in dairy calves in three areas of Norway. Vet Parasitol, 140, 204-216.

Harp JA, Woodmansee DB, Moon HW (1990). Resistance of calves to Cryptosporidium parvum effects of age and previous exposure, infection and immunity. American Society for Microbiology, 58, 2237-2240.

Hazer Y, (2007): Afyonkarahisar bölgesindeki risk gruplarında *Cryptosporidium parvum* araştırılması, AKÜ SBE Mikrobiyoloji AD. YL tezi, Afyonkarahisar, s: 1-26.

Joachim A (2004). Human cryptosporidiosis, an update with special emphasis on the situation in Europe. J Vet Med, 51, 251-259.

Kar S, (2007). *Cryptosporidium parvum*'un hücre kültüründe üretilmesi ve üremenin farklı yöntemlerle belirlenmesi, Ankara Üniv. SBE Parazitoloji AD. Doktora tezi, Ankara, s: 14-42.

Khan A, Shaik JS, Grigg ME (2018). Genomics and molecular epidemiology of *Cryptosporidium* species. Acta Trop 184:1–14

Kosek M, Alcantara C, Lima AAM (2001). Cryptosporodiosis, an update. The Lancet Infectious Diseases, 1, 262-269.

Lallemand M, Villeneuve A, Belda J, Dubreuil P (2006). Field study of the efficacy of halofuginone and decoquinate in the treatment of Cryptosporidiosis in veal calves. Vet Rec, 159, 672-676.

Lefay D, Necln M, Pcirter P, Öbermene R (2000). Prevalence of *Cryptosporidium* İnfection in calves in France. Vet Parasitol, 89, 1-9.

Mandel GL, Bennett JE, Doli R (2005). Cryptosporidiosis in, Principles and Practise of İnfectious Diseases, Churchill Livingsstone Inc, Philadelphia, p: 3215-3228.

Millar BC, Fınn M, Xiao L, Lowery CJ, Dooley JSG, Moore JE (2002). *Cryptosporidium* in foodstuffs an emerging aetiological route of human foodborne illness. Trends Food Sci Technol, 13, 168-187.

Mohamed EA, Zalat RS, Magdi M Guirguis N, Mahmoud S (2015). Effect of Combined Therapy with Albendazole and Sutrim in Experimental Cryptosporidiosis. Global Veterinaria, 15, 144-149.

Naciri M, Mancassola R, Yvoré P, Peeters JE (1993). The effect of halofuginone lactate on experimental *Cryptosporidium parvum* infections in calves. Vet Parasitol, 45, 199-207.

Nichols G (2008). Epidemiolgy in *Cryptosporidium* and Cryptosporidiosis, CRC Press, Boca Raton, p:79-118.

O'Handley RM, Olson ME (2006). Giardiasis and Cryptosporidiosis in ruminants, Veterinary Clinics of North America, Food Animal practice, Ruminant Parasitology, 22, 623-639.

Ok ÜZ, Üner A, Korkmaz M (1995). Immun yetmezlikte önemi artan hastalıklar Cryptosporidiosis. 12. Baskı, Ege Üniv. Basımevi yayınları, İzmir, s: 23-42.

Olson ME, O'Handley RM, Ralston BJ, McAllister TA, Thompson RCA (2004). Update on *Cryptosporidium* and *Giardia* infections in cattle. Trends in Parasitol, 20, 185-191.

Özcel MA, Özbel Y, Ak M (2007). Özcel'in Tııbi Parazit Hastalıkları. Tıbbi Parazitoloji, Asya kitabevi, İzmir, s: 363-376.

Özçelik S, Poyraz Ö, Kalkan K, Malatyalı E, Değerli S (2012). Hayvancılıkla uğraşanlarda ve sığırlarda *Cryptosporidium* spp. yaygınlığının Elisa ile araştırılması. Kafkas Univ Vet Fak Derg, 18, 61-64.

Özer E (1990): Evcil Hayvanlarda Cryptosporidiosis. A. O. Vet. Fak. Derg, 38, 20-31.

Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD (2007). Veterinary Medicine, Elsevier Saunders, Philadelphia, pp. 73-153.

Ramirez NE, Ward LA, Sreevatsan S (2004). Review of the biology and epidemiology of Cryptosporidiosis in humans and animals. Microbes and Infection, 6, 773-785.

Riggs MW (2002). Recent advances in cryptosporidiosis: the immun response. Microbes Infect, 4, 1067-1080.

Sears CL, Kirkpatrick BD (2001). Cryptosporidiosis and Isosporiosis, in principles and practice of clinical parasitology, John Wiley and Sons Ltd. Press, England, pp.139-164.

Sevinç F (2004). Cryptosporidiosis in ruminants. Vet. Bil. Derg, 20, 79-84.

Shadiduzzaman MD, Daugschies A (2012). Therapy and Prevention of Cryptosporidiosis. Vet Parasitol, 188, 203-214.

Spano F, Crisanti A (2000). *Cryptosporidium parvum*: The many secrets of a small genome. Int. J. Parasitol, 30, 553-565.

Starling CR, Arrowood MJ (1993). Cryptosporidia. in: Parasitic Protozoa, 2nd Ed., Academic Press, UK, pp. 159-224.

Sursal, N, Simsek E, Yildiz, K (2020). Occurrence and First Molecular Characterization of *Cryptosporidium felis* in a Cat in Turkey. Kafkas Üniv Vet Fak Derg, 26(6), 833-837.

Şimşek AT, İnci A, Yıldırım A, Çiloğlu A, Bişkin Z, Düzlü Ö (2012). Nevşehir yöresindeki yeni doğan ishalli buzağılarda Cryptosporidiosis'in real time PCR ve Nested PCR yöntemleri ile saptanması. Erciyes Üniv Vet Fak Derg, 9, 79-87.

Tanyuksel M, Petri WA (2003). Laboratory diagnosis of amebiasis. Clin Microbiol Rev, 16, 713-729.

The taxonomicon (2011): http://taxonomicon.taxonomy.nl/TaxonTree.aspx?id=660&tree=0.1 Tyzzer, 1907 (Erisim Tarihi 17.10.2016).

Thompson RCA, Olson ME, Zhu G, Enomoto S, Abrahamsen MS, Hijjawi NS (2005). *Cryptosporidium* and Cryptosporidiosis. Adv Parasitol, 59, 77-158.

Tzipori S, Ward H (2002). Cryptosporidiosis: biology, pathogenesis and disease. Microbes and infection, 4(10), 1047-1058.

Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samaştı M (1995). Unat'ın Tıp Parazitolojisi, 15. Baskı, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfı Yayınevi, İstanbul, s: 595-600.

Ungar BLP (1995). İnfectious diseases and their etiologic ajents, in principle and practise of infectious diseases, Churchill Livingstone press, New York, p: 2500-2510.

Usluca S, Aksoy Ü (2006). A waterborn parasite *Cryptosporidium*. Deü Tıp Fak Derg, 20, 65-74.

Wang, Y, Zhang B, Li J, Yu, S, Zhang N, Li J, Yu S, Zhang N, Liu S, Zhang Y, Li j, Ma N, Cai Y, Zhao Q (2021). Development of a Quantitative Real-Time PCR Assay for Detection of Cryptosporidium spp. Infection and Threatening Caused by *Cryptosporidium parvum* Subtype IIdA19G1 in Diarrhea Calves from Northeastern China. Vector-Borne and Zoonotic Diseases, 21(3), 179-190.

Watarai S, Tana, Koiwa M (2008). Feeding activated charcoal from bark containing wood vinegar liquid (Nekka-rich) ıs effective as treatment for Cryptosporidiosis in calves. Journal of Dairy Science, 91**,** 1458-1463.

Xiao L, Alderisio K, Limor J, Royer M, Lal AA (2000). Identification of species an sources of *Cryptosporidium* oocysts in storm waters with a Small Subunit rRNA based diagnostic and genotyping tool. App Env Microbiol Dec, 66, 5492-5498.

Xiao L, Sulaiman IM, Ryan UM, Zhou L, Atwill ER, Tischler ML (2002). Host adaptation and host parasite co evolution in *Cryptosporidium*, implications for taxonomy and public health. Int. Journal for Parasitology, 32, 1773-1785.

Yasa SD, Öcal N, Yağcı BB, Gazyağcı B, Duru Ö, Yıldız K (2013). Buzağı Cryptosporidiozunda tylosin'in terapötik etkinliği. Kafkas Univ Vet Fak Derg, 19, 175-180.

Yin YL, Wang, Y, Lai, P, Yao, Q, Li, Y, Zhang, LX, Yang X, Song JK, Zhao GH (2021). Establishment and preliminary application of nanoparticle-assisted PCR assay for detection of *Cryptosporidium* spp. Parasitology Research, 120(5), 1837-1844.

Bölüm 10

İNTİHAR DAVRANIŞI İLE ALKOL VE MADDE KULLANIM BOZUKLUĞU İLİŞKİSİ

Merve AKKUŞ[1]

1 Uzm.Dr. , Afyonkarahisar Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Afyonkarahisar, ORCID: 0000-0003-3046-2815

İntihar davranışı, kişinin kendi ölümü ya da yaralanmasıyla sonuçlanabilecek eylemleri kendisini öldürme niyetiyle yapması ya da düşünmesi olarak tanımlanmaktadır. Tamamlanmış intiharlar, intihar girişimleri ve intihar düşünceleri bu tanımın içinde yer almaktadır (1).Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) intiharı dünya genelinde yaralanma ve ölümlerin başlıca sebeplerinden biri olduğunu belirtmektedir (2). Son yıllarda intihar davranışına yönelik farkındalık giderek artsa da intihar oranlarında çok değişiklik izlenmemektedir (3). Cinsiyet, yaş, ülke, intiharın yöntemleri gibi değişkenlere bağlı olarak intihar oranları değişkenlik göstermektedir (4).

Dünya çapında yaklaşık 800.000'den fazla kişi her yıl intihar sebebiyle ölmektedir (5). 2019'da tüm ölümlerin yaklaşık %13'ü intihar sonucu gerçekleşmiştir. DSÖ verilerine göre global yaşa göre standardize edilmiş intihar hızı, 2019 için yüz binde 9,0 'dur. Global yaşa göre s standardize edilmiş intihar hızı erkeklerde (yüz binde 12.6) kadınlara göre (yüz binde 5.4) daha yüksektir. Kadınlar için ülkelerdeki en yüksek oranlar yüz binde 10'un üzerindeyken, erkekler için yüz binde 45'in üzerindedir (6).

Global yaşa göre standardize edilmiş intihar oranı erkeklerde kadınlardan 2,3 kat daha yüksektir. Erkek:kadın (E:K) intihar oranlarının 1'den büyük olması, intihar oranlarının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yüksek gelirli ülkelerde oran 3'ün biraz üzerindeyken, düşük ve orta gelirli ülkelerde daha düşüktür (düşük gelirli ülkeler: 2,9; düşük orta gelirli ülkeler: 1,8; üst orta gelirli ülkeler: 2,6) (6).

Dünya genelinde intihar nedeniyle ölümlerin çoğu, dünya nüfusunun çoğunun yaşadığı düşük ve orta gelirli ülkelerde (%77) olmaktadır. İntiharların yarısından fazlası (%58) 50 yaştan önce meydana gelmiştir. İntihar yoluyla ölen ergenlerin çoğu (%88), dünyadaki ergenlerin yaklaşık %90'ının yaşadığı düşük ve orta gelirli ülkelerdendir (6).

İntihar, her iki cinsiyet için de 15-29 yaş arası gençlerde trafik kazası, tüberküloz ve kişilerarası şiddetten sonra dördüncü önde gelen ölüm nedenidir. Kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla intihar, bu yaş grubunda üçüncü ve dördüncü önde gelen ölüm nedenidir (6).

Dünya genelinde bölgelerde yaşa göre standardize edilmiş intihar oranlarındaki farklılıklar görülebilir. Afrika'da (yüz binde 11.2), Avrupa'da (yüz binde 10,5) ve Güney-Doğu Asya'da (yüz binde 10.2) intihar oranları 2019'da küresel ortalamanın (yüz binde 9.0) üzerinde saptanmıştır. En düşük intihar oranı Doğu Akdeniz bölgesindedir (yüz binde 6,4) (6).

DSÖ verilerine göre Türkiye için kaba intihar oranı her iki cinsiyet için yüz binde 2,4 (kadınlarda 1,2 erkeklerde 3,6), yaşa göre standardize edilmiş intihar oranı yüz binde 2,3 (kadınlarda 1,2 erkeklerde 3,6)'tür (6).

TUİK verilerine göre ülkemizde kaba intihar hızı, 2019 yılında yüz binde 4,12 dir. (kadınlarda 1,90, erkeklerde 6,34). Tüm yaş gruplarında intihar eden erkek sayısı kadınlardan fazladır. TUİK 2019 verilerine göre ülkemizde hem kadınlarda hem de erkeklerde en sık kullanılan intihar yön-

temi asıdır (% 47,8). Bu yöntemi ateşli silahlar (% 27,5), yüksekten atlama (% 12,5) ve ilaç-kimyasal madde kullanımı (%3,3) ile intiharlar takip etmektedir (7).

İntihar girişimleri değerlendirildiğinde DSÖ'nün 21 ülkedeki toplum araştırmalarına göre, ölümcül olmayan intihar girişimlerinin 12 aylık yaygınlığı yaklaşık yüzde 0,3 ila 0,4 (8) ve yaşam boyu yaygınlığı yüzde 3'tür (9).

İntihar girişimleri intihar ölümlerinden çok daha yaygındır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl, her intihar ölümüne oranla 30 kat fazla intihar girişimi vardır (10). Ölümcül olmayan intihar girişimi olan kişilerin yaklaşık yüzde 40'ı tıbbi yardıma gelmemektedir (11). İntihar düşünceleri değerlendirildiğinde DSÖ'nün toplum araştırmalarına göre intihar düşüncesinin 12 aylık yaygınlığının yaklaşık yüzde 2 (8) ve yaşam boyu yaygınlığının yüzde 9 'dur (9).

DSÖ'nün toplum araştırmalarına göre; yaşam boyu intihar düşüncesi olan bireylerin plan yapma olasılığı yaklaşık yüzde 33 ve intihar girişiminde bulunma olasılığı yaklaşık yüzde 30'dur. Yaşam boyu intihar düşüncesi ve planı olan bireylerin intihara teşebbüs etme olasılığı yaklaşık yüzde 55; planı olmayanlar arasında intihara teşebbüs etme olasılığı yüzde 15'dir (9).

İntihar davranışında risk faktörleri

İntihar için risk faktörleri birkaç şekilde sınıflandırılmaktadır.

DSÖ 'ne göre intihar davranışıyla ilgili risk faktörleri Tablo 1'de bireysel, ilişkisel, yaşanan çevreyle ilgili, toplumsal ve sağlık sistemiyle ilgili faktörler olarak gruplandırılmıştır (2).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'ne Göre İntihar Davranışında Risk Faktörleri (2)
1**. Bireysel faktörler**: Genetik ve biyolojik yatkınlık, ruhsal hastalıklar, intihar girişim öyküsü, ailede intihar öyküsü, umutsuzluk, maddi kayıplar, alkol ve madde kötüye kullanımı, tıbbi hastalıklar
2.İlişkisel faktörler: ilişki sorunları, ayrılıklar, sosyal izolasyon, sosyal desteğin azlığı
3.Yaşanan çevreyle ilgili faktörler: travma, istismar, ihmal, kültürel yabancılaşma, göç ve göçe bağlı stres, felaketler, savaşlar
4. Toplumsal faktörler: Yardım arama davranışının toplum tarafından olumsuz algılanması, medyada intiharla ilgili uygunsuz içerikte bilgilendirmeler, intihar araçlarına ulaşımın kolay olması
5. Sağlık sistemiyle ilgili faktörler: Sağlık hizmetlerine ulaşmakta güçlük

Biyolojik ,Psikolojik, Psikiyatrik ve Sosyal faktörler olarak da sınıflandırılabilmekle birlikte yakın (proksimal) ya da uzak (distal), değiştirilebilir ya da değiştirilemez faktörler olarak da sınıflandırılabilmektedir (1).

Sosyodemografik risk etmenleri

Yaş: Bölgesel farklılıklar olmakla birlikte ergenler ve ileri yaş grubundaki kişilerde intihar riski yüksektir (2). Gelişmiş ülkelerde en yüksek intihar hızının olduğu grup yaşlılardır (12). Ergenlerin gelişim dönemine bağlı olarak geçirdikleri psikolojik, biyolojik ve sosyal farklılıklar stres duyarlılıklarını artırarak kişinin destek sistemine ulaşmasını azaltmaktadır (1,13). İntihar için risk faktörlerinden olan ruhsal hastalıkların başlangıç döneminin ergenlik olması da riski artıran faktörlerdendir (14). Yaşlı kişilerde sosyal olarak izolasyon, eşlik eden komorbid hastalıklar, bedenen desteğe ihtiyacın giderek artması, kişinin kendisini gereksiz ve yetersiz hissetmesi, yaşama nedenlerinin azalması intihar riskini artırmaktadır (12,15).

Cinsiyet: Dünya genelinde tamamlanmış intiharlar erkeklerde daha fazla iken intihar girişimleri kadınlarda daha fazladır (8). Erkeklerin kadınlara göre dürtüselliklerinin daha belirgin olması, psikolojik yardımı daha az almaları, sosyal desteklerinin daha kısıtlı olması, daha tehlikeli ve ölümcül yöntemleri kullanmaları, madde kullanımının daha yüksek olması intihar oranının yükseltmektedir (12).

Meslek: İntihar araçlarına ulaşımın kolaylığı, iş stresinin fazla olması, yardım arayışında isteksiz olunması vb. sebeplerle hekim, diş hekimi, hemşire vb. sağlık çalışanları, çiftçiler gibi meslek gruplarında intihar riski yüksektir (12,14).

Medeni durum: İntihar, evli kişilerde evli olmayan kişilere göre daha az görülür (16,17).

Geçmiş intihar girişimleri öyküsü: Her tamamlanmış intihara karşılık 10 - 40 ölümcül olmayan intihar girişimi olduğu tahmin edilmektedir (18,19) ve önceden intihar girişimi öyküsünün olması, intiharı öngören en güçlü faktördür (2). Yapılan çalışmalarda hayatta kalan her 100 intihar girişiminden birinin girişiminden sonraki bir yıl içinde intihar nedeniyle öldüğünü göstermektedir. Bu genel popülasyonun yaklaşık 100 katı bir riski ifade etmektedir (20). İntihar girişimini takip eden tamamlanmış intihar riski, unipolar depresyon, bipolar bozukluk şizofreni ve alkol ve madde kullanım bozukluğu olan hastalarda en yüksektir (21).

İntihar düşünceleri aktif, yoğun, inatçı, kontrol edilemez boyuttaysa intiharla sonuçlanma riski artmaktadır. Önceden yapılmış detaylandırılmış planın varlığı, ölüm öncesi intihar notu veya mektup yazma, vasiyet hazırlama, kişisel eşyaları dağıtma vb. hazırlıkların varlığı, kişinin eylem sonrası bulunma ihtimalini azaltan yer ve zaman seçimi intihar riskini artırır (12).

Aile öyküsü ve genetik: Ailesinde intihar öyküsü olan kişilerde intihar riski artar (22,23). İkiz çalışmaları, ailesinde intihar öyküsü olan kişilerde artan intihar riskinin hem çevresel hem de genetik bileşenlere sahip olduğunu göstermektedir (22,24). İntiharın kalıtım derecesi yüzde 30 ila 50 arasındadır (18).

Umutsuzluk: Umutsuzluk intihar düşüncesi ve davranışı ile ilişkilidir. Ümutsuzluğun depresyon şiddetinden bağımsız şekilde intihar riskini yordadığı belirilmiştir (25).

Cinsel yönelim: Lezbiyen,gey ve biseksüellerde intihar düşüncesi ve davranışı riskinin arttığı bildirilmiştir (26).

Genel tıbbi hastalıklar: Astım, kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, omurga bozuklukları (örneğin disk bozuklukları), inme, cerrahi sonrası dönem, kronik veya terminal hastalık gibi genel tıbbi hastalığı olan kişilerde intihar riski artar. Uykusuzluk intihar düşüncesi ve davranışı riskinin artmasıyla da ilişkilidir (27,28).

Kronik ağrı: İntihar sonucu ölen kişilerde kronik ağrı yaygındır. İntiharla ilişkili en yaygın ağrı türleri sırt ağrısı, kanser ağrısı ve/veya artrittir. Kronik ağrıyla ilişkili intiharlar arasında en yaygın ölüm yolu ateşli silahlar (yüzde 54) ve aşırı dozda opioid (yüzde 16) olarak bildirilmiştir (29,30).

Kronik ağrı yaşayan kişilerde yaşam boyu intihar girişimlerinin yaygınlığı yaklaşık yüzde 5 ila 15 arasında izlenmektedir. İntihar düşüncesinin yaygınlığı ise yaklaşık yüzde 20'dir (31,32). Çalışmalar, sosyodemografik, fiziksel ve ruhsal sağlık durumu gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak kronik malign olmayan ağrının tamamlanmış intihar riskini iki katına çıkardığını göstermektedir. Kronik ağrısı olanlarda intihar düşüncesi ve davranışı için risk faktörleri, çoklu ağrı durumları, şiddetli ağrı, daha sık aralıklı ağrı atakları (örn., migren),daha uzun ağrı süresi (örn. >3 ay) ve insomniadır. Kronik ağrılı hastalarda intiharla ilgili psikolojik süreçler, ağrı hakkında çaresizlik ve umutsuzluk inançları, ağrıdan kaçma arzusu ve problem çözme güçlüklerini içerir (32).

Nörolojik bozukluklar: Nörolojik bozukluklar, artan intihar riski ile ilişkilidir (33).

Travmatik beyin hasarı : Travmatik beyin hasarı (TBH), tamamlanmış intiharla ilişkilidir (34).

Çocukluk çağı olumsuz yaşantıları: İntihara eğilimli kişilerin yüzde 10 ile 40 ının çocukluk çağında olumsuz yaşam olayları bulunmaktadır (35). Çocuklukta istismara veya diğer olumsuz çocukluk yaşantılarına (örneğin fiziksel ihmal) maruz kalmış yetişkinlerde intihar girişimi riski iki ila dört kat daha fazladır (36,37).

Medyanın etkisi: Medyada intihar ölümleriyle ilgili haberler, ergenler, depresyondaki kişiler gibi toplumdaki bazı hassas grupların intiharında rol oynamaktadır (38). Medyada intihar haberlerinin detaylandırılarak paylaşılması, intihar eden kişinin ünlü olması, haberin tekrarlı şekilde yer alması intihar davranışının taklit edilmesiyle sonuçlanabilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü intihar haberlerinin medyadaki paylaşımıyla ilgili kılavuzu bulunmaktadır (2).

Psikiyatrik bozukluklar: Psikiyatrik hastalık intiharın güçlü bir yordayıcısıdır (19). İntihar girişiminde bulunan hastaların yüzde 90'ından fazlasında bir psikiyatrik bozukluk (39,40) ve başarılı bir şekilde intihar eden hastaların yüzde 95'inde psikiyatrik bir tanı olduğu bildirilmektedir (41).

Psikiyatrik hastalığın şiddeti intihar riski ile ilişkilidir. Birden fazla psikiyatrik komorbiditesi olan hastalar, daha yüksek risk altında görünmektedir (42,43).

İntiharla en sık ilişkili psikiyatrik bozukluklar arasında depresyon, bipolar bozukluk, alkol veya diğer madde kötüye kullanımı, şizofreni, kişilik bozuklukları, panik bozukluğu dahil anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozuklukları ve deliryum yer alır (44,45). Depresyonlu hastalar arasında, intihar girişimi öyküsü en güçlü şekilde değersizlik duygularıyla ilişkili bulunmuştur (46). Eşzamanlı kişilik bozukluğu varlığı, depresif hastalarda intihar girişimleriyle yakından ilişkilidir. Psikotik belirtileri (sanrılar, komut işitsel halüsinasyonlar, paranoya) spesifik tanıdan bağımsız olarak riski artırabilir (44).

İntihar riskini en çok artıran psikiyatrik hastalıklara bakıldığında ilk sırada majör depresif bozukluk gelmektedir. İntihar sonucu ölenlerin yaklaşık yarısında majör depresif bozukluk olduğu tahmin edilmektedir (1). Major depresif bozukluktan sonra intihar riskini en çok artıran hastalık ise alkol ve madde kullanım bozukluğudur (47). Alkol ve madde kullanım bozukluğu tamamlanmış intiharların %25-50 sinde rol almakta ve intihar riskinde 6 kata kadar artış yapabilmektedir. Eşlik eden duygudurum bozukluğu, psikotik bozukluk, anksiyete bozukluğu, kişilik bozukluğu gibi psikiyatrik tabloların olması intihar riskini daha da artırmaktadır (12). İntihar davranışı genellikle alkol ve madde kullanım bozukluğunun ilerleyen dönemlerinde, bireyin beden sağlığı, sosyal, ekonomik, mesleki durumu ve kişilerarası ilişkilerinin olumsuz etkilerinin izlenmesi sonrasında görülür (48). Alkol ve madde kullanım bozukluğu olan bireylerde intihar riskini en çok artıran sebepler arasında yakın ilişkilerde bozulma ve kayıp, uzun süreli ve yüksek miktarlarda alkol- madde kullanımı ,psikososyal stresörler, sosyal desteğin yetersiz olması ve yalnız yaşama başta gelmektedir. Aynı zamanda eşlik eden majör depresif bozukluk varlığı, erkek cinsiyet, çalışmıyor olmak, yüksek agresyon ve dürtüselliğin olması, yakın zamanda yoğun alkol kullanımı, komorbid ciddi tıbbi hastalık varlığı intihar riskinde artışa yol açar(49,50).

Bazı maddelerin intoksikasyon sırasında yarattığı etkiler bireyde madde etkisinde intihar girişimini kolaylaştırabilir.

Alkol

Alkol kullanımı artmış psikolojik zorlanma, artmış agresyon ve dürtüsellik, alternatif baş etme yollarını engelleme, bilişsel işlevlerde bozulmaya sebep olarak alkol kullanım bozukluğu olmasından bağımsız şekilde intihar riskini artırmaktadır (51). Araştırmalarda alkol kullanımını takip eden 1 saatlik süreçte intihar düşüncelerinin arttığı, alınan alkol miktarı-

nın artmasıyla da intihar riskinin arttığı gösterilmiştir (52). Alkol kullanımı disinhibisyon ve dürtüsellikte artış yaparak intihar düşüncesinin eyleme geçme ihtimalini artırmaktadır. Sadece akut kullanım etkisi ile değil uzun süreli kullanım etkisi de intiharla ilişkilidir. Ancak ne kadar yakın zamanda kullanıldıysa intihar riskini o kadar artırmaktadır (53).

Eroin

Eroin kullanım bozukluğu olan bireylerde intihar ile ölme riski daha yüksektir (54). Opioidlerin kullanım sonrası etkilerinden olan sakinlik ve küntlük intihara yönelik korkuyu azaltarak intihar riskini artırır. Aynı zamanda opioid kötüye kullanımı olan bireyler yüksek dozda kullanarak intihar girişiminde bulunabilmektedirler. Kronik ağrılı durumların intihar riskini artırdığı bilinmektedir. Ağrı tedavisi için başlanan opioidlerin kötüye kullanımında da intihar riskinde artış olması beklenir (55).

Esrar

Esrar delta-tetrahidrokannabinol (THC), kannabidiol (CBD), diğer fitokannabinoidleri ve tepernoidleri içeren bir maddedir. Kronik esrar kullanımı endokanabinoid sistemi etkileyerek disfori ve depresif bozukluklara yol açabilirken düşük dozlarda ve bireysel özelliklere bağlı olarak antidepresif ve anksiyolitik etkiler de izlenebilir. Yoğun esrar kullanımı ve daha erken yaşta esrar kullanmaya başlanılmasının intihar riskini artırdığı bildirilmektedir (56).

İntihar girişimi çoklu madde kullanımı olan kişilerde ve enjeksiyonla madde kullanan kişilerde daha sık görülmektedir (57,58). Alkol ve madde kullanım bozukluğuna depresif bozukluk, bipolar bozukluk, psikotik bozukluk, TSSB, kişilik bozukluğu tanılarının eşlik etmesi intihar riskini artırmaktadır (59,60). Madde kullanımı ve intihar girişim öyküsü olan kişilerde intihar girişimini tekrarlama riski artmaktadır (20).

Alkol ve madde kullanım bozukluğu olan kişilerde artmış intihar davranışı ile kişilik bozuklukları, çocukluk çağı travması, dürtüsellik gibi faktörlerin ilişkili olduğu gösterilmiştir (61).

Alkol ve Madde Kullanım Bozukluğunda İntihar Davranışının Değerlendirilmesi

Alkol ve madde kullanım bozukluğu ile diğer psikiyatrik hastalıklar, psikososyal stresörler ve intihar davranışı arasında ilişki bulunmaktadır. Bu sebeple alkol ve madde kullanım bozukluğu ile başvuran tüm hastalar intihar riski açısından değerlendirilmelidir. Yeme ve uyku düzeninin bozulması, özbakımın azalması, sosyal etkinliklere karşı ilgi ve istekte azalma, sosyal izolasyon, riskli davranışlarda artış intihar planı olan kişilerde izlenmektedir (62).

İntihar riskinin değerlendirilmesi için klinik görüşme ve öz bildirim ölçekleri kullanılmaktadır. Klinik görüşmeyle yapılan risk değerlendirilmesinde psikiyatrik değerlendirme daha derinlemesine yapılmakla birlikte kişi intiharla ilgili bilgi vermekten kaçınabilir. Ölçeklerle yapılan değer-

lendirmede intiharla ilgili sorulara cevap vermek kişi için daha rahat olabilir (62). Hem klinik görüşme ile değerlendirme hem de öz bildirim ölçekleri ile yapılan değerlendirmenin intihar riskini saptama açısından eşit derecede önemli olduğu bildirilmiştir (63).

Alkol ve madde kullanım bozukluğu olan ve tedavi arayışında olan kişilerin büyük kısmında yakın zamanda intihar girişimi öyküsü bulunmaktadır (59,64,65). Genel popülasyon göre alkol ve madde kullanım bozukluğu olan bireyin intihar girişimi ile ölme ihtimali 10 kat, enjeksiyonla madde kullananan bireylerin ise 14 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (49). Alkol ve madde kullanım bozukluğu olan bireylerde tedavi sürecinde depresif belirtilerin ve ciddi stresörlerin (iş kaybı, ilişki kaybı, sağlık ve ekonomik sorunlar vb) olması intihar riski açısından dikkatli olunmasını gerektirir. Tedavi sürecinde intihar riski her zaman akılda tutulmalı ve gerektiğinde müdahale edilmelidir (59).

Alkol ve Madde Kullanım Bozukluğunda İntihar Davranışında Yapılabilecekler

İntihar vakasıyla karşılaşılan durumlarda tıbbi müdahale sonrası mutlaka psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır. Hasta için en uygun yaklaşımla eşlik eden psikopatolojiler açsından hasta değerlendirilmelidir. İntihar girişimi olan kişilerin yaklaşık 2/3 ‘ü ölmek amacıyla değil yardım çağrısı şeklinde girişimleri olmaktadır. Müdahale edilebilecek bir kriz söz konusuysa göz önünde bulundurulmalıdır. İntihar girişimi olan kişilerin bir kısmı kronik olarak kendine zarar verme eğilimi olan kişilerdir. Bu kişilerde yineleyen intihar girişimi ya da Alkol ve Madde Kullanımı olabilmektedir. Bu durumlarda sadece krize müdahale etmek yeterli olmayıp sorun çözme ve baş etme becerilerine yönelik uzun süreli terapi ve medikal tedavi gerekli olmaktadır (57).

İntihar düşüncesi olan kişilerin hospitalizasyonuna karar vermek zor olabilmektedir. Kullanılan yöntem ölümcül olmasa bile yinelenebilir ve ölüm riski olabilir. Hospitalizasyon hem intiharın yineleme riskini azaltır hem de kişinin ihtiyacı olan ilaç ve terapi desteğine ulaşmasını sağlar (57). Sosyal desteğin olmaması, geçmişte dürtüsel davranışların varlığı, intihar planının olması hastaneye yatış kararında önemlidir. Madde etkisinde ya da yoksunluğunda intihar düşüncesinin eyleme dönüşme ihtimali daha yüksek olması sebebiyle komorbid madde kullanımı olan kişilere yatış kararı verirken göz önünde bulundurulmalıdır. Yoksunluk tedavisinin etkin olarak başlanması önem taşımaktadır. Hospitalizasyon olmadan ayaktan takip edilecek kişilerde intihar düşüncesiyle ilgili kontrol güçlükleri yaşadıklarında doktor ya da hastane ile iletişime geçmesi noktasında anlaşma yapılır, aile riskler hakkında bilgilendirilir ve sık aralıklarla takibe çağrılır (57). Madde kullanımına yönelik tedavinin yanısıra komorbid olan psikiyatrik hastalıklar açısından değerlendirme yapılması çok önemlidir. Eğer varsa bu hastalıklara yönelik farmakolojik tedavilerin başlanması önerilir. Farmakolojik tedaviye ek olarak bilişsel davranışçı terapinin de faydalı olabileceği düşünülmektedir (59).

İntihar riski taşıyan kişiye medikal tedavi planlanırken intihar amacıyla kullanıldığında yüksek dozlarda görece güvenli olabilecek tercihlerde bulunulmalıdır. Antidepresan tedavi seçeneklerinde SSRI'lar güvenli seçeneklerdir. Komorbid depresyonun olduğu vakalarda antidepresan tedaviyle özellikle ilk 2 haftadaki vejetatif belirtilerde azalma ve enerji artışıyla birlikte intihar davranışı açısından dikkatli olunması gerektiği unutulmamalıdır (66). Opioid kullanım bozukluğu tedavisinde kullanılan düşük doz buprenorfin ve antidepresan tedavinin intihar düşünceleri üzerinde hızlı azalma etkisi olduğu gösterilmiştir (67). Alkol ve bazı maddelerin yoksunluğunda kullanılan benzodiazepinler dürtü kontrolüne azaltabileceği için tedavide kullanılırken dikkatli olmak gerekir (66).

Sonuç

Alkol ve madde kullanımı hem kısa vadeli hem de uzun vadeli etkisiyle intihar davranışı ihtimalini artırmaktadır. Ayrıca alkol ve madde kullanım bozukluğu ile ilişkili dürtüsellik, çocukluk çağı travması, depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklar bu kişilerde intihar riskini artırır. İntihara karşı koruyucu olan kişilerarası ilişkilerin ve sosyal becerilerin iyi olması, benlik değerinin yüksek olması, geleceğe odaklı olma, riskli davranışlardan çekinme, bedensel sağlığın iyi olması, sağlık hizmetlerine ulaşabilme, tedaviye uyum sağlama gibi faktörlerin alkol ve madde kullanım bozukluğu olan kişilerde sıkıntılı olabilmesi sebebiyle intihar riski atmaktadır (15).

İntiharı önleme çalışmalarında amaç bireysel, toplumsal ve sosyal olarak koruyucu faktörlerin güçlendirilerek, değiştirilebilen risk faktörlerinin azaltılmasını sağlamaktır (1).

Kaynaklar

1. B Öncü (2017). İntihar davranışı: epidemiyoloji ve risk etmenleri. Psikiyatride Güncel- Update in Psychiatry 7 (1): 1-14.
2. World Health Organization. (2012). Public health action for the prevention of suicide: a framework.
3. Alkol ve madde kullanim bozukluklarinda komorbidite ve özel durumlar, Cüneyt Evren, Editör, Yerküre Yayıncılık ve Tanıtım AŞ, İstanbul, ss.228-240, 2019
4. Windfuhr K, Kapur N. Suicide and mental illness: a clinical review of 15 years findings from the UK National Confidential Inquiry into Suicide. British Medical Bulletin 2011;100:101- 21.)
5. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016; 388:1459.
6. World Health Organization. (2021). Suicide worldwide in 2019: global health estimates.
7. Türkiye İstatistik Kurumu. İntihar İstatistikleri 2019. TÜİK Haber Bülteni Sayı 33710 ;2019 https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710 [Erişim tarihi: Ağustos 2021].
8. Borges G, Nock MK, Haro Abad JM, et al. Twelve-month prevalence of and risk factors for suicide attempts in the World Health Organization World Mental Health Surveys. J Clin Psychiatry 2010; 71:1617.
9. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. Br J Psychiatry 2008; 192:98.
10. Han, B., Kott, P. S., Hughes, A., McKeon, R., Blanco, C., & Compton, W. M. (2016). Estimating the rates of deaths by suicide among adults who attempt suicide in the United States. Journal of Psychiatric Research, 77, 125-133.
11. Piscopo, K., Lipari, R. N., Cooney, J., & Glasheen, C. (2016). Suicidal thoughts and behavior among adults: Results from the 2015 National Survey on Drug Use and Health. *NSDUH data review*, *9*.
12. Chehil, S., & Kutcher, S. P. (2012). *Suicide risk management: A manual for health professionals*. John Wiley & Sons.
13. Pérez Barrero, S. A. (2012). Suicide risk factors among the elderly. *Ciencia & saude coletiva*, *17*(8), 2011-2016.
14. Platt, B., Hawton, K., Simkin, S., & Mellanby, R. J. (2012). Suicidal behaviour and psychosocial problems in veterinary surgeons: a systematic review. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *47*(2), 223-240.

15. Turecki, G., & Brent, D. A. (2016). Suicide and suicidal behaviour. *The Lancet*, *387*(10024), 1227-1239.

16. Qin, P., Agerbo, E., & Mortensen, P. B. (2003). Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: a national register–based study of all suicides in Denmark, 1981–1997. American journal of psychiatry, 160(4), 765-772.

17. Kyung-Sook W, SangSoo S, Sangjin S, Young-Jeon S. Marital status integration and suicide: A meta-analysis and meta-regression. Soc Sci Med 2018; 197:116.

18. Reducing suicide: A national imperative, Goldsmith SK, Pellmar TC, Kleinman AM, Bunney WE (Eds), Institute of Medicine National Academies Press, 2002.

19. Haukka J, Suominen K, Partonen T, Lönnqvist J. Determinants and outcomes of serious attempted suicide: a nationwide study in Finland, 1996-2003. Am J Epidemiol 2008; 167:1155.

20. Hawton K. Suicide and attempted suicide. In: Handbook of Affective Disorders, 2nd ed, Pankel ES (Ed), Guilford, 1992. p.635.

21. Tidemalm D, Långström N, Lichtenstein P, Runeson B. Risk of suicide after suicide attempt according to coexisting psychiatric disorder: Swedish cohort study with long term follow-up. BMJ 2008; 337:a2205.

22. Egeland JA, Sussex JN. Suicide and family loading for affective disorders. JAMA 1985; 254:915.

23. Qin P, Agerbo E, Mortensen PB. Suicide risk in relation to family history of completed suicide and psychiatric disorders: a nested case-control study based on longitudinal registers. Lancet 2002; 360:1126.

24. Roy A, Segal NL, Centerwall BS, Robinette CD. Suicide in twins. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:29.

25. Beck, A. T. (1986). Hopelessness as a predictor of eventual suicide. Annals of the New York Academy of sciences, 487(1), 90-96.

26. Arnarsson, A., Sveinbjornsdottir, S., Thorsteinsson, E. B., & Bjarnason, T. (2015). Suicidal risk and sexual orientation in adolescence: A population-based study in Iceland. Scandinavian journal of public health, 43(5), 497-505.

27. Kontaxakis VP, Christodoulou GN, Mavreas VG, Havaki-Kontaxaki BJ. Attempted suicide in psychiatric outpatients with concurrent physical illness. Psychother Psychosom 1988; 50:201.

28. Campbell G, Darke S, Bruno R, Degenhardt L. The prevalence and correlates of chronic pain and suicidality in a nationally representative sample. Aust N Z J Psychiatry 2015; 49:803.

29. Petrosky E, Harpaz R, Fowler KA, et al. Chronic Pain Among Suicide Decedents, 2003 to 2014: Findings From the National Violent Death Reporting System. Ann Intern Med 2018; 169:448.

30. Ilgen M. Pain, Opioids, and Suicide Mortality in the United States. Ann Intern Med 2018; 169:498.

31. Racine M. Chronic pain and suicide risk: A comprehensive review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2018; 87:269.

32. Tang NK, Crane C. Suicidality in chronic pain: a review of the prevalence, risk factors and psychological links. Psychol Med 2006; 36:575.

33. Erlangsen A, Stenager E, Conwell Y, et al. Association Between Neurological Disorders and Death by Suicide in Denmark. JAMA 2020; 323:444.

34. Bahraini NH, Simpson GK, Brenner LA, et al. Suicidal ideation and behaviours after traumatic brain injury: A systematic review. Brain Impairment 2013; 14:92.

35. Costanza, A., D'Orta, I., Perroud, N., Burkhardt, S., Malafosse, A., Mangin, P., & La Harpe, R. (2014). Neurobiology of suicide: do biomarkers exist?. International journal of legal medicine, 128(1), 73-82.

36. Devries KM, Mak JY, Child JC, et al. Childhood sexual abuse and suicidal behavior: a meta-analysis. Pediatrics 2014; 133:e1331.

37. Ng QX, Yong BZJ, Ho CYX, et al. Early life sexual abuse is associated with increased suicide attempts: An update meta-analysis. J Psychiatr Res 2018; 99:129.

38. Schmidtke, A., & Schaller, S. (2000). The role of mass media in suicide prevention.

39. Hirschfeld RM, Russell JM. Assessment and treatment of suicidal patients. N Engl J Med 1997; 337:910.

40. Moscicki E. Epidemiology of suicide. In: Suicide prevention and intervention, Goldsmith S (Ed), National Academy Press, 2001.

41. Litman RE. What do they have in mind?. In: Suicide: Understanding and Responding, Jacobs D, Brown HN (Eds), International Universities Press, 1989. p.143.

42. Keller MB, Hanks DL. Anxiety symptom relief in depression treatment outcomes. J Clin Psychiatry 1995; 56 Suppl 6:22.

43. Lonnqvist JK. Psychiatric aspects of suicidal behavior: depression. In: The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide, Hawton K, Heeringen KV (Eds), Wiley, 2000.

44. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. Arch Gen Psychiatry 2005; 62:247.

45. Sareen J, Cox BJ, Afifi TO, et al. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. Arch Gen Psychiatry 2005; 62:1249.

46. Bolton JM, Belik SL, Enns MW, et al. Exploring the correlates of suicide attempts among individuals with major depressive disorder: findings from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. J Clin Psychiatry 2008; 69:1139.

47. E. Murphy, G. (2000). Psychiatric aspects of suicidal behaviour: substance abuse. The international handbook of suicide and attempted suicide, 135-146.

48. Suokas, J., Suominen, K., & Lönnqvist, J. (2005). Chronic alcohol problems among suicide attempters–post-mortem findings of a 14-year follow-up. Nordic journal of psychiatry, 59(1), 45-50.

49. Wilcox, H. C., Conner, K. R., & Caine, E. D. (2004). Association of alcohol and drug use disorders and completed suicide: an empirical review of cohort studies. Drug and alcohol dependence, 76, S11-S19.

50. Conner, K. R., & Duberstein, P. R. (2004). Predisposing and precipitating factors for suicide among alcoholics: empirical review and conceptual integration. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 28, 6S-17S.

51. Hufford, M. R. (2001). Alcohol and suicidal behavior. Clinical psychology review, 21(5), 797-811.

52. Bagge, C. L., Conner, K. R., Reed, L., Dawkins, M., & Murray, K. (2015). Alcohol use to facilitate a suicide attempt: an event-based examination. Journal of studies on alcohol and drugs, 76(3), 474-481.

53. Zhang, X., & Wu, L. T. (2014). Suicidal ideation and substance use among adolescents and young adults: A bidirectional relation?. Drug and alcohol dependence, 142, 63-73.

54. Pan, C. H., Jhong, J. R., Tsai, S. Y., Lin, S. K., Chen, C. C., & Kuo, C. J. (2014). Excessive suicide mortality and risk factors for suicide among patients with heroin dependence. Drug and alcohol dependence, 145, 224-230.

55. Anestis, M. D., Tull, M. T., Butterworth, S. E., Richmond, J. R., Houtsma, C., Forbes, C. N., & Gratz, K. L. (2019). The role of opioid use in distinguishing between suicidal ideation and attempts. Suicide and Life-Threatening Behavior, 49(6), 1680-1692.

56. Buckner, J. D., Lemke, A. W., & Walukevich, K. A. (2017). Cannabis use and suicidal ideation: Test of the utility of the interpersonal-psychological theory of suicide. Psychiatry research, 253, 256-259.

57. HD Özgüven, İ Sönmez İntihar girişimlerinde ilk yardım : yapılması ve yapılmaması gerekenler Psikiyatride Güncel, 2017; 7(1) 27 36

58. Darke, S., & Torok, M. (2013). Childhood physical abuse, non-suicidal self-harm and attempted suicide amongst regular injecting drug users. Drug and alcohol dependence, 133(2), 420-426.

59. Yuodelis-Flores, C., & Ries, R. K. (2015). Addiction and suicide: a review. The American journal on addictions, 24(2), 98-104.

60. Bachmann, S. (2018). Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective. International journal of environmental research and public health, 15(7), 1425.

61. Maloney, E., Degenhardt, L., Darke, S., & Nelson, E. C. (2010). Investigating the co-occurrence of self-mutilation and suicide attempts among opioid-dependent individuals. Suicide and life-threatening behavior, 40(1), 50-62.

62. Eskin M, Özgüven HD İntihar riskinin değerlendirilmesi Psikiyatride Güncel, 2017; 7(1) 15 26

63. Kaplan, M. L., Asnis, G. M., Sanderson, W. C., Keswani, L., de Lecuona, J. M., & Joseph, S. (1994). Suicide assessment: Clinical interview vs. self-report. Journal of Clinical Psychology, 50(2), 294-298.

64. Roy, A. (2009). Characteristics of cocaine dependent patients who attempt suicide. Archives of Suicide Research, 13(1), 46-51.

65. Carli, V., Jovanović, N., Podlešek, A., Roy, A., Rihmer, Z., Maggi, S., ... & Sarchiapone, M. (2010). The role of impulsivity in self-mutilators, suicide ideators and suicide attempters—A study of 1265 male incarcerated individuals. Journal of affective disorders, 123(1-3), 116-122.

66. Aydemir Ç. İntihar davranışında tedavi stratejileri ve intiharın önlenmesi Psikiyatride Güncel, 2017; 7(1):37-45

67. Yovell, Y., Bar, G., Mashiah, M., Baruch, Y., Briskman, I., Asherov, J., ... & Panksepp, J. (2016). Ultra-low-dose buprenorphine as a time-limited treatment for severe suicidal ideation: a randomized controlled trial. American journal of psychiatry, 173(5), 491-498.

Bölüm 11

PANDEMİ ÖNÜ VE ARKASINDAKİ ŞİZOFRENİ VE ALZAYMIR ÖYKÜSÜ (2018-2021).

Ayşe EVEREST[1]

1 ayseeverest@mersin.edu.tr, Mersin Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Çiftlikköy-Mersin

GİRİŞ

Diyalize kadar yol kateden böbrek hastalıkları, diyabet, Parkinson, romatoid artrit, bazı kanser türleri, MS gibi sinsi seyreden ve genelde tansiyonla başlayan hastalıklara dikkat etmek gerekir. Kanser dışında, konumuz odaklı şizofreni ve alzehimer sinsi hastalıklarına yakalanmış hastalar, aile ve sosyal çevre açısından katlanması belki de en zor olanlarından ikisidir. Summakoglu ve Ertuğrul'un (2018) "süreğenlik noktasında", şizofren hastalar için oluşturduğu önemli tavsiyeler, alzaymırlı bireyler için de söz konusudur. Bunlar; hastalık belirtileri ve ilaç etkilerini takip edebilmek, hastanın stresini düşürebilmek, hastalıkta alevlenmeyi engelleyebilmek veya baş edebilmek, hastanın toplumsal kabulünü ve yan desteğini sağlayabilmek, belirtilerde yatışma varsa bunu sürdürebilmek ve düzelmesi için çaba sarfetmek olarak sıralanabilir.

Depresyon ve kafa yaralanmaları ile vücuttaki kimyasal ve vitamin bozuklukları ve ilaç yan etkilerinin alzheimer benzeri belirtilere neden olduğu bilinmekte ve tedavi edilebilir olduğu öngörülmektedir [https://www.e-psikiyatri.com/kategori/alzheimer-birimi].

World Health Organization (WHO, 2006) en az 40 milyon insanın şizofreni ve demans gibi mental hastalıklarla boğuştuğunu hatırlatmaktadır [Ahmed and Azam, 2014]. Araştırmacılar Alzheimer ve şizofreni hastalarını karşılaştırdığında, beynin aynı kısmının etkilendiğini fark etmişlerdir. Bunlardan Perry: "Doktorlar eskiden şizofreniye 'demans (bunama) başlangıcı' derlerdi. Ancak iki hastalığın beynin aynı bölgesiyle ilgili olduğuna dair bulunan kanıtlar ayrı hastalık da olsalar "alzheimer ve şizofreni arasında bir bağlantı bulunabileceği" şüphesini kuvvetlendirmiş ve bu da bu tür hastalıkların erken teşhisi için çok önemlidir" demektedir.

Şizofreni tanısı alan kişilerin yaklaşık % 20'sinin tam iyileşme gösterdiği ve genel olarak % 40'ının iyi dönemsel iyileşmeyi başardığı, erken dönemdeki vakaların % 16' sının ise iyi sosyal işlevsellik kazandığı gösterilmiştir [www.bbc.com/turkce/haberler].

Demans, iki hastalığın da alevli bir ön sıçraması olarak aileyi şaşkınlıkla etkileyen kötü bir kabus olsa da, artık şizofreni veya alzheimer için kesinlik kazanmış bir bulgu ve gösteridir. Aslında daha önce yaşlısal ya da yaşsal olarak değerlendirilip dikkate alınmayan ilgisiz, sevgisiz bakış ve davranışlar ile hastalık iç dökmeleri erken belirtileri yerini şiddetli hezeyanlara bırakıp "artık beni kaale alın" demektedir.

İşte bu yüzden yaşlıları onlarla birlikte yaşlananların iyi takip etmeleri veya bu yaygın hastalıkla ilgili bilgileri herkesin birbiriyle paylaşması gerekmektedir. Erken zamanlarda başlayan koku algısı kaybı -örneğin ilaçlamadan rahatsız olmama gibi, alzheimer'ın ilk ayak sesleri olabilir.

Mayıs 2018 de, New Scientist' ın bilim yazarları bile dünyanın popüler ettiği konular arasındaki robotikler, yapay zeka ve esrarın ilaç olup olamayacağının yanında oral hijyenin önemi üzerine tartıştılar (https://www.newscientist.com/article/mg23831760-400; newscientist.com/issue/3215; 3242; article/2191842; 2206297; 23931980).

Artık bilinmektedir ki, mikroorganizmalar (özellikle bakteriler), düşünce sınırlarımızı zorlayan her şeye sebep olabilmektedir ama onları suçüstü yakalamak birtakım bilimsel çalışmalar gerektirmiştir (https://www.newscientist.com/article/mg24332460-500-how-what-you-eat-directly-influences-your-mental-health/, Eylül, 2019).

Örneğin bir zamanlar stresle yükselen asit miktarının ülsere sebep olduğu kesin kanaati varken *Heliobacter pylori'* nin midedeki keşfi Marshall'a Nobeli kazandırmış ve bugün obsesif kompulsif erişkinlerinin dünün tonsilit; boğaz hastası çocukluğundaki Streptococcus bakterilerinden tetiklenerek oluştuğu kanaatine ulaşılmıştır (Dominy et al, 2019).

Yine bulunan odur ki; "birçok kişi ağızlarında *Porfromonas gingivalis* barındırmasına rağmen, sadece bazıları alzheimer geliştirmekte ve hastalığın ortaya çıkması yıllar alabildiğinden bu bakteri plaklarının verdiği hasarın birikme hızı hastalıkta kilit rol oynamaktadır." *Toxoplazma gondii* de benzer şekilde beyne yerleşip yıllar sonra şizofreniye neden olmakta, bazen de göz retinasına hasar vermektedir, çocuk düşükleri ve malaryaya sebep olur [https://www.uchicagomedicine.org/forefront/biological-sciences-articles/2014/july/what-does-it-mean-when-2-billion-people-share-their-brain-with-a-parasite; Bostanci ve Belibasakis, 2012].

Toxoplasma gondii adındaki hücre içi paraziti, toxoplazma adlı hastalığın da etmenidir. Bu hastalığın tanısı zor olup başka hastalıkları taklit etmektedir, hijyen, beslenme şartları, yaş, sıcak ve nemli iklim, koyun kedi dışkısı olan yerlerdeki hayvan teması, enfeksiyon geçirme durumu geçiştirilerek çoğunlukla bakılmamaktadır. Yalnızca IgM pozitifliğine bakarak 31 hastada akut toksoplazmoz düşünülecekken, IgG avidite testi ile yalnızca dokuz hastada akut toksoplazmoz tespit edildiği belirtilmiştir [Ersöz ve Kaya, 2006].

Ülkemizde genel popülasyondaki ortalama *T. gondii* seroprevalansı %40 oranındadır. Etken çoğunlukla, doku kistleri ile enfekte pişmemiş etlerin tüketilmesi veya enfekte kedilerin dışkılarındaki ookistler ile kontamine az pişmiş yiyecek veya kontamine suyun tüketimi ile enfeksiyona neden olmaktadır. İnsanlarda ookist kaynaklı enfeksiyonların doku kisti kaynaklı enfeksiyonlardan daha ciddi seyrettiği belirlenmiştir. Buna karşılık, yakın geçmişe kadar *T. gondii*'nin sular vasıtasıyla iletiminin nadir olduğu kabul edilse de dünyada *T. gondii* ile oluşan salgınlar suyun tekrar gündeme gelmesini sağlamıştır [Yücesan ve Özkan, 2018]. Şizofreni, ro-

matoit artrit gibi hastalıklar periodontitis; diş eti marjında plak birikmesi ve diş eti iltihabının gelişmesi, bağışıklık sisteminin mikrobiyal mücadelede zayıflaması ve oral mikrobiyotanın bozulmasından kaynaklanmaktadır. Ancak, her ikisi de karmaşık bir patolojiye ve çok faktörlü etiyolojiye sahiptir [Ebbers et al, 2018].

Önceki Çalışmalar

Üçok [2008], "İlk episod" ve "şizofreni" anahtar kelimeleri girildiğinde 2007 Aralık ayı itibarıyla PubMed taramasına girmiş 1465 araştırma yazısı ve fazlası da olabileceğini vurgulamıştır: "Hastalık, hastalar arasında farklı başlayıp ve beş yıl sonra belirginleşerek aynı stabil durumları gösterebilmektedir. Depresif belirtiler % 75'e varan sıklıkta bildirilmiştir. Sendrom düzeyinde depresyon sıklığı ise % 20 civarındadır.

20 yaşın altındaki hastalarda duygu durum bozukluğunun ilk episodunun "karma" özellikler göstermesi, bu hastaların episod öncesi öyküsünde okul başarısında bozulma ve madde kötüye kullanımının bulunması, genç hastada şizofreni ile duygu durum bozukluğunu ayırmayı güçleştirmektedir. Durumu stabil hale gelmiş hastalarda dahi antipsikotik ilacın değiştirilmesi %50 oranında relapsa yol açmaktadır. Bu nedenle akut tedavi için ilaç seçilirken bunun süreğen tedavisi için uygun olup olmadığı da dikkate alınmalıdır."

Robinson ve ark. [2002], ilk episod sonrasında ilacı bırakan hastalarda premorbid işlevselliğin daha düşük olduğunu ve parkinsonizm belirtilerinin daha sık görüldüğünü bildirmiştir.

Akut dönemdeki depresif belirtileri, pozitif ve negatif belirten Kiremitçi gibi, şizofreninin bir çekirdek belirtisi olabileceği düşüncesini desteklemektedir [Uzun ve ark., 2002].

Bir diğer çalışmada [Hancı ve ark, 2015], şizofrenik hastalarda alevlenme riski ve intihara yönelik depresif belirtilerin tanımlanması ve sağaltımının önemi vurgulanarak, meslek sahibi, majör depresif ve şizofrenik hastaların en az bir ve daha fazla olmak üzere bir antidepresan (sertralin (% 36,9), venlafaksin (% 23,8) ve essitalopram (% 20,2) kullandıkları belirtilmiştir. Bu sırada % 20,2 psikotik alevlenme, %19 yan etkiye bağlı ilac kesimi ve kullanımı ve % 59,5 depresyonda remisyon gözlenmiştir [Saha et al, 2005].

Araştırmalar şizofreni tanısı alan kişilerin yaklaşık % 20'sinin tam iyileşme gösterdiğini ve genel olarak % 40'ının iyi dönemsel iyileşmeyi başaran erken dönemdeki erken vakaların % 16'sının da iyi bir sosyal işlevsellik kazandığını göstermektedir, 6516 hastanın 4206'sı (% 65) ilaç tedavisi ile remisyona (sönme) girmiştir, bunların % 25'i ise ilerleyen 3 yıllık bir takip süresinde tekrarlama göstermiştir. Nüks oranı sabittir, bu da

bakım tedavisinin uzun vadede gerekli olduğunu göstermektedir [Barnes and Yaffe, 2011].

Tıbbi Araştırma Konseyi' nin yürüttüğü psikoz epidemiyolojisi çalışmalarından biri, kişilerde yıllık görülme sıklığına bakarak, şizofreni tanımı içerisinde afektif olmayan psikozu vurgulamıştır. Yaygın olarak kabul edilen erkek kadın oranının (1.4: 1) aksine [Saha et al, 2005], durumun erkeklerde iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca, ileriki hastalıklara ilişkin risk faktörlerinin çocuklukta belirgin olabileceğine dair kanıtlar vardır. Örneğin, 6000 genç çocuğun normal bir popülasyonunda yapılan bir çalışmada (Jones et al., 1994), çocuklar 9 ay, 10 ay, 11 ay veya 12. ayda desteksiz ayakta durabilen bebekler olup olmadıkları temelinde sınıflandırılmıştır. Bulgular, motor koordinasyonun gelişimi ne kadar az etkili olursa, yetişkin olarak bireyin şizofreni oluşturma riskinin de artacağı yönündedir. Bu yorum, erken gelişim süreçleri ile yetişkin bilişsel işlev ve şizofreni arasında ortak patofizyolojik mekanizmalar olduğu yönündedir. İşte bu noktada, antidepresanlar ve antipsikotikler, bu gruba yaygın olarak eşlik eden depresyon ve anksiyete tedavisinde rol oynamaktadır [https:// journals.sagepub.com].

Eren' e göre [2006], % 30 oranda kadın şizofreni hastaları eşleri ve çocukları ile % 8 oranda erkek şizofreni hastaları da ebeveynleri ile birlikte yaşayabilmektedirler. DSÖ' ne göre uzun süreli takip çalışmaları ile, belki de hormonal farktan ötürü erkeklerde şizofreni 3-4 yaş daha erken görülmekte, içe kapanma ve istemdışı duruş bozukluğu ile gözlenmekte ancak kötülük görme ve büyüklük hezeyanları, düşmanca davranış, sıradışı giyim ve işitsel görsel varsanılara kadınlarda daha fazla rastlanmaktadır [Eren, 2006].

Klinik çalışmalarda, tanıdan sonraki bir ay içinde endişe ve depresyon semptomlarına uygulanan antipsikotik tedavinin iyileşme ile ilişkilendirilmesi [19] sonucunda bu ilaçların reçelendirilmesi süreğenlik kazanmış ve bunun uzun vadeli bir kontrol sağladığı düşünülmüştür. Aslında sosyal ve bilişsel eğitimlerin daha fazla fayda sağladığına ilişkin süreli takiplerin sonucunda % 33 oranında semptomatik remisyon, % 27 oranında kaliteli uzun bir yaşam ve % 27 oranda da kalıcı remisyon gözlenmiştir [Barnes, 2011].

Önceleri kanser için doğal ve sentetik kaynaklı yeni potansiyel ilaçlar üzerinde yapılan çalışmalar, artık bu iki hastalıkla mücadele için devam etmektedir.

Topçu ve Kuzman [20], Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Potansiyel

Antikolinesteraz Bir kaynak Olarak Lamiaceae familyası bazı bitkilerini çalışmışlardır.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış olan dört kolinesteraz inhibitoru takrin, donepezil, galantamin, rivastigmin ve ek olarak memantin orta ve ileri derecede Alzheimer tedavisi icin FDA tarafından onaylanmıştır. Fakat bunlardan hiçbiri tam anlamıyla alzheimer hastalığını tatmin edici bir tedavi sunamamıştır.

Şimdilerde, *Pancratium maritimum*' un alzheimer için bilimsel araştırılması gibi, Passiflora incarnata, Rhodiola rosea, terminalia bellerica, Lonchocarpus cyanescens, Litsea polyantha, Euphorbia neriifolia, Crocus sativus, Alstonia scolaris ve Lamiaceae familyası [Topçu ve Kuzman, 2914; Yadav et al, 2015] gibi antidepresan/anksiyete bitkileri araştırma amaçlı olarak listelenmiştir.

Ayrıca başka bitki türleri de vardır ki bunların kullanımı zaten halüsinasyon yapıcı ve nasıl olup da bu hastalar için etkili olabilmektedir? *Cannabis sativa, Vitex negundo, Acorus calamus, Morinda citrifolia, Aegle marmelos, Euphorbia neriifolia, Randia dumetorum, Coccinia grandis, Ocimum americanum, Brassica juncea, Ocimum americanum ve Acorus calamus, Abroma augusta, Litzea polyanth, Piper retrofractum, Ficus hirta, Thevetia peruviana, Datura metel.* Halüsinasyon (sanrı) yapan ve "peyote" adı ile kitaplara konu olmuş kızılderili mantarının saracatinib maddesi de dikkat konusudur [https://www.drugbank.ca/drugs/DB11805].

Literatürdeki alzeimer ile ilişkilendirilen diğer bitkiler de şunlardır:

Huperzia serrata (Lycopodiaceae), *Acorus calamus* (Araceae), *Angelica archangelica* (Umbelliferae), *Bacopa monniera* (Scrophulariaceae), *Biota orientalis* Cupressaceae, *Celastrus paniculatus* (Celastraceae), *Centella asiatica* (Umbelliferae), *Clitoria ternatea* (Leguminosae), *Codonopsis pilosula* (Campanulaceae), *Convolvulus pluricaulis* (Convolvulaceae), *Coptis chinensis* (Ranunculaceae), *Crocus sativus* (Iridaceae), *Curcuma longa* (Zingeberaceae), *Evodia rutaecarpa* (Juss.) *Benth*. (Rutaceae), *Ginkgo biloba L*. (Ginkgoaceae), *Hypericum perforatum* (Hypericaceae) Magnolia officinalis (Magnoliaceae), Teucrium polium, *Melissa officinalis* (Lamiaceae), *Piper methysticum Frost*. (Piperaceae), *Polygala tenuifolia* (Polygalaceae), *Rheum spp*. (Polygonaceae), *Salvia lavandulaefolia, S. miltiorrhizia S. officinalis* (Lamiaceae), *Terminalia chebula* (Combretaceae), Withania somnifera (Solanaceae) [Soltan et al, 2015; Everest ve Eliuz, 2017; Everest et al, 2016; Mousavi et al, 2015; Hancı et al, 2015; Sargın ve Büyükcengiz 2018; Önem ve Çevikbaş, 2018; Mosely et al, 2018].

Atagün ve arkadaşları [Atagün et al, 2012], şöyle aktarmaktadır:

“Merkezimizde depresif dönemleri olan hastalara antidepresan başlama oranı %20.9 olarak saptanmıştır. Antidepresan başlanan hastaların üçte birinde, manik kayma öyküsü olan hastalarda manik kaymaya en sık neden olmuş antidepresan grubu, %58.3 oranıyla seçici serotonin geri alım inhibitörleridir.

Aydın ve arkadaşları [2013] sırasıyla, aile hekimleri-pratisyenler, psikiyatristler, nörologlar ve diğer uzmanların 2007 yılında antidepresan reçetelemede yine aynı sırayla %33, %37, %20 ve %11’lik paya sahip olduğunu; 2012 yılında %48, %31, %14 ve %7’lik paya sahip bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu grup hekimlerin

2012 yılında antidepresanların ilk defa reçetelenmesindeki oranlarının ise sırasıyla %37, %34, %19 ve %11 olduğunu belirtmişlerdir. Veriler “antidepresan ve antipsikotik ilaç kullanımını gerektiren çoklu psikiyatrik sorunların sırasıyla %20 ve %5 oranında olduğu varsayımında bulunulduğunda bile reçete üzerinden hesaplanan psikiyatrik hastalıkların prevalansı (reçete sayısı/nüfus) oldukça yüksek “ olduğunu göstermektedir. “İlaç kullanımındaki artış, nüfus artışı ve psikiyatrik hastalıklarının insidansının artışıyla ilişkili görünmemektedir. İlk defa reçetelenme rakamları psikiyatrist olmayan hekimlerin psikiyatrik hastalıklara uygun olmayan bir şekilde tanı koyduğunu ve tedavilerini başlattığını düşündürmektedir” (Aydın ve ark, 2013).

Antidepresanların şiddeti artırdığı meselesi önemli ve üzücü bir araştırma konusudur [Yüzbaşıoğlu ve ark, 2016; Moselhy et al, 2018; Atagün ve ark, 2012; Ozawa et al, 2014; Zetterqvist and Mulinar, 2013]. Kullanıcıların psikolojisini ve karakterini değiştiren bu “düzenleyiciler” ortak yan etkilere (prospektüs bilgisi, www.ilacrehberi.com) sahiptirler:

Şizofreni için kullanılan Antipsikotik yan etkileri (25 mg):

“Beyin fonksiyon kaybı (demans) ve davranışsal bozukluğu olan ileri yaştaki hastalarda kullanılmamalıdır. Çünkü inme ve bazen ölüm riskini artırabilir. Kederli duygu durumu, halüsinasyon, zihin karışıklığı, aşırı çoşkulu durumda kullanılan ve etkin maddesi ketiapin olan ilaç ile; greyfurt suyu içmeyin, etki etme yolunu değiştirebilir, katarakt, yutma zorluğu, karaciğer problemi, damar pıhtılaşması varsa trigliserid ve kolesterol düzeyi yüksekse kullanılmaz.”

Depresyon için kullanılan antidepresan 100 mg yan etkileri:

“Kronik alkolik, kalp krizi geçiren, 18 yaş altı, etkin madde veya yardımcı maddesine aşırı duyarlılık, sara hastalığı, karaciğer-böbrek rahatsızlığı varsa, glakom varsa, şizofreni veya zihinsel bozukluk varsa, göğüs ağrısı varsa, idrar yapma bozukluğu, prostat büyümessi, kalp ritm bozukluğu, hipertiroidizm varsa kullanılmaz.

Deride uyuşma, karıncalaşma, bulanık görme, kilo kabı, döküntü, hızlı düzensiz kalp atışı, kabızlık, ishal, kaşıntı, yorgunluk, sersemlik, halsizlik, kaşıntı, kendine zarar verme düşüncesi, terleme, kabus, hafıza bozukluğu, nöbetler, sinirli, gergin olma, kontrolsüz hareketler hepsi ciddi yan etkilerdir."

Etken maddesi mirtazapin olan bir diğer antidepresan 15 mg yan etkileri

"Sara, sarılık, böbrek kalp, tansiyon düşmesi, şizofreni, manik depresyon, intihar, saldırganlık, asilik, öfke, glakom, idrar güçlüğü, seratonin sendromu- kendini öldürme ve zarar verme düşüncesi, ateş, terleme, ishal, kas kasılması, titreme, aşırı istemsiz hareket, ruh hali değişiklikleri, bilinç kaybı, bu durumda ilacı kesiniz.

Boğaz ağrısı, ağız yaraları, bu ilaçla alkol önerilmez, uyuşukluk yapar, migren, ağrıkesici, antibiyotik, lityum, sarı kantoron bu ilaçla kombine kullanılmaz. Terleme, ishal, ateş, kalp atım artışı, kas kasılması, mizaç değişikliği yapar. İştah ve vücut ağırlığı artışı, uyuşukluk, uyku hali, baş ağrısı, ağız kuruluğu, titreklik, istem dışı titreme, bulantı, kusmas, ishal, sırt kas ağrısı, baş dönmesi, canlı rüyalar, zihin karışıkığı, tedirgin hissetme, uyku problemi, yaygın olmayan kabuslar, huzursuz hissetme, deride karıncalanma, halisinasyonlar, hareket etme arzusu, huzursuz bacaklar yapar. "

Bir diğer antipsikotik, 5 mg, şizofreni (13-17 yaş için kullanılır) yan etkileri

"Başkalarına agregasyon, kendini kasıtlı yaralama, öfke nöbetleri, ruh halinin hızlı değişimi, karaciğer, böbrek yetmezliği, intihar, kas gerginliği, taşikardi, terleme, kardiyak disritmi, hiperglisemi, kilo artışı, alerji, hipertansivite, demansa bağlı psikozu olan hastalarda ölüm riski. Alkolle kullanımından kaçınmalıdır. Gebelik etkisi yeterli çalışılmamış, araç makine kullanımı sorun olabilir. Gözde bulanıklık, sinir sistemi hastalıkları, yorgunluk, hipotansiyon, kabızlık, sersemlik, uyku, dikkat dağınıklığı, endişe, huzursuzluk, yorgunluk, sinirlilik hali, konuşma güçlüğü "[www.ilacrehberi.com].

Zetterqvist ve Mulinar (2013) ise İsveç için düşük kaliteli ilaç tavsiye dergilerinin halk sağlığı ile oynadığı ve reklam cezası verildiği bilgisini iletmektedir.

Mersin' de 90 yaş üzeri, eşi ölmüş/ bakıcı yardımı alan çocuklu yaşlılar ve 50 -60 yaş aralığındaki hepsi meslek sahibi bekar kullanıcıların ortak noktası olan "üzülmemek" isteği üzerine başlatılmış antidepresan ve antipsikotik kullanımında kullanıcıların bir kısmı sevgilisinden ve eşinden ayrıldığı için, sorunlu evliliklerdeki katlanma güçlüğü için, kimi annesi öldüğü için üzülmemek istemektedir. Kimisi ise işyeri haksız rekabet ve

mobingine katlanabilmek için kullanmaktadır hatta bu durum ağır antidepresan kullananlar tarafından uygulanan şiddetli mobing sebebiyle de olabilmektedir. On yıl üzeri antidepresan kullanan, bırakınca ağladığı için bırakmak istemediğini dile getiren biri gibi, bir diğeri de oğlunun hastalığına üzüldüğü için kullandığını, bırakırsa aşırı sinirli olacağı için bırakamadığını aktarmış ve bazısı "hayatta hiçbir şeyin kendini mutlu etmediğini" bir iç dökme olarak yakın arkadaş sohbetlerinde ve birazı açıklıkla genele söyleyip tavsiye etmekte ve erkek kullanıcıların pek azı kullandığını ifade etmektedir.

Odak ve ortak nokta üzülmek olunca, üzülmenin ne olduğunu incelemek ve düşünmek gerekir. Aslında düşünce odaklı bir şeydir; kendine olan güvenin gitmiştir, fiziksel değişikliklere neden olabilir, mekan değiştirsen de seni terketmez ise zamanla herşey geçeceğinden çözümler aramayı bırakmamak gerekir. Bu çözümlerden sıklıkla kullanılanları evcil hayvan besleme ya da antidepresan ve antipsikotiklerdir.

Türkiye' de kedi ve köpeklerin kısırlaştırmaksızın beslenmesi yoluyla, doğal seleksiyonun engellendiği ve bu evcil hayvanlar mekan belirlemek için saldıkları koku, ortak mekanlarda yatıp (derslik önü, durak içi, lokanta içi gibi) dışkılayabilmeleri, koku veya alerjik hastalıklar nedeniyle onlara karşı çıkan ve aynı mekanı paylaşmak zorunda bırakılan insan haklarına karşı tavırlı medyayı sorgulamak gerekmektedir.

Fransa' da % 40 oranında şizofreni gösteren hastaların alt yapısında evde besledikleri evcil kedi ve köpek mazisi vardır, benzeri çalışma Türkiye' de de yapılmıştır. Amerika' da son bir yıldır toxoplazma deneyleri ve diğer deneysel hastalıklar için yavru kedi ve köpeklerin kullanımının yasaklanması, bazı bakımı yapılmış hayvanların topluca ortadan kaybolması ve Türkiye' deki nüfus artışlarının bu şekilde desteklenmesi konuları birbiriyle ilişkili olabilir mi? İleri yaşlarda şizofreniye yakalanabilecek hastalara bu hayvanların bakacağı veya arkadaşlık edeceği hiç düşünülebilir mi? Aynı zamanda psişik rahatlatıcılar olarak görülen bu hayvanların insan yaşam odalarındaki varlığı hijyenik mi? Avrupa ve Asya ülkeleri olan İtalya ve Özbekistan' da herhangi bir evcil hayvanın sokaklarda başıboş dolaşmasına ve dışkılamasına izin verilmekte midir? (https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2006/05/20060512-7.htm) "Ev ve süs hayvanı: İnsan tarafından özellikle evde, işyerlerinde ya da arazisinde özel zevk ve refakat amacıyla muhafaza edilen veya edilmesi tasarlanan bakımı ve sorumluluğu sahiplerince üstlenilen her türlü hayvan" ve "evcil hayvan: insan tarafından kültüre alınmış ve eğitilmiş hayvanlar" (https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2021/07/20210706.pdf) tanımı ile yayımlanan yasa artık daha hakkaniyetli bir şekilde düzenlenmiştir.

Diğer yandan antidepresan ve antipsikotik kullananlarda şu davranış değişiklikleri görülebilmektedir:

Agresiflik/karşıdakinin eksik olduğunu düşünerek kendi dediklerini doğrulatma isteği,

Hareket etme isteği/yerinde duramama, Uyuşukluk/uyku hali

Duygusuzluk-umarsızlık-ilgisizlik, Unutkanlık, sözünde durmama, intikamcılık,

Duygu patlamaları/değişimleri, Kibir/yüksekte olma duygusu

Ağrı eşiğinin yükselmesi/kemik hastalıklarının çabuk iyileşmesi, Yazışmaları anlamama, Aşırı cesaret, Üzülmeme, Yalan söyleme ve tavsiye etme.

Bu etkiler ülkemiz genel kültürü ve İslam dini telkinlerine de ters düşmektedir (”kötülük nefsimizdendir. Zina etmek, yalan söylemek, sözünde durmamak, saçıp savurmak, yeryüzünde böbürlenerek dolaşmak, fikir danışmamak” İslam dininde hoş görülmemiştir). İnsanları adeta teröristleştirecek ya da uyuşturacak uç noktalara savurabilir. Oysa tevekkül, şükür, telkin/zikir, zekat, spor, açık alanlar, su kenarları sakinliği ile yürüyüşleri ve Orta asya şamanlarının önerdiği “depresyondaysan iyilik yap” dersi ile her dert geçebilir. “Depresif belirtilerin uygun sağaltımı” tam da burada ifadesini bulur [Hancı ve ark, 2015]. Antioksidan bitkilerden yararlanmak gerekir: Yeşil Çay, Isırgan otu, Kekik, Nane, Biberiye, Limon, Üzüm ve Sarımsak bunlardan bazılarıdır (Erenoğlu, 2020).

Hastalıkların oluşturduğu davranış değişiklikleri de üzücü ve yıpratıcı olduğundan aileleri dışında yardım beklenebilinecek insanlar dahi çaresizlik yaşayabilmektedir: Din görevlilerinin %33.3’ü şizofreni hastalarının serbestçe dolaşmamaları gerektiğini, %41.9’u şizofreni olan bir komşudan rahatsızlık duyacağını, %34.8’i şizofreni olan biriyle birlikte çalışmak istemediğini, %64.8’i bir şizofreni hastası ile evlenmeyeceğini, %37.1’i şizofreni hastalarının saldırgan olacağını belirtmişlerdir. Araştırmaya katılan din görevlilerinin %70’i erkek, %85’i evli ve %64’ü üniversite mezunudur [Eker ve ark, 2010].

Gülöksüz ve Çalışır [www.e-psikiyartri.com];” bu karmaşık yapının anlaşılması, ciddi yeti yitimine yol açan şizofreni için gelecekte yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine temel oluşturarak pek çok hasta için bir umut ışığı olacak” demektedirler ve araştırmalar devam etmektedir. Çünkü “2000-milenyumu” nun sonunda başlayarak 2013 ve 2019’ a değin şizofreni ve alzeimer ile uzayan veya uzatılan yaşamların bu şekilde geçmesi insanların asla talep edeceği bir şey değildi [8, 13-15, Kurnaz ve ark, 2015; Eker ve ark, 2010; Eckert, 2010; Singhal et al, 2012; Özçelik et

al, 2013; Crumlish et al, 2009; www. hurriyet.com; www.aa.com.tr).

2018 sonlarında Avrupa' nın veba anıtı çeşmeleri henüz iç burkmaya devam ederken insanlık pandemi ile işte bu şartlarda tanıştı.

Şehirler ulaşıma kapatılıp caddeler bomboş kaldığında ABD Başkanı Trump "Nisan' da geçer.." demişti (https://www.theguardian.com/world/2020/mar/06/before-and-after-coronavirus-empties-worlds-busiest-spaces).

2019' da Mekke'de Kabe' nin imamı bomboş alana ağlayarak şöyle seslenmişti; "Rabbinizin hangi nimetini yalanlayabilirsiniz?" Hemen aynı tarihlerde Fransa' nın en eski katedrali yandı. 2020' de Afrika kıtası aşıdan yararlanamamış, on kasımda Azerbaycan Karabağ'ın işgalini sonlandırırken, Ramazan bayramı Filistinlilere yine Mescid-i Aksa' da dar edilmiştir. Mars' a ulaşan tarayıcılar bir yana otuza yakın iletişim uydusu Türkiye' nin bir gece görüşüne girmiş ve kuraklık kapımıza dayanmıştır (https://www.trthaber.com).

2018' lerin son aylarında Çin' den yayıldığı söylenen virüs ile 2019' larda Newyork' ta akbabaların dolaştığı ve tüm dünyanın sessizliğe gömüldüğü kapanma günlerinin fotoğrafları-ki halen gömülemeden konteynırlarda bekletilen cesetler bulunmaktadır, ile İngiltere' den yayılan mutant virüsün etkilediği ve Hindistan' da Ganj nehrine bırakılan cesetlerin fotoğrafları 2020 yılına damgasını vurdu. Aslında bu virüs, bir pinpon topu gibi doğudan gelerek (Çin) 2019-2020' de önce yaşlıları ve 2021' de de batıdan gelerek (İngiltere) çocuk ve gençleri vurmuştur.

COVID-19 ile enfekte çocuklarda inkübasyon seviyesi erişkinlerden daha uzundur ve aile içi temasa bağlı enfeksiyon karakteristiklerini gösterirler (Deniz Güven, Gültaç Evren, 2021).

Son olarak, 2021 Haziran haftasında, Hint mutasyonunun Irak' a ulaştığı ve bunun körlük oluşturacağı haberleri geçmektedir. Soutik Biswas, 2020' e göre Hint Hükümeti Pazar günü 75 bölgede kilitlenme ilan etmiş ve HC'ye yaptığı açıklamada, hükümlülere cezaevlerini çözmekte özel şartlı tahliye vereceğini açıklamıştır. (https://www.deccanherald.com/national/coronavirus-live-updates-second-positive-case-reported-in-mysuru-indias-tally-jumps-to-422-799686.html).

Covit 19' u tanımaya çalışarak geçen 2019' da, ülkelerarası maske, solunum cihazı, aşı ihtiyacından doğan ilişkiler ağı yaşanırken bu hastalığı önemsemeyen İngiliz, Brezilya, Amerikan başkanlarının hasta olup iyileştikleri ancak nüfusun kitlesel ölümlerine şahit olunmuş, diğer yandan nüfusunun iki katı aşı satın alan Kanada, ülke sınırlarını oldukça iyi koruyarak virüsten izole olan Türkmenistan, Kore, İzlanda, Yeni Zelanda gibi ülkelerde diğerlerine örnek teşkil etmiştir. Ancak 2019 Fransa, İtalya

ve İspanya' daki özellikle bakımevlerinde bakıcılarca terk edilen yaşlı kitlesel ölümleri sırasında Türkiye'nin tüm ülkelerdeki hasta vatandaşlarına ambulans uçak yollayarak onları ülkesine geri getirmeyi başarması da iyi bir örnektir. 2020' de artık Co 19' un karaciğer ve kalbe vurduğu, beyin sisi ve felç yaptığı, diyabet ve böbrekleri etkilediği, kapanmaya bağlı eklem hastalıkları ile obezite için risk taşıdığı açıklıkla öğrenildi.

2021 başlarında bir medya kuruluşunda açıklama yapan Dr. N. Tarhan' a göre antidepresan kullanımları da oldukça artmıştı. Kanada, Avustralya, ABD ve İngiltere için de benzeri bir durum söz konusuydu: Şöyle ki, Ekim ve Aralık 2020 arasında 20,5 milyon antidepresan ilaç reçete edilmiştir. Bu, 2019/20'deki aynı çeyreğe kıyasla bir önceki çeyrekten %5-6'lık bir artışa karşılık gelmektedir. Demans için ilaç reçetelenmesi ise düşüş eğilimi göstererek, 2019/20'deki aynı çeyreğe göre %5'lik bir düşüş sergilemiştir. Bir bütün olarak 2020 boyunca, hipnotik ve anksiyolitik alanı belirli hastalardaki azalma hızı yavaşlamış ancak, 2019 trendlerine göre beklenenden ayda 10.200'e kadar ek tanımlanmış hastayla sonuçlanmış ve özetle Ekim ve Aralık 2020 arasında - 2019'daki aynı üç aya kıyasla %6'lık bir artışla 20 milyondan fazla antidepresan reçete edilmiştir. Ancak istatistiklerle ilgili bu NHSBSA raporu, 2020 boyunca antidepresan reçetelenmesindeki artış hızının yavaşladığını ve 2019 trendlerine göre beklenenden daha az reçete yazıldığını belirtmektedir (Ruh Sağlığında Kullanılan İlaçlar, İngiltere Nisan 2015 - Aralık 2020, Üç Aylık Özet İstatistikler,4 Mart 2021, NHS, Business Services Authority, https://nhsbsa-opendata.s3.eu-west-2.amazonaws.com/mumh-2021-q3-narrative-v001.html). Kanada' da Ağustos 2020 pandemi akut döneminin 2.3 milyon antidepresan ilaç reçetesinin kararlı dönemde 2.6 ya çıkabileceği öngörülmüştür (https://www.statista.com/statistics/1173319/covid-projected-impact-antidepressants-rx-in-canada/). Avustralya'da ise daha genç ve finansal olarak daha az istikrarlı, işlerini kaybetmiş veya ailedeki diğer kişilere bakan normalden iki ila üç kat daha fazla kişinin hafif depresyon oranı bildirilmiştir (https://www.abc.net.au/news/2020-06-12/coronavirus-covid-19-mental-health-survey/12336736). ABD' de bu durum (depresyon semptom prevalansının Co-19 pandemisi sırasında öncekine göre 3 kattan daha yüksek olması), daha düşük gelir, 5000 dolardan az tasarrufa sahip olmak ve daha fazla stres etkenine maruz kalmak sebebiyle Co-19 süresince daha büyük depresyon riski ile ilişkilendirilmiştir. (https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2770146, ABD'li Yetişkinlerde COVID-19 Pandemisi Öncesi ve Sırasında Depresyon Belirtilerinin Yaygınlığı, Catherine K., et al, 2020. HalkSağlığı)

Ülkemizde ilk olarak Çin'in geliştirdiği Coronovac/sinovac ile ilk olarak 2020' de 400 civarında şehit veren hekimlerimiz ve 65 yaş üzeri yaşlılarımız ve Türk doktorların Almanya'nın prestijini artıran buluşu Biontech

ile 2021' de de 50-60 yaş öğretmen ve SGK.'lılar korumaya alınmıştır. Ülkeler arasındaki "kilitlenmeler", bilgi sistemleri ve ağlarının kullanımında bir artışa neden olup ve kullanım modellerinde ve kullanım davranışındaki zorunlu değişiklikleri getirmiştir. Çevrimiçi toplantı, ev- ofis hizmeti, kargo sektörü ve raporlama modelleri, görsel buluşma ögeleri kullanımda on kat artış görmüş, uzaktan eğitime mahkum edilmiş eğitim kurumları, en azından yeterince yerlileşememiş iletişim hat yazışmaları ve eğitim bilgilerini Whatsap, Zoom, g-mail ve ona bağlı Google Meet gibi video konferans içeren geniş hacimli hafıza dosyalarına sahip hatlara kaydırarak küresel ağlara takılmış oldular.

Dijital teknolojilerin kullanımındaki artışla birlikte, artık dijital dolandırıcılık (Bitcoin ve genetik veri kaybı gibi), izinsiz girişler ve güvenlik ihlallerinde bir artışa tanık olunmuş ve pandemi, dünyayı internete bağlı olmayanların tamamen dışlandığı bir sorunlar yumağına maruz bırakmıştır. Internet, Hindistan Keşmir'de 5 Ağustos 2019'dan Mayıs 2020'ye kadar kapatılmıştır (Rahul et al, 2020). Mahremiyet ve gözetlenme kaygıları ele alınması gerekli bir sorun olup ülkemizde BİP' i oluşturmuştur.

Avrupa'lı ülkelerin ve insanların COVID-19 pandemisine karşı tepkileri çok farklı olmuştu; Ağustos 2020 itibariyle, Belçika ve bunun iki misli oranla Lombardiya bölgesi ve İtalya'nın geri kalanı için karşılık gelen Standart Ölüm Oranları, İtalya, Hollanda, Portekiz, İsveç, Almanya sıralamasında İsveç'i işaret etmiştir (Villani et al, 2020).

Tüm ülkelerdeki "istikrarsız mali koşullar, okulların kapatılması ve çocuklar için askıya alınmış eğitim hizmetleri nedeniyle kilitli durumdaki ebeveynler için psikolojik sıkıntı ve teminat endişeleri" taşıyan ve salgın başlarda AB tarafından yalnız bırakılan turizm ülkesi İtalya (Fontanesi et al, 2020) endişeyle ölümleri beklerken, Yeni Zelanda, güneyin turistik bölgelerinden, bir düğündeki süper bulaşmadan ve bakıcılardan gelen vakalar ile % 98'inin denizaşırı ülkelerden gelişlere bağlandığı semptomlara rağmen (Jefferies et al, 2020), Kanada, Kore, Almanya gibi başarılı izolasyonu ile ön plana çıkmıştır. Kuzey Kore'nin deniz suyuna virüs bulaşmasını önlemek için denizde balıkçılık ve tuz üretimini de yasakladığı bildirilmiştir (https://www.amerikaninsesi.com/a/kuzey-kore-de-iki-kisi-idam-edildi-baskent-kapatildi-/5679290.html, https://www.trthaber.com/haber/dunya/kuzey-kore-ulkede-hic-covid-19-vakasi-gorulmedi-570893.html).

Ülkesinde Covit 19 olmadığını vurgulayan ve vaka bildirmeyen Türkmenistan Devlet Başkanı Kurbankulu Berdimuhammedov, mart ayında sistemli olarak üzerlik bitkisinin yakılması ve dumanının etrafa yayılması talimatını vermişti. Madagaskar da pandemi başlarında bitki bileşeni bir şurup önermişti https://tr.euronews.com/2020/07/27/madagaskar-covid-19-a-kars-gelistirdigi-yerli-ilactan-vazgecerek-tedavi-merkezleri-ac-yor

Belarus' ta 1994 beri ülkenin başında olan Lukaşenko, Brezilya devlet başkanı benzeri koronavirüs salgınının ciddiye alınmaması gerektiğini savunarak, sağlıklı kalmak için vodka içilmesini tembihlemişti. https://tr.euronews.com/2020/12/14/belarus-lideri-lukasenko-covid-19-hastas-kendisini-tan-may-nca-maskesini-c-kardı

Dünya gen haritası projesi sonrasında 2013 itibarıyla, dergilerde etnisite vurguları artmıştı (Fidanoğlu ve ark., 2014; https://www.indyturk.com/*Independent Türkçe, MIT, Science Alert,2021*)

Pandemi ile ABD'li Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, "2020 yazının başlarında, "Afrikalı Amerikalılar" ve "Latinlerin Hispanik olmayan Beyazlara" göre genel nüfusun daha küçük oranlarını oluşturmasına rağmen, onaylanmış COVID-19 vakalarının, hastaneye yatışların ve ölümlerin orantısız bir payından sorumlu olduklarını bildirmiştir. "Siyahlar ve Yerli Amerikalılar", virüsün toplulukları üzerindeki erken ve derin etkisine rağmen anketlerde daha az korku ve tehdit ifade etmiş olsa da Co 19 korkusu, sosyal durumu zayıf olanlarda gıda durumunu etkilemiş olmalıdır (Fitzpatrick, et al, 2020).

Peru, Brezilya, Hollanda, İsrail, İngiltere, İzlanda gibi 22 ülkenin, son 5 yıllık ve ocak 2020' nin son haftası da dahil tüm nedenlere bağlı ve rapor edilen tüm nedenlere bağlı ölümleri ve beklenen tüm nedenlere bağlı ölümleri (geçmiş ölüm sayısı artı COVID-19'a atfedilen rapor edilen ölümler olarak hesaplanır) karşılaştırılmıştır. % 64,3'ü (COVID-19'a atfedilen) 716 616 ölüm fazla çıkmıştır. COVID-19 ile ilişkili/fazla ölüm olarak fazladan ölüm yaşayan ülkelerde % 30 ile % 197 arasında değişmiştir. Birkaç ülke dışında COVID-19 ile ilişkili ölümlerde kesin bir zirvenin meydana geldiği çoğu ülkede, bildirilen tüm nedenlere bağlı ölümlerdeki artış, COVID-19 bildirilen ölüm oranlarındaki artıştan önce meydana gelmiştir. "Beyaz olmayan tüm etnik grupların" (makalede güney Asyalı, siyahi insanlar olarak tabir edilmiş) diğer hastalıklardan ölüm oranları daha düşük iken Co19 ölüm oranları daha yüksek olmuştur (Bhaskaran et al., 2021).

Peru dünyanın hızlı büyüyen ekonomilerinden biri olmasına rağmen, 2016'lardaki kolera ve zika virüsleri sonrasında, bu COVID-19 pandemisinden de ciddi şekilde etkilenmiştir. Medya' da Brezilya günbgün yer alırken Peru'nun mevcut durumu göz ardında kalmıştır. Avrupa' da İsveç, Finlandiya ve İtalya' nın çok etkilendiği pandemide "kanserli hastaların, kanser olmayan hastalara kıyasla şiddetli akut solunum sendromu ile ilişkili Covit2' nin (SARS-CoV-2) ölüm oranını arttığı" bilinmektedir (https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)00104-6/fulltext). (worldometers.info, 2 Şubat 2021,www.ajtmh.org, Amerikan Tropikal Tıp ve Hijyen Dergisi 104, 4; 10.4269/ajtm).

Bu dönemde iletişim ve gıda sektörü, sanal para ve altın ile tarım alanları ve bahçeler değer kazanmış, DSÖ' nün güvenilirliği sarsılmış ve açılıp kapanmalarla süregelen hayat sosyal medya ağlarına takılı kalmış, duygu durum, iş ve para ilişkileri sanal ağırlıklı yaşanır olmuştur.

Iqbal, 2019' da, *We Are Social* şirketi tarafından yapılan bir araştırma ile Whatsap'ın, Hindistan Endonezya gibi Asya ülkelerinin yanı sıra Amerika, Afrika ve Avrupa ülkelerinin çoğu ile Rusya'da da yaygın olarak kullanılan bir mesajlaşma uygulaması olduğunu ve Whatsapp'ı Facebook, Messenger ile Çin'li WeChat ve Tencent QQ ile Skype, Snapchat, Viber, LINE ve Telegram aktif kullanıcı sayılarıyla takip ettiğini yazmıştır (https://www.westminsterpapers.org/article/id/274/).

Ülkemizde 2019 yılı, korona pandemisiyle ilgili ilk panik atlatılıp ölüm gerçeğinin peyderpey kabulu ve onu tanımaya ilişkin çabaların, duyulan kaygı ile birlikte yoğunlaşmaya başladığı bir yıl olmuştur. 2020 ise, kabullenme ve dehşet gelgitleri içinde hem yurtdışı bilgilerle kendi durumumuzu kıyasladığımız hem de aşı gerçeğini ve maske zorunluluğunu tüm spekülasyonlara rağmen çoğunlukla kabullendiğimiz bir yıla dönüşmüştür. Bhaskaran et al. (2021), birkaç ülke dışında tüm nedenlere bağlı ölümlerdeki artıştan söz etmişti. Bu yıllar 2018 sonlarında zatürre ölümleri olarak yakın çevremizdeki yaşlı nüfusun aramızdan ayrıldığı gerçeği ile insanları, kısıtlamasız, mutlu ve özgür yaşadığı yılların hesabını, anısını ve sonucunu çıkartmaya yöneltmiştir. İşte 2019'un sonlarında "beleş" olarak tanımlanan haberleşme ağların bu şakalı tanımlaması aslında her şeyi bilişin de teyididir. Ülkemizdeki ilk beş yılında zirveyi görmüş bir iletişim sektörünün bu dönem içinde bilgilerimizi paylaşacağı iznini sıkboğaz ederek istemesi üzerine yarı kullanıcı kitlesi son yılda açılmış diğer iletişim ağlarını seçtiğinde acaba arkasında neleri "parmak izi" olarak bırakmıştır?

İşte bu bilinen-bilinmez üzerine bir "bedava" iletişimden ayrılan kullanıcı ve 2016, 2018-2020 yılları arasında, onun yazıştığı toplamda 17 kişi üzerine (41, 55-64 yaş aralığı) yapılmış ortalamalar dikkatinize sunulmaktadır. Diğer bir bakış açısı ile, ülkemizde Tiktok' un piyasaya sürüldüğü tarihte kullanımı ve çıkarımı tamamlanmış bir araştırmadır.

Kategorileri oluşturdukları sıra ile; 1. Konum (ülke/ şehir), 2. Bilgi (gündelik ve eski faydalı bilgi, haber, kültür), 3. Ekosistem (hayvan, ağaç, çiçek, iklim), 4. Duygu durumu (dostluk/anı, umut, karamsarlık, müzik, kutlama), 5 sağlık (Co19/maske, vefat, şehit)6. İş, 7. Beslenme (içecek, yiyecek) 8. iletişim sektörü (Türktelekom, Wodafon, Turkcell) şeklinde özetleyebiliriz.

Genel olarak yazışmalar ekolog yazarın yönlendirmesi ile oluşmuş görünmektedir. Bu yüzden bir başka odak kullanıcıya göre kategorilerin oluştuğu bu yönlendirme veya karşılıklı yazışma, soru-cevaplar ile konu

içerikleri detaylarda değişkenlik gösterebilir. Yazışmalar; bu ekolog/akademisyen ile mimar (2018-20), eczacı (2016-2020), sanat tarihçi (2019-2020), öğretmen (2017-20), fizikçi (2016-20), kimyacı (2017-20), Türkolog (2017-20), tarihçi (2019-20), cerrah (2019-20), grafiker (2017-20), rehber (2018-20), işletmeci (2020-21), denetmen (2019-20), doktor (2018-20), ziraat mühendisi (2018- 20) ve çevirmen (2020) meslek grupları arasında yapılmıştır. Aslında oldukça fazla sayıdaki fotoğraf paylaşımları ve videolar bu araştırma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Sonuçta yazışmalarda, konum 171, ilgi/faydalı haber/bilgi 134, ekosistem (hayvan, bitki, iklim) 101, duygu durumu (dostluk, umut, karamsarlık, müzik, kutlama) 98, sağlık (corona, vefat, şehit bilgisi) 93, iş 70 ve beslenme bilgisi (yiyecek-içecek) 30 kez ve iletişim sektörü (cihazlar ve abonelik hakkında) ise sadece 4 kez paylaşılmış, kullanılmış veya ele alınmıştır.

Toplamda 667 mesajın değerlendirilmesi ile şu sonuçlar bulunmuştur: % 25.63 konum paylaşımı, % 20. 8 bilgi paylaşımı, % 15.14 ekosistem paylaşımı, % 14.69 duygu durumu paylaşımı, % 10.49 mesleki/iş paylaşımı, % 13.84 sağlık paylaşımı, % 4.49 beslenme paylaşımı, % 0, 59 iletişim sektörü paylaşımı olarak). Kısaca bulunduğumuz yeri başkalarına bildirmekte, ilgi alanlarımızı belirtmekte, çevremizle ilgilenmekte ve duygularımızı paylaşmaktayız.

Kronikleşen salgının bu çeşitlenmiş mesajlaşma dünyasını desteklediğini ve yayınlarda açıklıkla görmekteyiz (Bao, H., Cao, B., Xiong, Y.,Tang, W. 2020. Digital Media's role in the COVID-19, JMIR Mhealth Uhealth **,** 8(9): e20156). Ayrıca ilk salgın kaosu sonrasındaki bu mesajlaşma verilerinin bir şekilde paylaşıldığı da aşikardır. Örneğin, "instegram, twitter, tiktok'da 30 profilin içerik analizi taranmış, "korku, sorumluluk, sıkıntı, eylence ve direnç" verileri ortaya çıkmıştır. Arpacı ve arkadaşlarınca çıkarımlanan bir makalede "ölüm, test, yalıtılma ve kilitlenme" mesaj verilerini ve Çin'in 1101 Sina weibo mesajlarının sağlık bakanlığınca analizi de benzer bir çıkarımı ifade etmektedir (Shu-Feng Tsao, 2021).

Queensland Teknoloji Üniversitesi' ne göre (2020), Twitter'da tüm eyaletlerde/bölgelerde 'tuvalet/kağıt' kelimeleri çok yaygın kullanılmıştır ve "bu bir tüketici paniğidir". İnsanların temizlik, yiyecek stoklamaya çalıştığı Avustralya'da sınıflandırılan mesaj/tweet arasındaki 'test' ve 'kapatma' gibi popüler kelimeler ve test sayısını artırmanın ve maske takmanın önemi vurgulanmaktadır. Özetle, "Sosyal medya, kamu pandemi politikasına rehberlik edebilir, araştırma bulguları, Sosyal medya analitiği artık bir pandemi sırasında halkın düşünce ve eylemlerini anlamada değerli bir araçtır" (Science Daily, 2020).

Temmuz 2020'de MEDLINE ve PubMed'e göre corona hakkındaki 1 Ocak 2020'den beri yayınlanan hakemli makaleler 2230 kadardır (Jefferies et al, 2020).

Pandemide yoğun olarak tıbbi verilerin bu sosyal ağlarda çabucak paylaşıldığı makalelerde "sosyal medya kullanıcılarının kalite ve güvenilirlik açısından değiş tokuş edilen bilgileri izlemesi ve klinik tartışmalara katılırken hasta gizliliğine saygı duyması birinci derecede önemlidir" vurgusuyla dile getirilmiştir (Wong, et al, 2020). Bu da paylaşımların hassasiyetini ve çekincelerini vurgular.

Dijital pandemi sürecinde Türkiye'deki kullanıcıların, yaşanan bu kriz süreci kapsamında, durumu anlayabilmek adına arama kriterlerine bakıldığında, en yoğunluktaki arama kelimeleri kullanıcıların, korona, koronavirüs, corona, vaka sayısı, maske, sağlık bakanlığı, Wuhan gibi anahtar kelimeleri olmuştur (Yıldırım, A. Digital Pandemic in Digital Age: Covid-19 Agenda in Turkey Intermedia International e-Journal, 2020; 7(13) 381-401).

Ülkemizde Corona nasıl ortaya çıkmıştı? Daha gündeme gelmeden bir hafta önce, bir özel TV kanalında gösterilen "salgın" filminde, evin dışında kalmış hasta kadın ile onunla sadece naylon perdeyle kapatılmış kapıdan görüşen kocası ve zaman içinde ölen babasının anlatıldığı evde geçen gerilim filmini izledik. Telefonlarla sağlık kontrol merkezine bir türlü ulaşılamıyordu ve sonunda gelen özel giysili kişiler kendisini eve hapsederek korumaya almış adamı da ilaçlayarak öldürdüler.

Önce 2019 Kars-Tiflis demiryolu ve "Kars ekspresi" keyifli gezileri, sisler içinde yıkanan Güroymaklı mandalar - öyle güzel bir reklam filmi çekilmişti ki Huwaei cep telefonu sadece bunun için satın alınabilirdi, iki üç ay sonra Ankara tren garından geçerek giden ve Avrupa' ya mal taşıyan Çin vagonlarını el sallayarak uğurladık, ülkemizden geçerek Avrupa' ya ve Belçika' ya kadar ulaşmıştı.. İpek Yolu yeniden canlanmıştı. Çin "Bir Kuşak, Bir Yol Projesi" ile Afrika'da da bazı demiryollarını hayata geçirmek için krediler vermişti. Katarın geçişinden sadece bir ay sonra Co 19 ortaya çıktı. İtalyanlar Çin ile anlaşma yapmıştı ve en fazla can kaybı orada yaşandı. İpek Yolu' nun canlandırılması hayali corona ile yaklaşık 2.5 yıl sekteye uğramış olmalıdır.

Bunlardan iki ay kadar önce bir tanınmış "siyahi Amerikalı" simanın, dünyanın klişe yerlerini adımlayarak anlattığı ekosistem belgeselinin son üçte biri, tuhaf bir şekilde cep telefonlarına ve sokak kameralarına konuyu bağlayarak, bunların bir çeşit sensör olduğu ve tekelden yönetilerek ekosistemin izlenebileceğini anlatmaktaydı. Antalya, Belek' te (IPBES II, 9-14.12.2014) paralı turnikeyi geçerek boş gazeteci koltuğundan izlediğim Birleşmiş Milletler toplantısında da aynı şey zikredilmemiş mi idi? "Dün-

yanın doğal zenginliklerini 5 ülke yönetsin, alt kademelerde de yerel yöneticiler olsun" konusu gündeme getirilip bir sonraki toplantıda tartışılması istenmişti. Asyalı BM. Başkanının bulunduğu dünya -Ekoloji toplantısında sunulan bu fikre sadece Rusya, Venezuella karşı çıkmış, Japonya öneriyi destekleyen ABD temsilcisinin peşisıra gelmiştir.

Nereye kaybolmuştur kar baykuşları ve ağlayan balinaları koruma belgeselleri? Oysa hedef alınan 60 yaş kuşağı bunlarla büyümüştü. İnsanlık başı öne eğik ve cep telefonuna bakarken önce California, Amazon Bolivyası, sonra Avustralya aylarca cayır cayır yandı, korumaya alınan hayvanları ile birlikte. Dünyada 5 ana vejetasyon kuşağının görüldüğü tek ada kıtasıydı. .

Çin Corona' yı da sakladı ve dünyayı önceden uyarmadı, ilk teşhisçi Dr. L. Wenliang ise genç yaşta bu hastalıktan ölmüştü (https://www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-51370050). 31 Aralık açıklamalarında, Dünya Dağlık Örgütü, bulaşma yolları konusunda insanları yanlış yönlendirmişti. Ancak bir içinde susmuş binlerce cep telefonu, ölenlerin sayısını telefon şebekelerine bildirdi ve ilk aylar hastane önünde bekleyen araçların uydu görüntüleri de grip vakaları ile başvuranların çokluğunu aşağı yukarı belgeledi. . 31 Mart 2020'de halen Erzurum-Kars yollarında yalnız dolaşan bir Çinli erkek turist, vatandaşların uyarısıyla maske takıp kontrole alınırken aynı tarihlerde Budist rahipler her nedense, karlı Sivas yollarında dolaşmaktaydılar (http://www.hurriyet.com.tr/gundem/kapadokyada-tedavi-altina-alinan-cinli-turist-taburcu-edildi-41431044).

Türkiye' de ilk corona yılı bilim kurulu hep şunları tekrarlamıştı: "Evden çıkmayın, eve kimseyi almayın, sosyal mesafeyi koruyun (bir buçuk metre) ve ellerinizi yıkayın".. İddia oydu ki; https://www.mynet.com/korkutan-koronavirus-iddiasi-8-metreden-bulasiyor-110106489946. Bu günler 2021' de mutasyonlarla geçip yerli aşı ile nihayetlendi.

Bakü-Tiflis hattında Mayıs 2021 sonu 6 ve 7. Tren Çin' e hareket etmiştir. Bu tarihlerde köpekten insana geçen corona ifşa edildi ve aynı hafta Rusların evcil hayvanları aşılaması başladı (Sputnik 2). Maske takmaya alışmak ise tam bir yılımızı almış ve aşı sonrası maske çıkarımı yine 2021 mayıs sonu, Ramazan' ın onyedi günü ve hafta sonu kapanmaları sonrasında henüz erken zikredilmiştir.

https://www.sabah.com.tr/gundem/2020/03/11/son-dakika-dunya-saglik-orgutunden-corona-virus-aciklamasi

SONUÇLAR

Konu odağımız alzaymır ve şizofreni de ahil, 2020 Corona' sı, bu gelgeç hastalık diğer uzun vadeli hasta-lıkları-ları sildi-süpürdü. Yaşlılar öncelikli gittiler.. İnsanlık, 2018'lerde bizi meşgul eden alzaymırlı hastaların

pandemide terk edildiğini (2019-20) basından işitmişti. Onların yalnız verdiği son nefesi işitmedik. https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/huzurevleri-avrupadaki-kovid-19-olumlerinin-merkez-ussu-oldu/1815550

Ülkelerin bir şekilde 2019 ve 20 de hastalık yayıldığı için bakımevlerinde sahipsiz bıraktığı alzaymır, şizofreni ve şeker, akciğer, kalp, beyin ve diğer kronik hastalıkları olan yaşlıların salgın öncesi dile getirilen bakım masrafları onlar vefat ettiği için 2021' de sorun olmayabilir. Ama bozulan ekonomiler genelinde bu masraflar artık çok sönük kalmışlardır.

Tüik'e (2021) göre Türkiye' de 2019 dolaşım sistemi hastalıkları kaynaklı ölümler (%39,1'ini iskemik kalp hastalığı) ve 75-84 yaş grubunda ölüm olmuştur. (https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710).

Neyse ki ilginç bir şekilde, 2021 haziranında, "20 yıl sonra" FDA, aducanumab adlı bir alzaymır ilacına "beynin altı kortikal bölgesinde doza bağlı olarak amiloid birikimini ve hastalığın altında yatan etkenleri azalttığından" onay vermiştir. (Haeberlein et al, 2017. https://www.alzforum.org/therapeutics/aducanumab)

Resmi ölüm sertifikaları, verilerin mevcut olduğu en son yıl olan 2019'da Alzheimer'ı 65 yaş ve üstü Amerikalılar arasında beşinci önde gelen ölüm nedeni yapmıştır. 2000 ile 2019 yılları arasında, inme, kalp hastalığı ve HIV kaynaklı ölümler azalırken, bildirilen Alzeimer kaynaklı ölümler % 145'ten fazla artmıştır. Alzeimerden kaynaklanan bu ölüm yörüngesi, muhtemelen 2020'de COVID-19 pandemisi tarafından daha da kötüleşmiştir. Etnik, ırksal sağlık eşitsizliklerinin COVID-19 sırasında daha belirgin hale gelmesi, bunama tedavisine kadar uzanmıştır. (Alzheimer Derneği Raporu, 2021, https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12328).

Alzheimer Derneği'nin yeni bir ABD raporunda, önceki beş yılın ortalamalarına kıyasla, alzheimer ve diğer demanslardan ölümlerin yüzde 16 arttığı ve 2000 ile 2019 yılları arasında alzheimer'a bağlı ölümlerin ise yüzde 145 arttığı bilgisi sunulmuştur. Öncesinde de "amansız bir katil" olarak tanımlanan alzheimer hastalığı riskleri pandemide artmıştır (https://www.aarp.org/health/brain-health/info-2021/alzheimers-dementia-covid-deaths.html). Avrupa alzeimer derneği ise pandemide "Avrupa' daki demanslı insanlar ve bakıcıları, salgından zaten orantısız bir şekilde etkilendiği için ve bu durumun devam etmesi nedeniyle, aşı önceliklendirme stratejilerinin demanslı kişilerin ve bakıcılarına yönelik olması" gereğini 2021' de sosyal medyada hükümetlere duyurmaya çalışmaktadır (Oruen, 2021; Hamilton, 2021, https://www.npr.org/sections/health-shots/2021/06/04/1003350956/fda-poised-for-decision-on-controversial-alzheimers-drug). Çünkü az sayıda Avrupa ülkesi, COVID-19 için demansı başlı başına ciddi bir risk

kategorisi olarak kabul ederek, demansı olan kişilere COVID-19 aşılaması için öncelik vermiştir. Ülkelerin çoğunda, artan risklerine rağmen, ne demansı olan kişiler ne de resmi olmayan bakıcılar COVID-19 aşısı için öncelikli gruplar olarak tanımlanmamıştır (EUREKALERT, Haber bülteni, 2021, https://www.eurekalert.org/pub_releases/2021-05/ae-aec050621.php, Kung, et al, 2021).

Sonuçta, daha yaşlı ve arteriyel hipertansiyon prevalansı daha yüksek alzheimerli hastaların % 7,3 oranda evde ve % 72.0 oranında bakımevlerinde Covit 19' a yakalandığı gerçeği bir araştırma ile de belgelenmiştir (Matias-Guiu, et al, 2020). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinden gelen ilk raporlar da, 2020' deki aşırı ölümlerin çoğunun alzheimer hastalığı ve diğer demansları olan hassas yaşlı yetişkinler olduğunu doğrulamaktadır. 85 yaş üstü COVID-19'dan ölen kişiler arasında, Alzheimer hastalığı % 8 oranı ve % 20'si için de tanımlanmamış demans olarak listelenmiştir (Alzheimer Derneği Raporu, 2021https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12328)

ABD Federal verilerin Inquirer analizi (McCullough et al.,2020), Diyabet veya Alzheimer hastalığı olan kişilerin özellikle savunmasız olduğunu ve koronavirüs pandemisinin, virüse bile yakalanmayan diyabetli veya alzheimer hastalarını öldürdüğünü belirtilmektedir (https://www.inquirer.com/health/coronavirus/coronavirus-pandemic-disruption-alzheimers-disease-diabetes-deaths-20201222.html, McCullough et al., 2020).

"Stres şekerlerinizin daha az kontrollü olmasına neden olabilir ve bazı alzheimer hastaları, virüsten korunma amaçlı izolasyona ve yaşam rutinlerindeki değişikliklere dayanamamış olabilir " denilmektedir (https://www.inquirer.com/health/coronavirus/coronavirus-pandemic-disruption-alzheimers-disease-diabetes-deaths-20201222.html)

2009 influenza pandemisinde de ölümlerin yalnızca % 5-10' u labaratuvar onaylı pandemik bir ölümdü. Virüsün neden olduğu bazı ölümler de alltta yatan hastalıklara bağlanmıştı (Avrupa'da Co19 pandemisinin izlenmesi, L Staadegaard, https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)32241-4/fulltext).

Şimdilerde, Dünya Sağlık Örgütü'nün Avrupa şubesi başkanı, Hans Kluge aşının pandeminin sonu olacağı sözlerini sürekli duyduğunu ancak bunun olmayacağını vurgulayarak bizleri uyarmaktadır. https://www.voanews.com/covid-19-pandemic/who-european-covid-19-mortality-rise-october-november

COVID-19 salgını, "birçok sektörde ve bir bütün olarak" toplumların dijital geçişlerini güçlendirmiştir veya " desteklemiştir" (Fontenesi et al, 2020). Bunu ilginç bir anekdota bağlayabiliriz: Casus uydularla kayıp

antik şehirler 1960' lı yıllardan beri ortaya çıkarılmaktaydı. Corona uydusu sonuçlarını sunan Arkansas Üniversitesi'nden atlas ekibi arkeologları Orta Doğu'da yaklaşık 4.500 bilinen arkeolojik alanın bir listesi ile başlayan envanter çalışmalarını, casus uydu görüntüleri sayesinde 10.000'e katladıklarını aktardılar (https://www.nationalgeographic.com/news/2014/4/140425-corona-spy-satellite-archaeology-science/).

"Küresel olarak, yaşlılar diğer yaş gruplarına göre daha fazla depresyon riski altındadır. DSÖ'ye göre, 2020'de dünya çapında her yaştan yaklaşık 264 milyon insan depresyondan muzdaripti. Bu nedenle, artan ruh sağlığı bozuklukları vakalarının, antidepresan pazarının büyümesini yönlendirmesi beklendi ve antidepresan pazarı da Covid-19 salgını sırasında yükseldi. Antidepresan ilaçların yan etkileri, antidepresan pazarının büyümesini engelleyen önemli bir faktördür. Örneğin, essitalopram ve sitalopram, mide bulantısı, uykusuzluk, terleme, ağız kuruluğu ve uyuşukluk ile aşırı kanama, nöbetler ve görme sorunları gibi daha ciddi yan etkiler açısından risk taşır. Küresel olarak, artan ruh sağlığı bozuklukları vakaları, antidepresan ilaç endüstrisinin büyümesinde kilit faktördür" (Antidepresanlar Küresel Pazar Raporu 2021, ResearchAndMarkets.com). 2020 itibariyle elde edilen kanıtlar, önceden var olan ve yakın zamanda teşhis edilmiş ruh sağlığı sorunlarına sahip bireylerin enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğu, enfeksiyondan sonra hastaneye yatış riskinin daha yüksek olduğunu ve zihinsel hastalık teşhisi konmamış kişilere kıyasla ölüm riskinin daha yüksek olduğu (Egede, J. et al, 2021; Wang et al, 2020), şizofrenisi olan kişilerin Covid-19'dan ölme olasılığının bozukluğu olmayanlara göre neredeyse üç kat daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır (Gillespie ve Scherr, 2021). Şizofreni tanısının ölüm riski ile ilişkilendirildiği bir diğer çalışma, oksidatif stresin artması ile vücutta DNA, lipitler, proteinler ve diğer biyomoleküllerin zarar görerek doku hasarı başlattığı ve bunun da diyabet, kalp, hipertansiyon, kas dejenerasyonuna değin hastalıklara yol açtığı belirtilmiştir (Nemani et al, 2021).

Nüfus bilimciler ve sosyal bilimciler "pandeminin sağlığından ve ekonomik yan etkilerinden topluluklar ne kadar çabuk silkinip hangileri daha çabuk iyileşecek ve neden?" sorularına yanıt arayadursun (Fitzpatrick et al, 2020) biyologların daha farklı düşüneceği çok açıktır.

KAYNAKLAR

Ahmed, M.N., and Azam, N. K., 2014. Traditional Knowledge and Formulations of Medicinal Plants Used by the Traditional Medical Practitioners of Bangladesh to Treat Schizophrenia Like Psychosis, Hindawi Publishing Corporation, Schizophrenia Research and Treatment, 10 p.

Atagün, M.İ., Altınbaş, K., Yeşilyurt, S., Yeşilbaş, D., Gülöksüz, S., Oral, T. 2012. Evaluation of Antidepressant Choices for The Treatment of Depressive Symptoms in Patients with Bipolar Disorder, Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bil. Dergisi, 25, 2.

Aydın, N., Çetin, M., Kurt, E., Savaş, H., Açıkel, C., Kılıç , S., Başoğlu, C., Türkçapar, C. 2013. Psikofarmakoloji Derneği Türkiye'de Psikotrop İlaç Tüketimi ve Mevcut Uygulamaların Tıbbi, Etik ve Ekonomik Sonuçları Raporu, Klinik Psikofarmakoloji Bulteni 23(4):390-402.

Barnes T.R., 2011. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology, Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology J Psychopharmacol. 25(5):567-620.

Barbosa S. & Milan S., 2019. Özel Sohbet Uygulamalarında Zarar Vermeyin: Whatsap üzerinden ve WhatsApp ile Yapılan Araştırmalarda Etik Konular, Westminster Papers in Communication and Culture, 14(1)49–65.

Barnes DE, Yaffe K. 2011. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence, Lancet Neurol., 10(9):819-28.

Bhaskaran, K., Bacon,S., Evans, S.JW., Bates, C., Rentsch, C., Mackenna B., et al., 2021. Covid 19' a bağlı ölümlerle diğer nedenlere karşı ilişkili faktörler, the Lancet Regional Health Europe, 6, 1001009.

Bao, H., Xiong, Y., Tanga, V., 2020. Digital Media's Role in the Covid Pademic, JMIR Mhealth Uhealth, 8(9): e20156.

Bostanci, N., Belibasakis, N.G., 2012. *Porfirromonas gingivalis* : İnvaziv ve invaziv bir fırsatçı oral patojen, FEMS Mikrobiyoloji Mektupları, 333: 1, 1–9.

Crumlish N., Whitty, P., Clarke,M., Browne,S., Kamali,M., Gervin,M., McTigue, O., Anthony Kinsella, A., Waddington, JL., Larkin, C., O'Callaghan, E., 2009, Beyond the critical period: longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis, the British journal of physchiatry, 194,1, 18-24.

Dominy, S.S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., Nguyen, M., Haditsch, U., Raha, D., Griffin,C., Holsinger, L.J., Arastu-Kapur, S., Kaba, S., Lee, A., Ryder, M.I., Potempa, B., Mydel, P., Hellvard, A., Adamowicz, K., Hasturk, H., Walker,G.D., Reynolds, E.C., Faull, R.L.M., Curtis, A.M., Dragunow, M., Potempa, J. 2019. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation

and treatment with small-molecule inhibitors, *Science Advances,* Health and Medicine, 5, 1, eaau3333.

De, R., Pandey, N., Pal, A. 2020. Covid-19 salgını sırasında dijital dalgalanmanın etkisi: Araştırma ve uygulamaya bakış, Int J Inf Manage., 55: 102171.

Egede, J., Campbell,J.A., Walker,R.J., Garacci, E., Dawson, A.Z., Egede,L.E., 2021. Fiziksel ve zihinsel sağlık komorbiditeleri ile COVID-19 pozitifliği, hastaneye yatış ve mortalite arasındaki ilişki, Elsevier Public Health Emergency Collection, J Duygulanım Bozukluğu, 15; 283: 94–100.

Ersöz, G., Kaya, A. 2006. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları Özel Sayısı Santral Sinir Sisteminin Paraziter Enfeksiyonları, parasıtıc ınfectıons of central nervous system, Turkiye Klinikleri J Int Med Sci., 2(28):139-52.

Eckert, G.P., 2010. Traditional used plants against cognitive decline and Alzheimer disease, Frontiers in Pharmacology, 1: 138.

Ebbers, M., Lübcke, P.M., Volzke, J., Kriebel,K., Hieke,C., Engelmann, R., Lang, H., Kreikemeyer, B., Müller-Hilke, B., 2018. Interplay between *P. gingivalis, F. nucleatum* and *A. actinomycetemcomitans* in murine alveolar bone loss, arthritis onset and progression, Scientific Reports 8, article number: 15129.

Eker, F., Öner, Ö., Şahin, S., 2010. Din Görevlilerinin Şizofreniye İlişkin Bilgi ve Tutumları, (Düzce Örneği) Psikiyatri Hemşireliği Dergisi, 64;1(2):63-70.

Erenoğlu, N. 2020. İmmün Direnç ve Antioksidanların Rolü, Uluslararası Sağlık Bilimlerinde Multidisipliner Çalışmalar Kongresi, İksad, Kongre Tam Metin Kitabı.

EREN, K. 2006. Şizofreni ve cinsiyet farklılıkları (uzmanlık tezi), T.C. Sağlık Bakanlığı, Bakırköy Prof. Dr. Mahzar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Everest, A., Eliuz, E. A. E., 2017. A Survey on the Ethnobotanical uses of Plants in Mersin and Adana Provinces (Turkey), Adv Nutr Food Sci, 2(1): 1-13.

Everest, A., Eliuz, E. A. E, Aslan, D. C., Meydancı, İ. E., Tümay, M., Vaktiyok, M. 2016. The Disease of Modern Life: Depression and Herbal Antidepressants Use in Mersin region, Research Journal of Biological Sciences 9 (2): 62-67.

Fidanoğlu, P., Belder, N., Erdoğan, B., İlk, Ö., Rajabli, F., Özdağ, H. 2014. Genome projects, 5W1H: what, where, when, why, how and in which population? Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, Derleme/Review, Genom projeleri, 71: 1.

Fitzpatrick, K.M., Harris, C., Drawve, G., 2020. The consequences of COVID-19 fear, Sage journals, Contexts, 19, 4, 42-45.

Fontanesi, L., Marchetti, D., Mazza,C., Giandomenico, S.D., Roma, P., Verrocchio, M.C., 2020; Özel Sayı: COVID-19: Pandeminin Travmatik Etkileri ve Küresel Etkileri Üzerine İçgörüler, COVID-19 Kilitlenmesinin

Ebeveynler Üzerindeki Etkisi: Acil Önlemleri Kabul Etme Çağrısı, J Med İnternet Res, 22 (11): e22280.

Fontanesi, L., Marchetti, D., Mazza, C., Di Giandomenico, S., Roma, P., & Verrocchio, MC 2020. COVID-19 kilitlenmesinin ebeveynler üzerindeki etkisi: Acil önlemler alma çağrısı, Psikolojik Travma: Teori, Araştırma, Uygulama ve Politika, 12 (S1), S79-S81.

Golinelli, D., Boetto, E., Carullo, A., Nuzzolese, G.G., 2020. COVID-19 Salgını Sırasında Sağlık Hizmetlerinde Dijital Teknolojilerin Kabulü: Erken Bilimsel Literatürün Sistematik İncelemesi, J Med İnternet Res 22 (11): e22280.

Güven, D., Evren, G., 2021. Çocuklarda covıd-19 epidemiyolojik karakteristikleri epidemiological characteristics of covıd-19 at children, International Symposium on Global Pandemics and Multidisciplinary Covid-19 Studies, March 19-20, Ankara, Symposium Proceedings Book, 231s.

Hancı, N., Çetin Eker, Ö., Miraloğlu, Ö., Argun Uslu, M., Özkaya, G., Eker, S. 2015. Şizofreni Tedavisinde Antidepresan Kullanım Sıklığının Şizofreni Hastalarının Hastalık Özellikleriyle İlişkisi ve Sonuçları, Relationship between Antidepressant Prescription Rates and Features of Schizophrenic Patients and Its Outcome in Schizophrenia Treatment, Arch Neuropsychiatr; 52: 64-8.

Haeberlein S. Budd, O'Gorman J , Chiao P , Bussiere T , von Rosenstiel P , Tian Y , Zhu Y., von Hehn C , 2017.Erken Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Araştırılan Bir Anti-Aβ İnsan Monoklonal Antikoru Aducanumab'ın Klinik Gelişimi, Alzheimer Hastalığını Önleme Dergisi, 4(4): 255-263.

Jefferies, S., French, N., Gilkison, C., Graham, G., Hope,V., Marshall, J., McElnay, C., McNeill, A., Muellner, P., Paine, S., Prasad, N., Scott, J., Sherwood, J., Yang, L., Priest, P., 2020. Yeni Zelanda'daki COVID-19 ve ulusal müdahalenin etkisi: tanımlayıcı bir epidemiyolojik çalışma, Lancet Halk Sağlığı, 5 (11): e612 – e623.

Kurnaz, N., Oktay, E., Tezcan Ülger, S., Öztürk, C. 2015. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bir Üniversite Hastanesinin Bir Yıllık Toxoplasma gondii IgG Avidite Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, Türk Mikrobiyol Cem. Derg., 45(4):165-169.

Kung S, Doppen M, Black M, et al. Underestimation of COVID-19 mortality during the pandemic. ERJ Open Res 2021; 7: 00766-2020.

Matias-Guiu, J.A., Pytel, Vanesa| Matías-Guiu, Jorge, 2020. Alzheimer Hastalığı ve Frontotemporal Demansta COVID-19'a Bağlı Ölüm Oranı, IOS press Alzheimer Hastalığı Dergisi, 78, 2, 537-541.

Moselhy, S.S., Razvi, S., Hasan,N., Balamash,K.S., Abulnaja, K.O., Yaghmoor, S.S., Youssri, M.A., Kumosani, T.A., Al-malki,A.L., 2018. Indian J Pharm

Sci, 80(3): 400-411. Multifaceted Role of a Marvel Golden Molecule, Curcumin: a Review

Mousavi, S.M., Niazmand, S., Hosseini,M., Hassanzadeh, Z., Sadeghnia, H.R., Vafaee, F., Keshavarzi, Z., 2015. Beneficial Effects of *Teucrium polium* and Metformin on Diabetes-Induced Memory Impairments and Brain Tissue Oxidative Damage in Rats. Hindawi Publishing Corporation, International Journal of Alzheimer's Disease, 8.p.

Nemani, K., Li, C., Olfson,M., Blessing, E.M., Razavian, N., Chen, J., Petkova, E., Goff, D.C., 2021. Association of Psychiatric Disorders With Mortality Among Patients With Covid-19, JAMA Psikiyatri, 78(4):380-386.

Ozawa M, Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y., 2014. Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. J Am Geriatr Soc., 62(7):1224-30.

Özçelik, F., Erdem, M., Bolu, A., Gülsün, M. 2013. Melatonin: Genel Özellikleri ve Psikiyatrik Bozukluklardaki Rolü, Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry, 5(2):179-203.

Önem, E., Çevikbaş, H., 2018. Hypericum atomarium Boiss. Farklı Çözücü Ekstraktlarının Klinik Stafilokok Türleri Üzerine Antibakteriyel Etkisi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi, 13 (2), 164-172.

Rehman, M.,U., Wali, A.F., Ahmet, E. A., Shakeel, S., Rasool, S., Ali, R., Rashid, S. M., Medhali, H., Ganaie, M. A., Han, R., 2019. Neuroprotective Strategies for Neurological Disorders by Natural Products: An update, Curr Neuropharmacol. 17(3): 247–267.

Robinson DL, Heien ML, Wightman RM. 2002. Frequency of dopamine concentration transients increases in dorsal and ventral striatum of male rats during introduction of conspecifics, J. Neurosci., 22:10477–10486.

Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J., 2005. A systematic review of the prevalence of schizophrenia, PLoS Med., 2(5):e141.

Summakoğlu, D., Ertuğrul, B., 2018. Şizofreni ve Tedavisi, Lectio Scientific Journal of Health and Natural Sciences, 1, 2, 43- 61.

Sargin, S.A., Büyükcengiz, M., 2018. Plants used in ethnomedicinal practices in Gülnar district of Mersin, Turkey, Journal of Herbal Medicine, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi, 13 (2): 164-172.

Singhal, A.K., Naithani, V., Bangar, O.M., 2012. Medicinal plants with a potential to treat Alzheimer and associated symptoms, Int. Jour. of Nutr. Pharm. Neurological Diseases, 2;2,84-91.

Soltan, M. M., Hamed, A.R., Hetta, M.H., Hussein, A.A., 2015. Egyptian *Pancratium maritimum* L. flowers as a source of anti-Alzheimer's agents, Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University, 53, 1, 19-22.

Topçu G., Kuzman, T. 2014. Lamiaceae Family Plants as a Potential Anticholinesterase Source in the Treatment of Alzheimer's Disease, Bezmialem Science; 1: 1-25.

Tsao, S. F., 2021. What social media told us in the time of COVID-19: A scoping rewiev, the Lancet, Digital Health, 3, 3, 175-194.

Üçok, A., 2008. Şizofreninin Erken Döneminde Klinik Özellikleri ve Tedavi İlkeleri, Klinik Psikiyatri, 11(Ek 1):3-8.

Uzun, Ö., Zincir, N., Cansever, A., Özşahin,A., 2002. Depressive symptoms in first episode schizophrenia: A six-month follow-up study, Klinik Psikofarmakoloji Bulteni, 12 (2):64-68.

Villani, L., McKee, M., Cascini, F., Ricciardi, W., Boccia, S., 2020, Covid-19 Pandemisinin İlk Dalgası Sırasında Avrupa'da Covid-19 Ölüm Oranlarının Karşılaştırılması, Frontiers in public health, 8:620416.

Yadav, M., Parle, M., Kadıan, M., Sharma, K., 2015. A revıew on psychosıs and antı-psychotıc plants, A brief description of some anti-psychotic plants Asian J Pharm Clin. Res., 8, 4, 24-28.

Yüzbaşıoğlu, D., Avuloğlu Yılmaz, E., Ünal, F., 2016. Antidepresan ilaçlar ve Genotoksisite, TÜBAV Bilim, 9 (1) 17-28.

Yücesan, B., Özkan, Ö., 2018. Suda Toxoplasma gondii Analizi ve Yeni Bir Yaklaşım: İlmiğe Dayalı İzotermal Amplifikasyon Tekniği, Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi, 1, 1, 30– 37.

Wang QQ., Rong, X., Volkow ND., 2021. Ruhsal bozukluğu olan kişilerde artan COVID-19 enfeksiyonu ve ölüm riski: Amerika Birleşik Devletleri'ndeki elektronik sağlık kayıtlarından analiz, World Psychiatry, 20(1):124-130.

Wong, A., Ho, S., Olusanya, O., Day J, Kirk-Bayley J, et al, 2020. Salgın COVID-19 zamanlarında sosyal medya ve çevrimiçi iletişim kullanımı, Intensive care society, 22,3.

Zetterqvist, A. V., Mulinar, S., 2013. Misleading Advertising for Antidepressants in Sweden: A Failure of Pharmaceutical Industry Self-Regulation, Industry Self-Regulatory Failure in Sweden, 8: 5, e62609.

http://bit.ly/AEPositionCOVIDVaccine, Oruen, 2021. Covid-19 aşısı için demanslı kişilerin önceliklendirilmesine ilişkin Alzheimer Avrupa pozisyonu, Medical Education, Multimedia and journal publishing.

https://www.e-psikiyatri.com/sizofreni-cozulebilir-mi-28925, Gülöksüz, S., Çalışır, Ö.M., Ocak, 2012.

https://www.verywellmind.com/schizophrenia-major-risk-factor-for-covid19-death-5111349, Gillespie, C., Scherr, Z., Şubat 2021, Şizofreni COVID-19 Ölümü için Başlıca Risk Faktörü Olarak Tanımlandı.

http://www.hurriyet.com.tr/gundem/rezidansta-sok-baskin-sihirli-mantar-ele-gecirildi-40989194

https://www.drugtopics.com/view/americans-with-diabetes-struggle-with-medical-costs-during-pandemic,Temmuz 2020, Jennifer Barrett

https:// journals.sagepub.com, https://www.drugbank.ca/drugs/DB11805

https://dergi.tebeczane.net/public_html/dunyadanevarneyok/2021/mart_2021/html5/index.html?&locale=TRK&pn=47, Mart 2021, Eylül 2020, Covid 19 diyabeti tetikleyebilir mi, Türk eczacılar birliği dergisi.

https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710, Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2019.

www.alz.org, tr.wikipedia.org/wiki/Avrupa demografisi https://www.duzen.com.tr/eJournals/2012/Bulten_Agustos2012.pdf

trthaber.com/haber/saglik/turkovacin-faz-3-calismalari-nasil-yurutuluyor-590560.html,Haziran 2021

www.ilacrehberi.com

Hamilton, J., 2021, https://www.npr.org/sections/health-shots/2021/06/04/1003350956/fda-poised-for-decision-on-controversial-alzheimers-drug

Alzheimer Derneği Raporu, 2021,

https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12328.Fturkovac

https://www.inquirer.com/health/coronavirus/coronavirus-pandemic-disruption-alzheimers-disease-diabetes-deaths-20201222.html, McCullough et al., 2020.

ResearchAndMarkets.com, Dublin, 29 Nisan 2021 (GLOBE NEWSWIRE), "Antidepresanlar Küresel Pazar Raporu 2021: COVID-19 Etkileri ve 2030'a Kadar Büyüme" raporu.

TÜBİTAK, COVID-19 Türkiye Web Portalı

EUREKALERT, Haber bülteni, 2021, Alzheimer Europe, demansı olan kişilere ve bakıcılara aşı için öncelik verilmesi çağrısında bulunuyor, https://www.eurekalert.org/pub_releases/2021-05/ae-aec050621.php,

https://agriculturesociety.wordpress.com/2008/03/10/why-the-consumption-of-milk-is-harmful-to-your-health/

https://www.e-psikiyatri.com/kategori/alzheimer-birimi

https://www.bbc.com/turkce/haberler/2014/11/141126_beyin_alzheimer

https://www.uchicagomedicine.org/forefront/biological-sciences-articles/2014/july/what-does-it-mean-when-2-billion-people-share-their-brain-with-a-parasite

https://www.newscientist.com/article/mg23931882-700-an-obesity-virus-could-be-to-blame-for-many-people-being-overweight/

EKLER

https://www.sabah.com.tr/dunya/2020/01/28/son-dakika-dunya-saglik-orgutunden-koronavirus-aciklamasi-hata-yaptik?utm_source=widget_haber

https://www.mynet.com/contagion-salgin-filmi-koronavirusu-tahmin-ettimi-190101211294

https://www.teknolojioku.com/guncel/81-milyon-cinlinin-koronavirus-yuzunden-oldugu-dogru-mu-5e7733403ad3ef62404c40c6?utm_referrer=https%3A%2F%2Fzen.yandex.com

https://www.mynet.com/italya-cumhurbaskani-ndan-ab-ye-koronavirus-cagrisi-engel-cikarmayin-110106475138

https://www.mynet.com/italya-da-11-kasaba-koronavirus-karantinasi-altinda-stresten-uyku-hapi-kullaniyorlar-110106467899

https://www.trthaber.com/haber/dunya/spacex-uzaya-60-uydu-daha-gonderdi-564358.html?utm_referrer=https%3A%2F%2Fzen.yandex.com

http://www.hurriyet.com.tr/gundem/kapadokyada-tedavi-altina-alinan-cinli-turist-taburcu-edildi-41431044

https://www.deccanherald.com/national/coronavirus-live-updates-second-positive-case-reported-in-mysuru-indias-tally-jumps-to-422-799686.html#1, Soutik Biswas, Mart 2020.

Excess mortality starting to fall back in 2021, after a large death toll https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20210416-2

https://netzfrauen.org/2020/07/17/antibiotika/antibiyotik direnci, pandemide artmış

https://www.mynet.com/bbc-muhabiri-cin-de-koronavirusun-yayildigi-eyaleti-goruntuledi-110106424570#18934008

https://www.verywellmind.com/new-study-reveals-how-covid-19-gets-into-the-brain-5182457

https://www.verywellhealth.com/covid-19-brain-inflammation-bleeding-effects-5095462

https://www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/SaglikBilgisi/KG

https://www.worldometers.info/coronavirus/country/uzbekistan/

https://www.vikingturizm.com.tr/blog/ulke-girislerindeki-pcr-testi-ve-karantina-uygulamalari

https://tr.sputniknews.com/tags/geo_zbekistan/,

https://www.cnnturk.com/dunya/kazakistan-covid-19a-karsi-yerli-asiyi-kullanmaya-basladi

https://www.worldometers.info/coronavirus/country/kazakhstan/

https://www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-53314586

https://tr.euronews.com/2020/12/19/turkmenistan-lideri-covid-19-la-mucadele-icin-uzerlik-otu-tutsusu-kullan-yor

https://tr.euronews.com/2020/07/27/madagaskar-covid-19-a-kars-gelistirdigi-yerli-ilactan-vazgecerek-tedavi-merkezleri-ac-yor

https://tr.euronews.com/2020/12/14/belarus-lideri-lukasenko-covid-19-hastas-kendisini-tan-may-nca-maskesini-c-kardı.

https://www.trthaber.com/haber/dunya/kuzey-kore-ulkede-hic-covid-19-vakasi-gorulmedi-570893.html

https://www.amerikaninsesi.com/a/kuzey-kore-de-iki-kisi-idam-edildi-baskent-kapatildi-/5679290.html

https://www.haberturk.com/cin-ulke-capinda-200-milyon-dozdan-fazla-covid-19-asisi-uyguladigini-acikladi-3048433

https://www.sabah.com.tr/dunya/2020/03/13/corona-virusu-son-dakika-haberleri-dehsete-dusuren-uydu-goruntuleri-iranda-coronavirusten-olenleri-toplu-mezarlara-gomuyorlar?paging=5

https://www.milliyet.com.tr/galeri/son-dakika-dunya-bu-haberle-calkalaniyor-gizli-belgeler-ortaya-cikti-corona-virusu-6178639/6,

https://www.mynet.com/5-yil-once-televizyonda-yayinlanmis-gizli-laboratuvarlarda-110106487300#19319766

https://www.mynet.com/koronavirus-salgininda-son-durum-iste-ulkelerdeki-olu-ve-vaka-sayilari-110106488716

https://www.milliyet.com.tr/gundem/son-dakika-korkutan-corona-arastirmasi-yuzde-40i-belirti-gostermiyor-en-az-40-mutasyonu-var-6173630

https://www.mynet.com/koronavirus-salginini-ongoren-film-dizi-ve-kitaplar-190101211408

https://www.mynet.com/koronavirus-kabusu-dunya-genelinde-olu-sayisi-23-bini-gecti-110106487420

https://www.mynet.com/cin-koronavirusu-vuhan-a-getiren-abd-ordusu-olabilir-110106475129

https://www.milligazete.com.tr/haber/3670572/corona-virusune-ters-bakis-tedavisi-hazirda-mi-bekletiliyor

https://www.milligazete.com.tr/haber/3674050/remdesivir-nedir-remdesivir-ilaci-nedir

https://www.mynet.com/italyada-corona-virusu-vakalarinda-yuzde-45-artis-110106467961

https://www.mynet.com/son-dakika-iran-da-tablo-giderek-kotulesiyor-koronavirus-vaka-ve-olu-sayisi-artti-110106466741

https://www.mynet.com/abd-de-kovid-19-koronavirus-ile-ilgili-korkutucu-aciklama-hazirlikli-olun-110106468037

https://finans.mynet.com/haber/detay/ekonomi/turkiye-den-dunyaya-korona-virusu-tulumu-siparisleri-yetistiremiyorlar/389704/

https://www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-51290449

https://www.sabah.com.tr/galeri/dunya/koronavirusu-kabusu-ses-kaydi-basina-sizdi-sadece-vuhanda-2-bin-744-olu-var

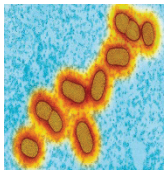
https://www.mynet.com/son-dakika-cin-den-koronavirus-hakkinda-korkutan-aciklama-110106425005

https://www.cnnturk.com/saglik/koronavirus-salgininin-psikososyal-etkileri

https://www.chip.com.tr/haber/uzayda-bir-ilk-gercek-oldu-uluslararasi-uzay-istasyonu-sira-disi-olay_92978.html?utm_referrer=https%3A%2F%2Fzen.yandex.com

https://www.newscientist.com/article/mg24332460-500-how-what-you-eat-directly-influences-your-mental-health/, Eylül, 2019.

http://www.ustunongel.com/pg_101_sizofreniyi-ilacsiz-yenebiliriz.html



Porphyromonas gingivalis,
(Photo: Dowsett, Halk Sağlığı İngiltere /
Bilim Fotoğraf Kütüphanesi)

The protozoan Toxoplasma gondii, tissue cyst in brain (Photo: D. Ferguson, Oxford University)

Bölüm 12

DİŞ HEKİMLİĞİNDE GÜNCEL YÜZEY PÜRÜZLENDİRME YÖNTEMLERİ VE BAZI MATERYALLERİN PÜRÜZLENDİRME SEÇENEKLERİ

Murat KEÇECİ [1]

Begüm BÜYÜKERKMEN[2]

1 Dr. Dt. Murat KEÇECİ ORCID: 0000-0001-5361-8638, e-mail: mkececi13@gmail.com, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Protetik Diş Tedavisi ABD

2 Dr. Öğr. Üy. E. Begüm BÜYÜKERKMEN ORCID: 0000-0002-5403- 667X, Necmettin Erbakan Üniversitesi Protetik Diş Tedavisi ABD

Mekanik Pürüzlendirme Yöntemleri

1.1. Frezle Pürüzlendirme

Arasında bağlantı sağlanacak yüzeylerin siyah ve yeşil bantlı frezlerle pürüzlendirme işlemidir (Wolf vd., 1992:8). Pürüzlülük sağlayan partiküllerin büyüklüğü 150 µm ile 200 µm arasında değişmektedir (Thurmond vd., 1994: 72) Bu yöntem, frezleme işleminin hassas yüzeylerde çatlak oluşturması nedeni ile son zamanlarda tercih edilmemektedir. Yüzeydeki mevcut çatlakların frezleme işleminden sonra ilerlediği tespit edilmiştir (Özcan ve Niedermier, 2002: 15)

1.2. Hava Abrazyonu (Kumlama)

Kumlama hem yüzeyi temizlemek için hem de yüzey alanını artırmak için yapılmaktadır. İki yüzey arasındaki adezyonun güçlü olması yüzeylerin, çeşitli yağ ve yüzey altı partiküllerden arındırılmasıyla ve yüksek ıslanabilirlik seviyesi ile ilişkilidir. Kumlama sonrası yüzeyin ıslanabilirlik seviyesinin arttığı belirtilmiştir (Abushahba vd., 2020: 128). Kumlama işlemi, kumun çekirdek büyüklüğüne, materyal yüzeyine, kumlama mesafesine ve kumlama basıncına göre yüzeyde farklı düzensizlikler oluşturur. Bu işlemin her yüzey için üretici talimatlarına uygun olarak ayrı ayrı yapılması gerekmektedir. Her materyal yüzeyinin maksimum ıslanabilirlik ve yüzey alanı artışı için farklı partikül boyutu ile farklı mesafe ve basınçla kumlanması gerekmektedir.

Diş hekimliğinde kumlama işlemi, metal porselen arasındaki bağlantıyı artırmak, yüzey fark etmeksizin protetik restorasyonların simantasyonundan önce ve kırık çatlak porselen tamirinde kullanılmaktadır. Kumlama işlemi için sıklıkla alüminyum oksit (Al_2O_3) ve silisyum oksit (SiO_2) partikülleri tercih edilmektedir (Dantas vd., 2019: 68).

1.3. Al_2O_3 Partikülleri ile Kumlama

Kumlama işlemi, materyal yüzeylerinden yağlı maddeleri ve oksitleri arındırarak metal ve rezin arasında kimyasal ve mekanik bağlannmayı artırır (Blatz vd., 2003: 38). Böylece etkin bir şekilde rezin tarafından ıslatılabilmeye ve daha güçlü bağlantıya ve imkân verir (Piwowarcyk vd., 2004: 30), (Wolfart vd., 2007: 23).

Dayanıklılık testleri, Al_2O_3 kumlaması ile hidroflorik asidin kombine kullanımının en dayanıklı bağlantıyı oluşturduğunu göstermiştir. Al_2O_3 kullanımı, potansiyel zararlı ajanları kullanımını elimine eder (Blixt vd., 2000: 13).

1.4. SiO_2 Partikülleri ile Kumlama

Silisyum oksit partikülleri kumlanacak yüzeye yüksek enerjiyle atılır. Yüksek enerji ile yüzeye gelen parçacıklar, materyalin 15 mikronluk derinliğe kadar nüfuz eder. Sonuç olarak yüzeyde mikromekanik ve kimyasal adezyonu sağlayacak, küçük silika parçacıklarından bir tabaka oluşur.

Başarılı bir kumlama için her materyal için üretici talimatları takip edilmelidir. Birçok materyal için $Si0_2$ ile kumlamada parçacık büyüklüğünün ve enerji seviyesinin yüksek seçilmesinin bağlantıyı bozacağı sonucuna ulaşılmıştır (Macedo vd., 2020:18).

Silika ile kaplanan yüzey, daha pürüzlü hale gelerek mekanik retansiyon sağlar. Silanizasyon işlemi porselenin silika yoğunluğunu değiştirerek silan bağlayıcı ajanın reaksiyona girebileceği yüzey alanını artırır. Porselen ile kompozit arasında kovalent bağ oluşumuna olumlu etkilediği bildirilmiştir. (Al Edris, vd., 1990: 64)

Silika kaplama ile silanizasyon, 110 mikronluk Al_2O_3 ile kıyaslandığında, seramik bağ gücü 3 kat daha dayanıklı bulunmuştur (Blatz vd., 2003: 89). Tribokimyasal kaplamalar ve 10-MDP içeren bonding ajanın beraber kullanımı, zirkonyum-rezin siman bağlantısında makaslama bağ kuvvetini artırmıştır (May vd., 2010: 95).

2. Asitle Pürüzlendirme

Rezinin porselene bağlanmasında kullanılan topikal asit uygulamaları oldukça popülerdir. Bu sistemin en büyük avantajı tek seansta ve kolay uygulanmasıdır. Sistemik ve kompleks laboratuvar işlemlerinden bağımsız uygulanan bu uygulamada restorasyonun tekrar asitlenebilmesi mümkündür.

2.1. Hidroflorik Asit

%2,5-10 oranlarındaki konsantrasyon ve 1 dakikadan 3 dakikaya kadar değişen uygulama süreleri ile uygulanan bu asit sistemi yüzeyde düzensiz yapılar meydana getirerek bağlantı direncini artırır. Hidroflorik asit uygulandığı yüzeyde sadece cam matrisi temizler. Kristalin yapısının açığa çıktığı yüzeylerde bağlantı dayanımı artar. Seramik materyallerinin içeriğindeki alümina oranı HF asidin etkinliği için önemlidir. Feldspatik porselen yüzeyine belirli oranda hidroflorik asit uygulamak bağ dayanıklılığını önemli ölçüde arttırır. Tüm seramik sistemler içerisindeki porselenler benzer kimyasal yapıda oldukları halde partikül boyutu, bileşenleri, kristalizasyonu, sinterlenmesi ve mikro topografyaları arasında farklar vardır.

Seramik yüzeylerde asitleme sonrası bağlayıcı ajanların kullanılmaması, ince elmas frezler ile yüzeyin pürüzlendirilmesi ile aynı bağlantı dayanımı sonuçları verecektir. Kimyasal retansiyon için de hidroflorik asidi

takiben silan bağlayıcı ajan uygulamaları olumlu sonuçlar vermiştir. (Bello vd., 1985)

Asitleme sistemleri, retansiyonu artırmasına rağmen metalde asit paterni oluşturmaktadır. hidroflorik asit yeterli bağlantı için uygun pürüzlü yüzeyler oluşturur ancak oral kullanımındaki tehlikelere dikkat edilmelidirss. Yeterli izolasyonu yapılamadığında hidroflorik asidin toksisitesi ve iritan özellikleri hastalara ciddi zararlar verebilir. Hidroflorik asit uygulamaları, bu negatif özellikleri bilinmesine rağmen klinik aşamalarda özellikle ağız içi seramik onarımında vazgeçilemez düzeydedir. Asitleme esnasında konsantrasyonu ve uygulama süresi klinisyenler tarafından oldukça dikkat edilmesi gereken hususlardır.

2.2. Fosforik Asit

Porselen yüzeyi hazırlığı için %36-40 oranlarındaki fosforik asit kullanılır. Hidroflorik aside nazaran daha az etkili bir asittir. Porselen yüzeyini aşındırılmasından çok porselen yüzeyinin temizlenmesi için önerilir (Loomans vd., 2010: 26).

2.3. Asidüle Fosfat Florür

Porselen yüzeyinin pürüzlendirilmesinde etkili ve güvenli bir yöntemdir. Asidüle fosfat florür genellikle %1,23 oranında kullanılır. Asidüle fosfat florur, porselen yüzeyinde düzgün, homojenize pürüzlü yüzeyler oluşturur. Fakat SEM ile görüntüleme araştırmaları, bu sistemin bazı yüzeylerde etkili olamayabileceğini göstermiştir (Thomas vd., 2016: 34).

3. Kimyasal yüzey pürüzledirme işlemleri

3.1. Silanlar

Silanlar inorganik ve organik komponentlerin birbirlerine tutunmasını arttırıcı yapılardır. Biofonksiyonel moleküllerde olduğu gibi, silika içeren radikal gruplar silika ile birleşir. Organik radikal grupları rezin simanların organik matrisi ile birleşerek bağlantıyı sağlar (Anagnostopoulos vd., 1993).

Silanlar ile adeziv simantasyon tekniğnde, porselen ve endirekt kompozit rezin restorasyonları simantasyona hazırlama için kullanılır. Cam fiber postlar ile sıklıkla kullanılan silan sistemleri adeziv simantasyon teknikleri arasında oldukça yaygındır. Seramik ve endirekt kompozit rezininin tamirinde de kullanılır.

Ağız dokusu, deri ve mukoza ile temasından kaçınılmalıdır. Çok yanıcı ve uçucu bir malzeme olan silanın kullanımına dikkat edilmelidir.

3.2. Metal Primer

Metal ve rezin arasındaki bağlanmayı kuvvetlendirmek için kullanılan diğer bir ajan da metal primerlerdir. Metal primer içindeki monomerle-

rin rezine ve metale bağlanabilme özelliği vardır. Metal destekli porselen restorasyonlarda kullanılan metal, soy metal veya soy olmayan metaldir. Metal primerler kullanılan metal tipine göre farklı etkilenir. Farklı metaller için metal primer farklı bir fonksiyonel monomer içerir (Jamel vd., 2019: 31).

4. Lazer ile Pürüzlendirme

Lazerler "uyarılmış ışıma" teorisi ile ortaya çıkmıştır. Albert Einstein lazerlerle ilgili bu teorisi günümüze kadar oldukça geliştirilmiştir. Tıp alanında lazerler ilk olarak 1963'te kullanılmıştır. Diş hekimliğinde ise ilk lazer uygulaması 1989'da yapılmıştır (Coluzzi, 2008: 16).

Lazer ışınları koherenttir, dışarıdan yapılan bir uyarı ile aynı dalga boyu, aynı faz ve aynı yönde foton akımı oluşturulabilir. Lazer cihazlarının merkezine konulacak olan materyal lazere ismini verir ve bu materyal gaz, sıvı veya katı halde bulunabilir. Lazer cihazının içindeki aynalar lazer içindeki materyalin uyarılmasını sağlamada kullanılır. Aynalar yarımı ile paralel hale getirilen fotonlar sistem dışına ışık enerjisi halinde gönderilir (Coluzzi, 2000: 44).

4.1. Pürüzlendirmede Kullanılan Lazerler

4.1.1. Er,Cr;YSGG Lazerler

Er,Cr;YSGG lazerler 2.78 nm dalga boyuna sahiptirler. H_2O damlalarını atomize ederek yüzeyide lazer enerjisiyle birleştirerek etkiyi gücünün artmasına olanak sağlamaktadır. Er,Cr;YSGG lazer sisteminin en büyük avantajı bio-yüzeylerde ısı artışına neden olmamasıdır (Lin vd., 1999: 84), (Karaman vd., 2012: 29).

4.1.2. Er:YAG Lazerler

Er: YAG lazer sistemlerinin dalga boyu 2940 nm'dir. 'Erbiyum' ile homojenize edilmiş katı haldeki yitriyum alüminyum garnet kristali bu sisteme ismini vermektedir. Bu lazerin suda emilimi çok yüksektir. Ayrıca dalga boyu nedeniyle hidroksiapatite yüksek afinitesi vardır (Frentzen ve Koort, 1990: 40).

Er:YAG lazer sistemleri organik yapı içeriğindeki H_2O tarafından absorbe edilen enerji ile iç basınç oluşturarak dokuyu parçalayıp uzaklaştırır (Keller ve Hibst, 1997: 20). Sert doku uygulamalarında ise kullanımı sınırlıdır. Isı etkisinin minimalize edilmesi çevre dokulara zarar vermeden güvenle kullanılabilmesine olanak sağlar. (Takeda vd., 1998: 28)

Er: YAG lazerlerin diş bölümlerinde temiz ve keskin kenarlar oluşturması, kavite hazırlığında lokal anesteziye gerek duymaması (penetrasyon derinliği oldukça azdır) gibi birçok avantajı bulınmaktadır.- (Takamori, 2000: 24), (Mehl vd., 1999: 25). Er:YAG lazer sistamleri ayrıca yüksek

devirli aletler ile kıyaslandığında daha az vibrasyon oluşturur. Bu da hastaya hissedilen ağrının azaltılması nedeniyle daha konforlu bir tedavi süreci sunar.

Cavalcanti ve arkadaşları (2009: 27), bir çalışmada Er:YAG lazerin ittriyum ile sitabilize edilmiş zirkonyum seramiklerin bağlantısı üzerine etkisini incelemişler ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntülerinde lazerin yüzey pürüzlülüğü yarattığını bildirmişlerdir, fakat aynı çalışma kumlamanın lazer ile pürüzlendirmeden bağlantı dayanımı adına daha iyi bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır.

Er:YAG lazerin, çeşitli zirkonya seramik sistemleri üzerindeki etkinliğini inceleyen bir araştırmada, Er:YAG lazerin pürüzlülük oluşturduğu, fakat lazerin yüksek enerji parametrelerinde seramiklere zarar verebileceği vurgulanmıştır (Cavalcanti vd., 2009: 27).

4.1.3. Karbon Dioksit Lazer

Dalga boyu 10,6 mikron olan bu lazerler karbon dioksit ihtiva ederler. Spektrumda uzak infrared bölgesinde kendine yer vulmuştur. Bu sistem nemli dokuya duyarlıdır. Dokunun renginden bağımsız olarak çalışan bu lazer sistemi ağız içi mukozada yüksek derecede emilime sahiptirler (Kutsch, 1993: 124).

Tüm CO_2 lazerler dalga boyu nedeniyle non-kontak modda çalışır. Odaklanmış modda kesme işlemi yapılabilir. Işınlar dokuya belirlenen odak noktasında ulaşır. Biyopsi almada etkili yöntemler arasındadır. Odaklanmamış modu yumuşak doku cerrahisinde (hiperplazilerin uzaklaştırılmasında, frenektomi, gingivektomi ve oral ülser tedavisi) kullanılır. Karbon dioksit lazer enerjisi, en sık kullanılan sürekli modda, atımlı modda veya zaman ayarlı modda dokuya iletilebilirler (Miller, 1993: 136). Karbondioksit lazerler sağladığı etkili hemostaz ile diş hekimine görüş alanı sağlar. Dokuyu hızlı ve etkili bir şekilde uzaklaştırırarak tedavi operasyon süresini kısaltır (Pick ve Colvard, 1993: 64).

Karbon dioksit lazerin yüzey pürüzlülü ile rezin simanın In-Ceram Alumina, In-Ceram Spinell ve In-Ceram Zirconia üzerinde bağlantı dayanımının incelendiği bir çalışmada In-Ceram Zirconia'nın bağlantısını güçlendirdiği sonucuna ulaşılmıştır. (Pick ve Colvard, 1993: 64).

4.1.4. Nd:YAG Lazer

Neodymium: yitriyum alüminyum garnet kristalleri içerir. Nd:YAG lazer sistemleri spektrumun kızılötesi bölümünde bulunurlar. Dalga boyu 1064 µm ve yakın kızıl ötesi kısımda yer alırlar. Bu sistemde dokudaki pigmentasyon afiniteyi etkiler. Hemoglobin, melanin gibi pigmente dokulara afinitesi suya olan afinitesinden fazladır ve pimente dokuların absorbsiyo-

nu kullanımda dikkat edilmesi gereken durumlardandır.

Kontak alarak veya temazsız kullanılabilirler. Non-kontakt kullanımlarda sadece birkaç milimetre penetre olabildiğinden hemostaz sağlama ve aftöz ülser tedavisinde kullanılabilirler.

Nd:YAG lazer, sağladığı mükkemmel hemostaz nedeniyle gingivanın konturlanmasında, gingival retraksiyon uygulamalarında, oral ülserlerin tedavisinde, frenektomi ve gingivektomi gibi birçok yumuşak doku cerrahi işlemlerinde kullanılmaktadır (Dederich ve Bushick, 2004: 135).

Kim ve Cho (2009: 11) çalışmalarında titanyum ile seramik yüzeyinde bağlantı direncine Nd:YAG lazerin etkisini incelemişler ve lazerle pürüzlendirmenin, asit uygulamalarına kıyasla bağlantıyı daha fazla arttırdığı sonucuna ulaşmışlardır. Kumlama ve lazerle pürüzlendirme arasında istatistiksel bir fark olmadığını tespit etmişlerdir.

4.1.5. Femtosecond Lazer

Ultra hızlı lazer darbeleri ile işlem yapmaya olanak sağlayan femtosecond lazer sistemi son yıllarda diş hekimliğinde hızla yaygınlaşmaktadır. Bu sistemde işlem bölgesinin çevresinde tahribat olmaz ve yüzeyde artık madde birikmez. Uzun kullanımda işlem bölgesinden materyale ısı transferi gerçekleşmez. İşlem bölgesinde erime de olmaz. Bu sistemde şok dalgaları olmadığında mikro çatlaklar da oluşmaz.

Tepe güç = (darbe enerjisi) / (darbe uzunluğu) 10 MW = 1 μJ / 100 fs

Ortalama güç = (darbe enerjisi) x (tekrar frekansı) 0.1 W = 1 μJ / 100 kHz

Femtosecond lazerler termal ve mekanik stres oluşturmamaktadır. Hemen hemen her şeyi (diş minesi – yumuşak doku) kesebilmesine rağmen çok masraflı bir lazer sistemi. Güçlendirilmiş fiber lazerden 5 kat daha pahalı.

Ti:Safir femtosecond lazer; Nd:YAG, Er:YAG lazerlerden, kumlamadan, HF asitten Feldspathic ve IPS Empress e - Max seramiklerinin yüzey pürüzlendirme işlemlerinde daha etkili olduğu bulunmuştur.

4.2. Lazerin Protetik Tedavilerde Kullanılan Materyallere Etkisi

4.2.1. Seramik Yüzey İşlemleri

Tam seramik restorasyonlar üstün estetik ve biyomekanik özelliklerinden dolayı diş hekimliği uygulamalarında oldukça popüler hale gelmiştir (Piconi ve Maccauro, 1999: 20). Tam seramik restorasyonların tutuculuklarını, marjinal uyumlarını ve simantasyon sonrası kırılmaya karşı dirençlerini geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir (Atsu vd., 2006: 95).

4.2.2. Rezin Siman Bağlantısında Mikro Pörözite Oluşturulması

Simante edilen restorasyonların klinik başarısı, restorasyon ve diş dokuları arasında kullanılan simantasyon tekniğine bağlıdır (Radovic vd., 2008: 10). Konvansiyonel simanlarla kıyaslandığında, rezin simanların mekanik ve adeziv özellikleri göze çarpmaktadır.Bu etkin özellikler rezin simanlara olan ilginin de artmasına neden olmuştur (Kitasako vd., 2001: 29), (Attar vd., 2003: 89). Seramik materyalin içeriği, silan kaplama ajanının kullanılması ve seramiğin yüzey işlemleri simanla seramik arasındaki bağlantı dayanımını etkilemektedir. Diş hekimliğinde restoratif amaçla kullanılan materyallerin bağlantı dayanımı etkileyen iki etkenden söz edilebilir. İlki kimyasal adezyon, diğeri mikro mekanik tutuculuktur (Martínez-Insua vd., 2000:). Yapılan seramik yüzey işlemleri yüzey alanının artmasına ve yüzeyde oluşan mikro pöröziteler ile simanın mikromekanik bağlantısının artmasını sağlamaktadır (Borges, 2003: 86). Seramik yüzey işlemleri için birçok teknik başarıyla kullanılmaktayken lazer teknolojisi hala geliştirilmektedir (de Paula Eduardo vd., 2012: 27). Farklı lazer sistemleri ile elde edilen yüzey pürüzlülüğü konvansiyonel yöntemlerle kıyaslanarak geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

4.2.3. Alümina Seramik Restorasyonlar

Yüksek alümina bazlı seramikler yüksek strese karşı dayanıklılık göstermesi nedeniyle tam seramik restorasyonlar arasında ilgi görmektedir (Guazzato vd., 2005: 16). Alümina seramik restorasyonlara örnek olarak verilebilecek In-Ceram Alumina %82 alümina ve %4,5 oranında silika içerir. Literatürde bu restorasyonların yüzey pürüzlülüğü arttırmak amacıyla farklı yöntemlerden bahsedilebilir (Aida vd., 1995: 73).

Bunların bazıları:

1- Rocatec sitemler

2- Nd:YAG

3- Er:Cr;YSGG

4- Nd:YAG + Rocatec

5- Al_2O_3 kumlama, Nd:YAG lazer, silan uygulaması ve kombinasyonları (de Paula Eduardo vd., 2012: 27).

Al_2O_3 kumlama, Rocatec ve Er:Cr;YSGG lazer sistemleri kıyaslandığında mikrotensile bağlantı dayanımları benzer bulunmuştur (Aida vd., 1995: 73). Bununla birlikte Nd:YAG lazer kullanımı alümina seramik restorasyonların rezin siman ile simantasyonunda bağlantı dayanımını artırmaktadır. Karbon dioksit lazerin dalga boyu çok yüksek oranda seramik materyaller tarafından absorbe edildiğinden CO_2 lazerler seramik materyallerin yüzey işlemlerinde etkili olduğu düşünülebilir. Ancak işlem sıra-

sında oluşan termal değişiklikler yüzeyde konkoidal kırıklara neden olur (de Paula Eduardo vd., 2012: 27).

4.2.4. Feldspatik Seramik Restorasyonlar

Feldspatik seramik restorasyonların optik özellikleri metal destekli restorasyonlardan daha üstündür, bu nedenle daha çok tercih edilmektedirler (Shiu vd., 2007: 25). Feldspatik seramik restorasyonların mekanik özellikleri metal destekli restorasyonlara kıyasla daha düşüktür ve makaslama kuvvetleri karşısında oldukça dayanıksızdır (Burke F, 1995: 26). Feldspatik seramik restorasyonların diş dokularıyla olan bağlantılarında rezin simanlar konvansiyonel simanlara göre daha başarılı bulunmuşlardır. Mikromekanik tutuculuğunu arttırmak için bu seramiklere farklı yüzey işlemleri tanımlanmıştır (Kara vd., 2011: 26).

Al_2O_3 kumlama, hidroflorik asit uygulaması, Er:YAG, Nd:YAG lazer ve bunların kombinasyonunu içeren uygulamalar içerisinde en etkili bağlantı değerleri HF asit ile elde edilmiştir. Ancak, Er:YAG ve Nd:YAG lazerin kimyasal ve mekanik yöntemden bağımsız olarak kullanılması rezin simanın bağlantı dayanımını negatif etkilemiştir. Lazerlerin HF asitten önce kullanılması rezin simanın feldspathic porselen olan bağlantısını güçlendirmektedir (Akyıl vd., 2011: 29).

4.2.5. Lityum disilikat Seramik Restorasyonlar

Lityumdisilikat seramik restorasyonlarda Er:YAG lazer kullanımının yüzeydeki lösit kristallerinde amorf yapıda düzensizliklere neden olduğu bildirilmiştir (Morford vd., 2011: 43). Lazerlerin çıkış gücü ile bağlantı değerinin arasında ters orantı olduğu vurgulanmıştır. Er:YAG lazer sistemleri seramik yüzeylerde yüksek oranda transmisyona uğradığından lazerlerin bu seramik yüzeylerdeki pürüzlendirme etkisi tartışmalıdır (Morford vd., 2011: 43).

4.3. Lazer ile Bağlantı Dayanımının Arttırılması

Silan kaplı yüzeylerin CO_2 lazerle temasında rezin siman ile porselen arasındaki bağlantı dayanımı artmaktadır. Yüzey pürüzlülük değerleri için Al_2O_3 kumlama ile CO_2 lazer kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Chen vd., 2010: 29).

5. Farklı yüzeylerin pürüzlendirilmesi

5.1. Zirconya Yüzey Pürüzlendirmesi

Yttrium ile stabilize tetragonal zirconya'nın (Y-TZP) gelişimi ile diş hekimliğinde yeni bir tür seramik kullanılmaya başlanmıştır (Lüthy vd., 2006: 27). Yüksek kırılma dayanımına sahip bu materyal geniş kullanım alanlarına sahiptir (Wolfart vd., 2007: 23). YTZP 'yi diğer seramiklerden ayıran özelliği stres ile tetiklenen şekil değiştirmeye karşı dirence sahip

olmasıdır. Bu özelliği sayesinde yüksek stres altında mikrokristal yapısını değiştirerek daha dayanıklı hale gelmektedir (Guazzato vd., 2005: 16). Y-TZP optimal flexural dayanıklılığı 700-1200 MPa arasındadır. Bu değerler çiğneme basıncını rahatlıkla karşılayabilmektedir (Yilmaz vd., 2007: 98). Y-TZP'nin kimyasal içeriği rezin siman ile bağlantıyı olumsuz yönde etkilemektedir (Demir vd., 2012: 30).

Bağlantı dayanımının artırılması için Y-TZP'nin yüzeyinde aşağıdaki modifikasyonları yapılması tavsiye edilmektedir (Foxton vd., 2011: 20), (Paranhos vd., 2011: 42), (Ural vd., 2012: 70), (Akpinar vd., 2015: 29);

- Al_2O_3 kumlama
- Er:YAG lazer
- Nd:YAG lazer
- CO_2 lazer
- Femtosecond lazer

Nd:YAG lazer zirkonya yüzeyini şekillendirerek rezin simanın bağlantı (SBS) değerini anlamlı derecede artırmaktadır. Er:YAG lazer SBS değerlerini arttırırken siman-seramik ara yüzündeki mikrosızıntı değerlerini de azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (Akin vd., 2012: 25).

Literatürde zirkonya restorasyonlar için CO_2 lazer kullanımı tartışılmaktadır. Ural vd. (2010: 70) 3w karbon dioksit lazer kullanımının bağlantı dayanımını artırdığını ifade etse de Paranos ve ark (2011: 42) 5w karbon dioksit lazer kullanımının yüzeyde çatlaklar oluşturarak bağlantı değerlerini azalttığını bildirmiştir.

Femtosecond lazerlerin atım sürelerinin kısa olması (10-15 s) her atımda oluşan enerji miktarını arttırırken ortaya çıkan ısı miktarı da ters orantılı olarak azalmaktadır. Yapılan bir çalışmada femtosecond lazerle Y-TZP yüzeyinde farklı yüzey şekillerinin bağlantı değerleri üzerine etkisi karşılaştırmış ve farklı geometrik şekiller arasında istatistiksel oalrak anlamlı bir fark bulamamışlardır (Akpınar vd., 2015: 29). Yine bu çalışmada femtosecond lazerle Y-TZP yüzeyinde mikro çatlakların oluşmadığı ve XRD cihaz verilerine göre faz değişiminin gerçekleşmediği bildirilmiştir.

5.2. Metal Yüzey İşleme

5.2.1. Titanyum

Titanyum diş hekimliğinde implant tedavisinin gelişmesiyle ilgi çeken metallerden biridir. Titanyumun biyouyumlu ve korozyona karşı yüksek direnç gösteren bir materyaldir. Özgül ağırlığı diğer metallerden çok düşüktür. Özellikle implant tedavisinde ve metal destekli restorasyonlarda bu avantaj olarak sayılabilecek özellikleri ile en çok tercih edilen materyal-

dir (Cai vd., 2003: 24). Fırınlanma sırasında meydana gelen oksit tabaka metal porselen bağlantısını olumsuz etkilemektedir. Bu tabaka asit uygulaması ve kumlama ile uzaklaştırılabilmektedir. Kim ve Cho (2009: 101) yaptıkları çalışmada Nd:YAG lazer kullanımının geleneksel yöntemlere alternatif olarak kullanılabileceğini sonucuna ulaşmışlardır

5.2.2. Değersiz Metal Alaşımlar

Değersiz metal alaşımları ve akrilik rezin materyallerinin ısısal genleşme katsayıları ve kimyasal içeriklerinin farklı olması aralarındaki bağlantı dayanımını olumsuz etkilemektedir. Aradaki bağlantının iyi olmaması zamanla protezlerde renklenmelere, akrilik rezinde kırılmalara, patojenik mikro organizmaların birikimine ve devamında kötü kokulara neden olmaktadır. Bu sebeplerle hareketli bölümlü protezlerde metal alaşımın pürüzlendirilmesinin bağlantıyı olumlu etkileyeceği düşünülmektedir. Konuyla ilgili literatür incelemesinde konvansiyonel yöntemlere ek olarak metalin Nd:YAG. XeCL ve Er:YAG lazerler ile pürüzlendirilmesinin bağlantıyı artırabileceği görülmüştür (Kunt vd., 2012: 27). Yilmaz ve diğerlerinin (2011: 29) yaptıkları bir çalışmada Nd:YAG lazer uygulamasının Co-Cr içeren materyaller ile akril arasında ki bağlantıyı güçlendirdiği sonucuna varmışlardır.

5.2.3. Akrilik Rezinlerde Lazer Yüzey İşlemi

Çoğunlukla polimer materyallerin adezyon kapasitesi düşüktür. Buna neden olarak polimer maddelerinin yüzeylerinin enerjileri düşük olduğu ve ıslanabilirlik seviyelerinin zayıf olması gösterilebilir.

Üşümez ve diğerlerinin (2004: 71) akril yüzeyinin Nd:YAG lazer ve Al_2O_3 kumlaması ile pürüzlendirdikleri çalışmalarında Nd:YAG lazer ile kumlama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluştuğunu bildirmişlerdir. Tugut ve ark (2012: 27) Er:YAG lazer kullanımının akril ile yumuşak astar materyali arasındaki bağlantıyı anlamlı derecede yükselttiğini sonucuna ulaşmışlardır.

6. KAYNAKÇA

Wolf DM, Power JM, O'Keefe KL. (1992). Bond strength of composite to porcelain treated with new porcelain repair agents. *Dent Mater*, 8: 158–161

Thurmond JW, Barkmeier WW, Wilwerding TM. (1994). Effect of porcelain surface treatments on the bond strength of composite resin bonded to porcelain. *J Prosthodont*, 72: 355–359

Özcan M, Niedermier W. (2002). Clinical study on the reasons for and location of failures of metal-ceramic restorations and survival of repairs. *Int J Prosthodont*, 15(3): 299-302.

Abushahba F, Tuukkanen J, Aalto-Setälä L, Miinalainen I, Hupa L, Närhi TO. (2020). Effect of bioactive glass air-abrasion on the wettability and osteoblast proliferation on sandblasted and acid-etched titanium surfaces. *Eur J Oral Sci*, Apr;128(2):160-169.

Dantas AM, Campos F, Pereira SM, Dos Santos EJ, Pereira LL, Moura DM, Souza RO. (2019). The effect of air-particle abrasion and a zirconia primer application on resin cement bonding strength to zirconia. *Minerva Stomatol*, Apr;68(2):89-94.789.

Blatz MB, Chiche G, Holst S, Sadan A. (2007). Influence of surface treatment and simulated aging on bond strengths of luting agents to zirconia. *Quintessence Int*, 38(9):745-53.

Piwowarczyk A, Lauser HC and Sorensen JA. (2005). The shear bond strength between luting cements and zirconia ceramics after two pre-treatments. *Operative Dentistry*, 30 (3),382-388.

Wolfart M, Lehmann F, Wolfart S, Kern M. (2207). Durability of the resin bond strength to zirconia ceramic after using different surface conditioning methods, *Dental Mater*, 23: 45-50

Blixt M, Adamczak E, Linde´n L, Ode´n A, Arvidson K. (2000). Bonding to densely sintered alumina surfaces: Effect of sandblasting and silica coating on shear bond strength of luting cements. *Int J Prosthodont*, 13:221–226.

Macedo VC, Pereira PC, Queiroz JRC, Dal Piva AMO, Moura DMD, Tango RN, Bottino MA, Souza ROAE. (2020). Effect of Air-Particle-Abrasion Protocols on Surface Roughness and Early Biofilm Formation of Zirconia. *Oral Health Prev Dent*, 18(1):153-159.

AlEdris A., AlJabr A., Cooley R.L, Barghi N. (1990). SEMEvaluationofEtch Patterns by Three Etchants on Three Porcelains. *J Prosthet Dent*, 64:734-739

Blatz MB, Sadan A, Kern M. (2003). Resin-ceramic bonding: a review of the literature. *J Prosthet Dent*, Mar;89(3):268-74.

May LG, Passos SP, Capelli DB, Ozcan M, Bottino MA, Valandro LF. (2010). Effect of silica coating combined to a MDP-based primer on the resin bond to Y-TZP ceramic. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, Oct;95(1):69-74.

Bello J.A., Myers M.L., Graser G.N., Jarvis R.H. (1985). Bond Strength and Microleakage of Porcelain Repair Materials. *J Prosthet Dent*, 54:788-791.

Loomans BA, Mine A, Roeters FJ, Opdam NJ, De Munck J, Huysmans MC, Van Meerbeek B. (2020). Hydrofluoric acid on dentin should be avoided. *Dent Mater*, Jul;26(7):643-9.

Thomas A, Sridhar S, Aghyarian S, Watkins-Curry P, Chan JY, Pozzi A, Rodrigues DC. (2016). Corrosion behavior of zirconia in acidulated phosphate fluoride. *J Appl Oral Sci*, Jan-Feb;24(1):52-60.

Anagnostopoulos T, Eliades G, Palaghias G. (1993). Composition, reactivity and surface interactions of three dental silane primers. *Dent Mater*, May;9(3):182-90.

Jamel RS, Nayif MM, Abdulla MA. (2019). Influence of different surface treatments of nickel chrome metal alloy and types of metal primer monomers on the tensile bond strength of a resin cement. *Saudi Dent J,* Jul;31(3):343-349.

Coluzzi JD. (2008). Fundamentals of lasers in dentistry: basic science, tissue interaction and instrumentation. *J Laser Dent* 16: 4-10. 2.

Coluzzi JD. (2000) An overview of laser wavelengths used in dentistry. Dent Clin North Am, Oct;44(4):753-65.

Lin S, Caputo AA, Eversole LR, Rizoiu I. (1999) Topographical characteristics and shear bond strength of tooth surfaces cut with a laser-powered hydrokinetic system. *J Prosthet Dent,* 82:451-5.

Karaman E, Yazıcı R, Gorucu J, Beseren M. (2012). Farklı pürüzlendirme yöntemleriyle uygulanan fissür örtücülerin 18 aylık klinik performanslarının değerlendirilmesi. *Gazi Üniv Diş Hek Fak Derg* 29:33-40.

Frentzen M, Koort HJ. (1990). Lasers in dentistry: new possibilities with advancing laser technology. *Int Dent J*, 40: 323-32.

Keller U, Hibst R. (1997). Effects of Er:YAG laser in caries treatment: a clinical pilot study. *Lasers Surg Med*, 20: 32-8.

Mehl A, Folwaczny M, Haffner C, Hickel R. (1999). Bactericidal effects of 2.94 microns Er:YAG-laser radiation in dental root canals. *J Endod*, 25: 490-3.

Cavalcanti AN, Pilecki P, Foxton RM, et al. (2009). Evaluation of the surface roughness and morphologic features of Y-TZP ceramics after different surface treatments. *Photomed Laser Surg,* 27: 473-9.

Kutsch VK. (1993). Lasers in dentistry: comparing wavelengths. *J Am Dent Assoc*,124: 49-54.

Miller PD Jr.(1993). Periodontal plastic surgery. *Curr Opin Periodontol*,136-43.

Dederich DN, Bushick RD. (2004). Lasers in dentistry. J Am Dent Assoc. 135: 204-212.

Kim JT, and Cho SA. (2009). The effects of laser etching on shear bond strength at the titanium ceramic interface. *The Journal of prosthetic dentistry*, 101, 101-106.

Piconi C, Maccauro G. (1999). Zirconia as a ceramic biomaterial: a review. *Biomaterials,* 20(1):1-25.

Atsu SS, Kilicarslan MA, and Kucukesmen HC. (2006). Effect of zirconium-oxide ceramic surface treatments on the bond strength to adhesive resin. *The Journal of prosthetic dentistry*,95, 430-436.

Radovic I, Monticelli F, Goracci C, Vulicevic ZR, Ferrari M. (2008). Self-adhesive resin cements: a literature review. *J Adhes Dent*, Aug;10(4):251-8.

Kitasako Y, Burrow M, Katahira N, Nikaido T, and Tagami J. (2001). Shear bond strengths of three resin cements to dentine over 3 years in vitro. *Journal of dentistry*, 29, 139-144.

Attar N, Tam LE, and McComb D. (2003). Mechanical and physical properties of contemporary dental luting agents. *The Journal of prosthetic dentistry*, 89, 127-134.

Martínez-Insua A. da Silva Dominguez L, Rivera FG, and Santana-Penín UA. (2000). Differences in bonding to acid-etched or Er: YAG-laser–treated enamel and dentin surfaces. *The Journal of prosthetic dentistry*, 84, 280-288.

Borges GA, Sophr AM, De Goes MF, Sobrinho LC, and Chan DC. (2003). Effect of etching and airborne particle abrasion on the microstructure of different dental ceramics. *The Journal of prosthetic dentistry*, 89, 479-488.

Blatz M, 2003. Cementation of zirconium-oxide ceramic restorations. *Practical procedures & aesthetic dentistry*, 16, 14

Guazzato M, Albakry M, Quach L, and Swain MV. (2005). Influence of surface and heat treatments on the flexural strength of a glass-infiltrated alumina/ zirconia-reinforced dental ceramic. *Dental Materials*, 21, 454-463.

Aida M, Hayakawa T, Mizukawa K. (1995). Adhesion of composite to porcelain with various surface conditions. *J Prosthet Dent*, May;73(5):464-70

De Paula Eduardo C, Bello-Silva MS, Moretto SG, Cesar PF, and de Freitas PM. (2012). Microtensile bond strength of composite resin to glass-infiltrated alumina composite conditioned with Er, Cr: YSGG laser. *Lasers in medical science*, 27, 7-14.

Shiu P, De Souza-Zaroni WC, Eduardo CdP, and Youssef MN. (2007). Effect of feldspathic ceramic surface treatments on bond strength to resin cement. *Photomedicine and laser surgery*, 25, 291- 296

Burke F. (1995). The effect of variations in bonding procedure on fracture resistance of dentin-bonded all-ceramic crowns. *Quintessence international*, 26, 293-300.

Kara HB, Ozturk AN, Aykent F, Koc O, and Ozturk B. (2011). The effect of different surface treatments on roughnessand bond strength in low fusing ceramics. *Lasers in medical science*, 26, 599-604.

Akyıl MŞ, Yılmaz A, Bayındır F, and Duymuş ZY. (2011). Microtensile bond strength of resin cement to a feldspathic ceramic. *Photomedicine and laser surgery*, 29, 197-203.

Morford CK, Buu NC, Rechmann BM, Finzen FC, Sharma AB, and Rechmann P. (2011). Er: YAG laser debonding of porcelain veneers. *Lasers in surgery and medicine*, 43, 965-974.

Chen J-R, Oka K, Kawano T, Goto T, and Lchikawa T. (2010). Carbon dioxide laser application enhances the effect of silane primer on the shear bond strength between porcelain and composite resin. *Dental materials journal*, 29, 731-737.

Lüthy H, Loeffel O, and Hammerle CH,2006. Effect of thermocycling on bond strength of luting cements to zirconia ceramic. *Dental Materials*, 22, 195-200.

Wolfart M, Lehmann F, Wolfart S, and Kern M. (2007). Durability of the resin bond strength to zirconia ceramic after using different surface conditioning methods. *Dental Materials,* 23, 45-50.

Yilmaz H, Aydin C, and Gul BE. (2007). Flexural strength and fracture toughness of dental core ceramics. *The Journal of prosthetic dentistry*, 98, 120- 128.

Demir N, Subaşı MG, and Ozturk AN. (2012). Surface roughness and morphologic changes of zirconia following different surface treatments. *Photomedicine and laser surgery*, 30, 339-345.

Foxton RM, Cavalcanti AN, Nakajima M, Pilecki P, Sherriff M, Melo L, and Watson TF. (2011). Durability of resin cement bond to aluminium oxide and zirconia ceramics after air abrasion and laser treatment. *Journal of Prosthodontics*, 20, 84-92.

Paranhos M, Burnett Jr LH, and Magne P. (2011). Effect Of Nd: YAG laser and CO2 laser treatment on the resin bond strength to zirconia ceramic. *Quintessence international*, 42, 79-89.

Ural Ç, KalyoncuoGlu E, and Balkaya V. (2012). The effect of different power outputs of carbon dioxide laser on bonding between zirconia ceramic surface and resin cement. *Acta Odontologica Scandinavica*, 70, 541-546.

Akpinar YZ, Yavuz T, Aslan MA, Kepceoglu A, and Kilic HS. (2015). Effect of different surface shapes formed by femtosecond laser on zirconia-resin cement shear bond strength. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 29, 149-157.

Akin H, Tugut F, Emine Akın G, Guney U, and BM. (2012). Effect of Er:YAG laser application on the shear bond strength and microleakage between resin cements and Y-TZP ceramics. *Lasers Med Sci*, Mar;27(2):333-8.

Ural Ç, Külünk T, Külünk Ş, Kurt M. (2010). The effect of laser treatment on bonding between zirconia ceramic surface and resin cement. *Acta Odontol Scand*. Nov;68(6):354-9.

Cai Z, Shafer T, Watanabe I, Nunn ME, and Okabe T. (2003). Electrochemical characterization of cast titanium alloys. *Biomaterials*, 24, 213-218.

Kunt GE, Guler AU, Ceylan G, Duran I, Ozkan P, and Kirtiloglu T. (2012). Effects of Er:YAG laser treatments on surface roughness of base metal alloys. *Lasers in medical science*, 27, 47-51.

Yilmaz A, Akyil MS, and Hologlu B. (2011). The effect of metal primer application and Nd:YAG laser irradiation on the shear-bond strength between polymethyl methacrylate and cobalt-chromium alloy. *Photomed Laser Surg*, 29, 39-45.

Usumez A, Inan O, Aykent F. (2004). Bond strength of a silicone lining material to alumina-abraded and lased denture resin. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 71(1):196-200.

Tugut F, Akin H, Mutaf B, Akin GE, and Ozdemir AK. (2012). Strength of the bond between a silicone lining material and denture resin after Er:YAG laser treatments with different pulse durations and levels of energy. *Lasers in medical science*, 27, 281-285.

Bölüm 13

KÖPEKLERDE OBEZİTE

İsmail BAYRAM[1]

1 Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları ABD. ANS Kampüsü, Afyonkarahisar-Türkiye

1.Giriş

Aşırı kilo ve obezite, beslenme hataları sonucu köpeklerde günümüzde en çok görülen problemlerden biridir. Dünyada yetişkin köpeklerin% 30 ila% 60'ının aşırı vücut yağına sahip olduğu tahmin edilmektedir (McGreevy ve ark, 2005; Colliard ve ark, 2006) Aşırı vücut yağı, köpekleri iskelet-kas bozuklukları, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserler de dahil olmak üzere bir dizi ciddi hastalıklara yatkın hale getirmektedir (Perez Alenza ve ark. 2000). Ayrıca obezite, kısmen, aktivite seviyelerinin azalmasının bir sonucu olarak yaşam süresinin kısalması (Kealy ve ark. 2000) ve bozulmuş refahı da beraberinde getirmektedir (Yam ve ark., 2016). Bunun dışında aşırı kilo ve obezitenin, tedavi masraflarını karşılamak zorunda kalan sahibi için de finansal sonuçları olmaktadır. Bu kapsamda, refakatçi köpekler arasında obezite salgını olarak adlandırılan şeyin ciddi bir sorun olduğu açıktır.. Bu sorunu ele almanın etkili yollarını tanımlamak için farklı yöntemler vardır. Geleneksel olarak, köpek sahipleri için kilo yönetimi müdahaleleri, enerji alımını azaltmak amacıyla belirli yiyecekleri reçete etme veya beslenme rejimleri etrafında toplanmıştır (Laflamme ve ark., 2002; Burkholder ve Bauer, 1998). Bu yaklaşımın, beslenme ve yaşam koşullarının kolayca kontrol edilebileceği deneysel koşullarda tutulan köpeklerde istenilen sonuçları verdiği gösterilmiştir (Yamka ve ark. 2006). Bununla birlikte, bu yöntemlerin ev içinde yaşayan köpeklerde etkinliği belirgin değildir (German ve ark, 2012). Bunun nedeni, evde yaşayan köpekler için beslenme müdahalelerinin etkinliğinin, beslenme rejimine bağlı olan köpek sahiplerine bağlı olması olabilir (German ve ark, 2012). Son zamanlarda, aşırı kilolu ve obez köpekleri tedavi etmek için farmakolojik tedaviler uygulanmaktadır (Roudebush, 2008). Ayrıca, farmasötik tedavilerin kilo kaybına yardımcı olduğu gösterilmiş olsa da (Pena ve ark., 2008) yan etkileri olabilir (Wren ve ark., 2007).

2. Obezitenin Tanımı

Obezite, pozitif enerji dengesi ve aşırı yağ dokusu birikiminin yaşam kalitesi ve süresi üzerinde olumsuz etkileri olan bir durumdur. Değişken tanımlamalar varken, obezite genel olarak fazla vücut yağının birikmesine bağlı olarak vücut ağırlığının ideal kilonun % 20 üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Normal yağsız hayvanların tipik vücut yağ içeriği % 15–25 arasındadır. Vücut kondisyon puanlama sistemlerine göre, vücut yağ oranı % 25-34 oranına çıktığında aşırı kilolu olarak kabul edilirken, bu oran % 35 ve üzerine çıktığında obez olarak kabul edilmektedir (Yam ve ark.2016). İnsanlarda vücut yağının en yaygın olarak kullanılan ölçüsü vücut kitle indeksidir (BMI: ağırlık,kg/ boy,m x 2). Evcil hayvanlardan elde edilen veriler daha sınırlıdır ve obezitenin tanımı daha keyfidir. Kiloları idealin > %15 üzerinde olduğunda fazla kilolu, idealin > %30 üzerinde olduğunda ise obezdir (Byers,2011).

3.Obezite Nedenleri

Köpeklerde obezite, enerji alımı ile enerji harcaması arasındaki dengesizlik sonucu oluşmaktadır. Köpeklerde kilo alımını birçok faktör etkileyebilir; genetik, yaş, fiziksel aktivite miktarı ve diyetin enerji içeriği bu faktörlerin en önemlileridir. Bunların yanı sıra, hipotiroidizm ve hiperadrenokortisizm gibi tıbbi nedenler nadir de olsa obezite nedenlerindendir. Hayvan sahipleri, köpeklerinin aç olmasının yanı sıra aşırı susadığını veya uyuşuk olduğunu söylerse, ACTH stimülasyon testi veya T4 ve TSH ölçümü gibi daha ileri araştırmalar gerekli olabilir. Bazen bu işaretler sadece bir kilo verme programı sırasında sahipleri tarafından farkedilir hale gelir. Köpekler tıbbi bir obezite nedeni için tedaviye başladıktan sonra genellikle bir kilo verme programına ihtiyaç duyarlar (German,2006; Ramsey ve Holden,2009).

3.1. Aşırı besleme: Köpeğin gereğinden fazla beslenmesi. Bu duruma katkıda bulunan diyet faktörleri arasında sofra artıkları, yüksek yağlı yiyecekler, öğün sayısı, ikram sayısı ve diyette sık değişkenlikler yer alır. Bir köpek için aşırı yemek, sahibi tarafından aşırı cömert porsiyonlar, öğünler arası atıştırmalıklar ve masa artıklarının verilmesiyle yapılan aşırı besleme meselesidir. Bazen köpek sahibi yanlışlıkla bir köpeğin günde 24 saat yiyeceğe erişmesi gerektiğine veya köpeklerin yalnızca gerçekten aç olduklarında daha fazla yiyecek istediklerine' inanır. Bu doğru değildir. Köpekler doğal çöpçülerdir ve sahibinin daha fazla yiyecek vereceğini öğrenirlerse, aç olsun ya da olmasın, onu defalarca isteyeceklerdir. Yiyeceklere sınırsız erişimi olan köpekler ihtiyaç duyduklarından daha fazla yeme eğilimi gösterirler. Birçok ticari mamalara iştah artırma amaçlı tuz, yağ ve tatlandırıcılar yüklenir. Yapılan uygulamalar tadı iyileştirir, bu da köpeğin daha fazla yeme isteğini artırır (Anonim,2018c).

3.2. Egzersiz eksikliği : Egzersiz eksikliği, biz insanların sahip olduğu sorunla aynıdır. Sadece kapalı ortamlarda beslenen ev hayvanlarında obezite riski daha yüksektir. Genellikle içeride veya bahçede tutulan köpekler ihtiyaç duydukları egzersizi yapmadıkları gibi insanlardan daha fazla otomatik olarak egzersiz yapmazlar. Onlar da bizim kadar tembeldirler. Kısa süreli ve mesafeli koşmak ve oynamak yeterli değildir. Köpek egzersiz yapmıyorsa, orta yaşta obeziteye yol açacak şekilde yavaş ama sabit kilo alımı olacaktır(German ve ark.2017).

3.3. Ameliyat; kısırlaştırmak: Köpeklerin metabolizmasını düşürür, cinsiyet hormonlarının üretimindeki azalma, enerji tüketimini azaltır ve toklukta değişikliklere (artan açlık) neden olabilir ancak köpeklerin yalnızca bu nedenle çok fazla kilo alması nadirdir. Kısırlaştırmanın yetişkin köpeklerin günlük enerji gereksinimini, sağlam köpeklere kıyasla % 24–33 oranında azalttığı gösterilmiştir. Beslenme ve egzersiz planları

köpeğin yaşına veya durumuna göre değişmez. Aktif bir köpek yavrusu için iyi olan kısırlaştırma, bir yetişkin için fazla şişmanlatıcıdır. Enerji gereksinimindeki azalma, büyük olasılıkla bazal metabolik hızdaki bir azalmaya ve / veya gıda alımına yönelik dürtü artışına atfedilebilir. Kısırlaştırmayı takiben bazal metabolizmadaki azalma mekanizması, yağsız vücut kütlesindeki azalmalar veya karaciğerdeki termojenik aktivitedeki değişikliklerle ilişkili olabilir. Gıda alımında azalma olmadan günlük enerji ihtiyacındaki azalma obeziteye yol açacağından, köpeklerin kısırlaştırıldığı anda sahiplerine beslenme danışmanlığı verilmesi zorunludur. Sahiplerinin, kısırlaştırmadan sonra gıda alımını kontrol etmesi ve VKS (Vücut kondisyon skoru)'yi izlemesi ve kilo alımının ilk belirtisinde alımı azaltmaya hazır olması gerekir (Bjornvad ve ark. 2019).

3.4. Genetik yatkınlık: Melez veya safkan Beagle, Cocker Spaniel, Terrier, Collie, Sheltie, Basset Hound, Dachshund, Labrador veya Golden Retriever dahil olmak üzere bazı ırklar obeziteye yatkındır(Davison ve ark. 2017).

3.5. Hastalıklar: Köpeklerde kilo alımı bazen spesifik tedavi gerektirebilecek bir tıbbi bozukluk ile ilişkili olabilir. Tiroid bezi yetersizliği veya hipotiroidizm gibi hormonal bozukluklar kilo problemlerine neden olabilir. Bir köpeğin adrenal bezleri kortizolü fazla miktarda üretebilir ve bu da Cushing hastalığına neden olabilir. Cushing hastalığı olan köpekler aslında kilo almazlar, ancak yağları karın bölgesine toplanarak şişkin karınlı görünmelerine neden olur. Ayrıca insülinoma ve hiperadrenokortizm kilo alımına katkıda bulunabilir. Aşağıda sıralanan hastalıklar köpeklerde obeziteye neden olabilir (Graves ve Zoran,2019;Zeltzman, 2020).

3.5.1 Ortopedik bozukluklar

Kireçlenme

Kırıklar (öncelikle humerus kondilleri)

Çapraz bağ yırtılması / kopması

İntervertebral disk hastalığı

Eklem bozuklukları

3.5.2. Endokrin ve metabolik bozukluklar

Hiperadrenokortizm

Hipotiroidizm

Diabetes mellitus

Hipopituitarizm

Hyperlipidemia

Insulin rezistans

Hepatik lipidozis

3.5.3. Kalp ve solunum sistemi hastalıkları

Pickwickian sendromu

Trahea kollapsı

Larinks paralizi

Brakisefalik yolu sendromu

Valvular endokardit

3.5.4. Ürogenital hastalıklar

Urolitiazis (Kalsiyum okzalat)

Üretral sfinkter yetersizliği

Geçiş hücreli karsinom

Meme tümörleri

Distoşia

3.5.5. Diğer bozukluklar

Isıya karşı duyarlılık

Egzersiz intoleransı

Artmış anestezik risk

4.6. Yaş: Beş yaşın üzerindeki köpekler gönüllü aktiviteyi azaltır ve günlük olarak daha az kalori yakar. Yavaşlayan metabolizma orta yaşlarda daha belirgin hale gelir. Araştırmalar, köpeklerde orta yaş düzeyinin beş ya da altı yaşlarında başladığını gösteriyor, bu nedenle o zamana kadar zaten fazla kilolu olan köpeklerde, sorun muhtemelen daha da kötüleşecektir (Lefebvre ve ark.2013).

4.7. Köpek vücut görünümünün yanlış değerlendirilmesi: Köpek sahibinin obeziteyi kabul etmiyor olması. Köpek sahipleri, köpeklerinin kilo problemi olduğunu ya hiç kabul etmezler ya da kabul etmekte çoğunlukla gecikirler. Birlikte çıktıkları yürüyüşlerde köpeğin geride kalmaya başlaması ile ilk kaygılanmaları başlar. Cüsseli köpeklerini veteriner hekime götürdüklerinde, problemin aşırı kilolar olduğunu anlarlar (Prieto ve ark. 2018). Aşırı kilolu veya obez köpek sahibi insanlarda, aşırı kilolu ve obez insanların yüksek oranda bulunduğu ortamlara maruz kalmak, normal vücut şeklini neyin oluşturduğuna dair yanlış algılamalara yol açar. Bu yanlış algılama, köpek popülasyonunda artan obezite prevalansına da katkıda bulunabilir. İlginç bir şekilde, obez sahiplerin obez köpeklere sa-

hip olma olasılığı daha yüksek olsa da, obez olmayan sahiplerle karşılaştırıldığında, köpeklerinin VKS'sini yanlış algılamalarında farklı görünmemektedirler. Sahibinin obez bir köpeğin VKS'sini yanlış algılaması, kilo yönetiminde büyük bir engel teşkil eder. Bu yanlış algılama, sahibinin obez olup olmamasından bağımsız görünmektedir. Bu, obez ebeveynlerin çocuklarındaki obeziteyi sürekli olarak fark etmekte (veya kabul etmekte) başarısız olduğu obez çocuklar ve ebeveynlerdeki durumun aksinedir. VKS'nin bu yanlış algısını eğitimle hedeflemek, köpek obezitesini başarılı bir şekilde önlemek ve tedavi etmek için bir zorunluluktur (Burkholder,2001; Larsen ve Villaverde,2016; Chun ve ark. 2019).

4.8. İlaçlar: Fenobarbital (antikonvülsan) tokluğu azaltarak aşırı yemeye neden olabilir. Glukokortikoidler anormal yağ birikimine ve kilo alımına neden olabilir (Shamble,2016).

4.9. Adipokinler

Beyaz yağ dokusundan salgılanan aktif protein modülatörlerine adipokin adı verilmektedir. Bunlar beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glikoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodeling, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar. Bu peptidlerden bazıları TNF-alfa, IL-6, resistin leptin, adiponektin, vaspin, visfatin ve omentindir. Bahsedilen adipokinlerin insanlarda, köpeklerde ve kedilerde enerji dengesini, bağışıklık fonksiyonunu, anjiyogenezi, glikoz ve lipid metabolizmasını ve hemostazı düzenleyen endokrin, otokrin ve parakrin rolleri kanıtlanmıştır (Aktaş ve ark,2013). Aşırı beyaz yağ dokusu, köpek sağlığını iki ana mekanizma yoluyla etkiler. Birincisi, aşırı yağ birikimi, ortopedik hastalıkları kötüleştiren aşırı kilo verme dahil olmak üzere vücut üzerinde fiziksel etkilere sahip olabilir; solunum bozukluklarını şiddetlendiren üst solunum yollarının daralması; dermatolojik sorunlara yol açan köpeğin kıllarını taramanın yapılamaması; ve azaltılmış ısı dağılımına neden olan bir yalıtım etkisi. İkincisi, beyaz yağ dokusunun normal endokrin işlevi bozulabilir, bu, hem insanlarda hem de evcil hayvan türlerinde obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların çoğunun gelişimi ve alevlenmesi için artık tanınan önemli bir patojenetik mekanizmadır (Byers,2011).

5.Teşhis

Köpeklerde obezitenin teşhisi için, vücut ağırlığının doğru bir şekilde ölçülmesi ve vücut kondisyon skorunun (VKS) değerlendirilmesi dahil kapsamlı bir veteriner hekim muayenesi gerekir. Köpeğin vücut ağırlığındaki değişikliklerin tarihsel olarak gözden geçirilmesi, genellikle bir kilo alma modeli oluşturmada yardımcı olur ve vücut ağırlığındaki artışla ilgili belirli bir olayın veya ortamdaki değişikliğin belirlenmesine yardımcı olabilir. Altta yatan bir hastalık olup olmadığını belirlemek için tam kan hüc-

resi sayısı, serum profili ve idrar tahlili çalışması gereklidir. Bu testlerin sonuçları bir sorun olduğunu gösterirse, bir kilo verme programına başlamadan önce durumu spesifik olarak tanımlamak için ek testler yapılması gerekir. Köpeğin günlük olarak tüm yiyecekler, ikramlar, atıştırmalıklar, sofra yiyecekleri günlük alımının ve egzersiz programlarının değerlendirilmesi, başarılı bir kilo verme programlarının geliştirilmesinde önemlidir. Açıkça hesaplanan kalori alımı, köpeğin ideal bir vücut ağırlığında hesaplanan günlük enerji ihtiyacını aşarsa, aşırı kalori alımı obezitenin nedenidir (Remillard ve ark. 2001).

5.1. Köpek hasta değerlendirmesi

Son yıllarda köpek ağırlığını ve vücut kompozisyonunu değerlendirmek için bir takım teknikler geliştirilmiştir. Bunlara döteryum oksit seyreltme, biyoelektrik empedans, ultrasonografi, çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi ve VKS dahildir. Saha amaçları için, VKS tam bir fizik muayene sırasında obeziteyi değerlendirmek için basit, amaca uygun, noninvaziv ve paha biçilmez bir araçtır. Doğrulanmış, dokuz noktalı bir sistem, her noktanın vücut ağırlığının %10 ila %15'i olduğu VKS'yi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Köpeklerde aşırı kilo, 6/9 veya 7/9 VKS olarak tanımlanır. Köpek obezitesi, insanlarda olduğu gibi, idealin yaklaşık %30'u veya daha fazlası (VKS 8/9 veya 9/9'a eşdeğer) olarak tanımlanır. Hem vücut ağırlığını hem de VKS'yi kaydederek, ideal vücut ağırlığı bu türlerdeki eğilimlerin seri olarak izlenmesi yoluyla daha kolay belirlenebilir. Aşırı kilolu hastalar, endokrinopatiler gibi katkıda bulunan faktörler ve hiperlipidemi gibi ilişkili problemler gibi daha erken tanınacaktır. Vücut kondisyonunu ölçmek aynı zamanda müşterilerle iletişimi kolaylaştırır (Gant ve ark.2016).

5.2.Dislipidemi

Deneysel modellerde, obez köpeklerin kolesterol, trigliserit ve fosfolipid konsantrasyonlarında normal kilolu köpeklere kıyasla hafif yükselmeler olmuştur. Obez hale getirilen laboratuvar köpeklerinde, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) fraksiyonlarında toplam kolesterol konsantrasyonları ve artan kolesterol konsantrasyonları vardır. Ek olarak, bu köpeklerin toplam plazmada ve VLDL fraksiyonlarında daha yüksek trigliserit konsantrasyonları vardır. Bu dislipidemik değişiklikler, lipid infüzyonundan sonra insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (Xenoulis ve Steiner,2010; Fleeman,2010).

6. Obeziteyi önleme yöntemleri

İnsanlar gibi köpekler de obez hale gelebilir ve aşırı bir şekilde vücutları yağlarla dolabilir, bu da diyabet veya dejeneratif eklem hastalığı gibi

ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Evcil hayvanımızın obez olmasını önlemek ve yaşam süresiyle yaşam kalitesini artırmak için, basit şu adımları uyguladığınızdan emin olmalısınız;

Köpeklerde kilo alımı genellikle aşırı beslenme ve egzersiz eksikliğinin bir sonucudur. Köpekleri sağlıklı bir kiloda tutmak için, yiyecek alımı ile fiziksel aktivite arasında sağlıklı bir denge sağlandığından emin olunmalıdır. Örneğin, köpeğinize her zaman yiyecek sağlamak yerine günde iki ila üç öğün yemek verin ve en az bir kez yürüyüş (en az bir saat) veya biraz oyun zamanı dahil ettiğinizden emin olun. Köpekler için sağlıklı kiloyu korumak, günlük olarak yedikleri mama türüne de bağlıdır. Sahipleri, hayvanın yaşına, kilosuna ve aktivite düzeyine göre uygun bir köpek maması seçmelidir. Genel olarak, daha genç köpeklerin, yaşlı köpeklerden daha fazla vücut ağırlığı için daha fazla kalori tüketmesi gerekir. Aktif yaşam tarzına sahip hayvanlar ve hamile veya emziren dişiler diyetlerinde daha fazla protein, mineral ve kaloriye ihtiyaç duyarlar.

Normal veteriner hekiminiz veya hizmet alınabiliyorsa "**Veteriner diyetisyen"** evcil hayvanınızı neyle besleyeceğiniz konusunda tavsiye verecek en iyi kişidir. Onlar hayvanın yaşına ve vücut durumuna göre en uygun diyet türünü sağlayabilecek kişilerdir. Genel olarak, gıda ürünleriyle ilgili besleme kılavuzları, ihtiyaç duyulan yiyecek miktarını abartma eğilimindedir, bu nedenle bu kılavuzlar yanıltıcı olabilir.

Diyet ve egzersize ek olarak, hayvan sahipleri, evcil hayvanlarını günün aynı saatlerinde rutin olarak tartarak düzenli olarak ağırlığını izleyebilir. Bu, evcil hayvanınızın kilo artışını daha ciddi bir sorun haline gelmeden yakalamada etkili olabilir. Evcil hayvanınızı masa artıkları ve fazladan yiyeceklerle şımartmak cazip gelse de, sonuç olarak evcil hayvanınızın karşılaşabileceği sonuçları iki kez düşünün. Evcil hayvanınıza sağlıklı ve mutlu bir yaşam sağlamak için, dengeli bir yaşam tarzı sürdürmek ve evcil hayvanınızın ihtiyaçları için doğru mamayı seçmek için veteriner hekiminize danışın.

6.1. İlaçlı tedavi

Dirlotapide (Slentrol), köpeklerde kilo kaybı (zayıflama) sağlamak için kullanılır ve Avrupa'da onaylanmıştır. Dirlotapide, mikrozomal trigliserit transfer proteininin (MTP) bir inhibitörüdür. İnhibisyon seçicidir ve MTP'nin karaciğer formu köpeklerde etkilenmez. Bu enzimin inhibisyonu, lipidlerin kolemikronlara alınmasını önleyerek bağırsak enterositlerinin trigliseritleri işleme yeteneğini azaltır. Sonuç olarak, yağ emilimi azalır ve dışkı yağı artar. Bu trigliseritlerin bağırsak hücrelerinde birikmesi, iştahı bastırmak için merkezi sinir sistemine bir sinyal (tokluk habercisi) gönderir. Köpeklerde, bağırsak hücreleri üzerindeki etki, tokluk serum trigliseritleri, fosfolipidler ve kolesterolün azalmasıyla bağlantılı olarak

diyet lipidlerinin alımını azaltır. Kilo kaybı, diyet lipidlerinin bozulmuş işlenmesinden ziyade iştah azalmasına bağlanmaktadır. Doğrudan merkezi etkili bir etki üretmez. Oral dirlotapidin biyoyararlanımı değişkendir, ancak dağılım hacmi (VD) 1.3 L/kg ile %20-40 aralığındadır. Proteine yüksek oranda bağlıdır. Gıda ile uygulama emilimi artırır. Plazma yarı ömrü değişkendir (1.2-11 saat). Bağırsak hücreleri ve iştah üzerindeki etkiler, plazma seviyelerine atfedilmekten ziyade lokal (bağırsak) gibi görünmektedir, çünkü benzer kilo verme etkileri gözlenmez (Mark,2016). Dirlotapide enjeksiyon yoluyla uygulanır. Dirlotapide tedavide 12 ay kadar süre ile kullanılabilir. Başlangıçta düşük dozda uygulanır, iki hafta sonra iki katına çıkarılır ve daha sonra doz, bireysel yanıta göre ayarlanır. Vücut kilo kaybı, haftada başlangıç vücut ağırlığının yaklaşık% 0.75'i olan ortalama kilo kaybı oranını karşılamazsa, doz arttırılır. Çoğu durumda köpeğin hedef vücut ağırlığına ulaşmasını sağlayan ilacın kullanıldığı süre boyunca önemli ağırlık azalması elde edilebilir. Mitratapid (Yarvitan; Janssen) benzer bir ilaçtır, ancak diyet yönetimi ve davranışsal modifikasyon ile birlikte daha kısa, ancak daha yoğun bir protokol için yetkilendirilmiştir. Mitratapid, diyet ayarlamaları yapıldığında, ilaçsız 14 günlük bir süre ile kesilen iki 3 haftalık süre boyunca uygulanır. Üreticinin verilerine göre, ürün böyle bir protokol sırasında vücut ağırlığında% 5-10 oranında azalmaya neden olabilir. Hedef ağırlığa ulaşmak için daha fazla kilo kaybı gerekiyorsa, diyet odaklı bir program uygulanır (Ramsey ve Holden,2009: Wren ve ark.2007). Obez köpekler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, Dirlotapid ile tedavi edilen köpekler için, 112. günde ortalama kilo kaybı, kontrol (plasebo) grubu %3.0-3.9 ile karşılaştırıldığında %11.8-14.0 olmuştur. Dirlotapid için kilo kaybı, 12 haftalık kilo yönetiminden sonra %19.3 ve dirlotapid'in kesilmesinden 8 hafta sonra %16.7 olarak bulunmuştur. Dirlotapid tedavisi alan köpeklerde kusma, uyuşukluk, anoreksi, ishal ve zamanla kendiliğinden düzelen hafif yüksek hepatik transaminaz aktivitesi tespit edilmiştir. Sonuç olarak, dirlotapid obez köpeklerde vücut ağırlığının azaltılması ve yönetiminde güvenli ve etkili bulunmuştur (Wren ve ark.2007).

6.2 Diyet değişikliği

Obez köpeklerin yemek yeme arzusunu etkileyen iç ve dış faktörleri değiştirerek müdahaleler yapılabilir. Dış faktörler psikolojik, sosyal ve gıda ile ilgilidir (lezzet ve beslenme yöntemi). İç faktörlerin çoğu, gıdanın kendisi ve gastro intestinal (GI) kanalındaki varlığı ile ilgilidir. Kimyasal, sinirsel ve mekanik tokluk sinyalleri yemek yeme arzusunu etkiler ve dilenme gibi davranışları teşvik edebilir. Çelişkili verilere rağmen, diyette artan lif, özellikle köpeklerde gönüllü gıda alımını ve yemek yeme arzusunu azaltmanın etkili bir yoludur. Daha yüksek protein ve düşük karbonhidratlı diyetler bazı hayvanlarda tokluğu artırmaya yardımcı olabilir.

Günlük yiyecek payını birden fazla öğüne bölmek ve bu öğünleri uygun şekilde zamanlamak, açlığı ve sahibinin evcil hayvanının açlığını algılamasını etkileyebilir ve ayrıca yiyeceğin termik etkisiyle birkaç kalori boşa harcanabilir. Köpeğin toplam günlük diyetinin üç ila altı porsiyona bölünmesi daha fazla yemeyi engelleyebilir. Birden fazla, küçük öğünlerin sindirilmesi için enerji gerektirmekte ve bu durum daha fazla kalori yakılmasına sebebiyet vermektedir. Yiyecek arama davranışından kaynaklanabilecek davranışsal sorunların çözümünde danışan eğitimi ve yardımı, başarılı kilo kontrolünün en önemli yönlerinden biridir. Düzenli beslenme değerlendirmeleri kullanarak devam eden izleme önemlidir. Kilo verme sırasında, ilerlemeyi başlangıçta iki haftada bir ve ardından kilo verme programı süresince aylık olarak yeniden değerlendirmek gerekmektedir. Önleyici bir program için, en az yılda bir olmak üzere obezite risklerine göre ilerleme gözden geçirilmelidir.

Her dört ila altı saatte bir küçük öğünlerle beslemek, köpeğin insülin seviyelerini sabit tutmaya yardımcı olur, bu da iştah artışlarını azaltır ve köpeğinizin midesini günün çoğunda dolu tutar. Köpeğin metabolizması düzgün çalışmaya başladığında, fazla kilolar kolayca erir.

Birçok veteriner hekim, taze sebzeler ve meyveler gibi tek bileşenli yiyeceklerin kullanılmasını önermektedir. Bebek havuç, kereviz, brokoli, yeşil fasulye, salatalık, yaban mersini, elma ve muzların tümü sağlıklı yiyeceklerdir ve gizemli et ödüllerinin aksine köpeğin sağlığına katkıda bulunabilir (yüksek şeker içeriği nedeniyle elma ve muz daha az miktarda kullanılmalıdır). Bu arada köpek ve insanların favori bir yiyeceği olan ve yemek kaşığı başına 100 kaloriye sahip olması nedeniyle fıstık ezmesinin sınırlı miktarlarda verildiğinden emin olunmalıdır. Ayrıca, kullanılan fıstık ezmesinin köpekler için toksik olan xylitol içermediğinden emin olunmalıdır. Daha hafif ve belki de daha iyi bir alternatif olarak, yemek kaşığı başına sadece beş kalori içeren sade konserve balkabağı denenebilir.

İnsanlarla köpekler arasındaki bağ çok özeldir ve her köpek sahibi, köpeğine yaptığı yiyecek ikramının getirdiği mutluluğu görmek ister. Ancak bu neşeli davranış cevabı sağlıklı ikramlarla veya daha küçük porsiyonlarla alınabilir. Köpeklerin kendilerine ödül veya şımartma amaçlı olarak verilen yiyecek tepkisini, küçük bir parça muameleden, veya bir avuç yiyecekten de alabilirsiniz. Evcil hayvanınıza sevgi ve bağ göstermenin birçok yolu vardır. Her şey yemekle ilgili olmak zorunda değildir.

Sindirim rahatsızlıklarını en aza indirmek için, eski ve yeni diyetler giderek artan oranlarda karıştırılmalıdır. Köpeğiniz için diyet değişikliği yapılması gerektiğinde, geçişi yapmak için aynı zamanda sindirim rahatsızlıklarını en aza indirmek adına yaklaşık bir haftalık sürede geçiş yapılmalıdır. Yeni diyet yavaş yavaş artan oranlarda eski diyetle karıştırılarak

verilmelidir. Köpeğinizi eski diyetin ¾ ile yeni diyetin ¼'inin karıştırılmış kısmı bir ila iki gün boyunca besleyerek değişime başlanılmalıdır. Daha sonraki iki gün içinde eski ve yeni diyet %50-%50 olacak şekilde verilmelidir. Sonraki takip eden 3 günün sonunda (toplamda 1 haftalık sürede) tamamıyla yeni diyete geçilmelidir. Diyet gıdalarının lezzetini arttırmak için, yiyecekleri ısıtmayı, az miktarda somon suyu, az yağlı tavuk veya sığır eti suyu veya bir omega-3 yağ asidi takviyesi gibi ilave bir lezzet katılması denenmelidir.

Köpeğinizin diyetinin yaklaşık yüzde 50'si, derisiz tavuk veya hindi, yumurta, süzme peynir gibi az yağlı süt ürünleri ve balık dahil olmak üzere yağsız hayvansal proteinden oluşmalıdır. Balıklar taze veya konserve olabilir, ancak konserve balık veriliyorsa, kalori içeriğini önemli ölçüde artırabileceğinden yağ kısmı ayrılmalıdır. Protein pişmiş veya çiğ olabilir, ancak yemek yapıyorsanız, kalori sayısını artıran herhangi bir yağ kullanılmadığından emin olunmalıdır. Köpeğinizin her hafta iki ila üç çeşit yemesi için proteini değiştirmeyi deneyin, böylece gerekli tüm besinleri alması sağlanır ve damak lezzeti sıkıntısı önlenebilir.

Köpekler nişastalı olmayan sebzeler ve kepekli tahıllar yiyerek kilo verebilirler, ancak tahıllar bazı köpeklerde alerjiye neden olabilir. Tahıl verilirken küçük miktarlarda başlanılmalıdır, köpekte hiçbir yan etki görülmez ise verilen tahıl miktarı artırılabilir. Kabak, ıspanak, lahana ve diğer yeşil yapraklı sebzeler gibi pişmiş sağlıklı sebzeleri püre haline getirin ve proteinle karıştırın. Köpeğinizin tonlarca kalori eklemeden tok hissetmesine yardımcı olacak çok sayıda lif sağlarlar. Kalori miktarını düşük tutmak için tüm malzemeler birlikte veya ayrı ayrı buharda pişirilip kaynatılabilir.

Ticari diyetler, köpeklere sağlıkları için ihtiyaç duydukları tüm besinleri sağlamak üzere tasarlanmıştır. Bu arada ev yapımı diyetler, çinko, D ve E vitaminleri, bakır ve esansiyel yağ asitleri dahil olmak üzere bazı besin maddelerinde eksiklik riski taşır. Evcil hayvanınızın ihtiyacı olan her şeyi almasını sağlamanın tek yolu, veteriner hekiminizle konuşmak ve mümkün olan en yüksek kalitede çeşitli gıdalarla beslediğinizden emin olmaktır (Dray,2021).

6.2.1 Kalori ayarlaması

Düşük kalorili, az yağlı ev yapımı bir diyetin birçok faydası vardır. Ev yapımı bir diyete neyin girdiği kontrol edebileceği için, köpeğinizin katkı maddesi ve koruyucu madde almadığından emin olabilirsiniz. Soya, buğday, mısır, süt ve sığır eti gibi yüksek yağlı etlerden arındırılmış ev yapımı diyetler hazırlanabilir. Bu bileşenler yalnızca kalori ve şeker bakımından yüksek olmakla kalmaz, bu da kilo alımına katkıda bulunurlar, aynı zamanda köpeklerde alerjiye ve bir takım sorunlara neden olabilirler.

Evcil hayvanların enerjilerinin (Kalori), yaşam evreleri için sağlıklı bir kiloyu korumaları birkaç faktöre bağlıdır. Birincisi, sindirim, solunum, kalp işlevleri, beyin işlevleri vb. gibi temel vücut işlevlerini yerine getirmek için gereken enerjidir (Dinlenme sırasında enerji gereksinimleri veya RER). Köpeğin enerji ihtiyacının belirlenmesinde öncelikle yapılması gereken, köpeğin istirahat enerji gereksiniminin (RER) bulunması gerekir. RER, metabolik vücut büyüklüğünün bir fonksiyonudur ve kontrollü bir sıcaklıkta dinlenirken hastanın enerji gereksinimini gösterir. RER aynı zamanda yaşama payı enerji gereksinimi olarak ta nitelendirilebilir. Orta boy köpekler için (yani, 2 ila 45 kg arasındaki köpekler) RER'i hesaplamak için kullanılan formül:

30 x (vücut ağırlığı,kg) + 70 =RER,kcal/gün

Örneğin, 20 kg ağırlığında bir köpek için RER hesabı: 30 x 20 kg + 70 = 670 kcal/gün'dür.

Bu formül genellikle orta boy köpekler için yeterli olsa da, küçük (2 kg'dan az) veya büyük (45 kg'dan fazla) köpekler için doğru olmayabilir. Küçük ve büyük ağırlıktaki köpekler için formül aşağıdaki gibidir;

70 x (vücut ağırlığı,kg $^{3/4}$) = RER,kcal/gün

Örneğin, 1,36 kg ağırlığında bir köpek için orta boy köpekler için kullanılan formülle hesaplama yaparsak, 30 x 1,36 kg + 70 = 111 kcal/gün olarak hesaplanır.

Ancak formülü küçük ve büyük köpekler için kullanırsak, köpeğin RER'i günde sadece 88 kcal'dir, ilkinden neredeyse 23 kcal daha azdır, daha doğru hesaplama aşağıdaki gibidir.

70 x (1,36 kg)$^{3/4}$ =88 kcal/gün

Köpeğin enerji ihtiyacının belirlenmesinde tüm kalori hesaplamaları tahmin yoluyla yapılmaktadır. Gerçek kalori gereksinimleri değişebilir. Ancak bu hesaplamalar, her beslenme önerisi için mükemmel bir temel başlangıç noktası işlevi görmektedir.

Köpeklerde kalori ihtiyaçlarını tahmin etmek için aşağıdaki çizelgede gösterilen toplam günlük enerji tahmini ihtiyaçlarını etkileyen faktörlerle çarpılır (Tablo 1). Bununla birlikte, bireysel hayvan ihtiyaçları, hesaplanan değerlerden %50'ye kadar farklılık gösterebilir, bu nedenle bunlar yalnızca günlük sağlanacak yiyecek miktarını tahmin etmek için temel teşkil eden başlangıç noktalarıdır. Miktar daha sonra sağlıklı bir vücut kondisyon skorunu korumak için gerektiği gibi yukarı veya aşağı ayarlanır. Belirtildiği gibi, bu hesaplamalar, köpeğinizin kalori ihtiyacının (ve ne kadar besleneceği) kabaca, "anahtar kodu" düzeyinde tahminler verebilir ve bu, zamana ve koşullara göre değişebilir. Örneğin, bazı köpek ırkları,

cinslerinin doğası gereği az ya da çok enerjiye ihtiyaç duyarlar. Örneğin, aktif bir Jack Russell Teriyer minyatür bir kaniş ile kıyaslandığında, her ikisi de aynı boyutta olmasına rağmen, minyatür kanişin daha yavaş hızına kıyasla Jack Russell Terrier'in oldukça aktif doğası, sağlıklı bir vücut durumunu korumak için daha fazla enerji alımına ihtiyaç vardır. Uzun vadede, köpeğinizi sağlıklı, orta vücut kondisyon skorunda (VKS) tutmak amacıyla köpekler için 1-9 arasında belirlenen vücut kondüsyon skor tablosunda normal VKS olarak belirlenen 4-5 aralığında tutmak gerekecektir.

Tablo 1. Günlük enerji ihtiyaçlarını tahmin etmek için kullanılan bilinen yaşam aşamaları ve ilgili faktörler

Kısırlaştırılmış ergin =	1.6 x RER
Kısırlaştırılmamış (normal) ergin =	1.8 x RER
İnaktif/obez yatkın =	1.2-1.4 x RER
Ağırlık kaybı =	1.0 x RER (ideal ağırlık için)
Ağırlık artışı =	1.2-1.8 x RER (ideal ağırlık için)
Aktif, Çalışan köpekler =	2.0-5.0 x RER
Enik 0-4 aylık =	3.0 x RER
Enik 4 aylıktan sonra =	2.0 x RER

Tabii ki, bunlar genel kurallardır, köpeklerde kalori gereksinimleri cins, beden, kürk uzunluğu, sağlık durumu ve çevre sıcaklığı gibi bir dizi başka faktöre bağlı olarak dalgalanma gösterecektir. Örneğin, 21 ^{0}C'lik bir ortam sıcaklığı varsayıldığında, kalori gereksinimleri sıcaklıktaki her 6 derecelik düşüş için %7,5 artar ve sıcaklıktaki her 6 derecelik artış için %7,5 düşer (Anonim, 2021b).

6.2.2 Protein ayarlaması

Kas durumu skoru köpeğin yeterli protein alıp almadığının tahmin edilmesine yardımcı olur. Sağlıklı köpeklerde, tüy ve deri kalitesi, tüketilen protein (ve bir dizi başka besin) miktarından da etkilenebilir. Hayvanlar vücutlarında üretemedikleri esansiyel amino asitlerin kaynağı olarak protein, vücutlarında yapabildikleri esansiyel olmayan amino asitlerin kaynağı olarak da azotu kullanırlar. Diyet, uygun amino asit dengesine sahip olduğu sürece, bunların bitki veya hayvan kaynaklarından gelip gelmediği evcil hayvanın beslenme sağlığı açısından herhangi bir fark yaratmaz. Köpeklerin enerji gereksinimleri büyük ölçüde değişse de, protein gereksinimleri oldukça sabittir, yetişkin köpeklerde genellikle pound başına en az 1 gram gerekir. Daha genç ve yaşlı olanlarda daha fazlasına ihtiyacı olabilir; Genç olanlar büyümek için, yaşlı olanlar da gençlerden daha az diyet proteini kullanabildikleri için daha fazla proteine gereksinim duyarlar. İhtiyaçtan daha fazla protein genellikle tehlikeli değildir, ancak is-

raf olabilir. Sağlıklı bir kas kondisyon skoruna, tüy ve deri kalitesine sahip evcil hayvanlar muhtemelen tüm proteini (ve diğer besinleri) alıyor olsalar da, vücut sistemleriyle ilgili sorunlara maruz kalmaları, diğer beslenme ve beslenme dışı sorunlardan kaynaklanabilir

(Anonim, 2021a).

6.2.1. Obez Köpekler İçin Diyet Çeşitleri

Obez köpekler için sadece egzersiz yeterli değildir. Aynı zamanda diyet değişikliği de yapılmalıdır. Bu amaçla önerilebilecek diyet çeşitleri:

6.2.1.1.Çiğ Mama Diyeti

Her köpek sahibi çiğ mama diyetiyle uğraşmak istemez, ancak yapılırsa köpeğin böyle bir diyetten memnun olduğu fark edilecektir. 50 kiloluk sağlıklı bir köpek her gün yaklaşık bir kilogram (vücut ağırlığının %2'si) çiğ diyeti yiyecektir. 20 kilonun altındaki köpeklerin her gün vücut ağırlıklarının daha yüksek bir yüzdesini yemeleri gerekecektir. Tabii ki, köpeğinizin kilo vermesini sağlamak için çiğ bir diyet yapıyorsanız, yapılan çiğ diyetten daha az miktarda vermeniz gerekir. Bu diyet programına iyi bir başlangıç yapabilmek için , 1 ay boyunca %20 daha az vermek ve ardından köpeği tartmak ve programın nasıl çalıştığını değerlendirmek açısından önemlidir(Mark,2021).

6.2.1.2.Ticari Mama Diyeti

Bu diyetler doğru kullanıldığında işe yarayabilir. Ne yazık ki, pratik uygulamada beslenme önerileri genellikle doğru değildir. Şöyle ki ticari mamalara göre düzenlenmiş doğru miktardaki mamalarla beslenen bazı köpekler aşırı derecede aç kalmaktadırlar. Ticari diyetler için bazı web siteleri, kendi kılavuzlarını kullanmanızı önerecektir, ancak köpeklerin kalori ihtiyaçları çok farklı olduğundan, bunu anlamanın tek yolu evde deneyerek doğru miktarı bulmaktır. Bir ay boyunca önerilen mama miktarını verebilirsiniz ancak öncesinde ve sonrasında köpeğinizi tartmayı unutmayın. Köpeğiniz kilo kaybetmiyorsa, mama miktarını yaklaşık ¼ oranında azaltın. Bir ay sonra tekrar tartın ve gerekirse tekrar ¼ oranında azaltın(Mark,2021).

6.2.1.3.Ev Yapımı Diyet

Çoğu insan için en kolay ve en iyi hazırlanabilen diyet çeşididir. Diyet yapmak için fazladan zaman harcamak istiyor ancak mutfağınızda çiğ yiyeceklerin olmasını istemiyorsanız, saygın web sitelerinde birçok iyi ev yapımı diyet önerisi bulabilirsiniz. Ev yapımı bir kilo verme diyeti ile beslemenin başlıca faydaları, yediği şeyleri kontrol ederken köpek mamasına yüksek lifli bileşenler ekleme yeteneğinizdir; köpeğiniz bol miktarda gıda yiyecek ama daha az kalori alacaktır. Bir köpek bir kez fazla kilo aldığın-

da, kaybetmesi zordur. Kilo vermenin sağlığa bir çok faydası olduğundan, kilo verme çabasına değer. Ayrıca, bazı ırkların obeziteye yatkın oldukları unutulmamalıdır.

Yiyecekleri azaltmayı ve egzersiz yapmayı denerseniz ve hiçbir şey gerçekten işe yaramazsa, tıbbi bir sorun olma ihtimali vardır. Veteriner hekiminiz sizinle hipotiroidizmi tartışabilir ve başka hiçbir şey işe yaramazsa yardımcı olan Slentrol adlı reçeteli bir ilacın kullanılması gerekebilir (Mark,2021).

Kilo kaybını teşvik etmek için köpeğimizi ne kadar beslemeliyiz?

Bu soruyu cevaplamak için, cins ve büyüklüğüne göre köpeğinizin ideal ağırlığının veteriner hekiminiz tarafından hesaplanması gerekecektir. Köpeğinizin aşırı kilo derecesine bağlı olarak, veteriner hekiminiz ideal ağırlıktan daha yüksek bir ağırlığı hedef olarak başlamak için önerebilir. Köpek belirlenen ağırlığı kaybettikten sonra, daha fazla kilo kaybına gerek olup olmadığını belirlemek için yeniden değerlendirme yapılacaktır. Çoğu köpek için güvenli bir kilo kaybı, ayda % 3-5 civarıdır.

Veteriner sağlık ekibinizin yardımı olmadan köpeğinizi asla diyete sokmamalısınız. Köpeğinizin aşırı kilosuna neden olan veya katkıda bulunan altta yatan bir tıbbi durum olabilir. Kilo alımı ile ilişkili bazı yaygın hastalıklar arasında hipotiroidizm ve hiperadrenokortisizm (Cushing hastalığı) bulunur. Bu hastalıklar, diğerleriyle birlikte, diyete başlamadan önce köpeğinizin kilo problemine neden olan etkenleri veya katkıda bulunanları mümkün olduğunca ortadan kaldırmalıdır. Veteriner hekim öncelikle fiziki muayene yapacak ve evcil hayvanınız için kilo kaybının önünde herhangi bir engel bulunmadığından emin olmak için kan testleri önerecektir.

Köpekler için otomatik besleyici (yemleme) kullanılmamalıdır. Bu sistem özellikle çalışanlar için kolaylaştırıcı bir yöntem olsa da otomatik besleyiciler şişman bir köpek için sınırsız şeker makinelerinden başka bir şey değildir. Buna rağmen otomatik bir besleyici kullanıyorsanız, zamanlayıcı ile açılan bir besleyici kullanın. Bu şekilde köpeğiniz için uygun miktarı ölçebilir ve günlük öğünlere bölebilirsiniz.

Köpeğinizi yemek için yalvarırken onunla oynayın. Birçok köpek, sevginin yerine yiyecekleri koyar, bu nedenle denklemi çevirin ve oyun oynamakla geçirilen zamanın, yemek isteğini ve süresini değiştirdiğini görebilirsiniz. Köpeğiniz dilenirken onu yürüyüşe çıkartın. Oyalama ve etkileşim onun yemek arzusunu unutmasını sağlayacak kadar yeterli olabilir.

Köpeğinizi küçük öğünlerle sık sık besleyin. Toplam hacmi veya kalorileri dört ila altı daha küçük öğüne bölün. Ne yaparsanız yapın kati su-

rette ekstra yiyecek vermeyin. Yemek kasesi boşken ve köpeğiniz yalvarırken, kaseye birkaç tane kibble ekleyin. Kesinlikle birkaç tane bir avuç olarak düşünülmemelidir.

Köpeğinizi birden fazla kişi besliyorsa, toplam günlük yiyecekleri kapalı yiyecek saklama kabı gibi ayrı bir kapta ölçmelisiniz. Sonra herkes köpeğin ne kadar beslendiğini ve gün içinde ne kadar kaldığını bilir. Köpeğinize ikram yapmaktan hoşlanıyorsanız, yüksek kalorili köpek bisküvilerini vermek yerine kalorisi son derece düşük selülozlu yiyeceklerle besleyin. Bebek havuç, dilimlenmiş havuç, brokoli, yeşil fasulye, kereviz veya kuşkonmaz gibi birkaç parça sebze verin. Çoğu köpek gevrek ikramları sever, bu yüzden sağlıklı ve düşük kalorili bir seçim yapın. Et yerine ekmek veya makarna gibi karbonhidratlı ikramları vermeyin. Bunların küçük miktarları bile obeziteye eğilimli köpeklerde kilo alımına neden olabilir.

Şimdiye kadar anlatılanlar sadece genel bir kılavuzdur ve veteriner hekiminizin spesifik önerilerinin yerine geçmez. Çoğu köpek için, uygun diyet programının yapılması ve buna riayet edilmesi kilo kaybını sağlamalıdır. Yanıt vermeyen durumlarda, toplam kalori sayısının daha da azaltılması gerekecektir. Birçok köpek için, beslenmenin en iyi yolu, günde birkaç öğünde belirli bir diyet yemeği beslemektir. Köpeğinizin yediği yiyeceklerde kaç kalori olduğunu bilmeniz ve bir kilo azaltma programına girerken kalorileri saymanız veya yiyecekleri ölçmeniz çok önemlidir. Çok fazla beslemek kilo kaybını sağlamaz ve çok az beslemek potansiyel olarak yetersiz beslenme ile ilişkili ciddi sağlık sonuçlarına yol açabilir.

Veteriner hekiminizden aldığınız kilo verdiren bir diyet kullanıyorsanız, yiyeceğin kalori içeriği etikette olacak ve veteriner sağlık ekibinizin bir üyesi beslenecek uygun miktarı belirlemenize yardımcı olacaktır. Alternatif bir yiyecek kaynağı kullanmayı seçerseniz ve bu bilgi etikette yoksa, bunu almak için üreticiyle iletişime geçmeniz gerekir.

Evcil hayvan mağazalarında, az miktarda kilo vermesi gereken bir köpek için iyi çalışan bir dizi kilo kontrol diyetleri vardır. Bununla birlikte, bir köpeğin önemli miktarda kilo vermesi gerekiyorsa veya köpeğinizin başka tıbbi durumları varsa, bu diyetler genellikle veteriner diyetisyenlerin hazırladığı kilo verme diyetleri kadar etkili değildir.

Tüm kilo verme stratejileri her köpek için işe yaramaz, bu nedenle bunu ele almak için birçok farklı diyet vardır. Ticari firmalara ait Kalori Kontrolü temelli bazı kilo verme diyetleri yüksek protein, düşük karbonhidrat içermektedir. Bazıları da köpeğinizin kilo vermesine yardımcı olmak için yüksek lif içeriğine sahiptir. Bir kısım yeni kilo verme diyetleri, artan metabolizmayı teşvik edebilen ve köpeklerin kalorileri daha hızlı yakmasına yardımcı olan belirli besinler kullanmaktadır (Anonim,2020a ; Williams ve Ward, 2021).

6.2.3. Egzersiz

Obez köpeğin kilo vermesine yardımcı olmak için yapılabilecek ilk şey, günlük yürüyüşün yoğunluğunu ve süresini arttırmaktır. Az sayıda köpek doğal olarak, sürekli aerobik aktivite ve kilo kaybı için gerekli olan yüksek kalp atış hızlarını üreten bir hızda yürüyecektir. Köpekleriyle yürüyen insanlar için ortalama yürüme hızı, kilometre başına 12-15 dakikadır. Köpekler ilginç bir nesneyi koklamak veya bölgeyi işaretlemek için sık sık duraklamalar yaparlar (ortalama her bir ila iki dakikada bir). Kilo kaybı için yürümek, zevk için yürümekten çok farklıdır. Günlük en az 30 dakikalık bir yürüyüşe çıkmak hedeflenmelidir. Bu tür bir yürüyüşte, birkaç dakika içinde hafif bir şekilde terleme olması gerekir. Kilo vermede anahtar olan şey besinlerdir. Ancak hiçbir kilo verme planı veya sağlık bakım planı egzersiz olmadan tamamlanmaz. Köpeğiniz için en belirgin ve önemli aktivite yürümektir. Düzenli yürüyüşler sadece köpeğinizin vücuduna egzersiz yapmakla kalmaz, aynı zamanda önemli zihinsel uyarım sağlar ve koklamak için çok önemli bir fırsat sağlar. Köpeğinizin ihtiyaç duyduğu veya istediği yürüyüş miktarı, cinsine ve genel sağlığına bağlıdır. Ancak bazı köpeklerin diğerlerinden daha az egzersiz yapması gerektiği bilinmesine rağmen, sonuçta tüm köpeklerin hareket etmesi gerekir. Önerilen minimum günlük egzersiz günde iki kez 20 dakika iken, birçok köpeğin çok daha fazlasına ihtiyacı olacaktır. Birçok ırk için günde bir saat egzersiz iyi bir hedeftir. Köpeğinizin kilo vermesi gerekiyorsa, mevcut durumda yaptığı egzersiz miktarını artırmaya çalışın. Bu nedenle, egzersizlere kısa yürüyüş aralıklarıyla başlayın. Hali hazırda egzersiz yapıyorsanız, yürüyüşünüzü veya diğer aktivitelerinizi %10-20 oranında artırmayı deneyin. Veteriner hekiminize evcil hayvanınızın cinsine, yaşına, cinsiyetine ve mevcut fiziksel durumuna göre en iyi aktivite türlerini sorun. Yaralanmayı önlemek için aktiviteleri yavaş tempoda başlatın. Köpeğiniz bu tür aktiviteler için eğitilmedikçe veya yavaş yavaş yapacağı hareketler tanıtılmadıkça, ekstrem sporları kendi hafta sonu saatlerinize bırakın. Çok kuvvetli veya tekrarlayan aktiviteler köpeğinizi eklem sorunları riskine sokabilir. Ayrıca, aktiviteleriniz açık havada ise hava koşullarını (sıcak güneşli hava gibi) göz önünde bulundurun. Güneş, sıcak çarpması ve yanmış pençe yastıkları için potansiyel yaratır (Roudebush,2008).

Evcil hayvan sahipleri bir egzersiz programına başlamadan önce birkaç önemli faktörü göz önünde bulundurmalıdırlar:

Köpeğin Yaşı; Yavrular, yetişkin köpekler ve yaşlılar için dikkate alınması gereken bazı fizyolojik farklılıkları vardır. Örneğin, artrit veya eklem sorunları olan yaşlıların, daha fazla ağrıya neden olabilecek aşırı egzersizden kaçınmak için daha kısa seanslar yapmaları gerekebilir.

Köpeğin Irkı: Evcil hayvan sahiplerinin bir egzersiz programı formü-

le ederken köpeklerinin güçlü yönlerini bir ırk olarak düşünmeleri gerekir, Örneğin, bir Pug ideal bir koşu partneri değildir.

Çevre: köpeğin patilerinin altında ne olduğu yani gezindiği alanın yapısı önemlidir ve çevredeki alanın ne kadar dikkat dağıtıcı olabileceği dahil olmak üzere köpeğinizle nerede çalışacağınız konusu önemlidir. Dış ortamı nasıl yönettiğiniz, köpeğinizi güvenli ve sağlıklı tutmanın uzun bir yolu olabilir. En deneyimli sporcular bile egzersizi hızlandırmak ve sonrasında soğumak için zamana ihtiyaç duyar ve bu durum köpekler için de geçerlidir. Örneğin, köpeğin rutinine daha hızlı yürüyüşler eklemeyi planlıyorsanız, yürüyüşün egzersiz bölümünü yavaş bir ısınma ve soğuma temposu ile ayırmalısınız. Dışarıda olumsuz hava koşulları olduğunda köpeğinizin kalp atış hızını artırmak zordur, ancak değiştirilmiş bir kapalı ortam köpeği harekete geçirmek için yeterli olabilir. Her odayı farklı bir engele ayırın ve köpeğinize onları nasıl yönlendireceğini öğretmek için zaman ayırın. Örneğin, bir tünel oluşturmak için üzerlerinde dökümlü battaniye bulunan iki mutfak sandalyesi kullanın, alçak bir sıçrama yapmak için iki ters çamaşır sepetinin üzerine bir süpürge koyun ve ardından köpeğinize atlamasını öğretin. Köpeğiniz bireysel engelleri çözdükten sonra, onu tüm parkur boyunca yönlendirin. Ayrıca, her yaştan ve yetenekten köpeklerin içeride veya dışarıda oynayabileceği koku çalışması, kilolu köpekler için harika bir egzersiz seçeneği olarak önerilebilir. Düşük kalorili ikramları, köpeğinizin günlük mama rasyonunun bir kısmını veya köpeğinizin oyuncaklarını bölgenin etrafına saklayın, ardından köpeğinizi onları bulmak için koku alma duyusunu kullanmaya teşvik edin. Koku çalışması, köpeğin vücudunu ve beynini harekete geçiren yaratıcı bir oyundur ve yavruları güvenli bir hızda hareket ettirmenin harika bir yoludur. Yaşlı köpeğiniz fazla kiloluysa, yaşlanan eklemlere ve ekstra ağırlığın baskısına dikkat etmeli ve uzun süreli efor ani başlama ve durma veya atlama içeren herhangi bir egzersizden kaçınmaya çalışmalısınız. Antrenman planının ilk aşamalarında rotanızı dikkatli bir şekilde seçerseniz, kısa ve kuvvetli yürüyüşler yaşlılar için harika bir seçimdir. Köpeğiniz fitness yolculuğuna başlarken düz yollarda ilerleyin ve zorlu yokuşları hedef ağırlığına yaklaştığı zamana saklayın. Son olarak, insanlara egzersizleri canları acıyana kadar zorlamaları öğretilir, ancak kilolu köpekler için durum böyle olmamalıdır. Kilolu köpekleri yoğun egzersize zorlamaya çalışmak yerine, yavaş yavaş fazla kilolarla mücadele eden egzersizlere bağlı kalmak en iyisidir.

Mevcut Aktivite Düzeyi: Evcil hayvan sahipleri, fazla kilolu köpeklerini, yaralanma olasılığını en aza indirmek için bir fitness programına dahil etmelidir (Shade,2021).

Obez bir köpeğin daha fazla egzersiz yapmasını sağlamak için şunlar yapılabilir;

-Yiyecek kasesinin yerini sık sık değiştirin, yaşanılan ev en az iki katlı ise üst kat veya alt kat arasında hareket ettirin. Böylece köpek her zaman yiyecek kasesine ulaşmak için yürümek zorunda kalmalıdır. Kilolu köpekler akıllı köpeklerdir ve eğer yemek kasesi üst kata çıkarılmış ise, üşenmeden üst kata da giderler.

-Yutmayı yavaşlatmak ve midelerini daha dolu hissetmeleri için köpeğinizi bulmaca çözer gibi yiyeceğe kolayca ulaşamayacağı bir ortamda besleyin.

-Kovalama veya getirme oyunlarını teşvik etmek için oyuncaklar, toplar, lazer işaretçiler, gıcırtılı oyuncaklar veya çubuklar kullanın. Köpeğinizle günde iki kez en az on ila on beş dakika oynamaya çalışın. Rastgele hareket eden ve köpeğiniz için de ilginç olabilecek sesler çıkaran oyuncaklar kullanın. Birçok köpek için çeşitlilik önemlidir ve bugün heyecan verici veya ilginç olan şey yarın sıkıcı olabilir.

Aşırı kilolu ve obez köpeklerin genellikle normal ağırlıktaki diğer köpeklerden daha kısa ömürleri vardır. Ağır köpekler aileleriyle fiziksel olarak daha az etkileşim kurma eğilimindedir. Daha az enerjik ve eğlencelidir. Bu hayvanlarda erken hastalık belirtilerini gözden kaçırmak daha kolaydır, çünkü uyuşukluklarını normal tembelliklerine bağlayabiliriz. Sağlıklı normal kilolu köpeklerin, aşırı kilolu köpeklerden önemli ölçüde daha uzun yaşadıkları bilinmektedir (Anonim,2020b).

Köpeğinizle koşmayı seçerseniz, yaşını göz önünde bulundurun. Gençler beton veya asfalt gibi sert yüzeylerde tekrar tekrar koşarak eklemlerine zarar verebilirler. Özellikle büyük ırklar için, bir köpek en az 12 aylık olana ve ideal olarak 18 aylık olana kadar sert yüzeylerde koşması engellenmelidir. Bunun yerine, çimenlerde veya kum zemin gibi başka bir uygun yumuşak yüzeyde serbest oynaması daha uygundur. Köpeğiniz olgunluğa ulaştığında onunla koşmaya başlamak istiyorsanız, fiziksel durumunun en üst düzeyde olduğundan emin olun. Kalp sorunları, kalça displazisi gibi ortopedik sorunlar veya patella çıkığı gibi fiziksel bir zayıflığı olmadığından emin olmak için veteriner hekiminize danışın. Bu durum, koşmayı ağrılı hatta tehlikeli hale getirebilir. Köpeğin ekstremite kaslarında güçlendirme yapılabilirse, denge ve stabiliteyi artırmak için egzersiz topları gibi ekipmanlar kullanılabilir. Köpekle birlikte yapılan sporlar, sahibi ile köpeği arasındaki bağı güçlendirir. Köpekle beraber yapılan engel egzersizi sırasında, köpekle el işaretleri ve beden dili aracılığıyla iletişim kurulabilmesi sağlanır ve tüneller arasından geçme ve engel atlamaları arasında çok fazla kalori yaktırır. Köpeğinizin nasıl göründüğünün ve nasıl davrandığının sürekli olarak farkında olun. Aşırı nefes alıyorsa yavaşlayın veya durun ve biraz rahatlamak için serin veya gölgeli bir yer bulun. Tüm cins köpekler aşırı ısınabilir. Brakisefalik veya

kısa burunlu ırklar çok kolay bir şekilde aşırı ısınabilir, bu nedenle sıcak günlerde klima ile serinletilmiş kapalı mekanlarda getirme oyununu veya sabahın erken saatlerinde veya gece geç saatlerde kısa yürüyüşler yapmayı tercih edin (Schamble,2019).

Dachshunds, Basset Hounds ve fazla kilolu olan diğer uzun ve düşük gövdeli ırklar, sırtlarına ve eklemlerine baskı uygulayarak yürümelerini veya oturmalarını ağrılı veya zor hale getirirler. Puglar, Boksörler ve Bulldoglar gibi brakisefali ırkların (yani kısa burunları ve yüzleri vardır) fazla kilolu olmaktan dolayı artan solunum problemleri riski vardır. Kısaltılmış yaşam beklentisine ek olarak, aşırı kilolu ve obez köpekler diyabet, artrit, yüksek tansiyon, solunum sorunları ve kanser gibi hastalıklar için daha yüksek risk altındadır. Kilo verdiğinden ve genel sağlığını iyileştirdiğinden emin olmak için veteriner hekiminizin köpeğinizin sağlığını ve kilosunu sık sık izlemesini sağlayın. En ufak bir fark bile genel yaşam kalitesini iyileştirecektir Schamble,2019).

Elli kilogram ağırlığındaki bir köpeğin kilo vererek 40 kilograma inmesi isteniyorsa yaklaşık olarak 35.000 kalori kaybetmesi gerekir. Bir kilogram yağ yaklaşık 3500 kaloridir. Daha fazla diyet değişikliği olmadan, o köpeğin yaklaşık 700 saat tasmalı yürümesi veya 350 saat tasmasız yürümesi ya da 233 saat hızlı koşması gerekecektir (Anonim,2021c)**.**

Bir köpeğin ömrü kısadır ve kilo vermek yıllar almamalıdır. Egzersiz tek başına yeterli değildir, ancak yardımcı olabilir. Köpeğinizin kilo kaybını biraz daha hızlı hale getirmek için aşağıda gösterilen egzersiz çeşitleri önerilebilir;

Koşmak: Bu, kalori yakmak için en iyi egzersizdir. Köpekler sahipleriyle birlikte koşmayı severler. Köpek sahibinin koşmadan fakat köpeği koşturabileceği alternatif bir yöntem, sahibinin kullandığı küçük motosikletin arkasından köpekleri tükenene kadar onu kovalaması sağlanabilir. Hızlı kilo vermek için, köpeklerin saatte yaklaşık 8 km hızla koşması gerekir. Bu şekilde 20 kiloluk bir köpek saatte yaklaşık 75 kalori kaybeder.

Koşu Bandı: Her köpek sahinin köpeğini sağlıklı bir koşuya veya uzun bir yürüyüşe çıkarma fırsatı yoktur. Olsa da bazen (bir fırtına sırasında olduğu gibi) köpek bundan hoşlanmayabilir. Bir koşu bandına sahip olmak bu sorunu çözecektir. Köpeğiniz yarım saat koşacak kadar sağlıklıysa, vücut ağırlığının her bir kilosu için yaklaşık 3,75 kalori yakabilir.

Sırt çantasıyla yürümek: Bu yöntem insanlar için kilo vermenin normal bir yürüyüşten çok daha iyi bir etkili yoludur ve köpeğin de bu tür bir egzersizden yararlanmaması için hiçbir neden yoktur. Her yürüyüşe çıktığınızda sırt çantasına su şişeleri veya kuru mama koyun. Yüz altmış kiloluk bir insan, sırt çantasıyla yokuşa karşı yürüyüş sırasında saatte

yaklaşık 500 kalori harcarken, 80 kiloluk bir köpek saatte 250 kalori, 40 kiloluk bir köpek ise saatte 125 kalori harcar.

Yakalamak, Oynamak: Bu tür bir egzersiz ile köpekler daha fazla enerji harcayabilir. Küçük yapılı bir köpek (5kg) bile böyle bir egzersizle 20-40 kalori kaybedebilir.

Yüzme: İnsanlar yüzme ile saatte yaklaşık 400 kalori yakar. Orta boy, yaklaşık 40 kilo ağırlığındaki bir köpek saatte yaklaşık 100 kalori yüzme ile kaybedebilir. Nehirde yüzmeyi denizde yüzmeye teşvik edilmelidir. Ancak yüzmeye teşvik edilmeyen köpekler deniz kıyısında tembel tembel uzanacaklardır.

Tasmayla yürümek: Düzenli yürüyüşleri sırasında köpekler tasmasını bırakarak, yürümeye ve koşmaya eğilimlidir, bu nedenle bu yöntem, koşuya benzerdir ve fazla kalori yakmanın en etkili yollarından biridir. Köpeğinizin sosyalleşmesi ile etrafta koşup başkalarıyla oynaması sonucu aynı miktardaki kaloriyi köpek parkında da kaybedebilir. Köpeğinizi bir plajda veya yürüyüş alanında tasmasız gezdiremiyorsanız, (bu iyi bir alternatiftir) 40 kiloluk bir köpek bu tür bir egzersizle saatte yaklaşık 100 kalori kaybeder.

Yürümek: Bu zaten yapmanız gereken bir şey olsa da, bir köpek normal bir yürüyüşte çok fazla kilo kaybetmeyecektir. Bu alanda çok fazla araştırma yapılmamıştır, ancak mevcut veriler bir köpeğin saatte kilo başına 1 kaloriden daha az yakacağını göstermektedir. Obez köpeğinizi sabah ve akşam bir saat gezdirseniz bile bu kalori kaybı önemli değildir (Puotinen,2019; Mark,2021). Tahmini kalori kayıpları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tahmini Kalori Kaybı

Egzersiz	**Yakılan Kalori/pound/saat**
Koşma	3.75
Koşu bandı	3-3.75
Sırt çantasıyla yürümek	3.125
Yakalamak, oynamak	2-4
Yüzme	2.5
Tasmalı yürüyüş	2.5
Yürüme	1

(Mark,2021).

7. Adipoz Doku ve Obezite Endokrinolojisi

Yağ endokrinolojisinin mevcut işleyişine dayanarak, obeziteyi sadece bir yaşam tarzı / irade sorunu yerine gerçek bir tıbbi bozukluk olarak

kabul etmek gerekmektedir. Yağ, kolektif olarak "adipokmes" olarak adlandırılan çeşitli hormonlar ve sitokinler salgılayan bir endokrin organdır. Leptinin faydalı etkilerinin kaybına yol açan leptin direncinden dolayı obezitede dolaşım artışı Adiponektin çeşitli fonksiyonlara sahip bir hormondur, ancak en önemlisi insülin duyarlılığını sağlamaktır. Adiponektin ve leptinin etkileri köpeklerde belgelenmiştir. Yağ hücreleri tarafından salgılanan diğer hormonlar, insülin direncinde rol oynayan resistin ve vistatini ve obezitede hipertansiyona katkıda bulunabilecek apelin içerir. Bu hormonlar köpeklerde ve kedilerde iyi çalışılmamıştır. Vistatin insülin sekresyonunu etkiler. Hormonlara ek olarak, enflamatuar sitokinler yağ dokusu tarafından salgılanır. Adipoz türevi tümör nekroz faktörü TNF-α 'nın anormal derecede artmış konsantrasyonları, sistemik inflamatuar bir durum olarak obezitenin bir örneğidir. Diğer proenflamatuar adipokinler de obezitede bulunur. İştah kontrolü ve glikoz homeostazı için kritik olan bağırsak kaynaklı hormonlar, obezite sırasında da anormaldir. Özellikle, obez insan hastalarda güçlü bir oreksijenik hormon olan ghrelinin postprandiyal yükselmeleri, köpeklerdeki etkisi hakkında bilgi yoktur. Grelin düzensizliğinin bir sonucu olarak, obez hastaların daha az yiyeceğe ihtiyacı vardır, ancak ortaya çıkan açlık duygusu, kısır obezite döngüsünü ve iştah kontrolü kaybını gösterir.

Yağ dokusunun kendisinin anormal endokrin fonksiyonlarına ek olarak, diğer endokrin sistemleri obeziteden etkilenir. Tiroid hormon direncini yansıttığına inanılan artmış serum tiroid hormon konsantrasyonları, adrenokortikotropik hormon stimülasyonuna yanıt olarak dolaşımdaki prolaktin, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 obez köpeklerde arttığından, köpek obezitesinde belgelenmiştir. Şişman köpekler, ayrıca obezitenin çok-sistemik doğasını göstermektedir (Graves ve Zoran,2019).

8. Sonuç

Sonuç olarak obezite günümüz modern dünyasında sadece insanların değil aynı zamanda onların sahipliğini yaptığı köpekler için de en önemli sorunların başında gelmektedir. Obezite, köpekleri ölümcül olabilen bir çok ciddi hastalığa yatkın hale getirmektedir. Bu nedenle insanlardaki obezite sorununa karşı oluşan bilgi-bilinç artışının evde beslenen refakatçi köpekler içinde olması için özellikle medya aracılığıyla yapılan yayınlar daha da önemli hale gelmiştir.

9.Kaynaklar

Aktaş,G., Şit,M., Tekçe,H. (2013).Yeni adipokinler: Leptin, Adiponektin ve Omentin. Abant Med J. 2:56-62

(Anonim,2021a) Erişim: https://vet.osu.edu/vmc/companion/our-services/nutrition-support-service/ basic-calorie-calculator

(Anonim, 2021b) Erişim: https://www.mpcoftexas.com/public/Caloric_Guide_for_Dogs.cfm

(Anonim, 2018) Risks of Overfeeding Your Dog. Erişim: https://www.hillspet.com/dog-care/nutrition-feeding/overfeeding-your-dog

Anonim (2021c). https://www.thefarmersdog.com/digest/how-to-help-your-dog-lose-weight/

Anonim (2020a). Erişim: https : / / www. researchgate. Net / publication / 44206538 _ Advances_in_the_management_of_obesity_in_dogs.

Anonim (2020b). Weight Loss & Your Dog: Helping to Manage an Ideal Weight

Erişim:https://www.hillspet.com/dog-care/healthcare/dog-weight-management

Bjørnvad, C.R., Gloor, S., Johansen, S.S., Sandøe, P., Lund, T.B. (2019). Neutering increases the risk of obesity in male dogs but not in bitches - A cross-sectional study of dog- and owner-related risk factors for obesity in Danish companion dogs. Prev Vet Med. Oct 1;170:104730. doi: 10.1016/j.prevetmed.2019.104730. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31421500.

Byers,C.G. (2011). Obesity in dogs, Part 1: Exploring the causes and consequences of canine obesity. Erişim: https://www.dvm360.com/view/obesity-dogs-part-1-exploring-causes-and-consequences-canine-obesity

Burkholder, W.J. (2001). Precision and practicality of methods assessing body composition of dogs and cats. CompCont Educ PractVet. 23:1-10

Burkholder, W.J, Bauer, J.E.(1998). Foods and techniques for managing obesity in companion animals. J Am Vet Med Assoc. 212:658-662.

Chun, J.L., Bang,H.T., Ji,S.Y., Jeong,J.Y., Kim,M., Kim,B., Lee,S.D., Lee,Y.K., Reddy,K.E., Kim,K.H.(2019). A simple method to evaluate body condition score to maintain the optimal body weight in dogs. J Anim Sci Technol. Nov; 61(6): 366–370.

Colliard, L., Ancel, J., Benet, J.J., et al. (2006). Risk factors for obesity in dogs in France. J Nutr.136:1951S-1954S.

Davison, L.J, Holder, A., Catchpole, B., O'Callaghan, C.A.(2017). The Canine POMC Gene, Obesity in Labrador Retrievers and Susceptibility to Diabetes Mellitus [published correction appears in J Vet Intern Med. Jul;31(4):1362]. *J Vet Intern Med*. 2017;31(2):343-348. doi:10.1111/jvim.14636

Dray,T. (2021). Erişim: (https://animals.mom.com/how-to-make-homemade-dog-food-to-lose-weight-12352820.html)

Fleeman LM. (2010). Is hyperlipidemia clinically important in dogs?.Vet J. Jan;183(1):10. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.12.008. Epub 2009 Jan 23.

Gant, P., Holden, S.L., Biourge, V. *et al.* (2016). Can you estimate body composition in dogs from photographs?. *BMC Vet Res* **12,** 18 https://doi.org/10.1186/s12917-016-0642-7

German, A.J.(2006). The growing problem of obesity in dogs and cats. J Nutr, 136 (7 Suppl):1940S-1946S.

German, A.J., Blackwell, E., Evans, M., Westgarth, C. (2017).Overweight dogs exercise less frequently and for shorter periods: results of a large online survey of dog owners from the UK. *J Nutr Sci*. 6:e11. Published 2017 Apr 17. doi:10.1017/jns.2017.6

German AJ, Holden SL, Wiseman-Orr ML, Reid J, Nolan AM, Biourge V, Morris PJ, Scott EM. (2012). Quality of life is reduced in obese dogs but improves after successful weight loss. Vet J. Jun;192(3):428-34. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.09.015. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22075257.

Graves,T.K., Zoran, D.L. (2019). An Endocrine Approach to Obesity in Dogs. Erişim: https://www.vetfolio.com/learn/article/an-endocrine-approach-to-obesity-in-dogs

Kealy, R.D., Lawler, D.F., Ballam, J.M., et al. (2000).Evaluation of the effect of limited food consumption on radiographic evidence of osteoarthritis in dogs. J Am Vet Med Assoc 217:1678-1680.

Laflamme, D.P., Ballam, J.M.(2002). Effect of age on maintenance energy requirements of adult cats. Compend Contin Edu Pract Vet. 24(Suppl 9A):82

Larsen, J.A., Villaverde, C. (2016). Scope of the Problem and Perception by Owners and Veterinarians. Vet Clin North Am Small Anim Pract. Sep;46(5):761-72. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.04.001. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27264053.

Lefebvre, S.L, Yang, M., Wang, M., Elliott, D.A., Buff, P.R., Lund, E.M. (2013). Effect of age at gonadectomy on the probability of dogs becoming overweight. J Am Vet Med Assoc. Jul 15;243(2):236-43. doi: 10.2460/javma.243.2.236. PMID: 23822081.

Xenoulis ,P.G., Jörg M Steiner,J.M.(2010). Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. Vet J. 2010 Jan;183(1):12-21. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.10.011. Epub 2009 Jan 23.

Mark, (2021). 7 Exercise Tips for an Overweight Dog. Erişim: https://pethelpful.com/dogs/help-dog-lose-weight

Mark G. (2016).Dirlotapide. Saunders Handbook of Veterinary Drugs (Fourth Edition). Small and Large Animal. Pages 255-257

McGreevy,P.D., Thomson, P.C., Pride, C., et al.(2005). Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved. Vet Rec.156:695-702.

Muñoz-Prieto, A., Nielsen, L.R., Dąbrowski, R. *et al.* (2018). European dog owner perceptions of obesity and factors associated with human and canine obesity. *Sci Rep* **8,** 13353 https://doi.org/10.1038/s41598-018-31532-0

Pen˜ a, C.; Sua´rez, L.; Bautista, I.; Montoya, J. A.; Juste, M. C., (2008). Relationship between analytic values and canine obesity. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition 92, 324–325

Perez Alenza, D., Rutteman, G.R, Pena, L, et al. (1998).Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. J Vet ntern Med. 12:132-139.

Puotinen, C.J. (2019). Here are ten ways you can help your older overweight dog lose weight for a longer, healthier, happier life! Erişim: https://www.whole-dog-journal.com/health/weight_control/10-weight-loss-tips-for-senior-dogs/

Ramsey, I.K., Holden, S.L. (2009). Advances in the management of obesity in dogs. Veterinary Nursing Journal, 24 (1). pp. 16-24. ISSN 1741-5349

Remillard, R.L. Darden, D. E. Michel, K. E. Marks, S. L. Buffington, C. A. Bunnel, P. R.(2001). An Investigation of the Relationship BetweenCaloric Intake and Outcome in Hospitalized Dogs. Veterinary Therapeutics• Vol. 2, No. 4.

Roudebush, P., (2008). An evidenced-based review of therapeutic foods, owner education, exercise, and drugs for the management of obese and overweight pets. Journal of American Vet Med Association 223, 717– 725

Shade,V. (2021). Erişim: https://www.petcoach.co/article/how-to-exercise-an-overweight-dog/

Schamble, M. (2019). Erişim: https://www.akc.org/expert-advice/health/getting-the-overweight-dog-in-shape1/

Schamble, M. (2016). Phenobarbital for Dogs with Seizures Erişim: https: // www. akc. org/ expert - advice/health/phenobarbital-for-dogs-with-seizures/

Wren, J. A.; Ramudo, A. A.; Campbell, S. L.; King, V.; Eagelson, J. S.; Gossellin, J., (2007). Efficacy and safety of dirlotapide in the management of obese dogs evaluated in two placebo controlled, masked clinical studies in North America. Journal of Veterinary Pharmacology Therapy 30, 81–89

Wren, J.A, King, V.L., Campbell, S.L., Hickman, M.A. (2007). Biologic activity of dirlotapide, a novel microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, for weight loss in obese dogs. J Vet Pharmacol Ther. 30(Supp):33-42..

Williams, K., Ward, E. (2021). Reating a Weight Reduction Plan for Dogs. Erişim:

https://vcahospitals.com/know-your-pet/creating-a-weight-reduction-plan-for-dogs

Yam,P.S., Butowski, C.F., Chitty, J.L., Naughton, G., Wiseman-Orr, M.L., Parkin, T., Reid,J. (2016). Impact of canine overweight and obesity on health-related quality. Preventive Veterinary Medicine 127: 64–69.

Yamka, R.M., Friesen, K.G., Frantz, N.Z. (2006). Identification of canine markers related to obesity and the effects of weight loss on the markers of interest. Intern J Appl Res Vet Med. 4:282-292.

Zeltzman, P. (2020). 7 Reasons Why Dog Obesity is Dangerous Erişim: http://www.pethealthnetwork.com/dog-health/dog-diet-nutrition/7-reasons-why-dog-obesity-dangerous

Bölüm 14

İYİLEŞTİRİCİ ÇEVRE, İYİLEŞTİRİCİ BAKIM VE HEMŞİRELİK

Ebru CİRBAN EKREM[1]

1 Ebru CİRBAN EKREM, Öğr. Gör., Bartın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, ORCID ID: 0000-0003-4442-0675

Giriş

Çevre biyolojik, fiziksel, psikolojik, sosyal ve kültürel boyutları olan bir ortamdır (Ünal, 2017). İnsanlar çevreleriyle etkileşim halinde oldukları için, sağlık ve iyilik halleri çevre koşullarından yoğun bir biçimde etkilenmektedir (Boz, 2018). Çevre ile kurulan olumlu ilişki bireyin bedensel, psikolojik ve sosyal alanlarına pozitif yönde etki etmektedir.

İyileştirici çevre, hastanın kendisini ifade edebilmesini, gereksinimlerini bağımsızca gerçekleştirebilmesini sonuçta da sağlığının gelişmesine katkı sağlamaktadır (Öner, 2021). Hastaların bakım sürecinde fiziki ve iyileştirici çevrenin sağlık ve iyilik halini arttırdığı vurgulanmaktadır (Arslan Özkan ve Bilgin, 2016). İyileştirici çevre ortamını hazırlamak için dokunma, mizah, sanat ve müzik terapisi, göz teması gibi uygulamaların önemli olduğu belirtilmektedir (Boz, 2018).

İyileştirici Çevre, İyileştirici Bakım ve Hemşirelik

Hemşirelik, kişinin ya da kişilerin sağlıklarının riske girdiği durumlarda, bu riskleri elimine etmek, hastanın kendisi ve çevresel faktörleri ile iletişimini ve etkileşimini etkin yönetebilmesini sağlamak, uyum ve savunma mekanizmalarını kontrol etmesine yardımcı olmak için eğitici, danışman, savunucu, bakım verici, iş birlikçi, koordinatörlük gibi rolleri olan bir meslektir (Ünal, 2017). İyileştirici bakım çevresi Hipokrattan günümüze önem verilen bir alandır. Hemşirelikte de insanın çevresiyle etkileşiminin önemli olduğu Florence Nightingale'den itibaren Leninger, Swanson, Roger, Watson Orem, Roy, Travelbee, Roper, Logan ve Tierney'in kuramlarında vurgulanmıştır (Arslan Özkan ve Bilgin, 2016; Boz, 2018; Huisman, Morales, Hoof ve Kort, 2012; Ünsal, 2017). Hemşirelik mesleğinin önde gelen bir ismi olan Florence Nightingale iyileştirici çevrenin önemli olduğunu hem çevre ile ilgili kuramında ve hem de "Hemşirelik Üzerine Notlar" adlı kitabında vurgulamıştır. Nightingale, hasta bakımı iyileştirici çevre ortamları ile birlikte verildiğinde hastanın iyileşme süresi ve düzeyinde önemli bir fark olduğunu ifade etmiştir (Arslan Özkan ve Bilgin, 2016; Boz, 2018). Watson, iyileştirme süreçlerinin hemşireliği temeli olduğunu belirtilmiştir (Arslan Özkan ve Okumuş, 2012).

Hasta ya da sağlıklı bireylere etkin bir bakım ancak profesyonel bir sağlık ekibi ile verilebilir. Sağlık ekibi bakım vereceği hasta ya da sağlıklı bireyi içinde bulunduğu tüm yönleri ile ele almalı ve bu doğrultuda hedefler planlamalı ve uygulamalıdır (Ünal, 2017). Hemşireler hem kendilerinin hem de diğer sağlık çalışanlarının iyileştirici bir çevrede çalışmalarına yardımcı olmak için, nefes ve gevşeme egzersizleri, müzik, su, renk ve sanat terapisi, dikkati başka yöne çekme ve reiki gibi uygulamalardan yararlanmalı ve öğretmelidir (Boz, 2018).

İyileşmeye Katkı Sağlayan Yöntemler

İyileşme; bedensel, psikolojik, sosyal ve çevresel uyumun sağlanmasıyla gerçekleşen bir süreçtir. İyileştirici çevrede ise bireyin bedensel, psikolojik, davranışsal ve tıbbi açıdan bütünlüğü sağlanması gerekmektedir. Hastalara, bakım ve iyileşme süreçlerinde iyileştirici çevre oluşturmak hemşirelerin temel görevleri arasındadır. İyileştirici çevrenin dışsal, davranışsal, kişilerarası ve içsel olmak üzere dört alt boyutu vardır. Dışsal çevre alt boyutunda iyileşme alanının hazırlanması, duyusal uyaranların arttırılması ve çevresel sürdürebilirliğin sağlanması gerekmektedir. Dışsal çevre alt boyutunda renklerin insanlar üzerindeki anlamı, ışığın etkisi, sanatsal çalışmalar, mimari tasarım, koku, müzik ve doğa sesi, doğal ortam ve yeşil alan tasarımlarının önemi büyüktür. Davranışsal çevre; sağlığı koruyan ve geliştiren alışkanlıkların kazanılması ve sürdürülmesi, bütünleyici terapilerin uygulaması gibi yöntemlerle sağlanabileceği için beslenme alışkanlıkları, fiziksel egzersiz, gevşeme teknikleri, kültüre duyarlı bakım verilmesi gibi bütünsel bakış açısını gerektirmektedir. İyileştirici çevre alt boyutunda iletişim ve yönetim becerisi, empati, liderlik, ekip çalışması ve gelişen teknolojiyi mevcut uygulamalara entegre etme becerisi ön planda olduğu için iyileştirici ilişkiler ve uygulamalar geliştirme, bireylerarası bakımı sağlama ve iyileştirici ilişkileri daha geniş kitlelere ulaştırmayı kapsamaktadır. İyileştirici çevrenin son alt boyutu içsel çevredir. İçsel çevrede vurgulanan nokta, bireyin sağlığı konusundaki farkındalığını ve bilgi düzeyini arttırarak kendi iyileşme isteğini geliştirmesini sağlamaktır. İçsel çevrenin bütünlüğünün sağlanması için önemli olan kavramlar inanç, umut, akıl, beden, ruh ve enerjidir (Arslan Özkan ve Bilgin, 2016; Boz, 2018).

İyileşme sürecinde birey tüm yönleri ile ele alınması gerekmektedir. İyileştirici ve yaşam kalitesini arttırıcı ortamların sosyal, manevi, estetik, sakinleştirici, uyarıcı ve hastaların durumuna uygun ışık, renk ve dokusal özellikleri içermesi istenmektedir (Akgün ve Akgün, 2017). İyileştirici çevre oluşturmak içi bazı stratejiler vardır (Tablo 1).

Tablo 1: İyileştirici çevre oluşturma stratejileri

Fiziksel çevre	Stres oluşturan gürültü, ışık ve kötü koku gibi çevresel faktörleri azaltmak, Çevredeki gürültüyü zarar verici olmayan desibel aralığında tutmak, Gün ışığından yararlanmak, Doğa ve sanat terapilerine katılımı teşvik etmek, Mavi ve yeşil gibi sakinleştirici renklerden faydalanmak, Hastaların mümkünse tek kişilik odalarda kalmalarını sağlamak, Hasta odalarında hastaların kullanabilecekleri televizyon, radyo ve kulaklık gibi araçların bulunmasını sağlamak, Hastaların uyku ve dinlenme zamanlarında karanlık ortamı oluşturacak perdelerin bulunmasını sağlamak.
Sosyal çevre	Hastanın ailesi ve arkadaşları ile vakit geçirebileceği sosyal programlar yapılmalı ve hastanenin ziyaretçi kuralları bu doğrultuda gözden geçirilmeli.
İyileşmeye katkı sağlayan yöntemler	Hastanenin mimari tasarımı, Doğa manzaraları ve iyileşme bahçeleri, Terapötik müzik, Doğal sesler, Sanat terapisi, Aromaterapi, Pet terapisi, Hipnoz, Terapötik dokunma, Yoga ve reiki, Birim ve organizayonun kültürü.

Kaynak: Rubert, Long ve Hutchinson, 2006.

Doğa manzaraları ve iyileştirme bahçeleri: Güneş ışınlarından faydalanılabilen, doğa manzaralarını izleyen, bahçe, park ve orman gibi özel tasarlanmış yeşil alanları olan hastanelerde bakım alan hastaların iyileşme süreçlerinin, analjezik kullanma ihtiyacının, hastalığa bağlı komplikasyon gelişme düzeylerinin azaldığı, hastanın ailesi ile görüşme, diğer hasta ve aileleri ile iletişime geçip sosyalleşmeyi sağlamasından dolayı hem iyileşme süreçlerine katkı sağlamakta hem de bakım ve tedavi süreçlerinden memnuniyetlerini arttırmaktadır (Bulut ve Göktuğ, 2006).

Gürültünün önlenmesi: Gürültü sağlıklı ya da hasta insanlar üzerinde sinirlilik, huzursuzluk, öfkelenme, uyku düzeninde bozulma, stres düzeyinde yükselmeye sebep olup, hastanın iyileşme sürecini olumsuz

etkileyebilir. Bu nedenle bireylere tedavi, bakım, eğitim ve danışmanlık verirken ortamda gürültüye neden olacak seslerin olmamasına, gürültü kaynaklarının kontrol altında tutulmasına ve sakin bir ortam oluşturmaya özen gösterilmelidir (Akgün ve Akgün, 2017).

Sanatla iyileşme: Nerdeyse tüm topluluk ve kabilelerde, geçmişten günümüze sanat, çeşitli şekillerde sağlık alanında kullanılmıştır (Demirok, 2017). Sanat ile iyileşmeyi Wiedenbach *"hemşirelik sanatı hastaların ihtiyaçlarını ve stresörlerini fark etmek, hastaların yeterliliklerini geliştirmek ve farklı sağlık bakım uygulamaları ile hastaları iyileştirmek"* olarak belirtmiştir. Hastaların kişisel öyküsünü, gereksinimlerini, sağlıklı olmanın onlar için ne anlama geldiğini belirlemek, kaygıyı ve stresi azaltmak ve hastaların sosyalleşmesini sağlamak için sanattan faydalanılmıştır. Hastaların tedavi ve iyileştirme aşamalarında sanat kullanılmakta ve iyileştirici gücünün olduğuna inanılmaktadır. Sağlık alanında sanatın kullanılması ile hastaların ve sağlık çalışanlarının kendilerini daha iyi ifade etmelerini sağlama, hasta bakımının kalitesini arttırma ve iyileşme sürecini hızlandırmada etkili ve başarılı bir yöntem olduğu belirtilmektedir. Bu gibi olumlu özellikleri dolayısıyla sanat, tamamlayıcı ve bütünleştirici uygulamaların bir türü olan zihin-beden müdahaleleri arasında sayılmaktadır. Ek olarak sanat, bireyin kendi bakımına daha aktif katılımını sağlayarak yine iyileşme sürecini hızlandırmaktadır (Arslan Özkan ve Bilgin, 2016; Karadağ ve Uğur, 2015).

Mizahın iyileştirici gücü: Gülme ve mizahın bilinen en eski iyileştirme yöntemlerinden olduğu düşünülmektedir. Hem iyileşmeyi sağlamak hem de sağlığı yükseltmek için mizahın bedensel, psikolojik, sosyal ve manevi anlamda iyileştirici gücünün olduğu belirtilmektedir (Kahya, 2019). Gülmek, fizyolojik olarak kalbin daha hızlı atmasını sağlayabilir, hayati organlara giden kan akışını arttırabilir ve vücuttaki hipofizin endorfin ve dopamin üretmesini sağlayabilir. Gülmek, depresyonu azaltmak ve olumlu düşünmeyi arttırmak için önemli bir eylemdir (Koç, 2006; Old, 2012). Bu nedenle insanlar güldüğünde stresli durumlarını unuturlar ve kendilerini mutlu hissederler. Bu gibi etkileri dolayısıyla mizah bireyleri biyopsikososyal, bilişsel ve manevi açıdan güçlendirerek, bireylerin hastalıklarla ve olumsuz olaylarla başa çıkmasını kolaylaştırmaktadır (Mooney, 2000).

Batı kaynaklarında, mizahın iyileştirici gücünden yararlanılması M.Ö. 4. ve 5. yy.'da Yunanistan'a dayanmaktadır. 13. yy.'da cerrahi operasyonlarda anestezi amaçlı mizah kullanılmış, 16. yy.'da depresyon hastalarını iyileştirmek amacıyla kullanılması önerilmiştir. Orta Çağ'da mizahın besinlerin sindirimine yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Mizahın, sağlıklı bireylerde sağlığın geliştirilmesi, hastalık varlığında ise iyileştirmek amacıyla ilk kez Coser'ın kullandığı ve mizahın hemşirelik bakımında önemli bir yeri olduğu vurgulanmıştır (Arslan Özkan ve Bilgin, 2016). Mizahın

sadece hastaların iyileşmesinde ve stresin azaltılmasında kullanılmasının yanı sıra, hastanın ailesi ve sağlık ekibi üyeleri arasındaki iletişimi olumlu yönde geliştirmek, sağlık personellerinin ekip içi iletişimini ve uyumunu arttırmak ve pekiştirmek amaçlı olarak da kullanılabileceği belirtilmiştir (Fang, Hsiao, Fang ve Chen, 2019; Koç, 2006).

Müzik terapisi ve iyileşme: Müzik terapisinin iyileştirici gücünden hem hastalıkların tedavisinde hem de hastalıklardan korunmada yararlanılabileceği belirtilmektedir (Arslan Özkan ve Bilgin, 2016). Müzik terapi en eski tedavi uygulamalarından biridir. Müzik, bireyin sinir ve endokrin sistemi üzerinde olumlu etkiler oluşturarak, olumlu duygu ve düşünceler üretmesine yardımcı olup (Karamızrak, 2014), bireyin motivasyonunu, doyumunu arttırıp, rahatlamasını ve teşvik olmasını sağlar (Ünal Akbulut, 2020). Müzik terapinin kardiyovasküler cerrahi geçiren hastalarda, prematüre bebeklerde, anne-bebek bağlanmasının arttırılması, anne sütü miktarının arttırması, gebelerde stres, anksiyete ve depresyon belirtilerinin azaltılması gibi birçok alanda kullanılabileceği ve olumlu etkiler sağlayabileceği belirtilmektedir (Chang, Chen ve Huang, 2008; Kittithanesuan, Chiarakul, Kaewkungwal ve Poovorawan, 2017; Ribeiro ve ark, 2018; Twiss, Seaver ve McCaffrey, 2006).

Manevi (spiritüel) bakım ve iyileşme: Her birey için farklı anlamlar barındıran maneviyat, insanların temel yönlerinden biridir. Maneviyat bireylerin kişisel özellikleri, ailesel yaşantıları, hayattan beklentileri ve içinde yaşadıkları kültürden etkilenen bir kavramdır (Dündar, 2021; Karasu, 2020). Manevi bakım insanların yaşam kalitesini belirleyen unsurlardan biridir. Manevi bakım, sağlıklı ya da hasta bireyin içinde bulunduğu koşullara göre verilmesi gerekli olan bilişsel ve tamamlayıcı bakım olarak tanımlanmaktadır (Arslan Özkan ve Bilgin, 2016). Manevi bakım, hastanın tıbbi tedavisinin dışında, hasta ve ailesine destek olma, ihtiyaçları doğrultusunda manevi yönlendirmelerde bulunma ve destek alacakları hizmetleri sağlama gibi işlemlerdir. Hemşirelik, hastayı bütüncül olarak değerlendiren bir meslek olduğu için, manevi bakım verme hemşireliğin temel rollerinden biridir (Dündar, 2021).

Renk seçimi: Renk, içinde bulunulan ortamı bütünüyle etkileyen önemli bir bileşendir. Renk, insan üzerinde güçlü etkisi olan önemli bir faktördür. İyileştirici çevrede hastaların bakım ve gereksinimleri doğrultusunda uygun renkleri kullanmak, hastanın bedensel ve psikolojik açıdan gevşemesini ve rahatlamasını sağlar. Mavi ve yeşil renklerin gevşemeyi ve dengeyi teşvik ettiği, sarı ve turuncunun ise bir odayı harekete geçirdiği ve enerji verdiği belirtilmektedir (Ann, 2006; Bulut ve Göktuğ, 2006).

Feng Shui: Çinliler tarafından 3.000 yıldan uzun bir süre önce geliştirilen Feng Shui, bireyin enerjisinin arttırıldığı ve desteklendiği uyumlu bir

ortam yaratmayı amaçlayan bir enerji disiplinidir. Feng shui bir perspektiftir ve özünde chi denilen görünmez yaşam nefesinin her şeyin içinden geçtiğine ve bu enerjiyi maksimize etmenin hayatımızı iyileştirebileceğine inanan bir bakış açısıdır. Feng Shui'nin ilkeleri, insanların çevrelerinden etkilendikleri öncülüne dayanmaktadır. Feng shui de odadaki öğelerin konumlandırılması ve çevre dizaynı yaparak enerjinin hem bireyde hem de çevrede daha serbestçe akabileceği düşünülmektedir (Ann, 2006).

Reiki ile iyileşme: Reiki, enerjiyi kişinin kendi şifa yanıtını kolaylaştırmaya yardımcı olmak amacıyla uygulayıcıların ellerini hasta veya sağlıklı bireyin üzerine koyduğu tamamlayıcı bir sağlık uygulamasıdır. Vücudun doğuştan gelen veya doğal iyileştirme yeteneklerini destekleyen bir enerjiye dayanmaktadır. Reikinin henüz zararlı olduğunu gösteren bir kanıt olmayıp, etkinliğini gösteren yüksek kaliteli araştırmalara ihtiyaç vardır (National Center for Complementary and Integrative Health, 2018).

İyileştirici Çevre Oluşturma ile İlgili Yapılmış Araştırmalar

İyileştirici çevre oluşturma ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda; odada kalan birey sayısı arttıkça psikososyal distres seviyesinde de artış olduğu, yaşanılan ortamdaki havanın niteliğinin de bireylerin ruh sağlığında önemli değişiklere yol açabildiği, hava kirliliği ile saldırgan davranışlar arasında bir ilişki olduğu, zehirli maddelerin (civa, manganez vb.), kaygı, depresyon, sinirlilik ve konsantrasyon güçlüğü gibi nöropsikiyatrik problemlere yol açabileceği belirtilmiştir (Öner, 2021).

1984 ve 2011 yılları arasında yayınlanan 65 makalenin dahil edildiği bir sistematik derlemede iyileştirici çevrenin hem hasta hem de sağlık personeli açısından birçok olumlu sonucunun olduğu belirtilmiştir. Eastman ve arkadaşları çalışmalarında kış depresyonu için parlak ışık tedavisi kullanmıştır. Çalışma, parlak ışık tedavisinin plasebo etkisinin ötesinde spesifik bir antidepresan etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Ancak önemli bir etkinin ortaya çıkması en az üç hafta sürmüştür (Eastman, Young, Fogg, Liu ve Meaden, 1998). Benzer şekilde kış depresyonu yaşayan hastaların hem sabah hem de akşam ışık tedavilerinin karşılaştırıldığı bir araştırmada, mevsimsel afektif bozukluğun tedavisinde sabah ışığının akşam ışığına göre en az iki kat daha etkili olduğunu tespit etmiştir (Lewy, Bauer, Cutler, Sack, Ahmed, Thomas ve ark., 1998). Başka bir araştırmada, hastanelerde hastaların loş ışıklı odalarına kıyasla güneşli odalarda kaldıklarında hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır. Bu araştırmada, güneşli odalarda tedavi edilen hastalar ortalama 16,6 gün kalırken, loş odalarda 19,5 gün kalmışlardır. Ölüm oranları da her iki cinsiyette loş odalarda daha yüksek bulunmuştur (Beauchemin ve Hays, 1996). Choi ve arkadaşları iç mekân gün ışığı ortamları ile hastanın ortalama kalış süresi arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca sabahları yüksek aydınlat-

manın öğleden sonraki ışıktan daha faydalı göründüğünü de belirtmişlerdir (Choi, Beltran ve Kim, 2012).

Marry Ann (2006)'in çalışmasında hastaların bulunduğu odaya sadece bir pencere eklemenin iyileşme süresini ve hastanede kalış süresini azalttığı, renk, sanat ve bitkileri kullanırken insanların kendilerini daha güvende ve daha sakin hissettikleri bir alan oluşturulduğu belirlenmiştir. Bulunulan mekandaki yapısal tasarım nedeniyle büyük değişiklikler yapmanın mümkün olmadığı durumlarda, mekândaki çevresel özellikleri iyileştirmek için aynalar, tablolar, balık akvaryumu ve saksı bitkileri kullanılabilir. Güneş ışığından yararlanma ve bulunulan odada güneş ışığını içeriye alan pencerelerin olmasının yorgunluğu ve depresyonu önemli ölçüde azalttığı vurgulanmıştır (Ann, 2006).

Bir araştırmada doğa manzaralarının ve duvar manzarasının, postoperatif hastaların iyileşmesi üzerindeki etkisi benzer koşullardaki hastalarla karşılaştırmıştır. Doğa manzaralı hastaların duvar görünümüne maruz kalan hastalara göre ameliyat sonrası hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğunu, hemşirelerden daha az olumsuz değerlendirme aldıklarını, cerrahi sonrası komplikasyonlar risklerinin daha az olduğunu ve daha az farmakolojik destek ihtiyaçlarının olduğu belirlenmiştir (Ulrich, 1984).

Bahçeleri seyretmenin ağrıyı hafifletebileceğine dair artan kanıtlarlar zamanla artmaktadır. Bahçeler, stresi ve ağrıyı azaltmanın yanı sıra hastaların, ailelerinin ve ziyaretçilerinin memnuniyeti artırabilir (Huisman ve ark., 2012).

Yoğun bakımlardaki gürültü, hastaların fizyolojik ve fiziksel fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler ve uyku kalitelerini düşürür. Hastalar için iyileştirici bir çevre ortamı oluşturmak için hastalara uyaran sağlayan televizyon, radyo, kulaklık veya gürültü tıkacı kullanabilmelerini sağlamak yoğun bakımlarda iyileştirici çevre oluşturmak için önemli uygulamalardandır. Bunların yanı sıra hastanın tek kişilik odada kalmasını sağlamak veya oda kapısını kapalı tutmak bile istenmeyen ışık ve sesten korunabilmesini sağlayacaktır. Hastanelerde yoğun bakım, ameliyathane gibi kritik öneme sahip birimlerde yeşil ve mavi renklerin kullanımını önerilmekte, kırmızı, turuncu ve sarı gibi heyecan ve enerji veren renklerden kaçınılması gerekmektedir. Doğum salonlarında ise, mavi, mor, pembe, yeşil ve toprak tonları ideal renkler olarak kabul edilmektedir (Çıtak Bilgin ve Böyük, 2020). Çevrenin peyzaj düzenlemesi, kötü kokuların odadan uzaklaştırılması ve temiz hava akımının sağlanması çok önemlidir. Hastanede yatan bireyler için aileleri ile görüşebilmeleri ve ailelerinin desteğini alabilmeleri iyileşmeleri üzerinde olumlu destek sağlayacaktır (Rubert ve ark., 2006).

Yapılan bir araştırmada, hastalar için en önemli gürültü kaynaklarının öncelikle hastanenin içinde bulunduğu belirtilmiştir. Hastanede bulunan

gürültü seviyelerinin esas olarak hastaların konforunu ve hastaların iyileşmesini etkilediğini bulmuşlardır. Yüksek gürültü seviyesinin temel etkilerinden biri, hastaların uyku kalitesi ve miktarı üzerindeki etkisidir. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar için uyku kalitesi düşük bulunmuş olup, hastalar tam uyku döngüsü yaşamamışlardır. Hastaların gürültü ile ilgili rahatsızlık kaynakları tedavi prosedürleri, personellerin konuşması ve yoğun bakımlarda bulunan makinelerin çıkardığı seslerin çevresel gürültüler olduğu belirtilmiştir (Bayo, Garcia ve Garcia, 1995).

Ankara'da bir üniversite hastanesinin kadın doğum servisinde çalışan hemşirelerin ve ebelerin manevi bakıma ilişkin görüşlerini belirlemek amacıyla yapılan bir araştırmada, hemşirelerin yarısından fazlası (%51,3), ebelerin ise yaklaşık yarısı (%48,7) manevi bakım kavramını daha önce duyduğunu, tüm hastaların %31,3'ünün, onkoloji hastalarının ise %38,4'ünün manevi bakıma ihtiyaç duyabileceğini belirtmiştir. Araştırmanın sonucunda kadın sağlığı alanında çalışan hemşire ve ebelerin manevi bakım konusundaki bilgi düzeylerinin geliştirilmesi ve güncellenmesi gerektiği saptanmıştır (Gönenç, Akkuzu ve Durdun, 2016).

Sağlık çalışanlarının manevi bakıma ilişkin düşüncelerini belirlemek amacıyla Bolu'da yapılan bir çalışmada, katılımcıların %71,5'i hemşire/ebe ve %20,7'si doktor idi. Katılımcıların yaş ortalamaları 33.77±8.43 yıl ve hizmet süresi ortalamalarının 11.06±8,47 yıl olduğu belirlenmiştir. Araştırmaya katılanların üçte ikisinin evli olduğu, katılımcıların yarısının eğitim durumunun lisans düzeyinde olduğu, katılımcıların %71,5'inin hemşire, ebe ve sağlık memurlarından oluştuğu, yarısından biraz fazlasının cerrahi ve dahili birimlerde çalıştığı sonuçlarına ulaşılmıştır. Katılımcıların yarısı manevi bakımı dini ve psikolojik temelli bakım hizmeti olarak algılamaktadırlar. Ayrıca sağlık çalışanlarının %73,4 gibi büyük bir çoğunluğu bütüncül bakımın gerekli olduğunu düşünmektedirler. Ankete katılan sağlık çalışanlarının manevi destek algısı ölçeğinden aldıkları puan ortalamasına bakıldığında sonucun yüksek (61.95±10.75) olduğu (puan aralığı 15-75) saptanmıştır. Bu sonuç, ağlık çalışanlarının bakım hizmetlerinde manevi desteğin yani manevi bakımın önemli olduğunu düşündüğü ve hastaların manevi, ihtiyaçlarına cevap verebilmenin tedavi ve bakım hizmetlerinin bir parçası olduğunu düşündükleri şeklinde açıklanabilir (Genç ve Durğun, 2018).

Bir üniversite hastanesinin erişkin yataklı birimlerinde görev yapan hemşirelerin manevi bakım ve maneviyata yönelik algılarını belirlenmek için yapılan bir çalışmada 132 hemşire katılımcı yer almıştır. Katılımcıların yaş ortalamasının 30.65±6.00 yaş olduğu, tamamına yakının kadın (%90,2), yarısından fazlasının evli (%62,1) ve büyük çoğunluğunun (%84,9) eğitim durumunun lisans düzeyinde olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların yaklaşık yarısı (%46,2) hastanenin dahili branşlarında, üçte bi-

rinden fazlası (%34,8) 4 yıl veya daha kısa süreli olarak ve çoğunluğu (%91,7) servis hemşiresi olarak görev yapmaktaydı. Katılımcıların yarısından fazlası (%68,9) manevi bakım ile ilgili bilgi sahibi olduğunu ve yine yarısından fazlası (%51,6) manevi bakım ile ilgili bilgisini yeterli düzeyde görmekteydi. Katılımcıların süre yetersizliği, personel eksikliği ve manevi bakım ile ilgili bilgi eksikliği gibi nedenlerle yaklaşık yarısına yakını (%46,2) hastalarına manevi bakım vermediğini belirtmiştir. Katılımcıların tamamına yakını (%90,2) manevi bakımın sağlanabilmesi için eğitim ihtiyacı olduğunu ifade etmiştir. Araştırmanın sonucunda, hemşirelerin manevi bakım ile ilgili bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu, manevi bakım ile ilgili eğitime ihtiyaçlarının olduğu saptanmıştır (Ercan, Körpe ve Demir, 2018).

Akdeniz Bölgesinde bulunan bir ildeki devlet hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin, hastaların manevi bakım gereksinimleri konusundaki algılarının belirlenmesi amacıyla yapılan bir araştırma 67 hemşire ile yapılmıştır. Hemşirelerin yaş ortalamalarının 30.98±4,86 olduğu ve %68,7'si kadın olduğu belirlenmiştir. Hemşirelerin %74,6'sının lisans düzeyinde eğitiminin olduğu ve yaklaşık yarısının (%49,3) 1-5 yıl süredir yoğun bakımda çalıştığı saptanmıştır. Hemşirelerin, yaklaşık üçte birinin (%29,9) cerrahi yoğun bakım ünitesinde görev yaptığı, yarısından fazlasının (%58,2) kendi isteği ile görev yaptığı birimi tercih etmediği ama çoğunluğunun (%76,1) görev yaptığı birimden memnuniyet duyduğu, yarısından fazlasının (%58,2) maneviyat ve manevi bakım konusunda eğitim aldığı ve çoğunluğunun (%89,6) hastaların manevi ihtiyaçları doğrultusunda bakım uygulaması yaptığı saptanmıştır. Hemşirelerin Manevi Destek Algısı Ölçeği ortalama puanları 47.91±5,52 bulunmuştur (maximum ölçek toplam puanı 60). Araştırmada, hemşirelerin görev yaptıkları birimlere göre manevi destek algı düzeylerinde anlamlı düzeyde farklılıklar olduğu görülmüştür. Bulunan bu farklılığın dahiliye yoğun bakım biriminde görev yapan hemşirelerden kaynaklandığı sonucuna ulaşılmıştır. Sonuçta, hemşirelerin manevi destek algılama düzeylerini; çalıştıkları yoğun bakım ünitesi değişkeninin etkilediği saptanmıştır. Aynı zamanda, araştırmaya katılan hemşirelerin manevi destek algı düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (Tambağ, Mansuroğlu ve Yıldırım, 2018).

Hindistan'da yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi gören prematüre bebeğe sahip annelerle yapılan deneysel tasarımlı bir araştırmada annelere (n=30) müzik terapi yapılmış ve anne sütü miktarları ile algılanan stres ve tükürük kortizol düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Araştırmada deney ve kontrol grubu aynı annelerden oluşturulmuş olup, deney grubunda annelere 4 gün süre ile 8 seans izlenmiş ve her gün 1 seans müzik dinletilerek ölçümleri yapılmış, kontrol grubu için 2. seansta müzik dinletilmeden annelere ölçümler yapılmıştır. Müzik terapi yapılan seanslarda,

annelerin süt sağma pompası ile sağılan süt miktarlarında belirgin düzeyde artma, tükürük kortizol düzeyleri ile algıladıkları stres düzeylerinde ise anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir (Jayamala, Lakshmanagowda, Pradeep ve Goturu, 2015). Japonya'da yapılmış olan bir başka çalışmada da müziğin, stres hormonunun daha az, oksitosin hormonunun daha fazla salgılanmasını sağladığı belirtilmiştir (Fukui ve Yamashita, 2003).

Tayvanlı gebelerde müzik terapisinin stres, anksiyete ve depresyon üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapılan bir randomize deneysel araştırmada, 18 yaşın üzerinde, vajinal doğumlar yapmayı bekleyen, ikinci ve üçüncü trimesterdaki 236 gebe rastgele, müzik terapi (n= 116) ve kontrol (n= 120) gruplarına ayrılmıştır. Müzik terapi grubuna iki haftalık müzik müdahalesi uygulanmıştır. Kontrol grubu sadece rutin doğum öncesi bakım almıştır. Psikolojik sağlık çeşitli ölçekler kullanılarak değerlendirilmiştir. Vaka grubundaki gebelere ninni, doğa sesleri, tekerlemeler, klasik müzikten oluşan bir CD önceden hazırlanmıştır. Deney grubundaki katılımcılara önceden kaydedilmiş CD verilmiş ve günün herhangi bir saatinde iki hafta boyunca günde en az 30 dakika dinlemeleri istenmiştir. Müzik türünü ve dinlenme süresini belirlemek için deney grubundaki katılımcılardan hangi CD'yi dinlediklerini ve müzik dinlerken ne yaptıklarını belirten iki haftalık günlük tutmaları istenmiştir. Bu çalışmada gebelerin günde en az 30 dakika müzik dinlemek psikolojik stresi, kaygıyı ve depresyonu önemli ölçüde azaltmıştır. Sonuçlar, müzik terapisinin gebelik sırasında psikolojik sağlığı geliştiren etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir (Chang ve ark., 2008).

Prematüre veya ciddi hastalığı sahip yenidoğanların anneleri ile yapılmış bir çalışmada, annelere müzik terapi uygulanarak anne sütü yapımı, içeriği ve anne sütü içeriğindeki yağ ve kalori düzeyleri incelenmiştir. Yapılan araştırmanın sonucunda, 14 gün boyunca müzik terapi yapılan annelerin kontrol grubundaki annelere kıyasla anne sütü üretim miktarında ve anne sütündeki yağ içeriğinde önemli ölçüde artış olduğu saptanmıştır (Keith, Weaver ve Vogel, 2012).

Brezilya'da yenidoğan yoğun bakım biriminde prematüre bebeği olan annelerle (n=10) yapılmış olan bir çalışmada, deney grubundaki annelere yedi seans müzik terapi ve standart bakım, kontrol grubundaki annelere (n=11) yalnızca standart bakım verilmiştir. Araştırmada, müzik terapi uygulanmış annelerin kalp atış hızı değişimlerinde iyileşme, depresyon ve anksiyete düzeylerinde kontrol grubundaki annelere kıyasla önemli bir şekilde düşme olduğu görülmüştür (Ribeiro ve ark, 2018).

Normal vajinal yoldan doğum yapan 304 anne ile Tayland'da yapılan bir randomize kontrollü araştırmada, anneler deney (n=152) ve kontrol (n=152) grubuna ayrılmıştır. Doğumdan hemen sonra müzik terapi yapılan

deney grubundaki annelerin kontrol grubuna kıyasla süt miktarlarında belirgin düzeyde artış olduğu saptanmış olup, müziğin laktasyon dönemindeki anneler üzerinde olumlu etkilerinin olduğu vurgulanmıştır (Kittithanesuan ve ark., 2017).

Hamrick ve Reilly (1992), açık ziyaret saatlerinin artan hastane enfeksiyon oranları ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Pettinger ve Nettleman (1991), hasta odalarında daha fazla zaman geçiren ziyaretçilerin kurallara daha iyi uyum sağladığını belirtmişlerdir. Ziyaretçilerin, hastalarını tek olarak ziyaret edenlere kıyasla grup hasta ziyaretinde kurallara uyumun daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır.

Hasta ziyaretçilerinin hastanedeki rolünü araştırmak amacıyla yapılan bir araştırmada, aile üyelerinin çoğunun günde birkaç saat olmak üzere, hastalarının yanında zaman geçirdikleri saptanmıştır. Tüm ziyaretlerin yaklaşık yarısı (%49) hasta odasında gerçekleşmiştir. Araştırmada, kendini hastaya "yakın" olarak gören aile üyelerinin, hastaların ruhsal durumu üzerinde en olumlu etkiye sahip olduğu görülmüştür (Astedt-Kurki, Paunonen ve Lehti, 1997).

Toplumda yaşayan yaşlı yetişkinler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, reiki'nin kaygı, depresyon ve ağrı üzerindeki etkisi incelenmiştir. 20 katılımcı rastgele deney ve kontrol grubuna atanmış ve 8 hafta boyunca haftada bir kez 45 dakikalık reiki tedavisi uygulanmıştır. Araştırmanın sonucunda, reiki uygulanan grubun depresyon, anksiyete ve ağrı skorlarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüş olduğu saptanmıştır (Richeson, Spross, Lutz ve Peng, 2010).

Histerektomili geçiren kadınlarda reiki'nin ağrı ve durumluk kaygı düzeyleri üzerindeki etkisinin incelendiği yarı deneysel bir araştırmada, deney grubuna (n = 10) rutin hemşirelik bakımı ve üç adet 30 dakikalık Reiki seansı, kontrol grubuna (n = 12) ise sadece rutin hemşirelik bakımı verilmiştir. Sonuçlar, deney grubunun kontrol grubuna göre daha düşük ağrı skoru bildirdiği ve ilk 24 saatte daha az analjezik ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Katılımcıların kaygı düzeyleri Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri kullanılarak ölçülmüş olup, deney grubunun taburcu olurken durumluk kaygı düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük çıkmıştır (Vitale ve O'Connor, 2006).

Sezaryen ile doğum yapmış hastalarda postoperatif 1. ve 2. günlerde reiki'nin ağrı, anksiyete ve hemodinamik parametreler üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, yaş ve doğum sayısına göre eşitlenen 90 hasta, rastgele bir şekilde bir reiki veya kontrol grubuna ayrılmıştır. Tedavi her iki gruba da doğumdan sonraki ilk 24 ve 48 saatte vücudun 10 tanımlanmış bölgesine üçer dakika olarak toplamda 30 dakika süre ile uygulanmıştır. Reiki uygulaması, hemşire tarafın-

dan intravenöz olarak uygulanan standart analjezik tedavi uygulandıktan sonra 4-8 saat içinde, günde bir defa olarak 2 gün süreyle uygulanmıştır. Deney ve kontrol grubu arasında zaman içinde ölçülen ağrı şiddeti, anksiyete değeri ve solunum hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Reiki uygulamasının ağrının yoğunluğunu, kaygı düzeyini ve nefes alma hızının yanı sıra analjezik ihtiyacını ve sayısını azalttığını belirlenmiştir. Bu araştırmada reiki uygulaması, katılımcıların kan basıncını veya nabız hızını etkilememiştir (Sağkal Midilli ve Eser, 2015).

Sonuç

Geçmiş yıllardan itibaren günümüze değin iyileştirici çevre ve iyileştirici bakım kavramları önemini korumuştur. İyileştirici çevre oluşturma ve iyileştirici bakım verme konusuna verilen önem birçok kez hemşire kuramcılar tarafından vurgulamıştır. Hemşireliklerin sağlığı koruma, geliştirme, bakım verme gibi birçok rolü olup, aynı zamanda sağlıklı ya da hasta bireylerle de diğer sağlık çalışanlarına göre daha fazla zaman geçirmektedirler. Hemşireler sağlıklı ya da hasta bireylere bakım verirken iyileştirici çevre ve iyileştirici bakımın hasta ve ailesi için olumlu sonuçlarını göz ardı etmeden uygulamalıdır. İyileştirici çevrenin sağlık personelleri ve hemşireler üzerindeki etkisini belirleyen araştırmalar yeterli olmadığı için bu konuda yapılmış güncel ve kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

Akgün, B.M., Akgün, M. (2017). Terapötik ortamda gürültü kontrolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 9*(4), 431-440. doi:10.18863/pgy.310834

Ann, M.K. (2006). Creating a healing environment. *Scholarly Journals, 42*(4), 262-264.

Arslan Özkan, H., Bilgin, Z. (2016). Hemşireliğin felsefi özü iyileştirme ve iyileştirici bakım yöntemleri. *Journal of Health Sciences and Professions, 3*(3), 191-200. doi: 10.17681/hsp.49209

Arslan Özkan, İ., Okumuş, H. (2012). Bakım ve iyileşmenin keşistiği bir model: Watson'ın İnsan Bakım Modeli. *Hemşirelikte Araştırma ve Geliştirme Dergisi, 14*(2), 61-72.

Astedt-Kurki, P., Paunonen, M., Lehti, K. (1997). Family members' experiences of their role in a hospital: a pilot study. *Journal of Advenced Nursing, 25*(5), 908-914. doi: 10.1046/j.1365-2648.1997.1997025908.x

Bayo MV, Garcia AM, Garcia A. (1995). Noise levels in an urban hospital and workers' subjective responses. Arch Environ Health, 50(3), 247-251. doi: 10.1080/00039896.1995.9940395

Beauchemin, K.M., Hays, P. (1996). Sunny hospitals rooms expedite recovery from severe and refractory depressions. *Journal of Affective Disorders, 40*(1-2), 49-51. doi: 10.1016/0165-0327(96)00040-7

Boz, İ. (2018). İyileştirici bakım çevresi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 7*(1), 56-61.

Bulut, Y., Göktuğ, T.H. (2006). Sağlık bulma yönünde çevresel bir etken olarak iyileştirme bahçeleri. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 23*(2), 9-15.

Chang, M.Y., Chen, C.H., Huang, K.F. (2008). Effects of music therapy on psychological health of women during pregnancy. *Journal of Clinical Nursing, 17*(19), 2580-2587. doi: 10.1111/j.1365-2702.2007.02064.x

Choi J.H., Beltran, L.O., Kim, H.S. (2012). Impacts of indoor daylight environments onpatient average length of stay (ALOS) in a healthcare facility. *Building and Environment, 50*, 65-75. https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2011.10.010

Çıtak Bilgin, N., Böyük, M. (2020). Doğum ünitelerinde ergonomi: riskler, etkiler ve öneriler. *Yaşam Boyu Hemşirelik Dergisi,1*(1), 25-45.

Demirok, G.Ş.F. (2017). Sağlık sektöründe sanatın faydaları ve uygulamaları (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi.). T.C. İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi, İstanbul.

Dündar, M. (2021). *Hemşirelerin maneviyat düzeylerinin spiritüel iyileştirici bakım sıklığına etkisi* (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). T.C. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.

Eastman, C.I., Young, M.A., Fogg, L.F., Liu, L., Meaden, P.M. (1998). Bright light treatment of winter despression. *Archives of General Psychiarty, 55*(10), 883-889. doi: 10.1001/archpsyc.55.10.883

Ercan, F., Körpe, G., Demir, S. (2019). Bir üniversite hastanesinde yataklı servislerde çalışan hemşirelerin maneviyat ve manevi bakıma ilişkin algıları. *Gazi Medical Journal, 29*(1), 17-22.

Fang, L., Hsiao, L.P., Fang, S.H., Chen, B.C. (2019). Associations of work stress and humor with health status in hospital nurses-a cross-sectional study. *Journal of Clinical Nursing, 28*, 3691-3699. Doi: 10.1111/jocn.14970

Fukui, H., Yamashita, M. (2003). The effects of music and visual stress on testosterone and cortisol in men and women. *Neuroendocrinology Letters, 24*(3-4), 173-180. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523353

Genç, Y., Durğun, A. (2018). Manevi bakımın gerekliliği ve bakım hizmeti veren meslek elemanlarının manevi bakıma ilişkin düşünceleri. *Turkish Studies, 13*(9), 45-66.

Gönenç, İ.M., Akkuzu, G., Durdun, A.R. (2016). Hemşirelerin ve ebelerin manevi bakıma ilişkin görüşleri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 5*(3): 34-38

Hamrick, W.B., Reilly, L. (1992). A comparison of infection rates in a newborn intensive care unit before and after adoption of open visitation. *Neonatal Network, 11*(1), 15-18.

Huisman, E.R.C.M., Morales, E., Hoof, J., Kort, H.S.M. (2012). Healing environment: a review of the impact of physical environmental factors on users. *Building and Environment, 58*, 70-80.

Jayamala, A., Lakshmanagowda, P. B., Pradeep, G., Goturu, J. (2015). Impact of music therapy on breast milk secretion in mothers of premature newborns. *Journal of Clinical and Diagnostic Research, 9*(4), 4-6. doi: 10.7860/JCDR/2015/11642.5776

Kahya, Y. (2019). Mizahın sağlığa etkisi. *Atatürk Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Dergisi, 62*, 231-241.

Karadağ, E., Uğur, Ö. (2015). Kanserli hastalarda çok konuşulmayan bir uygulama: sanat terapisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 8*(2), 142-144.

Karamızrak, N. (2017). Ses ve müziğin organları iyileştirici etkisi. *Koşuyolu Health Journal, 17*(1), 54-57. doi: 10.4274/khj.4775

Karasu, F. (2020). Spiritüalite ve palyatif bakım. *Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 7*(2), 231-234. doi: 10.34087/cbusbed.598732

Keith, D.R., Weaver, B.S., Vogel, R.L. (2012). The effect of music-based listening interventions on the volume, fat content, and caloric content of breast milk–

Produced by mothers of premature and critically ill infants. *Advances in Neonatal Care, 12*(2), 112-119. doi: 10.1097/ANC.0b013e31824d9842

Kittithanesuan, Y., Chiarakul, S., Kaewkungwal, J., Poovorawan, Y. (2017). Effect of music on immediately postpartum lactation by term mothers after giving birth: a randomized controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand, 100*(8), 834-842.

Koç, S. (2006). *Terapötik mizahta kullanılan hastane palyaçolarının ameliyat öncesi dönemdeki çocukların anksiyete düzeylerine etkisinin belirlenmesi* (Yayınlanmamaış yüksek lisans tezi). T.C. Maltepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.

Lewy, A.J., Bauer, V.K., Cutler, N.L., Sack, R.L., Ahmed, S, Thomas KH, … Jackson, J.M.L. (1998). Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Archives of General Psychiatry, 55*(10), 890-896. doi: 10.1001/archpsyc.55.10.890

Mooney, N.E. (2000). The therapeutic use of humor. *Orthopaedic Nursing, 19*, 88-92.

National Center for Complementary and Integrative Health. (2018). *Reiki.* Available from: https://www.nccih.nih.gov/health/reiki#hed2

Old, N. (2012). Survival of the funniest: using therapeutic humor in nursing. *Nursing New Zeland, 18*, 17-19.

Öner, H. (2021). Ekolojik kurama göre ruh sağlığı hizmetlerinde bir kavram: terapötik çevre. *İklim ve Sağlık Dergisi, 1*(1), (s. 4-9)

Pettinger, A., Nettleman, M.D. (1991). Epidemiology of isolation precautions. Infections Control and Hospital Epidemiology, 12(5), 303-307. doi: 10.1086/646343

Ribeiro, M.K.A, Alcantara- Silva, T.R.M., Oliveira, J.C.M., Paula, T.C., Dutra, J.B.R., …Rebelo, A.C.S. (2018). Music therapy intervention in cardiac autonomic modulation, anxiety, and depression in mothers of preterms: randomized controlled trial. *BMC Psychology, 6*(1), 57. https://doi.org/10.1186/s40359-018-0271-y

Richeson, N.E., Spross, J.A., Lutz, K., Peng, C. (2010). Effects of reiki on anxiety, depression, pain, and physiological factors in community-dwelling older adults. *Research in Gerontological Nursing, 3*(3), 187-199

Rubert, R., Long, L., Hutchinson, M. (2006). Creating a healing environment in the ICU, 27-39. https://samples.jblearning.com/0763738638/38638_CH03_027_040.pdf

Sağkal Midilli, T., Eser, İ. (2015). Effects of reiki on post-ceserean delivery pain, anxiety, and hemodynamic parameters: a randomized, controlled clinical trial. *Pain Management Nursing, 16*(3), 388-399. https://doi.org/10.1016/j.pmn.2014.09.005

Tambağ, H., Mansuroğlu, S., Yıldırım, G. (2018). Yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin manevi destek algılarının belirlenmesi: bir pilot çalışma. *Journal of Contemporary Medicine, 8*(2), 159-164.

Twiss, E., Seaver, J., McCaffrey, R. (2006). The effect of music listening on older adults undergoing cardiovascular surgery. *Nursing in Critical Care, 11*(5), 224-231. DOI: 10.1111/j.1478-5153.2006.00174.x

Ulrich, R.S. (1984). View through a window may influence recovery from surgery. *Science 224*(4647), 420-421. doi: 10.1126/science.6143402

Ünal Akbulut, C. (2020). Müzik terapinin anne-çocuk güvenli bağlanma sürecine yansımaları. *International Social Sciences Studies Journal, 6*(64), 2751-2756.

Ünsal, A. (2017). Hemşireliğin dört temel kavramı: insan, çevre, sağlık & hastalık, hemşirelik. *Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 1*(1), 11-25.

Vitale, A.T., O'Connor, P.C. (2006). The effect of reiki on pain and anxiety in women with abdominal hysterectomies. *Holistic Nursing Practice, 20*(6), 263-272

Whitley, J.A., Rich, B.L. (2008). A double-blind randomized controlled pilot trial examining the safety examining the safety and efficacy of therapeutic touch in premature infants. *Advences in Neonatal Care. 8*(6), 315- 333. doi: 10.1097/01.ANC.0000342764.71864.28

Bölüm 15

DOĞUM AĞRISINDA TRANSKUTANÖZ ELEKTRİK SİNİR STİMÜLASYONU KULLANIMI

Rukiye SÜLÜ[1]
Meltem AKBAŞ[2]

1 Bilim Uzmanı, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye, rkysulu@gmail.com, ORCID ID:0000-0003-1093-4635
2 Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye, makbaskanat@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5845-0552

1. GİRİŞ

Doğum eylemi, kadın bedeninin doğal ve sağlıklı bir sürecidir. Doğumun işleyişi ve etkili hormonların salınımı bu doğal ve sağlıklı fonksiyonu etkilemektedir (Pozo-Cano et al., 2020). Aynı zamanda doğal sürecin parçası olan doğum ağrısı ise hem en şiddetli ağrı türüne hem de akut ağrı sınıfına girmektedir (Farnham, 2020; ACOG, 2019). Doğum ağrısıyla baş edilemediği zaman bu ağrının maternal ve fetal sağlık üzerinde olumsuz etkileri olabilmektedir (Farham, 2020) Doğum ağrısını kontrol altına alma yöntemleri farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler olmak üzere iki ana başlıkta tanımlanmıştır. Farmakolojik yöntemler yüksek maliyetinin yanı sıra maternal ve fetal sağlık üzerinde olumsuz yan etkiler oluşturabilmektedir (Farnham, 2020; Weeks ve Fawcus, 2020; Bonapace et al.,2018). Nonfarmakolojik yöntemler ise istenildiği zaman uygulanabilmesi, uygulamanın öğrenilmesinin kolay olması, ekonomik açıdan ucuz olması, ilaç kullanımına ihtiyaç duyulmaması, maternal ve fetal sağlık açısından risk oluşturmaması ve alerjik reaksiyonlara sebebiyet vermemesi nedeniyle (Czech et al., 2018) ebelik uygulamalarının bir parçası olarak doğum eyleminde kullanılabilmektedir (Panamichail et al., 2020; Karimi et al., 2020; Alghatis et al., 2020; Gönenç ve Terzioğlu, 2020; Alimoradi, 2020). Gebe kadınlarla yakından ilgilenen ebeler tarafından doğum ağrısı ile başetmede kullanılan nonfarmakolojik yöntemlerden birisi de Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS) uygulamasıdır (Mehendale ve InamdaR, 2020; Teoli, 2019). TENS, belirli frekans ve yoğunluktaki elektrik enerjisini cilt üzerine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla sinir sisteminin belirli bölgelerine uygulanması işlemidir (Teoli, 2019). TENS modelleri arasında Konvansiyonel (Geleneksel) TENS (düşük yoğunluk ile birlikte yüksek frekans uygulanmakta), Akupunktur Benzeri TENS (yüksek yoğunluk ile birlikte düşük frekans uygulanmakta), Kısa-Yoğun Tip TENS (yüksek yoğunluk ve frekans uygulanmakta), Patlayıcı (Burst) TENS (yüksek ve düşük frekansta akımlar birbiri ardına uygulanmakta) ve Modüle Edilmiş TENS (yoğunluğu ve frekansı rastlantısal olarak uygulanmakta) olmak üzere beş tip uygulama bulunmaktadır (Peng et al., 2019). Konvansiyonel TENS modelinin doğum sürecinde kullanılmasıyla gebenin ağrıyla baş etme gücünün artması, doğumda aktif hormonların etkinliğinin artması, kaygı düzeyinin azalması, doğum süresinin kısalması sağlanmaktadır. Buna göre; hem annenin hem de fetüsün doğum eylemine bağlı komplikasyonlara maruz kalma oranlarının azalması öngörülmektedir (Teoli, 2019). Doğumda TENS'in analjezik etkisi, kapı kontrol teorisi ve hormon salınımı üzerine etkisi olmak üzere iki farklı mekanizma ile açıklanmaktadır (Teoli, 2019; Peng et al., 2019). Kapı kontrol teorisi, omuriliğin arka boynuzlarından gelen nosiseptif uyarıları engelleyen ve antinosiseptif inen sistemleri aktive eden Aβ sinir liflerinin

uyarılmasına dayanmaktadır. Uyarandan gelen sinyali taşıyan sinir lifleri uterus kasından ağrı sinyalini taşıyan sinir liflerinden daha hızlı taşıdığı için ilk bilgi uyarıcıdan hipotalamusa ulaşır ve bu da ağrının ince liflerle iletilmesini zorlaştırır. Ağrı bilgisini taşıyan sinir uyarısının bloke olması nedeniyle vücut ağrıyan bölgeyi ve ağrının şiddetini algılamamaktadır (Allahverdi, 2020; Shimoji et al., 2020).TENS'in ikinci analjezik etki mekanizması hormon salınımı üzerine olan etkisidir. Düşük yoğunlukla birlikte yüksek frekanslı elektriksel vuruşlarla oluşturulan TENS uyarısı beyin yoluyla endojen opioidlerin salınmasına neden olmaktadır (Shah et al., 2020; Mokhtari et al., 2020). Bu opiodlerden biri olan beta-endorfinin salgılanmasının doğumla ilişkili ağrıyı hafifletmede analjezik etkisi olduğu bilinmektedir (Teoli, 2019). Ayrıca doğum eyleminde TENS uygulanması vücuttaki katekolaminlerin ve kortizolün daha yavaş salınmasını sağlayarak doğum esnasında ortaya çıkan anksiyete seviyesini azaltmaktadır. Bu sayede doğum ağrısı azalmakta ve psikolojik iyi hissetme hali oluşmaktadır (Wawryków ve Korabiusz, 2018).

2. DOĞUM AĞRISINDA TENS KULLANIMI

2.1. Doğum Süreci ve Doğum Evreleri

Doğum Süreci

Doğum eylemi konsepsiyon ürünleri olan; fetüs, amniyon mayi, plasenta ve membranların uterin kaviteden ayrılıp, anne bedeninden dış ortama atıldığı süreçtir (Pozo-Cono,2020). Doğum süreci, servikal açılma ve fetüsün doğum kanalı boyunca ilerlemesini sağlayan güçlü ve ağrılı uretin kontraksiyonlarla karakterizedir (Gabbe et al., 2020; Cunnıgham et al., 2016).

Fizyolojik olarak normal doğum; konsepsiyon ürünlerinin düzenli uterin kontraksiyonlarla beraber servikal dilatasyon ve efasmanın gerçekleştiği ve bu olaylara fetal inişin eklenmesiyle fetüsün dış ortama atıldığı süreçtir. (Gabbe et al., 2020).

Doğum Evreleri

Doğum eylemi 4 evreden oluşmaktadır (Hutchison et al., 2020).

Doğumun 1. Evresi (Silinme ve Dilatasyon Evresi)

Doğumun birinci evresi doğum eyleminin gerçek doğum ağrıları ile birlikte başlamasından 10 cm'lik tam servikal dilatasyon elde edilene kadar geçen süredir. Bu evre üç faza ayrılır (Gabbe et al., 2020).

Latent Faz: Gebe kadının güçlü ve düzenli kontraksiyonlarını hissetmesiyle başlar ve dilatasyon 4 cm olduğunda sonlanır. Latent fazın ortalama süresi primiparlarda 6.0 ile 7.5 saat arasında iken, multiparlarda 4.5 ile 5.5 saat arasındadır. Latent fazda serviksteki değişiklikler yavaştır,

serviks daha esnek ve yumuşak haldedir. Kontraksiyonlar daha düzenlidir ve güçlenerek devam eder (Abalos et al., 2020).

Aktif Faz: Servikal açıklığın 4 cm'yi aşması ile aktif faz başlar ve 7 cm'lik servikal açıklık oluşana kadar devam eder. Fetüsün doğum kanalına inişi bu evrede hızlanır. Kontraksiyonların süre, sıklık ve şiddeti artar. Aktif fazın ortalama süresi primiparlarda 3.1 ile 8.1 saat arasında iken, multiparlarda 2.1 ile 5.7 saat arasındadır (Abalos et al., 2020).

Geçiş Faz: Servikal dilatasyon 8 cm'den tam açıklık ya da servikal silinme oluşana kadar devam eder. Geçiş fazın ortalama süresi primiparlarda 3 saat iken, multiparlarda 1 saati geçmemesi beklenir (Cunnıgham, 2016).

Doğumun 2. Evresi (Ekspülsiyon Evresi)

Doğumun ikinci evresi tam servikal silinmenin gerçekleşmesi ile başlar ve bebek ya da bebeklerin doğumu ile sonlanır (Gabbe et al., 2020). Doğum eyleminin ikinci evresi iki fazdan oluşur. Pasif faz, bebeğin prezente olan kısmının pelvis içinde aşağı doğru indiği faz iken, aktif faz ise annenin aktif itme çabalarının başladığı fazdır. Doğumun ikinci evresinin ortalama süresi primiparlarda 30 dakika ile 2 saat arasında iken, multiparlarda 5 ile 30 dakika arasındadır (Gabbe et al., 2020; Cunnıgham et al., 2016).

Doğumun 3. Evresi (Plasental Evre)

Doğum eyleminin üçüncü evresi, fetüsün doğumu ile başlar, plasenta ve eklerinin tamamının atılması ile sonlanır (Weeks ve Fawcus, 2020). Plasentanın spontan ayrılma süresi 5 ile 30 dakika arasında sürebilmektedir (Weeks ve Fawcus, 2020; Hutchison et al., 2020).

Doğumun 4. Evresi (Kanama Kontrol Evresi)

Doğumun dördüncü evresi plasentanın doğumundan sonraki 1-2 saatlik süre olup, bazen 4 saatlik süreyi içerebilmektedir. Erken postpartum iyileşme dönemi olarak da adlandırılır (Cunnıgham et al., 2016). Bu evrede uterus kasılmaya devam eder. Kasılmalar, plasentanın ayrılma bölgesindeki damar sinüsleri kapatır. Fundus genellikle simfisis pubis ile umblikus arasında yer alır. Serviks ise yaygın bir görünüme sahip olup, kalınlaşmaktadır (Abalos et al., 2020).

2.2. Doğum Eyleminde Rol Oynayan Hormonlar ve Etkileri

Progesteron

Steroid yapıda bir hormondur. Gebeliğin erken dönemlerinde ovarian luteal hücreler progesteron üretiminde önemli role sahip olsa da asıl üretim yeri plasentadır (Noyola-Martínez et al., 2019). Progesteron gebeliğin devamını sağlayan ana steroid yapıda bir hormondur. Maternal immün sistemi modüle ederek fetüsün ve gebelik ürünlerinin antijen

olarak görülmesini engeller (Belfiore ve Leroith, 2018). Endometriumun desidualizasyonunu iyileştirir. Gebelikte, prostoglandin E_2 üretimini azaltarak myometriumun kasılma aktivitesini baskılamaktadır (Noyola-Martínez et al., 2019; Belfiore ve Leroith, 2018).

Östrojen

Steroid yapıda bir hormondur. Östrojen myometrium, desidua ve serviksteki büyümeyi ve kan akımını arttıran kuvvetli uterotropik etkiye sahip hormondur. Bu etkiler gebeliğin sürdürülmesi için gereklidir. Gebelikte östrojenin ana kaynağı plasentadır (Noyola-Martínez et al., 2019). Doğum sürecinde progesteronun etkisini baskılayarak myometriumdaki kasılmaları arttırır ve serviksin yumuşamasını sağlamaktadır (Noyola-Martínez et al., 2019; Belfiore ve Leroith, 2018).

Oksitosin

Protein yapıda bir hormondur. Oksitosin, miyometriyal kasılmaların sıklığını ve gücünü arttıran kuvvetli bir uterotonin etkiye sahiptir. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nükleuslarında sentezlenerek hipofizin posteriorundan salgılanır. Aynı zamanda doğum eyleminin aktif fazında serviksin gerilmesiyle desidua, amniyon ve koryon tarafından da üretimi gerçekleşir. Doğum eylemi esnasında servikal ve vajinal çeperlerin gerilmesi posterior hipofizden oksitosin salgılanımını tetikler (Gabbe et al., 2020; Belfiore ve Leroith, 2018; Cunnıgham et al., 2016). Doğum eylemi esnasındaki kontraksiyonlar servikste gerilme sağlar, gerilme oksitosin salgılanımını tetikler ve salgılanan oksitosin uterusun kasılmasını arttırır. Bu durum pozitif feedback (pozitif geri bildirim) mekanizmasıyla doğum gerçekleşene kadar devam eder. Postpartum ve laktasyon döneminde süt inme refleksine bağlı olarak da salınımı artar. Oksitosin, anne ve bebekte analjezik/sedatif etkiye neden olmaktadır. Oksitosinin, annenin bebeğine ilgisini arttırdığı ve annelik davranışlarının sergilenmesinde önemli olduğu ileri sürülmektedir (Belfiore ve Leroith, 2018).

Prostoglandinler

Yağ asitlerinden enzimatik olarak türeyen lipid bileşenleridir. Prostoglandinler kuvvetli uterotonin etkiye sahiptir. Doğum sürecinde uterin ve gestasyonel dokular için kritik role sahiptirler (Gabbe et al., 2020; Belfiore ve Leroith, 2018). Doğumda rol alan asıl prostoglandinler (PG) prostoglandin E_2 (PGE_2) ve prostoglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)'dır. Doğum eyleminin başlamasından hemen önce amniyotik sıvıdaki PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ seviyeleri artar. PG fonksiyonunu inhibe eden ajanlar (PG sentez inhibitörleri) doğum eylemini baskılayarak doğumu zorlaştırır. Yani PG'lerin gestasyonel dokulardaki üretimi ve etkisi doğum sürecinde esas basamaktır. $PGF_{2\alpha}$ uygulanması gebeliğin her aşamasında doğumu

indüklemektedir (Belfiore ve Leroith, 2018).

Kortizol

Steroid yapıda bir hormondur. Gebelik esnasında oluşan strese bağlı olarak hipotalamo-hipofizo-adrenal aks aktive olur. Normal stresörlere cevap olarak hipotalamusun paraventriküler nükleusundan corticotropin releasing hormon (CRH) salınır. CRH ön hipofizden adrenocorticotropin hormonu (ACTH) salınımını uyarır. ACTH ise böbrek üstü bezinden kortizol salınımını uyarır. Maternal kortizol seviyesi gebelik süresince normalden 2-4 kat artar (Gabbe et al., 2020; Belfiore ve Leroith, 2018). Maternal kortizolun çok az bir kısmı üçüncü trimesterda plasenta bariyerini geçerek fetüsün akciğer maturasyonu ve sürfaktan üretimini arttırır. Direk olarak doğum eylemine dahil olmamakla birlikte, fetal organ sistemlerinin doğumdan önce olgunlaşması için çok önemlidir ve bu nedenle sentetik glukokortikoid uygulaması, erken doğum tehdidi vakalarında fetal akciğer gelişimini desteklemek için kullanılmaktadır (Belfiore ve Leroith, 2018).

Prolaktin

Protein yapıda bir hormondur. Diurnal ritme sahip olup, hormon salgılanımının büyük bir kısmı gece gerçekleşmektedir. En önemli rolü laktasyonu sağlamaktadır. Gebeliğin üçüncü trimester boyunca östrojen ve progesteronla birlikte sinerjistik etki oluşturarak kolostrumun üretimini uyarır. Doğumu takiben emzirme, prolaktin salınımını uyararak laktasyonun devamlılığını sağlamaktadır. Emzirmenin kesilmesi sonrasında prolaktin hormon seviyeleri ortalama 7 gün içerisinde gebe olmayan kadınların ortalama serum seviyelerine inmektedir. (Belfiore ve Leoith, 2018)

Katekolaminler

Protein yapıda hormonlardır. Böbrek üstü bezlerinden salgılanarak gebelik ve doğum dahil vücuda tehdit oluşturan stres ve korku uyaranlarına karşı koruyucu etki göstermektedir. Doğum eyleminin erken evrelerinde katekolamin seviyeleri düşükken fetüsün baş kısmının perine bölgesine yaptığı basınçla seviyeleri artmaktadır. Katekolamin seviyeleri yükselerek fetüsün doğum kanalından stresli geçişine yardımcı olmaktadır. Doğum sonrası fetüsün erken yaşama uyumunu sağlamaktadır (Lenders et al., 2019).

Beta-endorfinler

Endojen opioidler hipofizde proopiomelanocortin (POMC) prekürsöründen elde edilen peptid yapıda hormonlardır. Beta-endorfin, vücutta doğal olarak üretilen, ağrı algısını engelleyen ve ek olarak zevk durumlarında ortaya çıkan opioid nöropeptidlerdir. Genel olarak beta-endorfinin salınması, vücudun ağrıya ve egzersize cevabı olarak

gerçekleşmektedir (Chaudhry ve Gossman, 2020). Beta-endorfinin salınımıyla ortaya çıkan ağrı kesici etkisi, morfinin etkisinden daha fazladır. Ek olarak, beta-endorfinlerin kahkaha, aşk, seksüel aktivite ve hatta iştah açıcı yiyeceklerin getirdiği bu tür duyguları içeren zevk durumlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Chaudhry ve Gossman, 2020; Seeber et al., 2019). Doğum eylemi süresince ve postpartum dönemde beta-endorfin anahtar rol oynamaktadır. Doğum esnasında annenin ağrı algısını azaltıp, doğum stresiyle baş etmeye yardım edebilen değişik bir bilinç hali yaratmaktadır. Beta-endorfin aşırı oksitosinin salınımını inhibe ederek anormal uterin kontraksiyonların önüne geçebilmektedir. Ayrıca yine oksitosinle birlikte doğum sonrası anne ve bebek arasındaki bağlanmayı arttırıcı ve maternal keyif halini destekleyici etkiye sahiptir. Beta-endorfinler postpartum dönemde prolaktin salınımını arttırarak laktasyona da katkı sağlamaktadır (Chaudhry ve Gossman, 2020; Seeber et al., 2019).

2.3. Ağrı ve Doğum Ağrısı

Ağrı

Ağrı, insanların var oluşundan bu yana görülen, görüldüğünde çoğu zaman nedeni bilinmeyen, ortadan kaldırılması mümkün olmayan ve insanlığın baş etmek zorunda kaldığı bir durum olarak kabul edilmektedir. Tarih boyunca çeşitli tutum, düşünce ve davranışlar sergilenerek bazı değişik ağrı tedavi yöntemlerine yer verilmiştir. Rönesans dönemine kadar büyü ve batıl inançlara göre çeşitli uygulamalar, soğuk su, sıcak taş, akupunktur, mandagora, afyon, güzel avrat otu, köknar ağacı gibi bitkiler, fizyoterapi ve karotis artere basınç uygulama gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Rönesanstan itibaren bilimsel çalışmalar hızlanmış, fizyoloji alanındaki ilerlemeler, morfin ve aspirinin bulunmasıyla ağrı kontrolüne ciddi katkılar sağlamaktadır. Günümüzde bilimsel gelişmeler ışığında geliştirilen farmakolojik yöntemlerle birlikte nonfarmakolojik yöntemlerin kullanımının önemi üzerinde durulmaktadır (Tırkaz, 2019; Czech et al., 2018).

Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ‘na göre ağrı, “Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden, bu hasar ile tanımlanabilen, hoşa gitmeyen duyusal ve emosyonel deneyimdir.” şeklinde tanımlanmaktadır (IASP,2020). Ağrı subjektif bir olgu olup, temelde bireylerin ifadelerine dayanmaktadır (IASP, 2020; ACOG, 2020).

Ağrı Mekanizması

Ağrı çeşitli fizyolojik ve psikolojik faktörlerin aracılık ettiği öznel bir deneyimdir (Casser, 2020). Genel anlamda ağrı deneyiminden sorumlu sistem, nosiseptif sistem olarak adlandırılır. Nosisepsiyon, nosiseptör

olarak adlandırılan özelleşmiş reseptörlerin, vücut bölgelerine ısı, basınç ya da kimyasal sinyaller gibi zararlı uyaranlara tepkisini içerir. Nosiseptörler, çeşitli uyaranları beynin ağrı hissini üretmek için yorumladığı sinir uyarılarına dönüştüren spesifikleşmemiş, serbest ve myelinsiz sinir uçlarıdır. Uyaranın oluşturduğu sinyallerin enerjisi elektriksel sinir uyarılarına dönüştürülür. Elektriksel sinir uyarıları daha sonra sinirler vasıtasıyla omuriliğe ve son olarak beyne iletilir. Burada limbik sistem ve beyin korteksine giden bir dizi yolu izleyerek ağsal bir oluşumdan geçerler. Sinir sinyallerinin bu şekilde işlenmesi, tipik olarak kişinin ağrı deneyimlemesine yol açmaktadır (Shimoji et al., 2020; Casser, 2020).

Ağrı Teorileri

Spesifite Teorisi; Ağrı için ilk modern teorilerden biridir. Spesifik ağrı reseptörleri beyindeki ağrı algısını üreten ağrı merkezine sinyaller iletmektedir. Spesifik bir uyarının beyinde temsil edilen özel bir reseptörü vardır. Spesifik lokalizasyon ağrının niteliğini belirler. Böylece cilde uygulanan ağrılı uyarı ağrı duyusuna yol açar. Ağrının tipinin değerlendirilmesi beyinde gerçekleşir. Fakat, teori, ağrı algımızı etkileyen geniş yelpazedeki psikolojik faktörleri açıklamamaktadır (Shimoji et al., 2020; Tırkaz, 2017).

Yoğunluk Teorisi; Dokunma ve ağrı algılaması için farklı yollar olmadığını iddia eder. Ağrıyı benzersiz bir duyusal deneyim olarak değil, uyaran çok güçlü olduğunda ortaya çıkan bir duygu olarak tanımlar (Shimoji et al., 2020).

Patern Teorisi; Sinir sistemi boyunca iletilen sinyaller süresince çevresel duyu reseptörlerinin dokunmaya, sıcaklığa ve zarar verici uyaranların olduğu kadar diğer zararsız uyaranlara tepki vermesinin sonucu olarak ağrısız ya da acı verici deneyimlere yol açtığını düşündürmektedir. (Shimoji et al., 2020).

Kapı Kontrol Teorisi; Medulla spinalisin arka boynuzunda ağrı duyusunun şiddetini kontrol edebilen bir kapı bulunmaktadır. Bu kapı ince liflerin (miyelinli A grubu delta lifleri) aktivitesi ile açılarak ağrı uyarıları bilinç düzeyine ulaşmakta, kalın çaplı liflerin (miyelinsiz C lifleri) aktivitesi ile kapanarak uyarıların bilinç düzeyine ulaşması engellenmekte ve ağrı hissedilmesini önlemektedir. Bu kalın lifler dokunma ve basınç reseptörlerine bağlıdırlar (Shimoji et al., 2020). Ağrı, deride çok sayıda kalın çaplı lif olması nedeniyle dokunma, masaj, sıcak/soğuk uygulama, TENS ve akupunktur gibi özel deri uyaranlarına olumlu cevap vermektedir (Czech et al., 2018). DoğumdaTENS uygulaması ile omuriliğin arka boynuzlarından gelen nosiseptif uyarıları engelleyen ve antinosiseptif inen sistemleri aktive eden Aβ sinir liflerinin uyarılmasına dayanmaktadır. Uyarandan gelen sinyali taşıyan sinir lifleri uterus kasından ağrı sinyalini

taşıyan sinir liflerinden daha hızlı taşıdığı için ilk bilgi uyarıcıdan hipotalamusa ulaşır ve bu da ağrının ince liflerle iletilmesini zorlaştırır. Ağrı bilgisini taşıyan sinir uyarısının bloke olması nedeniyle vücut, ağrıyan bölgeyi ve ağrının şiddetini algılayamaz (Shimoji et al., 2020; Casser, 2020; Czech et al., 2018).

Ağrının Sınıflandırılması

Ağrının Süresine Göre; Akut Ağrı: Daima nosiseptif nitelikte olup, vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir. Altı aydan kısa sürmektedir (Casser, 2020; Chen ve Sehdey, 2020).

Kronik Ağrı: Çoğu kez nosiseptif nitelikte olup, uyarıcı işlevi geçtikten sonra, kişinin hayat kalitesini değiştiren, kişileri anormal davranışlara yönelten, psikolojik etkenlerin rol oynadığı kompleks bir tablodur. Altı aydan uzun sürmektedir (Farnha, 2020; Casser, 2020; Chen ve Sehdey, 2020).

Ağrının Etyolojisine Göre; Ağrının sebebine göre yapılan sınıflandırmadır. Doğum ağrısı, kansere bağlı ağrı, sistemik hastalıklara bağlı ağrı, potansiyel yumuşak doku hasarına bağlı ağrılar buna örnek gösterilebilir (Trouvin ve Perrot, 2019; Chen ve Sehdey, 2020).

Ağrının Kaynaklandığı Bölgeye Göre; Ağrı kaynaklandığı bölgeye göre somatik (travma, kırık vs sonrası ağrı), visseral (iç organlardan kaynaklanan ağrı) ve sempatik ağrı olarak sınıflandırılır (Trouvin ve Perrot, 2019).

Ağrının Mekanizmasına Göre;

a. Nosiseptif Ağrı: Kişiden kişiye değişmekle birlikte, ağrıyı algılayan aferent nöronların ya da nosiseptörlerin ağrılı uyaranlara aktivasyonundan kaynaklanır. Termal, mekanik ve kimyasal uyarılar yaralanmayı düşündüren zararlı bir yoğunluğa ulaştığında, ciltte, eklemlerde, iç organlarda, kemikte ve kasta bulunan periferik sinir liflerinin bir alt popülasyonu olan nosiseptörler tarafından tespit edilirler. Ağrı algısını ortaya çıkaran, beyine nosiseptif sinyallerin iletilmesidir. Nosiseptif ağrının yoğunluğu tipik olarak ağrılı uyaranın yoğunluğu ile orantılıdır ve bu orantılı ilişki uyarıcı-yanıt eğrisini tanımlar (Chen ve Sehdey, 2020).

b. Somatik Ağrı: Ciltteki ya da derin dokulardaki nosiseptörler tarafından aktive edilen ağrıdır. Somatik sinirlerden kaynaklanan, ani başlayan, iyi lokalize edilen ağrıdır (Chen ve Sehdey, 2020).

c. Nöropatik Ağrı: Merkezi ya da periferik sinir sistemini etkileyen bir yaralanma ya da hastalıktan sonra ortaya çıkar. Nöropatik ağrıdan muzdarip hastalar genellikle ağrılarını sürekli ve yanıcı tarzda olarak tanımlamaktadır. (Farnha, 2020; Casser, 2020; Chen ve Sehdey, 2020 Trouvin ve Perrot, 2019).

d.Psikojenik Ağrı: Yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkan, birçok sağlık kliniğine giderek ağrı için tedavi aranan, kişide sosyal ve mesleki faaliyetlerin aksamasına neden olan fiziksel ağrı semptomlarının bir kombinasyonu şeklinde tanımlanır. 'Soma' vücut anlamına gelir. Psikiyatride 'psikosomatik' hastalıklar, esas olarak organik bir etyolojiye ya da fiziksel bozukluklara dayanmayan psikolojik nedenlere bağlıdır. Hasta, psikojenik ağrıyı tanımlarken zaman zaman daha atipik ve abartılı ifadeler kullanabilir (Farnha, 2020; Casser, 2020; Chen ve Sehdey, 2020; Trouvin ve Perrot, 2019).

e. Visseral Ağrı: Esas olarak iç organlardan ve derin somatik yapılardan (örneğin, gastrointestinal sistemden kaynaklanan ağrı) ortaya çıkar. Somatik ağrının aksine yaygın karakterdedir ve lokalizasyonunun saptanması güçtür (Chen ve Sehdey, 2020).

Doğum Ağrısı

Doğum ağrısı bir kadının yaşamı boyunca tecrübe edebileceği en yoğun ağrılardan birisidir. Doğum esnasında oluşan şiddetli ağrı gebe kadınların en çok korktuğu durumdur (Trouvin ve Perrot, 2019; Bonapace ve et al., 2018). Doğum ağrısının oluşum mekanizması ve ağrının tipi doğumun evresine göre değişiklik göstermektedir. Eylemin birinci ve ikinci evrelerinde değişen derecede iki ayrı ana ağrı türü olan somatik ağrı ve visseral ağrı tecrübe edilir (Chen ve Sehdey, 2020). Doğumun birinci evresinde uterus kontraksiyonları sırasında amniyotik mayinin basıncı artar, bunun sonucunda da uterus alt segmenti ve serviks gerilir. Bu durum yaygın ve iyi lokalize edilemeyen, genellikle göbek ile pubis arasında hissedilen, sırta yayılabilen visseral karakterde ağrıya neden olur. Visseral ağrı esas olarak uterus kasılmaları ve servikal dilatasyon ile ilişkilidir. Bu ağrı tipik olarak alt karın, sırt ve üst uyluk bölgesine yayılır ve T10-L1 bölgesindeki sinir stimülasyonundan kaynaklanır (Bonapace ve et al., 2018). Doğumun ikinci evresindeki ağrının nedeni ise fetüsün kemik pelvis ve doğum kanalından geçişi sırasında oluşan, cilt, cilt-altı dokular, kas ve fasyadaki gerilme ve yırtılmalardır. Bunun sonucunda vajinal ve rektal bölgelerde hissedilen somatik ağrı uyluğa yayılım gösterebilir (Chen ve Sehdey, 2020). Bu durum, pelvik peritonun çekilmesi, pelvik kavitedeki mesane, üretra, rektum gibi organlara ve lumbosakral pleksus köklerine bası sonucu ortaya çıkmaktadır (Bonapace ve et al., 2018). Basınç ve gerilmeye duyarlı nosiseptörler uterus yan duvarı ve fornikslerinde yer alır. İkinci evrede perineal gerilmeye bağlı oluşan ağrılı uyaranlar pudendal sinir ve S2-S4 sakral sinirlerin stimulasyonundan kaynaklanır (Farnha, 2020; Bonapace ve et al., 2018).

Doğum Ağrısının Kontrolünde Kullanılan Yöntemler

Doğum eylemi süresince ortaya çıkan doğum ağrısının hafifletilmesi ve buna bağlı olarak olumlu doğum eyleminin gerçekleştirilebilmesi önemli bir kadın sağlığı konusudur (Bonapace ve et al., 2018). Doğum ağrısının yönetiminde kullanılan yöntemler farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler olmak üzere iki alt başlıkta incelenmektedir (Czech et al., 2018).

Doğum Ağrısının Kontrolünde Kullanılan Farmakolojik Yöntemler

Doğum ağrısını azaltmak için kullanılan farmakolojik yöntemler, sistemik etkili anestezik ve analjezikler ve bölgesel etkili analjezik ve anestezikler olarak ikiye ayrılmaktadır (Czech et al., 2018). Doğum ağrısının kontrolünde kullanılan farmakolojik yöntemler arasında altın standart olarak kabul edilen nöroaksiyel analjezidir. Analjezinin hem başlatılması ve hem de sürdürülmesi için modern nöroaksiyel teknikler, doğum analjezisinin mükemmel maternal ve fetal/neonatal güvenlik profilleri ile başarılı bir şekilde sağlanmasına izin verir. En sık kullanılan nöroaksiyel analjezi ve anestezi teknikleri epidural, kombine spinal-epidural ve dural puncture epidural tekniklerdir (Nanji ve Caryalho,2020; Czech et al., 2018). Nöroaksiyel olmayan farmakolojik seçenekler arasında nitröz oksit ve sistemik opioidler bulunur. Nitröz oksit doğum analjezisi için uzun bir kullanım geçmişine sahip düşük potensli bir inhaler anestetiktir. Morfin, pethidin, meperidin ve fentanil gibi sistemik opioidler nöroaksiyel analjeziyi kullanmaktan kaçınmak, geciktirmek için ya da kontrendike bir durum söz konusu ise kullanılmaktadır (Nanji ve Caryalho,2020).

Doğum Ağrısının Kontrolünde Kullanılan Nonfarmakolojik Yöntemler

Ağrı yönetiminde kullanılan yöntemlerden diğeri nonfarmakolojik yaklaşımlardır. Tek başına ya da farmakolojik yöntemlerle beraber kullanılmasının ağrının giderilmesinde önemli role sahip olduğu bilinmektedir (Nanji ve Caryalho,2020). Nonfarmakolojik yöntem ağrının ilaç kullanılmadan giderilmesi işlemidir. Farmakolojik yöntemlerle birlikte kullanıldığında, analjeziklerin etkinliğini arttırmaktadır. Tek başına kullanıldığında, vücutta doğal endorfin ve morfini salgılatarak ağrının hafifletilmesinde etkin bir yöntem oluşturmaktadır. Nonfarmakolojik yöntemler kolay ve istenildiği zaman uygulanabilir olması, uygulamanın öğrenilmesinin kolay olması, ekonomik açıdan ucuz olması, ilaç kullanılmaması, anne ve fetüs açısından risk oluşturmaması ve alerjik reaksiyonlara sebebiyet vermemesi nedeniyle tercih edilebilmektedir (Nanji ve Caryalho,2020; Czech et al., 2018). Doğumda nonfarmakolojik yöntemlerin kullanılmasının amacı, yaşanan ağrının azaltılması ve doğum eylemine pozitif bakmayı sağlamaktır. Bu yöntemler ise kapı

kontrol teorisi ile açıklanmaktadır. Wall ve Melzack tarafından ortaya atılan bu teoriye göre periferden gelen afferent impuls uyarılmasıyla impulslar santral sinir sistemine geçer. Fakat A tipi kalın miyelinli liflerin aktivasyonu sonucunda ağrılı impulsların sinyal geçişleri durdurulur ve ağrı hissedilmez. Gebe kadınlara, ikinci trimester ile miada bir hafta kalan zaman içerisinde nonfarmakolojik yöntemlerin öğretilmesi en uygun zaman dilimini oluşturmaktadır. Eğer gebe kadınlar doğum öncesi dönemde eğitim almamışsa, doğumun latent fazında bu yöntemler hakkında eğitim verilebilmektedir (Farnha, 2020; Czech et al., 2018).

Gevşeme/Rahatlama Teknikleri

Gevşeme/rahatlama teknikleri ağrı hissini azaltmak için bireylere öğretilecek nonfarmakolojik yöntemlerden birisidir. Vücudun çeşitli uyaranlar neticesinde anksiyeteye verdiği cevap olarak beynin uyarısı ile oluşan kas gerginliklerinin ortadan kaldırılması temeline dayanır. Bu teknikle aşamalı kas gevşetme önlemlerinin doğum sırasındaki hem fiziksel hem de duygusal stresi azaltması ve böylece yaşanan doğum ağrısının yoğunluğunu azaltması beklenir (Nasution et al., 2020). Ayrıca bu gevşeme uterin kontraksiyonları düzenli hale getirerek uterus kan akımını düzenler ve fetoplasental oksijenlenmenin pürüzsüz hale gelmesini sağlar. Düzgün kan dolaşımı perine bölgesinin, pelvik, sırt ve karın kaslarının gevşemesini sağlayarak kontraksiyon sürecinin güvenli ve doğal olmasına neden olmaktadır (Nasution et al., 2020; Alghatis et al., 2020).

Mobilizasyon ve Pozisyon; Doğum sırasında teknolojik müdahalelerin, monitorizasyonun ve hareketsizliğin artan kullanımı nedeniyle, bazı gebe kadınlar daha fazla korku, kaygı, kontrol kaybı ve muhtemelen depresyon yaşamaktadır. Bundan dolayı da kötü bir doğum tecrübesi yaşanmaktadır. Mobilizasyon ve pozisyon teknikleri birçok açıdan fayda sağlar (Papamichail et al., 2020). Anne ve fetal dolaşımı iyileştirirken aynı zamanda annenin konforunu iyileştirdiği için önerilir. Dik pozisyon yerçekimi etkisiyle plasenta ve fetüse uterustan kan akışını en üst düzeye çıkarmak için abdominal kan damarlarının sıkışmasını sınırlarken, fetüsün pelvise inmesine yardımcı olabilir. Supin pozisyonda meydana gelebilecek fetal kalp hızı yavaşlaması, azalmış uterus perfüzyonu ve uterin kontraksiyonlarının azalması gibi olumsuz etkileri azaltabilmektedir (Nasution et al., 2020; Alghatis et al., 2020).

Biyolojik Geribildirim (Biyofeedback); Biyolojik geri bildirim, bireylerin kendi bedenlerinden gelen sinyaller yoluyla (ağrı, sıcaklık, nabız vs) belirli bir sistemik aktivite hakkında bilgi sağlayan ve onu iyileştirme becerisi kazanmayı amaçlayan yöntem ve araçları kullanarak vücudumuzun fizyolojik işlevini daha derinlemesine anlama sürecidir (Papamichail et al., 2020; Tırkaz, 2017). Kullanılan ilk metod olan ‘ayna

tekniği' doğum yapan kişinin ıkınma çabasının verimliliğini arttırmak için tanımlanmıştır. Bu yöntemde, gebe kadın aynanın karşısına oturtulmuş ve itme çabalarının bebeğinin başının açığa çıkması üzerindeki etkilerini izlemesi sağlanmıştır. Bununla birlikte, doğum yapan kişiye kafa durumu hakkında bilgi sağlamak için bir ultrason probu kullanılarak bebeğin görüntüsü izletilmiştir (Papamichail et al., 2020).

Hipnoz; Eski Yunanca'da uyumak olarak adlandırılan hipnoz 19. yüzyılın başlarından beri doğum ağrılarını azaltmak için kullanılmaktadır (Kaçar, 2020; Altınayak, 2020). Gebe kadının kendi kendine hipnoz yöntemi ile korkularından kurtulması ve gevşemesi sağlanarak ağrı hissetmeden, mutlu bir doğum yaşamasına dayanan bir yöntemdir (Madden et al., 2016). Temelinde zihin yasalarına (beden zihni izler, dilin gücü, uyumlu çekim yasası, motivasyon yasası) dayandırılmaktadır. Bu yöntemin amacı, gebe kadının kontrol duygusunu arttırmak ve doğum korkusunu bu şekilde azaltarak pozitif doğumu gerçekleştirmektir (Czech et al., 2018; Madden et al., 2016).

Müzik; Müzik, uygun maliyetli, kolay erişilebilen ve kapı kontrol teorisine göre geliştirilmiş nonfarmakolojik yöntemdir. Beynin sağ yarım küresinden algılanan müzik, ağrıyı azaltmak amacıyla endorfin salınımını sağlamak için hipofiz bezini uyarmaktadır (Kaçar, 2020; McCaffery et al., 2020). Rahatlatıcı müzik kaygıyı azaltıp ağrıyı giderebilir ve ağrı algılama eşiğini yükseltebilir (Kaçar, 2020; McCaffery et al., 2020). Obstetrik alanda, doğum ağrısını azaltmak, kaygıyı azaltmak, dikkati dağıtmak, kontrol duygusu ve gevşemeyi arttırmak için kullanılabilir. Gebe kadının müziği kendi seçmesi kendisine kontrol hissi vermektedir (McCaffery et al., 2020; Bonapace et al., 2018).

Akupunktur; Akupunktur, vücudumuzda enerji akışını düzenlemek için, akışı engellediği düşünülen ve spesifik olan bölgelere tek kullanımlık ince iğnelerin batırılması işlemidir. Vücudumuzda 12 adet meridyen ve bu meridyenler arasında da 365 adet akupunktur noktası bulunmaktadır. Bu noktalar boyun, omuzlar, el bilekleri, sakral noktalar dahil alt sırt bölgesi, kalçalar, diz kapaklarının altındaki bölgeler, ayak bilekleri, ayak parmakları ve topuk bölgesinde bulunmaktadır (Alghatis et al., 2020). Etkinliği vücuttaki kimyasal nörotransmitter seviyelerinin değişmesine ya da hipotalamik aktivasyon nedeniyle endorfin salınımına bağlanabilir (Alghatis et al., 2020; Mohamed et al., 2020). Doğum ağrısı için iğnelerin yerleştirilmesi ağrının derecesi ve yeri, doğumun aşaması, maternal yorgunluk düzeyi, gerginlik, anksiyete gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Akupunktur, eğitimli, sertifikalı bir terapist ve uzman doktor tarafından yapılmalıdır (Alghatis et al., 2020).

Acupressur; Acupressure, akupunktur noktalarına iğne kullanılmaksızın basınç uygulanması işlemidir. Acupressure'da eller, parmaklar ya da buz torbası gibi çeşitli nesneler kullanılarak basınç uygulanabilir. Noninvazif, doğal, güvenli, uygulaması kolay, düşük maliyetli ve herhangi bir yan etkisi olmadığı gösterilmiş bir yöntemdir. Acupressure, kapı kontrol teorisi ve endorfin teorisi üzerinden etkinlik gösterir. Damarlarda vazodilatasyon sağlayarak kan akışını düzenler, adrenalin ve noradrenalin salınımını azaltır, oksitosin ve endorfin salgılanmasını arttırır. Spesifik acupressure noktalarına uygulanan basıncın ağrıyı azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Gönenç ve Terzioğlu, 2020)

Solunum Teknikleri

Doğum ağrısını yönetmede kullanılan farmakolojik olmayan yöntemlerden biri olan solunum teknikleri hem sakinleşmeyi hem de kadının kontrol duygusunu sağlamaktadır. Çalışmalarda, solunum tekniği kullanan gebe kadınların, memnuniyet düzeylerinin yüksek, vajinal yırtıkların düşük ve ağrı algısının daha az olduğu bulunmuştur. Solunum egzersizleri kullanan gebe kadınların; bebeklerinin özel bir bakım odasında kalmasını isteme oranının düşük olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda bu gebe kadınların ebeveyn olma sürecine daha hâkim olduğu ve bebekleri ile bağlanmasının daha güçlü olduğu bulunmuştur (Bonapace et al., 2018).

Zihinsel/Mental Uyarılma

Ağrıyla başa çıkmada faydalanılan birçok metodda doğum yapan kadının odaklanması ve zihinsel faaliyetlerini kullanması önem arzeder. Kişinin dikkatini odaklama planlı bir faaliyettir. Bu yöntem, sözlü koçluk (doula), görselleştirme, kendi kendine hipnoz, görsel, işitsel ya da dokunsal bir uyarana odaklanma gibi tekniklerle gerçekleştirilir (Akin et al., 2021).

Tensel Uyarılma

İntradermal Steril Su Enjeksiyonu (ISSE); Uygulanması basit bir prosedürdür. Posterior süperior iliak kemiğin üzerine sağlı sollu ikişer tane 0,05- 0.1 ml steril su enjeksiyonu uygulanmasıyla gerçekleştirilir. Etkinliği çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır (Koyucu et al., 2018). Bunlar kapı kontrol mekanizması, karşı tahriş mekanizması (ağrının hissedildiği bölgeye yakın kısımda cilt tahriş edilerek lokalize ağrının azalması mekanizması) ve endojen opioidlerin artışı mekanizmasıyla açıklanabilmektedir. Enjeksiyon yapıldıktan sonra yaklaşık 20-30 saniye yoğun batma hissi meydana gelir fakat 2 saat içerisinde sırt ağrısında rahatlama oluşmaktadır (Koyucu et al., 2018; Czech et al., 2018).

Sıcak-Soğuk Uygulama; Farklı sıcaklıklarda çeşitli materyallerle türlü bölgelere yapılan yüzeysel uygulamalardır. Isı uygulama formları, sıcak su şişesi, ısıtılmış pirinç, dolgulu çorap, sıcak kompres, elektrikli ısıtma yastığı, sıcak battaniye, sıcak banyo ya da duş yer almaktadır. Soğuk uygulama formları, buzla dolu eldiven ya da torba, donmuş jel paketi, buz dolu şişe, soğuk suya daldırılmış bez ve dondurulmuş sebzeler oluşturmaktadır. Sıcak ve soğuk uygulamayla gerçekleştirilen çalışmalar, bu uygulamaların, ağrının azaltılmasıyla birlikte enflamasyon, ödem ve kas spazmının giderilmesi için kullanılabilirliğini göstermektedir. Sıcak terapi uygulanan gebe kadınlar ile yapılan çalışmalarda, doğum ağrısı algıları (Frey et al., 2019) ve perineal travma ile ağrı düzeyleri daha düşük bulunmuştur (Shiryani ve Ganji, 2016). Başka bir çalışmada, soğuk uygulamanın doğum ağrısını ve doğum süresini azalttığı, maternal-fetal sağlık üzerinde olumsuz bir etki yaratmadığı bildirilmektedir (Mardliyana et al., 2017; Shiryani ve Ganji, 2016).

Hidroterapi; Hidroterapi ya da suya daldırma olarak adlandırılan ılık su banyoları birçok klinikte ve doğum merkezlerinde kullanılmaktadır. Sıradan küvetlerden jakuzili küvetlere kadar çeşitli hidroterapi seçenekleri mevcuttur. Gebe kadın, doğum eyleminin birinci evresinde meme altı hızasına kadar vücut ısısında ya da biraz daha ılık suyla dolu havuza yerleştirilir. Gebe kadınlar, sıcaklık, su basıncı ve su sesinin birleşimiyle rahatlamaktadır. Ilık su periferik sinirlerin uyarılması yoluyla vazodilatasyon sağlayarak sempatik sinir sistemi etkinliği baskılanır. Bu sayede vücuttaki katekolamin seviyesini baskılanmaktadır. Gevşemeyi arttırmasıyla doğum ağrısının azalması ve doğumun sürecinin hızlanması sağlanmaktadır (Czech et al., 2018).

Aromaterapi; Aroma, yağda çözünen uçucu yağlardır ve dışarıdan uygulandığında ya da solunduğunda hızla emilir. Böbrekler yoluyla ya da akciğer yoluyla atılırlar. Doğum yapan gebe kadınlar için, taşıyıcı yağ ya da losyonla karıştırılmış lavanta, gül, papatya ve adaçayı gibi terapötik sınıf yağlar gevşemeyi arttırır ve ağrı algısını azaltabilmektedir (Nursahidah et al., 2020). Aromatik yağlar, doğum sürecinde gebe kadına masajla, hidroterapi banyosuyla, elektrikli buharlaştırıcılar kullanılarak soluma yoluyla ve el bileğine ya da avuç içine sürme yoluyla kullanılabilmektedir. Aromaterapi doğum sırasında stres, gerginlik, bulantı ve kusmayı azaltmaktadır (Nursahidah et al., 2020).

Masaj; Masaj, sağlığı ve iyi olma halini artırmak için vücudun bazı bölgelerinin bilinçli ve sistematik bir şekilde manipüle edilmesi işlemidir. Teori de bu işlem yoluyla ciltteki çevresel resöpterleri uyarıldığı, ve bu uyarıların omurilik yolu ile beyne iletilmesi sonucu hoş bir duygunun hissedilmesi, kan, lenfatik dolaşım ve beta-endorfin salınımının artması, ağrıyı ve ödemi azaltmaktadır. Doğumda masaj ve dokunma kullanımı,

travayda doğum ağrısıyla baş etmek için kullanılmaktadır (Tırkaz, 2019).

Refleksoloji; Vücudumuzdaki her organın kulak, el ve ayak tabanında bulunan bir noktası mevcuttur. Refleksoloji yöntemiyle bu noktalara basınç uygulanarak bir uyarının oluşturulması ve organların bu uyarılara yanıt vermeleriyle vücudun doğal iyileşme kapasitesinin devreye girmesi sağlanmaktadır. Bu uygulama ile sinir yolları uyarılabilmektedir. Doğumda refleksoloji kullanımı, doğum ağrısını azaltmak için kullanılmaktadır (Smith et al., 2018).

2.4. Transkutanöz Elektrik Sinir Stimülasyonu

TENS şeklinde kısaltılan transkutanöz elektrik sinir stimülasyonu, terapotik nedenlerle sinirleri harekete geçirmek için elektrik akımının kullanıldığı bir biyomedikal yöntemdir (Karlinah ve Irianti, 2020). TENS cihazı birçok ağrı çeşidinin tedavisinde kullanılabilen, taşınması kolay ve genellikle pille çalışabilen, yan etkisi olmayan nonfarmakolojik bir tedavi yöntemidir (Karlinah ve Irianti, 2020; Farra et al., 2020). TENS, belirli frekans ve şiddetteki uygun voltajlı elektriği cilt yüzeyine yerleştirilen elektrodlar ile cilt yüzeyinden sinir sisteminin uygun bölgelerine taşınmasına olanak sağlayan bir cihazdır (Mokhtari et al., 2020; Karlinah ve Irianti, 2020). TENS cihazının ürettiği farklı şiddet ve frekanstaki akımlar cilt yüzeyine yapıştırılan elektrotlar sayesinde deriye iletilmektedir. İletilen sinyaller ilk önce deri altında bulunan sinirlere daha sonra sinirler yoluyla beyine ulaşmaktadır. Beyin, ulaşan bu elektrik akımlarının ağrı duyusu ile yer değiştirmesini sağlayarak ağrı hissinin algılanmasını engellemektedir (Danial et al., 2020). Canlı dokuların tamamında doğal olarak bulunan elektrik, fenomen bir yapıdır. Beyin, ağrınında içinde bulunduğu tüm eksternal ve internal kökenli elektrik stimülasyonlarını algılayarak yorumlayabilmektedir. Elektrik uyaranları ağrılı uyaranların olası olumsuz etkilerini azaltmakta ya da önlemektedir. TENS, bir duyu değiştirme işlemi olarak motor lif stimülasyonu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde benzerlikler göstermektedir (Santana et al., 2016).

TENS Kullanımının Tarihçesi

Eski çağlardan beri elektriksel uyarı tedavi amaçlı kullanılmıştır. Tarihte ilk kez Roma'da bilim insanı Scribonius Largus tarafından kullanılmıştır. Okyanustan yakalanan elektrik balıklarına temas eden insanlarda mevcut olan ağrıların rahatlaması insanlığı bu terapi yöntemiyle buluşturmuştur. TENS ilk olarak baş ağrılarını ve ağrıyı tedavi etmek için kullanılmıştır (Hymes, 10984). Melzack ve Wall tarafından 1965 yılında ortaya atılan TENS cihazının Kapı Kontrol Teorisi ile çalışma mekanizması sonrasında ağrı kontrolündeki kullanımı ve önemi hızla artmıştır (Danial et al., 2020). 1967 yılında TENS ile yapılan bir çalışmanın hem Kapı Kontrol Teorisi hem de yüksek frekanslı elektrik akımı ile kalın liflerin uyarılması

neticesinde nöropatik ağrının azalmasını açıklamasıyla o zamandan bugüne ağrı tedavisinde en sık kullanılan biyomedikal yöntemler arasına girmiştir (Santana et al., 2016). TENS ünitesinin taşınabilir hale getirilmesi 1970'lerde Dr. C. Norman Shealy tarafından gerçekleştirilmiştir (Hymes, 10984). Taşınabilir TENS cihazını Lang ve Shealy 1973-1974'de spinal kord uyarımı uygulamasıyla kronik ağrı tedavisinde kullanmışlardır. Bu tarihten itibaren TENS'in analjezik etkisi ve otonom sinir sistemine etkisi ile ilgili yüzlerce çalışma yapılmıştır (Hymes, 1984). Yapılan bu çalışmaların sonuçları TENS'in başarılı bir ağrı giderimi sağladığını göstermiştir. TENS cihazı, 1900'lerin başından itibaren küçük forma dönüştürülerek taşınması kolaylaştırılmıştır (Hymes, 1984). TENS cihazı seri üretimi yapan ilk şirket ise Medtronic firmasıdır. Medtronic marka TENS cihazı ilk kez epilepsi ve parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmıştır (Hymes, 10984). O zamanlardan günümüze kadar sayısız birçok firma farklı tasarım ve dizaynda TENS cihazı üretmektedir. TENS cihazının doğum ağrısındaki etkinliğinin değerlendirildiği ilk çalışma ise 1977 yılında Augustinsson ve ark tarafından (1977) yılında İsveç'in Göteborg şehrindeki kadın doğum kliniğinde 90 primipar ve 57 multipar olan gönüllü 147 gebe kadın üzerinde gerçekleştirilmiştir. TENS'in doğum ağrısı üzerine etkisini 65 gebe kadın çok iyi, 65 gebe kadın iyi, 17 gebe kadın ise herhangi bir şey hissetmediklerini savunmaktadır (Augustinsson et al., 1977).

TENS Kullanım Alanları

1. Akut Ağrının Giderilmesi; TENS'in ameliyat sonrası ağrı, doğum ağrısı, dismenore, angina pektoris, orofasiyal ağrı, diş prosedürleri ve fiziksel travmayla kırılmış kaburgalar gibi çeşitli durumlarda kullanılmasını kapsamaktadır.

2. Kronik Ağrının Giderilmesi; TENS'in el ağrısı, artritik ağrı, nöropatik ağrı, kanser ağrısı ve kompleks bölgesel ağrı sendromu gibi çeşitli durumlarda kullanılmasını kapsamaktadır.

3. Analjezik Olmayan Etkileri; TENS'in alzheimer ve demans semptomlarının azaltılması, nöromüsküler uyarıcı etkiler ve dışkı ve idrar kaçırma gibi çeşitli durumlarda kullanılmasını kapsamaktadır.

4. Antiemetik Etkileri; TENS'in sabah bulantıları, yol tutmasına bağlı bulantı, kemoterapi sonrası bulantı ve diğer ilaçlara bağlı bulantı gibi çeşitli durumlarda kullanılmasını kapsamaktadır.

5. Diğer Etkileri; TENS, kanın akış hızını arttırarak, yara ve kırıkların iyileşmesi ve aynı zamanda Raynaud hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019).

TENS Modelleri

Konvansiyonel (Geleneksel) TENS, Akupunktur Benzeri TENS, Kısa-Şiddetli TENS, Patlayıcı (Burst) TENS ve Modüle Edilmiş TENS olmak üzere 5 tip TENS modeli bulunmaktadır (Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019).

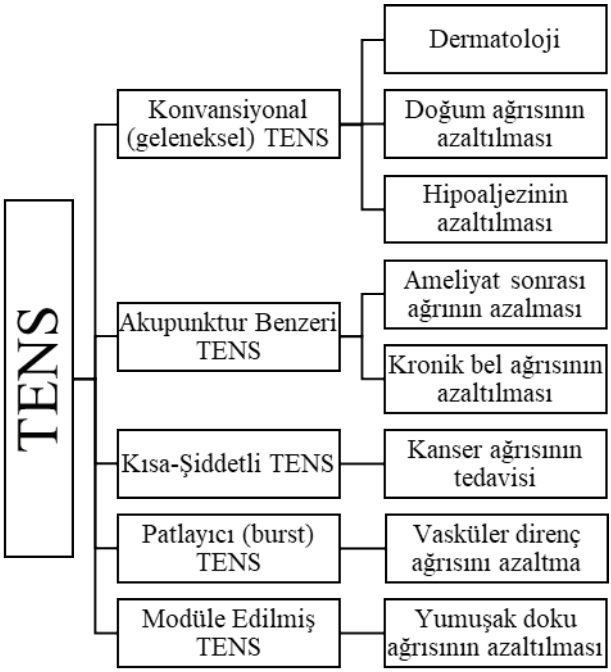
1. Konvansiyonel (Geleneksel) TENS; Düşük yoğunluk ile birlikte yüksek frekans kullanılır. Çabuk tolere edilebilmektedir. Etkisi çabuk başlayıp hızlı kaybolur. Uzun süreli kullanıma uygundur. Kas kontraksiyonu oluşturmaz. Aynı zamanda TENS'in yaygın kullanılan uygulama modelidir (Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019).

2. Akupunktur Benzeri TENS; Yüksek yoğunluk ile birlikte düşük frekanslı kullanılır. Çok hafif rahatsızlık hissi oluşabilmektedir. Etkisi birkaç saat sonra başlayabilir, fakat uzun süre devam eder. Uygulama süresi 30-60 dakikadır. Kas kontraksiyonu mevcuttur. Postoperatif ağrı yönetiminde kullanılır (Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019).

3. Kısa-Şiddetli TENS; Kısa süreli ve yüksek frekanstaki elektrik akımları uygulanan hastanın tolere edebileceği en yüksek şiddette verilmektedir. Tetanik kas kontraksiyonu mevcuttur. Uygulama süresi 10-15 dakikadır (Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019).

4. Patlayıcı (Burst) TENS; Yüksek frekans ve düşük şiddetteki akımlar birbiri ardından verilmektedir. Etkisi birkaç saat sonra başlayabilir, fakat uzun süre devam eder. Uygulama süresi 30-60 dakikadır. Gözle görülen kas kontraksiyonları mevcuttur (Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019).

5. Modüle Edilmiş TENS; Farklı frekans ve şiddetteki akımlar belirli aralıklarla değil, rastlantısal ve otomatik olarak değişerek verilmektedir. TENS'in uygulama çeşidi olarak 10 yıldır kullanılmaya başlanan yeni bir modeldir (Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019).



Şekil 1. *TENS Sistem Sınıflandırması*

TENS Parametreleri

TENS cihazının çalışma mekanizmasını ve uygulama modellerinin kullanım alanlarının daha iyi anlaşılması için TENS değişkenleri bilinmelidir. Bu değişkenler amplitüd, frekans ve atım süresi olup, tanımları aşağıda yer almaktadır (Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019).

Amplitüd (Akım Şiddeti); Akım dalgasının yüksekliğini gösterir ve miliamper (mA) ile ölçülmektedir. Şiddet arttığında uyarılan sinir liflerinin sayısı artmaktadır. TENS, kalın miyelinli lifleri uyardığı için yüksek şiddete ayarlanmasına ihtiyaç duyulmamaktadır. Akım şiddeti, uygulanan kişi tarafından karıncalanma/iğnelenme hissi olarak algılanmaktadır, bu yüzden rahatsızlık hissi duymayacak şekilde (yavaş ve aralıklı) artırmak daha doğru bir yaklaşım olmaktadır.

Frekans; Bir saniyede üretilen elektriksel uyaran sayısı olarak tanımlanmaktadır ve Hertz (Hz) ile ölçülmektedir. Frekans, 1-400 Hz arasında ayarlanabilmektedir. Frekans ağrının çeşidine ve şiddetine göre ayarlanmaktadır.

Atım süresi; Elektrik akımının bir vuruştaki süresini tanımlamaktadır. Genellikle 50-400 mikrosaniye (µs) arasında ayarlanmaktadır. Bu

aralık kalın miyelinli sinir liflerinin uyarılması için en uygun aralığı oluşturmaktadır.

Doğum Ağrısı ve TENS

Doğumda TENS'in analjezik etkisi, kapı kontrol teorisi ve hormon salınımı üzerine etkisi olmak üzere iki farklı mekanizma ile açıklanmaktadır (Thuvarakan et al., 2020; Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019). Kapı kontrol teorisi, omuriliğin arka boynuzlarından gelen nosiseptif uyarıları engelleyen ve antinosiseptif inen sistemleri aktive eden Aβ sinir liflerinin uyarılmasına dayanmaktadır. Uyarandan gelen sinyali taşıyan sinir lifleri uterus kasından ağrı sinyalini taşıyan sinir liflerinden daha hızlı taşıdığı için ilk bilgi uyarıcıdan hipotalamusa ulaşır ve bu da ağrının ince liflerle iletilmesini zorlaştırır. Ağrı bilgisini taşıyan sinir uyarısının bloke olması nedeniyle vücut, ağrıyan bölgeyi ve ağrının şiddetini algılayamaz (Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019)

TENS'in ikinci analjezik etki mekanizması hormon salınımı üzerine etkisidir. Düşük yoğunlukla birlikte yüksek frekanslı elektriksel vuruşlarla oluşturulan TENS uyarısı beyin yoluyla endojen opioidlerin salınmasına neden olur. Bu opiodlerden biri olan beta-endorfinin salgılanmasının doğumla ilişkili ağrıyı hafifletmede analjezik etkisi olduğu bilinmektedir (Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019). Ayrıca doğum eyleminde TENS uygulamanın vücutta katekolaminlerin ve kortizolün daha yavaş salınmasını sağlayarak doğum esnasında ortaya çıkan anksiyete seviyesini azalttığına inanılmaktadır. Bu sayede doğum ağrısı azalmakta ve psikolojik iyi hissetme hali oluşmaktadır (Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019). Konvansiyonel TENS modelinin doğum sürecinde kullanılması ile gebe kadının ağrıyla baş etme gücü arttığı, doğumda aktif hormonların etkinliği arttığı, kaygı düzeyi azaldığı, doğum süresi kısaldığı ve bu şekilde hem annenin hem de fetüsün doğum eylemine bağlı komplikasyonlara maruz kalma oranlarının azalması söylenebilmektedir (Thuvarakan et al., 2020; Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019; Dong ve et al., 2015). Bu uygulama modelleri hekim, hemşire, ebe ve fizyoterapist tarafından uygulanabilmektedir (Thuvarakan et al., 2020; Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019; Dong ve et al., 2015; Augustinsson et al., 1977).

Doğumda TENS uygulamasının avantajları;

- Taşınabilir, noninvazif ve gebe kadının kontrolü altında olması,
- Kullanımı kolay olması,
- Uzun süre kullanılabilme özelliği,

• Kapatıldığında etkisi sona ermesi,

• Evde doğumda kullanılabilmesi,

• Hareketi kısıtlamaması,

• Bebeğe ve anneye hiçbir yan etkisinin olmamasıdır (Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019).

Doğumda TENS Kullanımı Esnasında Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

• Fetal monitör ile eşliğinde,

• Suda doğumda,

• Gebe kadında, TENS uygulanacak bölgede deri hasarı varsa,

• Gebe kadının herhangi bir cilt hastalığı varsa,

• Gebe kadında kalp pili varsa,

• Gebe kadının kontraksiyon anomalisi olması durumda,

• Gebe kadının epilepsi hastası olması durumunda kullanılamaz (Thuvarakan et al., 2020; Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019; Dong ve et al., 2015).

2.5. Nonfarmakolojik Yöntemlerden TENS Uygulanmasında Ebenin Rolü

Ebe, gebe kadının doğum ağrısını yönetebilmek için öncelikle algısı ve odağını bir yönteme yönlendirmeli, farkındalık oluşturulmalıdır. Ebe, gebe kadının beklentilerini öğrenmeli ve nonfarmakolojik yöntemleri anlatmalıdır. Gebe kadının algısını, ağrısını yönetilebileceği yönünde değiştirdikten sonra, nonfarmakolojik yöntemleri uygulamak için gebe kadınla birlikte karar vermelidir (Kaçar, 2020; Bonapace et al., 2018). Nonfarmakolojik yöntem olan TENS'in doğumunda kullanımı için gebe kadınla birlikte karar vererek uygulamalı, olumlu ve olumsuz yönlerini tartışmalıdır. (Kaçar, 2020; Bonapace et al., 2018). Ebeler, TENS'in kullanımı sırasında analjezik etkisini arttırmak için aşağıdaki noktalara dikkat etmesi, uygulama sonrası daha olumlu bir doğum deneyimi yaşanmasını desteklemektedir (Thuvarakan et al., 2020; Mehendale ve Inamdar, 2020; Teoli, 2019; Peng et al., 2019; Dong ve et al., 2015).

• Gebe kadına, TENS konusunda gerekli bilgilerin anlatılması (süresi, etkinliği vb) gerekmektedir.

• Gebe kadına, TENS uygulaması başlamadan önce cihazın etkinliğini azaltacağı için telefon ve metal eşyalarını (kolye, küpe vb) uzaklaştırması bilgisi verilmelidir.

• TENS'in doğum ağrısındaki etkinliğini arttırmak için gebe kadının rahat ettiği uygun pozisyon verilmelidir.

• Uygulama öncesi TENS cihazının pili, elektrotları ve cihazın çalışır durumda olduğu kontrol edilmelidir.

• TENS cihazı, işlem öncesi Konvansiyonel (geleneksel) TENS modu ve uygun parametreleri ayarlanmalıdır.

• Elektrotların yerleştirileceği cilt yüzeyinin temiz, kuru ve sağlıklı görünüme sahip bir bölge olmasına dikkat edilmelidir.

• TENS cihazı elektrotlarının bir çifti T10-L1, diğer çifti S2-S4 düzeyine, elektrodlar arasında 1,5-3 cm olacak şekilde paravertebral olarak yerleştirilmelidir.

• Uygulama sırasında gebe kadın izlenmelidir.

• TENS uygulaması sonrasında uygulama modeli, parametresi, ne kadar süre uygulandığı ve gebe kadının geri dönüşleri mutlaka kayıt altına alınmalıdır.

3. SONUÇ

Son zamanlarda, doğumda TENS'in dünya genelinde birçok ülkede kullanım sıklığında artış olduğu gözlenmektedir. Yapılan ulusal ve uluslararası çalışmalarda TENS'in doğumun ikinci evresindeki ağrı algısı, doğum süresi, ve anksiyete düzeyini azaltma ile maternal ve fetal sağlığa olumlu etkilerinin olduğunu bildirilmiştir. Bu sonuçlara dayalı olarak; TENS'in doğum ağrısını kontrol altında tutabilmesi, gebenin kendi kendine uygulayabileceği bir yöntem olması, anneye ve bebeğe yan etkisinin olmaması gibi üstünlükleri nedeniyle gebelerin doğum ağrısını hafifletmede TENS kullanmalarının desteklenmesi, doğum eğitim sınıflarında uygulama becerisi kazandırılması, gebelerin olumlu bir doğum süreci yaşamasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Doğumun gerçekleştirildiği ünitelerde TENS ve diğer farmakolojik olmayan yöntemlerle ilgili gerekli malzemeler temin edilmesi, eğiticilerin eğitim programlarında bu konuya yer vermeleri, sağlık çalışanları ve toplumu bilgilendirmeleri, sağlık profesyonelleri ve eğitimcilerin TENS ve diğer farmakolojik olmayan yöntemlerle ilgili güncel bilgileri literatürden takip etmeleri önerilir. Ayrıca TENS'in doğum ağrısı üzerine olan etkisi ile ilgili daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ve metaanalizlere de gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKÇA

Abalos E, Chamillard M, Díaz V, Pasquale J, Souza JP. Progression of the first stage of spontaneous labour. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2020.

ACOG. ACOG committee opinion No. 766 summary: Approaches to limi*t intervention during labor and birth. Obstet Gynecol, 2019;133(2*):406e8.

Akin B, Yilmaz Kocak M, Küçükaydın Z, Güzel K. The Effect of Showing Images of the Foet*us with* the Virtual Reality Glass During Labour Process on Labour Pain, Birth Perception and Anxiety. Journal of Clinical Nursing, 2021.

Alghatis AA, Faheem W, Sijeeni AS. Effectiveness of Two Different Positions During the Active Phase on Labor Pains Among Primeparea. International Journal of Novel Research in Healthcare and Nu*rsing, 2020; Vol. 7, Issue 3, pp: (343-356).*

*Alimoradi Z, K*azemi F, Gorji M, Valiani M. Effects of ear and body acupressure on labor pai*n and duration of labor active phase: A randomized control*led trial. Complementary Therapies in Medicine, 2020; 51, 102413.

Allahverdi E. Psychosomatic Pain. In Effects of Stress on Human Health. Intech Open. 2020.

Altınayak Öztürk S, *Doğum Eyleminde Ele Uygulanan Farklı Akupres*ure Uygu*la*malarının Endorfin Seviyesi ve Doğum Ağrısı Algısı Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2020.

Augustinsson LE, Bohlin P, Bundsen P, Carlsson CA, Forssman L, Sjöberg *P, Tyreman NO. Pain r*elief du*ri*ng delivery by transcutaneous electrical nerve stimulation. Pain, 1977; 4: 59-65.

Belfiore A, LeRoith D. (Eds.). Principles of endocrinology and hormone action. 2018; Syf. 319. New York: Springer.

Bonapace J*, Gagné GP, Chaillet N, Gagnon R, Hébert E, Buckley S. No. 355-ph*ysiologi*c* basis of pain in labour and delivery: an evidence-based approach to its management. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2018; 40(2), 22*7-245.*

*Casser LC. The Function of Pain. Australasi*an Journ*a*l of Philosophy, 2020; 1-15.

Chaudhry SR, Gossman W. Biochemistry, endorphin. StatPearls [Internet]. 2020

Chen JS, Sehdev JS. Physiology, pain. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. 2020.

Cunnıngham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. Yıldırım G. Eds. Wiliams Doğum Bilgisi. 4.Bask*ı, İstanbul: Nobel Batbaacılık, 2016.*

*C*zech I, Fuchs P, Fuchs A, Lorek M, Tobolska-Lorek D, Drosdzol-Cop A, Sikora J. Pharmacological and non-pharmacological methods of labour pain relief—esta*blishment of effectiveness and comparis*on. International journal of environmental research and public health, 2018; 15(12), 2792.

Daniel L, Benson J, Hoover S. Evaluation of Transcuta*neous Electric Nerve Stimulation (TENS) for Pain* Managem*ent* During Birth. Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing, 2020; 49(6), S37.

Farnham T. Reviewing pain management options for patient*s in active labor. Nursing, 2020; 50(6), 24-30*

*Farra HA, Shalaby H*S, Fahmy AA, Nawara M. The Safety and Efficacy of Transcutaneous Nerve Stimulation (TENS) in Reducing Vaginal Delivery Labor Pain: Randomized Controlled Clinical Trial. Open Journal *of Obstetrics and Gynecology*, 2020; 10(05), 657.

Frey DP, Bauer ME, Bell CL, Low LK, Hassett AL, Cassidy RB, Sharar SR. Virtual reality analgesia in labor: the VRAIL pilot study—a preliminary randomized contro*lled trial suggesting benefit of im*mersive *vi*rtual reality analgesia in unmedicated laboring women. Anesthesia & Analgesia, 2019; 128(6), e93-e96.

Gabbe SG, *Niebyl JR, Simpson JL, La*ndon MB, Galan HL, Jauniaux E, Grobman WA. Obstetrics: normal and problem pregnancies e-book. Elsevier Health Sciences. 2020.

Gönenç IM, Terzioğlu F. Effects of massage and acupressure on relieving labor pain, reducing labor time, and increasing delivery satisfaction. Jou*rnal of Nu*rsing Re*sea*rch, 2020; 28(1), e68.

Hutchison J, Mahdy H, H*utchison J. Stages of Labor. Stat*Pearls [Internet]. 2020.

Hymes A. Introduction: a review of *the historical uses of electricity. In Clinical transcu*taneous electrical nerve stimulation (pp. 1-5). FA Davis, Philadelphia.1984.

Karimi L, Mahdavian M, Makvandi S. A systematic rev*iew and meta-analysis of* the effe*ct* of acupressure on relieving the labor pain. Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research, 2020; 25(6), 455.

Karlinah N, Irianti B. Effect of transcutaneous electrical *nerve stimulation (TENS) on the P*ain Inte*ns*ity Phase I Stage of Labor Active In Bidan Praktik Mandiri Rahmadina Rosa 2019. Science Midwifery, 2020; 8(2, April), 39-43.

Kaçar N. Doğum Ağrısının Yönetiminde Farmakolojik Olmayan Ebelik Uygulamaları. Bandırma Onyedi Eylü*l Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları De*rgisi, 2*02*0; 2(2), 113-130.

Koyucu RG, Demirci N, Yumru AE, Salman S, Ayanoğlu YT, Tosun , Tayfur C. Effects of intradermal sterile water in*jections in women with low back pain i*n labor: a randomized, controlled, clinical trial. Balkan medical journal, 2018; 35(2), 148.

Lenders JW, Langton K, Langenhuijsen JF, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and pregnancy. Endocrinology and Metabol*ism Clinics, 2019;* 48(3), *6*05-617.

Madden K, Middleton P, Cyna AM, Matthewson M, Jones L. Hypnosis for pain management during labour and childbirth. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016; (5).

Mardliyana NE, Raden A, Hani U. E*ffect of ıce gel compress towards labor p*ain duri*ng* active phase stage I at private midwifery clinics in Surabaya city area. Majalah Obstetri & Ginekologi, 2017; 25 (1): 21-4.

McCaffrey T, *Cheung PS, Barry M, Punch P, Dore L. The role and* outcomes *o*f music listening for women in childbirth: An integrative review. Midwifery, 2020; 83, 102627.

Mehendale N, Inamdar M. A Review on Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and its Applications. Available at SSRN 3602962; 2020.

Mohame*d HMS, Attia AA, Sayed* EM. Effe*ct* of Non-Pharmacological Pain Relief Measures on Progress of Labor during First Stage of Lab*or. International Journal of Novel Research in He*althcare and Nursing Vol. 7, Issue 1, pp: 2020; (988-996)

Mokhtari T, Ren Q, Li N, Wang F, Bi Y, Hu L. Transcutaneous electrical nerve stimulation in relieving neuropathic pain: basic mechanisms and clinical applications. Current pain and headache reports, 2020; *24(4), 1-14.*

Nanji JA, Carvalho B. Pain Management During Labour and Vaginal Birth. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2020.

Nasution SS, Erniyati E, Hariati H. Effectiveness of Progressive Muscle Relaxation on The Complete Opening Time during Normal Labor. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 2020; 8(B), 608-611.

Noyola-Martínez N, Halhali A, Barrera D. Steroid hormones and pregnancy. Gynecological Endocrinology, 2019; 35(5), 376-384.

Nursahidah A, Novelia S, Suciawati A. The effect of Lavender Aromatherapy on labor pain among delivery women. Asian Community Health Nursing Research, 2020; 2(1)*, 13-19.*

Papamichail M, Antsaklis P, Theodora M, Syndos M, Daskalakis G, Loutradis D. Natural Me*thods to Assist Deliv*ery duri*ng* the Second Stage of Labour: Part I: Positioning and the Role of Intrapartum Ultrasound.2020.

Peng WW, Tang ZY, Zhang FR, Li H, Kong YZ, Iannetti, GD, Hu L. Neurobiological mechanisms of TENS-induced analgesia. NeuroImage, 2019; 195, 396-408.

Pozo-Cano M, Martín-Salvador A, Pérez-Morente MÁ, Martínez-García E, Luna del Castillo JDD, Gázquez-López M, García-García I. Validation of the Women's Views of Birth Labor Satisfaction Questionnaire (WOMBLSQ4) in the Spanish Population. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020; 17(15), 5582.

Santana LS, Gallo RB., Ferreira CHJ, Duarte G, Quintana SM, Marcolin AC. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces pain and postpones the need for pharmacological analgesia during labour: a randomised tri*al. Journal of physiotherapy, 2016; 62(1), 29-34.*

*Seeber B, Böttcher B, D'Cos*ta E, Wildt, L. Opioids and reproduction. Vitamins and hormones, 2019; 111, 247-279.

Shah HR, Kodack E, Walker III J. Neuropathic Pain: A Review of Pathophysiolog*y, Presen*tation, *an*d Management. Topics in Pain Management, 2020; 35(8), 1-7.

Shimoji K, Nader A, Hamann W. (Eds.). Chronic Pain Management in General and Hospital Practice. Springer. 2020.

Shirvani MA, Ganji J. Comparison of separate and ıntermittent heat and cold therapy in labour pain management. Nursing Practice Today, 2016; 3(4): 179-86.

Smith CA, Levett KM, Collins CT, Dahlen HG, Ee CC, Suganuma M. Massage, reflexology and other manual methods *for pain management in labo*ur. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018; (3).

Teoli D, An J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019; 1(4).

Thuvarakan K, Zimmermann H, Mikkelsen MK, Gazerani P. Transcutan*eous Electrical Nerve* Stimulat*ion* As A Pain-Relieving Approach in Labor Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Neuromodu*lation: Technology at* the Neural Interface, 2020; 23(6), 732-746.

Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2019; 33(3), 101415

Tırkaz E. Swedish Masajın Kadınların Kaygı Düzeyi Doğum Ağrısı ve Doğum Sürecine Etkisinin Belirlenmesi. Yükseklisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Adana, 2019.

Wawryków A, Korabiusz K. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation as a method to relieve pain during childbirth. Journal of Ed*ucation, Health and Sport, 2018; 8(9), 543-548.*

*Week*s AD, Fawcus S. Management of the third stage of labour:(for the Optimal Intrapartum Care series edited by Mercedes Bonet, Femi Oladapo and Metin Gülmezoglu). Best Practice & Research Clinical Obstetrics *&* Gynaecology, 2020.

Bölüm 16

EMBRİYONİK KÖK HÜCRELER

Semin GEDİKLİ[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum. ORCID: 0000-0001-8238-7226, semin.gedikli@atauni.edu.tr

Kök Hücre Nedir?

Kök hücreler, kendi kendilerini yenileyebilen ve sınırsız çoğalabilen, hasarlı dokuya verildiklerinde dokuyu onarabilme özelliğine sahip, vücut içinde veya laboratuvar koşullarında uygun sinyaller altında kendilerinden başka hücre tiplerine dönüşme potansiyeli olan farklılaşmamış hücrelerdir (1-3). Başka bir tanımlamayla kök hücreler self-renewal olup sayılarını devamlı olarak sabit tutabilen, karaciğer, kas, kan gibi özelleşmiş görev yapan organları oluşturan ve farklılaşma yeteneği olan primitif hücrelerdir (4, 5).

Elde edildikleri kaynaklara göre kök hücreler embriyonik ve embriyonik olmayan (yetişkin) kök hücre olmak üzere ikiye ayrılırlar. Gelişen embriyonun blastokist aşamasındaki iç hücre kitlesinden elde edilen hücreler embriyonik kök hücredir. Bu hücrelerden embriyonun bütün tabakaları ve bu tabakalardan gelişecek olan tüm organ sistemleri oluşmaktadır. Gelişimin ilerleyen aşamalarında (fötüs, prenatal ve infantil dönem gibi) organizmada artık bu embriyonik hücrelerden bahsetmek mümkün değildir. Çünkü artık bu hücrelerin farklılaşma etkinlikleri ve farklanma yönleri değişmiştir. Dolayısıyla diferansiye olmuş bir dokuda farklılaşmamış olarak kalan ve kendini yenileyip içinde bulunduğu organın hücrelerine dönüşebilen hücrelere erişkin kök hücre (somatik kök hücre) denilmektedir. Erişkin kök hücreler özel koşullar altında diğer dokulara ait hücrelere de dönüşebilmektedir. Bu tür hücreler başta kemik iliği olmak üzere birçok organda bulunmaktadır (6).

Kolay elde edilebilmeleri, sayılarının çok olması, farklı hücre tiplerine farklılaşarak çoğalabilmeleri, otolog veya allojenik alıcılara etkin ve güvenli bir şekilde naklediliyor olmaları rejeneratif tıp uygulamalarında tercih edilme gerekçeleridir (1, 7, 8). Fonksiyonel olarak henüz farklılaşmamış, potansiyel olarak heterojen olan kök hücrelerin başlıca üç fonksiyonel özelliği vardır (1):

1- Self-renewal (Kendi Kendini Yenileyebilme) Özelliği

Kök hücreler, özelleşmeden çoğalmakta ve gereken durumlarda doku ve organlara özgü öncü hücrelere dönüşebilmektedir. Bölünme sırasında bir taraftan kendi yedeklerini oluştururken bir taraftan da öncü hücrelere farklılaşacak olan hücreleri oluştururlar (1). Böylece organizmadaki kök hücre havuzu, yaşam boyunca sabit kalmış olur (2). Hücrenin kaderi hem iç hem dış faktörlere bağlıdır. Bu faktörler arasında mikro çevre (niş), hücre-hücre etkileşimleri, adezyon molekülleri, hücrelerarası bağlantı kompleksleri, ekstrasellüler matriks bileşenleri, büyüme faktörleri ve sinyal yolakları sayılabilir. Hücrenin kaderini belirleyen en önemli etken asimetrik hücre bölünmesidir. Hücrenin kendini yenileyebilmesi ve farklılaşması arasındaki denge için bu şarttır. Asimetrik hücre bölünmesi iç ve dış fak-

törlerin sıkı dengesiyle gerçekleşir (8).

2- Plastisite (Farklılaşma) Özelliği

Bir hücrenin olgun bir hücre olma yönünde geçirdiği biyokimyasal ve fenotipik olayların toplamı farklılaşma olarak adlandırılır. Bu süreç, morfogenler, histon ve gen metilasyonları, asimetrik hücre bölünmeleri, hücrelerdeki sitoplazmik farklılıklar, hücre dışı matriks proteinleri, hücreler arası bağlantı kompleksleri, epigenetik kontrol ve sinyal yolaklarının ortaklaşa etkisiyle gerçekleşen karmaşık bir olaylar bütünüdür. Farklılaşma olayı ilk önce blastokist aşamasındaki hücre topluluğu için, iç hücre kitlesi mi yoksa trofoblast mı olacakları yönünde karar verilmesiyle başlar. Hücrelerin geçireceği ikinci karar aşaması ise 16-32 blastomerli evrede iç hücre kitlesindeki hücrelerin epiblast mı yoksa hipoblast mı olacağı yönünde karar verilmesidir. Birinci karar evresinde niş, sitoplazmik proteinlerin kutuplaşma bölgeleri ve asimetrik hücre bölünmeleri, ikinci karar evresinde ise transkripsiyon faktörleri etkindir. Çünkü bu aşamadaki hücrelerin epiblast olarak üç germ yaprağını, hipoblast olarak vitellus kesesini ve trofoblast olarak da plasentaya ait kısımları oluşturabilme yetisi mevcuttur (8, 9). Bu aşamadaki en önemli mekanizma epigenetik kontroldür. Çünkü tüm hücreler aynı genoma sahip olduğundan birbirlerinden ayrılmalarını sağlayan etken, gen ifadesi olmaktadır. Ayrıca bu aşamada DNA ve histon metilasyonu da önemli rol oynamaktadır. Sinyal iletiminin de farklılaşmada rol oynayan epigenetik faktörler üzerine etkisi bulunmaktadır (1).

3- Pluripotensi (Köklülük) Özelliği

Pluripotensi, üç germ yaprağı ve türevlerine farklılaşabilme yeteneğidir. Köklülük ifadesi aslında kök hücreleri diğer hücrelerden ayırt eden hücresel ve moleküler özellikleri tanımlamak için kullanılır. Hücrelerin yüzeyinde var olan sinyal yolakları veya hücre-hücre adezyon molekülleri olarak rol oynayan belirteçler kullanılarak kök hücre tipi belirlenebilir (10, 11).

Kök Hücre Tipleri

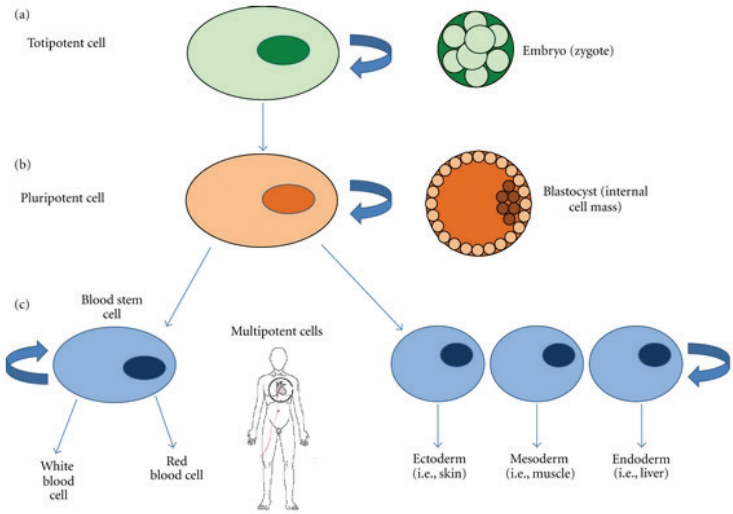
Kök hücreler, temelde totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üç tipe ayrılmaktadır. Erken embriyonik dönemdeki kök hücrelerin bölünme kapasiteleri oldukça yüksektir ve bu potansiyeli kendilerinden sonra gelen hücrelere aktarırlar. Gelişimin daha ileri dönemindeki hücrelerde ise bölünme potansiyeli azalmaya başlar. Bu hücrelerde görülen çoğalma artık asimetriktir ve kendilerinden sonra gelen hücrelerin çoğalma kapasiteleri de giderek azalmaktadır (2). Kök hücre tipleri ve özellikleri şöyledir:

1- Totipotent Kök Hücreler: Zigot oluşumu ile başlayıp blastokist oluşumuna kadar meydana gelen tüm hücreler totipotent kök hücre

olarak adlandırılır. Bunlar; embriyonun, embriyo sonrası bütün doku ve organların, embriyo dışı membranların oluşmasını sağlayan sınırsız farklılaşma özelliğine ve farklı yönlere gidebilme yeteneğine sahip olan hücrelerdir (Şekil 1) (2, 5).

2- Pluripotent Kök Hücreler: Bu hücreler, organizmada pek çok dokunun oluşmasına kaynak teşkil eden hücrelerdir. Embriyo 5-6. günde blastokist aşamasına geldiğinde iç hücre kitlesini oluşturan ve pluripotent özellikte olan embriyoblastlar plasenta haricinde ektoderm, mezoderm ve endoderm karakterli bütün germ hücrelerine dönüşebilir. Yani pluripotent özellikteki bu hücreler yüksek ölçüde telomeraz aktivitesi göstererek sınırsız çoğalma yeteneğine ve bütün doku ve organları oluşturma özelliğine sahip hücrelerdir (4, 5, 12). Embriyonik kök hücre olarak da adlandırılan pluripotent hücreler rejeneratif tıp için oldukça önem arz etmektedir (Şekil 1) (13).

3- Multipotent Kök Hücreler: Gelişimin ilerleyen dönemlerinde (fetal hayatta), hücreler biraz daha özel görevlere sahip olurlar ve erişkin kök hücrelere dönüşürler (2). Bu tip hücreler aslında tek bir germ yaprağında bulunan, farklılaşmaya programlanmış ve kendi kendilerini yenileme özelliğine sahip olan erişkin kök hücrelerdir. Multipotent özelliğe sahip hücrelere en iyi örnek mezenkimal kök hücreler ve kemik iliği hücreleridir. Bulundukları dokuda ölen ya da hasar gören hücreleri yenileme özelliğine sahip olan multipotent hücreler sinir, göz, karaciğer, kas ve kemik iliği gibi dokularda bulunurlar (Şekil 1) (13).



Şekil 1: Kök hücre tipleri (14)

Kök Hücre Kaynakları

Elde edildikleri kaynak açısından değerlendirildiğinde kök hücreler, embriyonik kök hücre ve embriyonik olmayan (yetişkin) kök hücre olmak üzere ikiye ayrılır. Embriyonun ilk geliştiği dönemlerde blastokistin iç hücre kitlesinden elde edilen hücreler, embriyonik kök hücrelerdir. Embriyonik olmayan yani yetişkin kök hücre olarak da adlandırılan hücreler ise fetüs kök hücreleri, kadavradan elde edilen kök hücreler, göbek kordonu ve plasentadan temin edilebilen kök hücrelerdir (15).

4-5 günlük embriyonun blastokist aşamasında olduğu dönemde iç hücre kitlesinde yer alan pluripotent özellikte olan embriyonik kök hücreler, embriyonun her üç germ tabakasını ve bu tabakalardan gelişecek olan farklı hücre tiplerini oluşturabilme yeteneğine sahip olan hücrelerdir (16). Embriyonik kök hücrelerin en önemli özelliği farklılaşmadan sınırsız sayıda bölünebilme yeteneğine sahip olmalarıdır. Ancak in vitro koşullarda farklılaşmadan çoğalabilmeleri ve tedavide kullanılabilmeleri için uygun besi yeri ve kültür ortamının sağlanması gerekmektedir. Böylece uygun şartlar sağlandığında indüklenerek istenilen yönde farklılaşmaları kontrol altına alınabilmekte ve tedavi amaçlı kullanılabilmektedirler (15).

Hematopoietik kök hücreler ve mezenkimal kök hücreler embriyonik olmayan kök hücre ya da yetişkin kök hücre olarak adlandırılmakta olup multipotent özelliğe sahiptirler (15). Hematopoietik kök hücreler asimetrik bölünmelerle yeni bir kök hücre oluşturabildikleri gibi farklı hücre tiplerine de dönüşebilme özelliğine sahiptirler. Bu hücre tipi kordon kanından, periferik kandan ve kemik iliğinden elde edilebilmektedir. Elde edildikleri her üç kaynak da çok değerli olmasına rağmen günümüzde yapılan çalışma sayısı ve nakil deneyimleri göz önünde bulundurulduğunda kaynak olarak en çok kullanılanın kemik iliği olduğu görülmektedir (17, 18).

İlk olarak 1970 yılında fare kemik iliği stromasının başka bir dokuya nakledilmesiyle stromadaki hücrelerin kıkırdak, kemik, yağ ve retikulum hücrelerine dönüştüğü gösterilmiş ve böylece kemik iliğinde hematopoietik olmayan başka bir hücre popülasyonunun da varlığı tespit edilmiştir (19). Bu hücreler daha sonra fibroblast kolonisi oluşturan birim "CFU-f" (colony-forming unit-fibroblast) etkinliği ile fibroblast hücrelerinin öncüsü olarak kabul edilmişlerdir. 1999 yılında Pittenger ve ark. plastik yüzeye yapışabilen ve in vitro olarak çoğaltılabilen bu hücrelerin kondrosit, adiposit ve osteoblastlara farklılaşmasını in vitro koşullarda gerçekleştirmiştir (20). Birden farklı hücre tipine dönüşebilen ve in vitro ortamda çoğaltılabilen bu hücreler mezenkimal kök hücre olarak adlandırılmıştır (16). Embriyodaki mezoderm tabakasından köken alan bu hücre tipi diş pulpası, adipoz doku, göbek bağı, kemik iliği, karaciğer, beyin ve deri gibi dokularda bulunmaktadır. Mezenkimal hücreler bahsi geçen dokularda farklılaşmış

olarak bulunan, çoğalma kapasiteleri çok yüksek, kendilerini yenileyebilme yeteneğine sahip, mezodermal farklılaşma özellikleri oldukça fazla olan kök hücrelerdir (21, 22).

Embriyonik Kök Hücreler ve Elde Edilme Yöntemleri

Canlı organizmada bulunan, her çeşit hücre ve doku tipine dönüşebilme yeteneğine sahip olan embriyonik kök hücreler bu özellikleri sayesinde doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanındaki çalışmalarda ilgiyi üzerlerine çekmektedir (23, 24). İmplantasyon öncesi blastokist aşamasındaki embriyo iki farklı hücre tipine sahiptir. Dış kısımda bulunan trofoektoderm olarak adlandırılan hücreler implantasyondan sonra plasentayı oluştururken iç kısımda bir yumru şeklinde bulunan iç hücre kitlesinden (inner cell mass-ICM) fötal yapılar oluşmaktadır. Embriyonik kök hücreler iç hücre kitlesinde var olan hücrelerin bir takım immün cerrahi izolasyon ve mekanik izolasyon yöntemleri kullanılarak ayrıştırılmasıyla elde edilirler. Özel besi yeri ve büyüme faktörü içeren koşullarda da inkübasyonları gerçekleştirilir (25, 26).

İmmün cerrahi izolasyon yönteminde önce blastokist etrafındaki zona pellusida, pronaz enzimi ile eritilir. Ardından 20 dakika anti-insan serum antikoru ile muamele edildikten sonra 30 dakika süreyle kobay komplemanı ile muamele işlemi gerçekleştirilir. Daha sonra insan veya fare embriyosu, insan veya fareye karşı geliştirilmiş olan serum antikorlarıyla inkübe edilir. Uygulanan antikorların blastokist içine girişi trofoblast hücreleri arasında bulunan bağlantı kompleksleriyle engellenir ve böylece antikorun iç hücre kitlesine teması önlenmiş olur. Antikorun yıkanmasının ardından blastokist, kompleman içeren solüsyon içerisine alınır, hücre lizisi belirgin hale gelene kadar bu solüsyon içerisinde bekletilir. İnaktive olmuş iç hücre kitlesi, fare embriyonik fibroblastları üzerinde kültüre edilir. Kültür ortamından Lösemi inhibitör faktör (LIF) veya besleyici tabaka uzaklaştırıldığında, embriyonik kök hücreler sıvı kültürde kendiliğinden farklılaşmaya başlar ve embriyonik cisimcikleri oluştururlar (2).

Mekanik izolasyonda embriyonik kök hücreler ya kültür solüsyonu içerisindeki blastokistlerin mekanik diseksiyonu sonucunda trofoblast tabakasının iğne ile kısmi uzaklaştırılmasıyla ya da zona tabakası olmayan embriyoların direkt bir şekilde mitotik olarak inaktif olan fibroblast hücreleri üzerine yerleştirilmesiyle elde edilmektedir. Trofoblast hücreleri uzaklaştırılmadığında veya kısmen çıkarıldığında iç hücre kitlesi trofoblastlarla birlikte tek tabaka halinde büyür. İç hücre kitlesi uygun büyüklüğe ulaştığında ise ayrılarak kültüre edilir. Fibroblastlar üzerinde çoğalmaya başlayan embriyonik kök hücre kolonileri, 2-3 günde bir pasajlanır ve yeni kültür ortamına ekilir. Elde edilen hücreler uygun kültür ortamında farklılaşmadan çoğalabilir ve yaklaşık altı ay-bir yıl kadar pluripotent özellikle-

rini koruyabilirler (2).

İlk memeli embriyonik kök hücre nesli 1981 yılında fare blastokistinden Evans ve Kaufman tarafından ve onlardan bağımsız olarak da Martin tarafından elde edilmiştir (27, 28). İlk insan embriyonik kök hücre nesli ise 1998 yılında Thomson ve ark. tarafından elde edilmiştir. Ürettikleri 5 insan embriyonik kök hücresinin, primat embriyonik kök hücreleri için önerilen kriterlere uygun olduğunu da göstermişlerdir (29). Ancak etik sebeplerden dolayı insan embriyonik kök hücrelerinin embriyoya dönüşme yetenekleri tam anlamıyla araştırılamamıştır (30).

Embriyonik kök hücrelerin transferinde seçilen yöntem, deneysel amaca yönelik olarak değişebilmektedir (31). Bazı araştırmacılar hücreleri mekanik olarak transfer ederken bazıları tripsin, kollajenaz ve dispaz gibi enzimlerle transfer etmektedir (29, 32-34). Mekanik transferde insan embriyonik kök hücreleri 150-200 hücrelik kümelere ayrılır. Bu metotta enzim kullanılmaması ve farklılaşmamış hücrelerin farklılaşmış hücrelerden ayırt edilebilmesi avantajlı bir durumdur. Enzimatik transfer yönteminde ise hücreleri besleyici tabakadan ayırabilmek için enzim kullanılmaktadır. Elde edilen hücre kolonileri besleyici tabakadan ayrıldıktan sonra küçük hücre kümelerine ayrılır ve pipetlerle toplanır. Bu esnada farklılaşmış ve farklılaşmamış hücreler birlikte transfer edilebilir. Bu metot genellikle çok sayıda hücreye ihtiyaç duyulan deneylerde kullanılmaktadır (35).

Normal vücut hücrelerine oranla embriyonik kök hücreler oldukça yüksek çekirdek/sitoplazma hacim oranına ve belirgin bir pronukleus yapısına sahiptir. Embriyonik kök hücreler kanser hücreleri gibi sürekli bölünebilirler ancak bu hücrelerden farklı olarak embriyonik kök hücrelerde normal bir karyotip yapısı mevcuttur. İmmünolojik açıdan tanınabilmeleri için erken dönemde eksprese ettikleri işaretçilerin (SEA-1, 3, 4, TRA-1-60 ve 81 vb.) ya da gen ürünlerinin (OCT-4, Alkalin Fosfataz vb.) immünositokimyasal yöntemlerle boyanması gerekmektedir (36).

Embriyonik Kök Hücrelerin Çoğalması

Fare ve insan embriyonik kök hücreleri, serum içeren medyum ortamı içerisinde ve besleyici ürün olarak da fare embriyonik fibroblast (FEF) tabakası kullanılarak orijinal olarak elde edilmişlerdir (25, 28, 29). İzolasyondan sonra yine besleyici tabaka varlığında çoğaltılmışlardır. Embriyonik kök hücreler, başlangıçta dağınık halde bulunurken daha sonra birbirleriyle temas eden koloniler oluşturarak çoğalırlar. Fare ve insan embriyonik kök hücrelerinin pasaj yöntemi birbirinden farklıdır. Fare embriyonik kök hücreleri her 2-3 günde bir pasajlanır, hücre kolonileri tripsinle kaldırılarak tek bir hücre ortamı oluşturulur. Elde edilen hücreler FEF üzerine yerleştirilir, böylece büyümeleri sağlanmış olur. İnsan embriyonik kök hücreleri ise 6-7 günde bir subkültüre edilir; ama tek hücre yerine küçük hücre

kümeleri şeklinde pasajlanır. Pasajlanacak küçük kolonilerin oluşumu ya mekanik izolasyon yöntemiyle ya da enzimatik ayrıştırma metotlarından biriyle gerçekleştirilir (37).

Fare embriyonik kök hücreleri, büyüme ortamlarında LIF ya da FEF bulunduğunda farklılaşmadan kalabilirler (38, 39). Ancak LIF, insan embriyonik kök hücreleri üzerinde aynı etkiye sahip değildir. İnsan embriyonik kök hücrelerini farklılaşmamış şekilde tutabilmek için FEF besleyici tabakasında bFGF (temel fibroblast büyüme faktörü-basic fibroblast growth factor)'nin (27, 28) ya da matrigel veya lamininin bulunması gerekmektedir (40). IL-6 ailesine ait bir sitokin olan LIF'in (41) fare embriyonik kök hücrelerinin farklılaşmasını önlediği gösterilmiştir (35, 39). LIF'in eklenmesi, besleyici tabaka olmadan bile fetal buzağı serum varlığında embriyonik kök hücrelerin çoğaltılması ve korunması için yeterlidir. Bu durum da LIF'in embriyonik kök hücrelerin yenilenmesi için oldukça önemli bir dış faktör olduğunu göstermektedir (42, 43).

İmplantasyon öncesi ve implantasyon sonrası erken dönemdeki embriyolarda pluripotent hücre popülasyonunun hem oluşabilmesi hem de korunabilmesi için Oct-3/4, Nanog, Sox2 ve FoxD3 gibi önemli bazı transkripsiyon faktörlerinin bulunması gerekmektedir (44, 45). Bu transkripsiyon faktörleri arasında en çok bilinen Oct-3/4, oositte, erken yarıklanma döneminde olan embriyoda, blastokistin iç hücre kitlesinde, primitif ektoderm tabakasında ve primordiyal germ hücrelerinde, hücresel pluripotentliğin korunabilmesi için önemli ölçüde eksprese edilir (46, 47). Oct-3/4, aynı zamanda preimplantasyonda da pluripotentliğin sağlanması için gereklidir. Fare embriyonik kök hücrelerinde Oct-3/4, hücresel pluripotensinin korunabilmesi için gerekli olan bir transkripsiyon faktörüdür. Oct-3/4 hasarı mevcut olan embriyolarda iç hücre kitlesindeki kurucu hücreler muhtemelen pluripotentliği kazanamadığı için fetal gelişimin başlamasında başarısızlığın geliştiği gösterilmiştir (48).

Embriyonik Kök Hücrelerin Farklılaşması

Uzun yıllardan beri embriyonik kök hücrelerin potansiyelini en uygun duruma getirebilmek ve doku tamir süreçlerinde istenilen yöne kanalize edebilmek, bilim insanları için araştırılması gereken konular arasında olmuştur. Yapılan çalışmalarda embriyonik kök hücrelerin in vitro şartlarda nöron, glia hücresi, nöronal kök hücre, Langerhans hücreleri, hepatosit, osteoblast ve yağ hücresi gibi çok sayıda hücreye farklılaşabildiği gösterilmiştir (49).

İnsan embriyonik kök hücrelerinin farklılaşması üzerine çalışan bilim insanları embriyonik kök hücrelerin spontan şekilde farklılaşmasını başlangıç noktası olarak kabul edip bu noktadan sonra yüksek derecede saflaştırılmış nöral progenitör hücreleri izole edebilmişlerdir (50-52). Bu

progenitör hücreler süspansiyon şeklindeki kültürden nörosfer şekline dönüşüp ortalama 25 kere popülasyonlarını artırırlar. Daha sonra da erken nöroektoderm belirteçleri olan Pax-6, nestin, polisiyalize N-CAM ve musashi moleküllerini eksprese etmeye başlarlar. Oluşan bu nöral progenitör hücreler nöronlara, astrositlere ve az miktarda da oligodendrosit belirteci eksprese eden hücrelere farklılaşırlar (51). İn vitro elektrofizyolojik bir çalışmada embriyonik kök hücrelerden gelişen nöron türevlerinin nörotransmitterlere yanıt verdiği gösterilmiştir (50). Yapılan başka bir çalışmada da retinoik asit ve sinir büyüme faktörünün fare embriyonik kök hücrelerinin ektodermal olarak farklılaşmasını indüklediği tespit edilmiştir (53).

Green ve ark. ektodermal kökenli bir oluşum olan keratinositlerin, insan embriyonik kök hücrelerinden farklılaştığını yaptıkları bir çalışma ile kanıtlamıştır (54). Kaufman ve ark. insan embriyonik kök hücrelerini kemik iliği stroması ve vitellus kesesi kökenli hücrelerle kültüre etmiş ve sonuçta kan hücresi progenitörlerini izole etmişlerdir. Elde ettikleri bu hücre dizisinden de kan hücresi belirteçlerinden biri olan CD34 molekülünün eksprese edildiğini göstermişlerdir (55). Ayrıca insan embriyonik kök hücrelerinin embriyoid cisimler içerisinde endotelyal hücrelere de farklılaşabildiği tespit edilmiştir. Embriyoid cisim oluşumunu takip eden 13-15. günlerde bu hücrelerden endotel hücre belirteçlerinden olan CD31 (P-selektin) ve VE-cadherin transkripsiyonu başlamaktadır. Daha ileri kültürlerde üretilen hücrelerde ise olgun endotel hücresi belirteci olan von Willebrand faktörü ekspresyonu görülmektedir. Ayrıca bu hücreler in vitro immün yetersiz farelere greft olarak uygulandığında veya in vivo olarak yapay matrikslerde kullanıldığında kanal benzeri yapıların ve fonksiyonel mikrodamarların oluştuğu da gözlenmiştir (56).

Spontan olarak ya da kültür ortamında farklılaşan insan embriyonik kök hücrelerinden kalp kası da elde edilmiştir. Kehat ve ark. insan embriyonik kök hücrelerindenkasılabilen kardiyomiyosit izole etmişler ve elde ettikleri hücrelerin gap junction dağılımının, miyofibril organizasyonunun ve elektriksel aktivitelerinin fetal ya da neonatal kardiyositlerle aynı özellikte olduğunu tespit etmişlerdir (57). İnsan embriyonik kök hücrelerinden embriyonik endodermal nesillerin farklılaşması ise daha zor olmaktadır (58). Assady ve ark. insan embriyoid cisim oluşumu sırasında pankreatik neslin bir göstergesi olan genlerin eksprese edildiğini ve oluşan cisim içerisindeki hücrelerin anti-insülin boyalarıyla boyandığını göstermişlerdir (59). Yapılan başka bir çalışmada da insan embriyonik kök hücrelerinden hepatosit belirteçleri eksprese eden hücrelerin farklılaştığı tespit edilmiştir (60).

Hastalıklara karşı kök hücre tabanlı başarılı bir tedavi geliştirebilmek için öncelikle yapılması gereken, ilgili hücre tipine dönüşebilen insan embriyonik kök hücrelerini çoğaltmak ve karışık hücre popülasyonundan

bu hücre tipini saflaştırabilmektir. Kültürdeki gelişimin heterojen bir yapıda olması embriyonik kök hücre türevlerinin transplantasyon çalışmalarında kullanılmasını engellemektedir (61). Gerçekte insan pluripotent hücre nesilleri, ortamlarına spesifik büyüme faktörleri eklenmesine rağmen çok yönlü gen ekspresyonu yapabilmektedir (62, 63). Ayrıca hemen hemen aynı büyüme faktörü içeren bir ortamda belirli bir fenotipin gelişmesinde kültürden kültüre bile değişiklik görülebilmektedir. Rölatif olarak homojen bir hücre popülasyonunun sağlanabilmesi ise karışık hücre popülasyonundan yapılan seçime bağlıdır (61).

Embriyonik Kök Hücrelerin Klinik Kullanımları

Embriyonik kök hücrelerin sahip olduğu pluripotensi ve kendi kendini yenileme özelliği birçok hastalığın tedavisi için umut ışığı olmaktadır. Vücutta var olan doğal hücrelerin kaybolduğu veya normal işlevini yitirdiği hastalık durumlarında, bu hasarlı hücrelerin embriyonik kök hücrelerden farklılaşan yeni hücrelerle değiştirilmesiyle iyileşmenin sağlanması beklenmektedir. Bunu başarabilmek için de embriyonik kök hücreler belirli bir soyda (olgun veya progenitör hücreler) farklılaştırılmalı, tümör oluşumunu önlemek için istenmeyen veya farklılaşmamış hücreleri dışlayarak karışık bir popülasyondan saflaştırma işlemi gerçekleştirilmeli ve uygun niş veya etki alanına teslim edilmelidir. Bazı durumlarda in vivo farklılaşmanın tamamlanması gerekebilir ve kendi kendini yenileyen bir progenitör veya multipotent kök hücre popülasyonunun aktarılması gerekli olabilir. Ayrıca kök hücre transplantasyonlarında terapötik moleküllerin spesifik olarak hedeflenen lokasyonlara ulaştırılması da önerilmektedir (64, 65).

Kök hücrelerin rejeneratif tıptaki olası terapötik kullanımlarından bahsetmeden önce farklılaşma ve transplantasyon çalışmaları ile ilgili gerçek ve potansiyel problemlerden söz etmek gerekmektedir. Embriyonik kök hücrelerin kullanılmasıyla ilgili olarak etik tartışmaların varlığı herkes tarafından bilinmektedir. İnsan embriyonik kök hücrelerini elde edebilmek için gelişmekte olan blastokist aşamasındaki insan embriyosunun yok edilmesi gerekmektedir. Buradan hareketle de muhalif taraflar bunun bir insanı öldürmekle eş değer olduğunu savunmaktadır. Embriyonik kök hücre çalışmalarını destekleyen taraflar ise blastokistin oluştuğu gelişimsel zaman çerçevesinin, gerçek bir canlı insanın tanımlanabilmesinden çok önce olduğunu düşünmektedir. Hükümetlerin insan embriyonik kök hücre çalışmalarını kısıtlaması, araştırmacılar için bir engel teşkil etmekle birlikte aynı zamanda da embriyonun yok edilmesine neden olmayan teknolojilerin geliştirilmesini de hızlandırmıştır (66).

Embriyonik kök hücreleri kullanamamak bilim insanlarını somatik hücre nükleer transferi yöntemine yönlendirmiştir. Erişkin kök hücreleri kullanmak etik açıdan sorun teşkil etmemekle birlikte bu hücrelerin sınırlı

çoğalma ve farklılaşma potansiyeline sahip olmaları başka sorunlara yol açabilmektedir. Son zamanlarda insan fibroblast hücrelerinin embriyonik kök hücre durumuna yeniden programlanması tüm bu sorunların çözülmesi açısından umut verici bir durum ve pratik bir alternatif oluşturuyor gibi görünmektedir. Bu alternatif yöntemde, oluşacak embriyonik kök hücrelerin, konağın kendi fibroblastlarından üretilmesi aynı zamanda bağışıklık intoleransı sorununu da önleyebilecektir. Yeniden programlanmış hücrelerle ilgili karşımıza çıkan problemler ise yeniden programlamayı başlatmak için lentiviral yerleştirmenin kullanımının gerekmesi ve kimerik farelerde bildirilen tümörlerin yüksek insidansa (%20) sahip olmasıdır. Ayrıca yeniden programlanmış hücrelerin şu anda kullanılan embriyonik kök hücre hatlarıyla tam olarak aynı şekilde davranıp davranmayacağı da bilinmeyen konular arasındadır (66).

İnsan embriyonik kök hücrelerinden elde edilen hücrelerin kullanıldığı transplantasyon deneyleriyle ilgili bir başka endişe ise sonuçta teratom tümörünün gelişme olasılığıdır. Embriyonik kök hücreleri, doğal olarak farklılaşmış hücre tiplerinden, olgunlaşmamış ve hızla çoğalan hücrelerden oluşan teratokarsinomlar üretme yeteneğine sahiptir. Transplantasyonun ardından pluripotent hücrelerden herhangi biri karma hücre popülasyonunda kalırsa hayvan modellerinde görüldüğü gibi bu tümörler oluşabilir. Dolayısıyla nakledilen hücreler, tümör oluşturmayan hücrelerin %100 saf popülasyonuna tamamen farklılaştırılmalıdır (66).

Nakledilen hücrelere karşı konak canlıda bağışıklık intoleransının gelişmesi de diğer bir sorundur. Eğer kök hücreler konakçı olmayan bir kaynaktan türetilirse nakledilen hücreler için reddedilme riski doluşmaktadır. Bu, herhangi bir yabancı dokuda yaygın bir sorundur ve bu sorunu aşmak için rutin olarak immünosupresif ajanlar kullanılır. Bununla birlikte, immünosupresyon, sürekli olarak enfeksiyon riski taşımaktadır. Nakledilen hücrelerin sorunsuz çalışabilmesi için normal nişlerine göç edebilmesi ve o bölgeyi sarabilmesi gerekmektedir. İdeal olan nakledilen hücrelerin terminal olarak farklılaşmaması ve bunun yerine ilgili hücreleri yeniden üretebilen dokuya özgü bir progenitör hücre popülasyonunu oluşturmasıdır. Bu doku progenitör popülasyonu nispeten saf olmalı ve doku nişine bağlı olarak birkaç hücre tipi oluşturma potansiyeline de sahip olmalıdır. Bu durum özellikle hem nöronal hem de glial bileşenlere ihtiyaç duyan merkezi sinir sisteminde veya hepatositlere, safra kanalı epiteline ve endoteline ihtiyaç duyulan karaciğerde olduğu gibi organ rejenerasyonu isteniyorsa oldukça önemlidir (66).

Yeni nakledilen hücreler konakta var olan hastalığa yenik düşebileceğinden, hücre kaybına veya nekroza yol açan altta yatan hastalığın tedavi edilmesi veya ele alınması gerekebilir. Bunların yanı sıra somatik hücre nükleer transferinin kullanılması veya fibroblastların yeniden programlan-

ması, potansiyel genetik kaygıları da gündeme getirmektedir. Her iki yöntem de olgun (yaşlı) genomik materyalin kullanımını içerir. Nükleer DNA, potansiyel mutajeneze "yaşam boyu" maruz kalmış olacaktır ve bu nedenle türetilmiş embriyonik kök hücrelerin potansiyel olarak tümörijenik veya diğer patolojik genomik mutasyonlara maruz kalıp kalmayacağı bilinmeyen bir durum olarak kalacaktır (66).

Embriyonik kök hücrelerin bazı hastalıklardaki kullanım durumları aşağıda belirtildiği gibidir:

-Hematolojik Hastalıklarda Kullanımı: Kan hücresi kaynakları kolaylıkla bulunabildiğinden ve teknik olarak elde edilmeleri kolay olduğundan embriyonik kök hücrelerin hematolojik hastalıklarda veya radyasyon ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda, kemik iliğini yeniden yapılandırması için kullanılması nadirdir. Embriyonik kök hücrelerin çok az sayıda gerçek insan embriyonik kök hücre üretmesi, bu hücrelerin hematolojik hastalıklarda kullanılmasını sınırlamaktadır.

Kemik iliği kök hücreleri ve göbek kordonu kanı kök hücreleri, tümörü ve çeşitli anemileri olan hastalarda son birkaç yıldır kullanılmaktadır. Örneğin, orak hücre anemisi olan çocuklarda ve yetişkinlerde kemik iliği kök hücrelerinin transplantasyonu, eritrosit kimerizmine rağmen faydalı sonuçlar vermektedir. Çalışmalar nakledilen hücrelerin bol miktarda hemoglobinize olduğunu göstermiştir (67). Embriyonik kök hücrelerinden insan embriyonik kök hücreleri üretmek için gerekli olan moleküler cihaz anlayışımız ilerledikçe embriyonik kök hücreler tüm hematopoietik soyun yeniden yapılandırılması için yararlı bir yöntem olarak karşımıza çıkacaktır (68, 69). Embriyonik kök hücrelerden üretilen vasküler hücrelerin rolü, otoimmün veya travmatik süreçlerin neden olduğu vasküler hasar durumunda kullanılabilmelerine rağmen henüz tam anlamıyla keşfedilememiştir (70, 71).

-Diabetes Mellitusta Kullanımı: Tip I diabetes mellitus insanlarda nispeten daha yaygın olarak görüldüğü için, embriyonik kök hücrelerden in vitro olarak insülin üreten hücreler geliştirmek için çok çaba harcanmıştır. Bugüne kadar tip I diabetes mellitus tedavisinde başarı, özellikle Edmonton protokolü kullanılarak kadavradan temin edilen az sayıdaki adacık hücresi transplantasyonundan elde edilmiştir. Dolayısıyla, transplantasyon için tam bir adacık hücre rezervuarının geliştirilebilmesi ileriye doğru atılacak büyük bir adım olacaktır. Aslında bu gelişmeyi sağlayabilme isteği de insan embriyonik kök hücrelerini insülin üreten adacık hücrelerine farklılaştırma çabalarının arkasındaki itici güçtür. Bu tür hücrelerin transplantasyonda kullanılması hedeflenerek halihazırdaki adacık transplantasyon protokollerine dahil edilse de immünosupresyon yine de gerekecektir. İnsan fibroblastlarının embriyonik kök hücre şeklinde yeniden program-

lanması ile bu sorunun hafifletilmesi belki de mümkün olacaktır. Ancak adacık transplantasyonu için insan embriyonik kök hücrelerinin büyük ölçüde kullanılması henüz tam anlamıyla gerçekleştirilememiştir; çünkü insan embriyonik kök hücrelerinden çok sayıda saf insülin üreten adacık hücresi üretilmesi henüz tamamlanamamıştır. Nakil için kullanılan Edmonton protokolünde ilk yıl mükemmel sonuçlar elde edilmesine rağmen 2 yıl içerisinde hastaların %15'inden azında insülin salgısı durmaktadır. Bu durumun etiyolojisi henüz tam olarak netleşmemiş olsa da altta yatan nedenler arasında allogreft reddine bağlı greft yetmezliği, immünosupresif ilaçlardan kaynaklanan toksisite veya metabolik tükenme sayılabilir (72).

-Kalp Hastalıklarında Kullanımı: Embriyonik kök hücrelerden miyosit farklılaşmasını sağlamadaki amaç miyosit kaybı veya işlev bozukluğu ile ilgili çeşitli kardiyovasküler hastalıkları tedavi edebilmektir (73, 74). Yetişkinlerde bu hücreler bir miyokard enfarktüsü tarafından yok edilen hücrelerin yerine kullanılabilir. Fare embriyonik kök hücrelerinden geliştirilen miyositlerin, miyokard enfarktüsünü takiben transplantasyon işlemi gerçekleştirilen farelerde kalp dokusunu yeniden doldurabildiği gösterilmiştir (75, 76). Bu çalışmalarda aslında olgun ve yüksek düzeyde farklılaşmış kardiyak miyositler kullanılmıştır. Daha fazla proliferasyon ve farklılaşma yeteneğine sahip kardiyak progenitör hücrelerin kullanılmasıyla gelecek çalışmalarda daha iyi sonuçların alınması beklenmektedir. Bu progenitör hücreler yakın zamanda tanımlanmış ve embriyonik kök hücrelerden izole edilmiştir (77). Embriyolarda hem kardiyak miyositler hem de düz kas hücreleri için ortak bir öncü hücre tanımlanmıştır. Bu da progenitör hücre benzeri bir kalp hücresi kavramını desteklemektedir (78).

-Gastrointestinal Hastalıklarda Kullanımı: Periferik sinir sisteminden elde edilen kök hücrelerin, özellikle de nöral krest kökenli bağırsak nöral kök hücrelerinin, civcivlerin bağırsak miyenterik pleksuslarına transplantasyonunun Hirschsprung hastalığının tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir (79). Crohn hastalığında ve ülseratif kolitte, kemik iliği kök hücreleri, muhtemelen enterositleri yenileyerek veya dokuyu neovaskülarize ederek semptomların hafiflemesini sağlamaktadır (80). Ancak bu hastalıkların tedavisi için embriyonik kök hücre kaynaklı hücrelerin kullanımı halen araştırılmayı beklemektedir.

-Merkezi Sinir Sistemi Hastalıklarında Kullanımı: Merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıklarının rejeneratif hücre bazlı tedavisinde ağırlıklı olarak üç farklı kaynaktan elde edilen kök hücreler kullanılmaktadır. Bu hücreler embriyonik kök hücreler, insan fetal beyin dokusundan türetilen nöral kök hücreleri ve kemik iliği kök hücreleri gibi başka doku spesifik kök hücreleridir. Embriyonik kök hücreler, çeşitli tipte nöron ve glial hücreler gibi olgun nöral hücrelere farklılaşabilirken, deneysel hayvan hastalık modellerindeki başarıları sınırlı olmuştur (64, 81). Nöral kök hücrelerin ise

MSS'deki ilgili bölgeye göç etme ve birden fazla hücre tipine farklılaşma yeteneğine sahip oldukları görülmektedir (64).

Kök hücre replasmanı, amyotrofik lateral skleroz gibi motor nöron hastalıkları ve Parkinson hastalığı gibi dopaminerjik nöronal hastalıklar dahil olmak üzere bir takım erişkin hastalıklarının tedavisinde önemli rol oynayabilir (64, 81). Kök hücreler ayrıca Alzheimer hastalığı gibi hastalıklarda kaybolan ve yaralanan nöronların yerini almak için de kullanılabilir (82). Transplantasyonda daha özel bir potansiyel alanı, gözdeki retina hasarını onarmak için kök hücrelerin kullanımını içermektedir (83). Çocuklarda kök hücre kaynaklı nöronlar, hipoksik-iskemik perinatal beyin hasarı (84), fetal alkol sendromu (85) ve bazı epilepsi biçimleri nedeniyle oluşan nöron kaybını tedavi etme potansiyeline sahiptir (86).

Embriyonik kök hücrelerinden nöroepitelyal hücreler, dopamin nöronları, spinal motor nöronlar ve oligodendrositler gibi birçok nöral alt tip nispeten daha yüksek verimlerle üretilmiştir. Serotonerjik ve GABAerjik nöronların üretimi ise daha düşük seviyelerde kalmıştır. Embriyonik kök hücrelerin öncelikle bir nöral progenitör hücre durumuna (nöroepitelyal popülasyon) farklılaştırılması gerekmektedir (81). Bu nöroepitelyal hücreler ayrıca kültürde anterior veya posterior olarak tanımlanmalıdır (87). Daha sonra kültür içerisinde spesifik nöral hücre tiplerine farklılaşma gerçekleştirilebilir. Her bir nöral hücre tipinin farklılaşması oldukça detaylı bir durumdur ve Zhang ve ark. (81) ve Robertson ve ark. (88) tarafından yapılan son incelemelerde bu detaylar oldukça iyi bir şekilde özetlenmiştir.

- Başka Hastalıklarda Kullanımı: Çok sayıda başka organ sisteminin tedavi edilebilmesi için çeşitli kök hücre çalışmaları yapılmaktadır. Burada amaç, kaybolan veya hasar gören dokuyu yerine koyabilmek ve işlevini eski haline getirebilmektir. Kültürde hepatositlerin üretilebilmesi, asetominofen doz aşımı ve çeşitli nedenlere bağlı siroz gibi toksisiteler de dahil olmak üzere, çeşitli etiyolojilere sahip akut hepatosit nekrozu olan hastaları tedavi etmek için büyük umut ışığı olmuştur. Gelişimin erken evrelerinde embriyonik kök hücrelerden hepatositler üretilebilir ve sayıları artırılabilirse bu hücreler replasman tedavisi için bir kaynak görevi görebilir (89). Yanık hastalarının tedavisinde cilt gelişiminin sağlanabilmesi için kök hücrelerin kullanılabilmesi gibi bir olasılık da mevcuttur. Cilt gelişiminin karmaşık sürecinin anlaşılması ile (90, 91) insan embriyonik kök hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli kök hücre popülasyonlarının cilt replasman tedavisinde kullanılması mümkün olacaktır. Yetişkin kök hücrelerin, akciğer dokusunun onarımı ve yenilenmesine yardımcı olma potansiyeline sahip olduğu da öne sürülmektedir (92). Ayrıca böbrek dokusunun da embriyonik kök hücrelerinden üretilmesi sağlanabilmiştir (93-95).

Embriyonik Kök Hücre Çalışmalarında Etik Tartışmalar

Günümüzde kök hücre çalışmaları ile ilgili olarak; embriyoların nasıl kullanılacağı, çalışmayı yapacak olan bilim adamlarının sorumluluklarının neler olacağı, klonlama yapılıp yapılamayacağı, deney hayvanlarının durumu ve bu çalışmaların etik açıdan doğru olup olmayacağı gibi konular hakkında tartışmalar sürmektedir. Hem yasal açıdan hem de etik açıdan en çok tartışılan konu, embriyoların kök hücre araştırmalarında kullanılmasıdır. "Hayat ne zaman başlar?", "Embriyo bir "insan" olarak kabul edilir mi?" ya da "Toplumsal anlamda değeri nedir?" şeklindeki henüz tam anlamıyla ortak bir yanıtı olmayan bu sorular, kök hücre çalışmalarındaki etik tartışmaların odağında yer almaktadır. Yaşamın, eşey hücrelerinin birleşmesiyle başladığını savunan ve çeşitli embriyolojik gelişim dönemlerini yaşamın başlangıcı kabul eden görüşler de mevcuttur (96, 97).

Eşey hücrelerinin birleşmesini başlangıç olarak kabul eden görüş, araştırma amaçlı kök hücrelerinin elde edilmesi için blastokist kullanılmasının etik açıdan kabul edilemez olduğunu savunur. Bu görüşte blastokist basit bir hücre yığınından fazlasıdır. Döllenme ile beraber zigot yaşama hakkını elde etmiştir. Bu araştırmaların asıl yararının zigota göre üçüncü şahıs pozisyonunda olan kişiler için olduğu düşünülmektedir. Blastokistlerin araştırma amacı taşısa bile yok edilmesi bu nedenle kabul edilemez (98, 99). Bu görüşe muhalif olan diğer görüşe göre ise embriyonik kök hücre araştırmaları rejeneratif tıp için geliştirici ve değerli bilgileri insanlık yararına sunmakta ve henüz açıklanamamış pek çok temel biyolojik mekanizmayı aydınlatıcı bir vasat oluşturmaktadır (100).

Bu konu ile ilgili son yıllarda karşımıza çıkan yeni tartışmalar özellikle "Üremeye Yardımcı Tedavi (ÜYT)" uygulamaları çerçevesinde ortaya çıkmaktadır. İnfertil çiftlerin çocuk sahibi olmasını sağlayan ve çeşitli teknikler kullanılarak yapılan tıbbi bir uygulama olan ÜYT'de anne-babalardan alınan sperm ve yumurta örnekleri uygun koşullarda döllenmekte, döllenmiş yumurta uygunsa anne olmak isteyen kadının rahmine, değilse taşıyıcı bir annenin rahmine yerleştirilmektedir. Ancak bu uygulamalar sırasında işlemin başarısız olma ihtimaline karşın fazladan elde edilen yedek embriyolar dondurularak saklanmaktadır. İşte asıl sorun, işlemin başarılı olması durumunda yedek embriyolara ne gibi bir işlem uygulanacağı noktasında belirmektedir. Laboratuvar ortamında elde edilen embriyoların büyüme ve yetişkin haline gelme potansiyeli günümüz teknolojisinde hala mümkün değildir. Bu durum kuramsal boyutta etik bir sorun oluşturmayabilir. Ancak kuramsal olarak etik bir sorun oluşturmaması, laboratuvar ortamında kök hücre temini için embriyo üretiminin insanın metalaştırıldığı gerçeğini değiştirmemektedir. Bu durumda insan embriyosunun farklı bir amaçla kullanılması etik olarak sorun haline gelmekte olup araştırma etiği kapsamında dikkat edilmesi gereken bir konu haline gelmektedir. Üstelik

ülkemizin de taraf olduğu ve kanunlaştırarak kabul ettiği Biyotıp sözleşmesinin 18. maddesi uyarınca embriyonun hakları koruma altına alınmıştır (101, 102).

Kök hücre çalışmaları ile ilgili etik açıdan ciddi endişelere neden olan bir başka konu ise embriyonik kök hücre kaynağı olarak görülen bir organizmanın ya da hücrenin genetik olarak özdeşlerinin oluşturulmasını sağlayan klonlama prosedürüdür. Klonlama yöntemi üreme veya tedavi amaçlı olarak iki farklı amaç için kullanılan bir yöntemdir. Üreme amaçlı klonlama, hayvancılıkta özellikle soyları tehlike altında olan türlerin korunması veya ekonomik değeri yüksek türlerin elde edilmesi için kullanılmaya başlanan bir seri özgün işlemler dizisidir (103). İnsanlarda üreme amaçlı klonlama yöntemindeki en temel kaygı bu işlemin insan onuruna aykırı olduğu inancından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle de günümüzde insan klonlama amacı taşıyan işlemler uluslararası bildirgelerle ve antlaşmalarla yasaklanmıştır (100).

Embriyo dışı dokulardan kök hücre elde edilmesiyle ilgili etik tartışmalar, embriyonik kök hücrelere ilişkin tartışmalardan elbette ki farklıdır. Embriyo dışı kök hücrelerin tedavi amacıyla kullanılmasına toptan bir karşı çıkış bulunmamakta ve önemli bir etik sorun olduğu düşünülmemektedir. Ancak, her müdahale ve tedavide olduğu gibi etik değerlerin genel gereklerinin yerine getirilmiş olması önem arz etmektedir. Türk Tabipleri Birliği, "Erişkin kök hücre uygulamaları konusunda gönüllülerin ve hastaların, tedavi beklentileri de göz önünde bulundurularak, olası yararlar, riskler, seçenekler ve prognoz konularında tarafsız bilgilendirme ve gönüllülüğe dayalı aydınlatılmış onamlarının alınması" önerisinde bulunmaktadır. Birlik, ayrıca fetal doku kaynaklı kök hücrelerin kullanılması konusunda kadınların hem baskı hem de risk altında kalabileceğinin göz önünde bulundurulmasını; gebeliğin sonlandırılması kararının kadının bireysel özerkliği ve gönüllülüğüne dayalı olmasına özen gösterilmesini ve gönüllülüğün zedelenmesine yol açacak her tür baskı, ikna, özendirme, zorlama gibi uygulamalara karşı gerekli önlemlerin alınmasını tavsiye etmektedir (104).

Kök hücre araştırmaları yapan bilim insanları topluma karşı sorumludur. Tedavi olarak standart hale gelmemiş araştırma seviyesindeki çalışmaların sanki tedaviymiş gibi yansıtılması, tedavi bekleyen insanları suiistimal etmektedir. Bu durum etik açıdan elbette ki kabul edilemez. Kök hücre araştırmaları sunulurken "tedavi amaçlı araştırma" teriminin, "tedavi" terimine tercih edilmesi gerekmektedir. Araştırmacılar, tarafsız ve bilimsel bakış açılarını korumalı ve bu doğrultuda hareket etmelidirler. Ciddi kaynak transferi ve maliyet gerektiren kök hücre araştırmaları gibi yeni teknolojik uygulamalarda, araştırmacılar, laboratuvarlar, destekleyen kuruluşlar gibi paydaşlar arasında çıkar çatışmaları varsa açıklanmalıdır. Araştırmalarda

insan kaynaklı biyolojik materyal kullanılması ve bu ürünlere saygıyla ve yaşamın değeri perspektifi ile bakılması önemlidir. Bu nedenle, insan kaynaklı ürünler, adeta alınıp satılabilen bir obje gibi ticarileştirilmemeli ve kâr amacı haline getirilmemelidir. Biyotıp Sözleşmesinin 21. Maddesi uyarınca "İnsan vücudu ve onun parçaları, bu nitelikleri dolayısıyla, ticarî kazanç sağlanmasına konu olmayacaktır." (102) cümlesi her zaman dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tekeli S, Naghavi EA, Gökçe B, Sır G, Yiğittürk G, Çavuşoğlu T, Uyanıkgil Y. Kök hücreler; mezenkimal kök hücreler ve güncel klinik uygulamaları. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi, 2016, 1(2): p. 72-83.
2. Karaşahin T. Embriyonik kök hücreler. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2012. 9(1): p. 65-71.
3. Sağsöz H, Ketani MA. Kök hücreler. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2008(2): p. 29-33.
4. Beksaç M, Çörtoğlu S, Kansu E, Öztürk M. Kök hücre araştırmalarında güncel kavramlar. Türkiye Bilimler Akademisi Raporları, 7. 2004(7): p. 5-10.
5. Moore KA, Ema H, Lemischka IR. In vitro maintenance of highly purified, transplantable hematopoietic stem cells. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 1997. 89(12): p. 4337-4347.
6. Özen A. Sancak İG. Mezenkimal kök hücreler ve veteriner hekimlikte kullanımı. 2014.
7. Fortier LA. Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. Veterinary Surgery, 2005. 34(5): p. 415-423.
8. Can A. A concise review on the classification and nomenclature of stem cells. Turk J Hematol, 2008. 25(2): p. 57-9.
9. Rossant J. Stem cells and early lineage development. Cell, 2008. 132(4): p. 527-531.
10. Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. Science, 2000. 287(5457): p. 1442-1446.
11. Cavaleri F. and Schöler H. Molecular bases of pluripotency, in Essentials of stem cell biology. 2009, Elsevier. p. 37-60.
12. Graves KH, Moreadith RW. Derivation and characterization of putative pluripotential embryonic stem cells from preimplantation rabbit embryos. Molecular reproduction and development, 1993. 36(4): p. 424-433.
13. Avcılar H, Saraymen B, Özturan OÖ, Köker MY. Embriyonik Kök Hücreler ve İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler. Asthma Allergy Immunology/Astim Allerji Immunoloji, 2018. 16 (1).
14. https://www.hindawi.com/journals/sci/2012/817364/fig1/
15. Can A. Kök Hücre, Biyolojisi Türleri ve Tedavide Kullanımları. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2014. s.327-426.
16. Kirschstein RL. Stem cells: scientific progress and future research directions. National Institutes of Health, Washington: Department of Health and Human Services; 2001.

17. Wang JC, Doedens M, Dick JE. Primitive human hematopoietic cells are enriched in cord blood compared with adult bone marrow or mobilized peripheral blood as measured by the quantitative in vivo SCID-repopulating cell assay. Blood 1997;89:3919-24.

18. Müller-Sieburg CE, Cho RH, Thoman M, Adkins B, Sieburg HB. Deterministic regulation of hematopoietic stem cell self-renewal and differentiation. Blood 2002;100:1302-9.

19. Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. Cell Tissue Kinet 1970;3:393-403.

20. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science.1999;284:143-7.

21. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue.Stem Cells 2006;24:1294-301.

22. Hu L, Hu J, Zhao J, Liu J, Ouyang W, Yang C, et al. Side-by-side comparison of the biological characteristics of human umbilical cord and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. Biomed Res Int 2013;2013:438243.

23. Baran ÖP, Nergiz Y, Bahçeci S. Göbek kordonu kan ve stromal kökenli hücrelerin sinir hücrelerine farklılaşması. Dicle Tıp Dergisi, 2007;34:233-8.

24. Kansu E. Kök hücre biyolojisi ve plastisitesinde güncel kavramlar. ANKEM Dergisi, 2006;20(ek-2):1-8.

25. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment inculture of pluripotent tail cells from mouse embryos. Nature, 1981; 292:154-6.

26. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell linefrom early mouse embryos cultured inmedium conditioned by teratocarsinoma. Stem Cells, 1981; 78(12):7634-8.

27. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Nature 1981;292:154-6.

28. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1981;78:7634-8.

29. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998;282:1145-7.

30. Thomson JA, Marshall VS. Primate embryonic stem cells. Curr Top Dev Biol 1998;38:133-65.

31. Cho MS, et al. Methods for expansion of human embryonic stem cells. Stem Cells 2005;23:605-9.

32. Reubinoff BE, Pera MF, Fong CY, Trounson A, Bongso A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. Nat Biotechnol 2000;18:399-404.

33. Oh SK, Kim HS, Ahn HJ, Seol HW, Kim YY, Park YB, et al. Derivation and characterization of new human embryonic stem cell lines: SNUhES1, SNUhES2, and SNUhES3. Stem Cells 2005;23:211-9.

34. Park JH, Kim SJ, Oh EJ, Moon SY, Roh SI, Kim CG, et al. Establishment and maintenance of human embryonic stem cells on STO, a permanently growing cell line. Biol Reprod 2003;69:2007-14.

35. Oh SK, Kim HS, Park YB, Seol HW, Kim YY, Cho MS, et al. Methods for expansion of human embryonic stem cells. Stem Cells 2005;23:605-9.

36. Kahraman S, Candan ZN. İnsan embriyonik kök hücreleri. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci, 2006; 43:21-5.

37. Ulloa-Montoya F, Verfaillie CM, Hu WS. Culture systems for pluripotent stem cells. J Biosci Bioeng 2005;100:12-27.

38. Smith AG, Heath JK, Donaldson DD, Wong GG, Moreau J, Stahl M, et al. Inhibition of pluripotential embryonic stem cell differentiation by purified polypeptides. Nature1988;336:688-90.

39. Williams RL, Hilton DJ, Pease S, Willson TA, Stewart CL, Gearing DP, et al. Myeloid leukaemia inhibitory factor maintains the developmental potential of embryonic stem cells. Nature 1988;336:684-7.

40. Xu C, Inokuma MS, Denham J, Golds K, Kundu P, Gold JD, et al. Feeder-free growth of undifferentiated human embryonic stem cells. Nat Biotechnol 2001;19:971-4.

41. Gearing DP, Gough NM, King JA, Hilton DJ, Nicola NA, Simpson RJ, et al. Molecular cloning and expression of cDNA encoding a murine myeloid leukaemia inhibitory factor (LIF). EMBO J 1987;6:3995-4002.

42. Nichols J, Evans EP, Smith AG. Establishment of germ-line-competent embryonic stem (ES) cells using differentiation inhibiting activity. Development 1990;110:1341-8.

43. Niwa H. Molecular mechanism to maintain stem cell renewal of ES cells. Cell Struct Funct 2001;26:137-48.

44. Pesce M, Anastassiadis K, Sch.ler HR. Oct-4: lessons of totipotency from embryonic stem cells. Cells Tissues Organs 1999;165:144-52.

45. Pan G, Thomson JA. Nanog and transcriptional networks in embryonic stem cell pluripotency. Cell Res 2007;17:42-9.

46. Palmieri SL, Peter W, Hess H, Sch.ler HR. Oct- 4 transcription factor is differentially expressed in the mouse embryo during establishment of the

first two extraembryonic cell lineages involved in implantation. Dev Biol 1994;166:259-67.

47. Schöler HR, Dressler GR, Balling R, Rohdewohld H, Gruss P. Oct-4: a germline-specific transcription factor mapping to the mouse tcomplex. EMBO J 1990;9:2185-95.

48. Niwa H, Miyazaki J, Smith AG. Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells. Nat Genet 2000;24:372-6.

49. Rossant J. Stem cells from the Mammalian blastocyst. Stem Cells 2001;19:477-82.

50. Carpenter MK, Inokuma MS, Denham J, Mujtaba T, Chiu CP, Rao MS. Enrichment of neurons and neural precursors from human embryonic stem cells. Exp Neurol 2001;172:383-97.

51. Reubinoff BE, Itsykson P, Turetsky T, Pera MF, Reinhartz E, Itzik A, et al. Neural progenitors from human embryonic stem cells. Nat Biotechnol 2001;19:1134-40.

52. Schuldiner M, Eiges R, Eden A, Yanuka O, Itskovitz-Eldor J, Goldstein RS, et al. Induced neuronal differentiation of human embryonic stem cells. Brain Res 2001;913:201-5.

53. Schulz TC, Palmarini GM, Noggle SA, Weiler DA, Mitalipova MM, Condie BG. Directed neuronal differentiation of human embryonic stem cells. BMC Neurosci 2003;4:27.

54. Green H, Easley K, Iuchi S. Marker succession during the development of keratinocytes from cultured human embryonic stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:15625-30.

55. Kaufman DS, Hanson ET, Lewis RL, Auerbach R, Thomson JA. Hematopoietic colony-forming cells derived from human embryonic stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:10716-21.

56. Levenberg S, Golub JS, Amit M, Itskovitz-Eldor J, Langer R. Endothelial cells derived from human embryonic stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:4391-6.

57. Kehat I, Kenyagin-Karsenti D, Snir M, Segev H, Amit M, Gepstein A, et al. Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. J Clin Invest 2001;108:407-14.

58. Pera MF, Trounson AO. Human embryonic stem cells: prospects for development. Development 2004;131:5515-25.

59. Assady S, Maor G, Amit M, Itskovitz-Eldor J, Skorecki KL, Tzukerman M. Insulin production by human embryonic stem cells. Diabetes 2001;50:1691-7.

60. Rambhatla L, Chiu CP, Kundu P, Peng Y, Carpenter MK. Generation of hepatocyte-like cells from human embryonic stem cells. Cell Transplant 2003;12:1-11.

61. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. Stem Cells 2001;19:193-204.

62. Schuldiner M, Yanuka O, Itskovitz-Eldor J, Melton DA, Benvenisty N. Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:11307-12.

63. Shamblott MJ, Axelman J, Littlefield JW, Blumenthal PD, Huggins GR, Cui Y, et al. Human embryonic germ cell derivatives express a broad range of developmentally distinct markers and proliferate extensively in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:113-8.

64. Christou YA, Moore HD, Shaw PJ, et al. Embryonic stem cells and prospects for their use in regenerative medicine approaches to motor neurone disease. Neuropathol Appl Neurobiol 2007;33:485–98.

65. Myckatyn TM, Mackinnon SE, McDonald JW. Stem cell transplantation and other novel techniques for promoting recovery from spinal cord injury. Transpl Immunol 2004;12: 343–58.

66. Anderson DJ, Gage FH, Weissman IL. Can stem cells cross lineage boundaries? Nat Med 2001;7:393–5.

67. Wu CJ, Krishnamurti L, Kutok JL, et al. Evidence for ineffective erythropoiesis in severe sickle cell disease. Blood 2005;106:3639–45.

68. McKinney-Freeman SL, Daley GQ. Towards hematopoietic reconstitution from embryonic stem cells: a sanguine future. Curr Opin Hematol 2007;14:343–7.

69. Bhatia M. Hematopoietic development from human embryonic stem cells. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007;2007:11–6.

70. Jakobsson L, Kreuger J, Claesson-Welsh L. Building blood vessels-stem cell models in vascular biology. J Cell Biol 2007;177:751–5.

71. Bai H,Wang ZZ. Directing human embryonic stem cells to generate vascular progenitor cells. Gene Ther 2008;15:89–95.

72. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. N Engl J Med 2006;355:1318–30.

73. Nir SG, David R, Zaruba M, et al. Human embryonic stem cells for cardiovascular repair. Cardiovasc Res 2003;58:313–23.

74. Kehat I, Gepstein L. Human embryonic stem cells for myocardial regeneration. Heart Fail Rev 2003;8:229–36.

75. Min JY, Yang Y, Converso KL, et al. Transplantation of embryonic stem cells improves cardiac function in postinfarcted rats. J Appl Physiol 2002;92:288–96.

76. Min JY, Yang Y, Sullivan MF, et al. Long-term improvement of cardiac function in rats after infarction by transplantation of embryonic stem cells. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:361–9.

77. Kattman SJ, Adler ED, Keller GM. Specification of multipotential cardiovascular progenitor cells during embryonic stem cell differentiation and embryonic development. Trends Cardiovasc Med 2007;17:240–6.

78. Wu SM, Fujiwara Y, Cibulsky SM, et al. Developmental origin of a bipotential myocardial

and smooth muscle cell precursor in the mammalian heart. Cell 2006;127:1137–50.

79. Mosher JT, Yeager KJ, Kruger GM, et al. Intrinsic differences among spatially distinct neural crest stem cells in terms of migratory properties, fate determination and ability to colonize the enteric nervous system. Dev Biol 2007;303:1–15.

80. Brittan M, Alison MR, Schier S, et al. Bone marrow stem cell–mediated regeneration in IBD: Where do we go from here? Gastroenterology 2007;132:1171–3.

81. Zhang SC, Li XJ, Johnson A, et al. Human embryonic stem cells for brain repair? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2008;363:87–99.

82. Wang Q, Matsumoto Y, Shindo T, et al. Neural stem cells transplantation in cortex in a mouse model of Alzheimer's disease. J Med Invest 2006;53:61–9.

83. Vugler A, Lawrence J, Walsh J, et al. Embryonic stem cells and retinal repair. Mech Dev 2007;124:807–29.

84. Vawda R, Woodbury J, Covey M, et al. Stem cell therapies for perinatal brain injuries. Semin Fetal Neonatal Med 2007;12:259–72.

85. Yoshinaga T, Hashimoto E, Ukai W, et al. Neural stem cell transplantation in a model of fetal alcohol effects. J Neural Transm Suppl 2007;72:331–7.

86. Shetty AK, Hattiangady B. Concise review: prospects of stem cell therapy for temporal lobe epilepsy. Stem Cells 2007;25:2396–407.

87. Pankratz MT, Li XJ, LaVaute TM, et al. Directed neural differentiation of human embryonic stem cells via an obligated primitive anterior stage. Stem Cells 2007;25:1511–20.

88. Robertson MJ, Gip P, Schaffer DV. Neural stem cell engineering: directed differentiation of adult and embryonic stem cells into neurons. Front Biosci 2008;13:21–50.

89. Wu DC, Boyd AS,Wood KJ. Embryonic stem cell transplantation: potential applicability in cell replacement therapy and regenerative medicine. Front Biosci 2007;12: 4525–35.

90. Fuchs E. Scratching the surface of skin development. Nature 2007;445:834–41.

91. Aberdam D, Gambaro K, Medawar A, et al. Embryonic stem cells as a cellular model for neuroectodermal commitment and skin formation. C R Biol 2007;330:479–84.

92. Loebinger MR, Janes SM. Stem cells for lung disease. Chest 2007;132:279–85.

93. Bruce SJ, Rea RW, Steptoe AL, et al. In vitro differentiation of murine embryonic stem cells toward a renal lineage. Differentiation 2007;75:337–49.

94. Vigneau C, Polgar K, Striker G, et al. Mouse embryonic stem cell–derived embryoid bodies generate progenitors that integrate long term into renal proximal tubules in vivo. J Am Soc Nephrol 2007;18:1709–20.

95. Kim SS, Park HJ, Han J, et al. Improvement of kidney failure with fetal kidney precursor cell transplantation. Transplantation 2007;83:1249–58.

96. Hansen JH. Embryonic stem cell production through therapeutic cloning has fewer ethical problems than stem cell harvest from surpus IVF embros. J Med Ethics 2002;28(2): 86-8.

97. Isasi RM, Knoppers BM, Singer PA, Daar AS. Legal and ethical approaches to stem cell and cloning research: A comparative analysis of policies in Latin America, Asia and Africa. J Law Med Ethics 2004;32(4):626-41.

98. Srivastava P. Stem Cells: Mastering The Human Body. Research Paper Based On Pathology Lectures At Medlink; 2011.

99. Rubenfeld J. On the Legal Status of the Proposition that Life Begins at Conception. Stan L Rev 1991;599-635.

100. Klonlama ve Biyoetik Unesco Türkiye Milli Komisyonu Biyoetik İhtisas Komitesi Klonlama Çalışma Alt Grubu, Klonlama ve Biyoetik Unesco Türkiye Milli Komisyonu Biyoetik İhtisas Komitesi Klonlama Çalışma Alt Grubu Raporu. Ankara: 2005.

101. Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun. Kanun No:5013, Kabul Tarihi 03.12.2003.

102. Türkiye Biyoetik Derneği Kök Hücre Araştırmaları ve Uygulamaları Kurulu Kök Hücre Araştırmalarının Etik ve Hukuk Boyutu. Ankara: 2009. p.28-9.

103. Campbell, KH, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. Nature 1996;380(6569):64.

104. Türk Tabipleri Birliği Etik Bildirgeleri. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2010.

Bölüm 17

ORAL CERRAHİDE YÖNLENDİRİLMİŞ KEMİK REJENERASYONU

Elçin BEDELOĞLU[1]

1 Doktor Öğretim Üyesi, İstanbul Aydın Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-4704-0232.

1. Giriş

Fonksiyonel ve estetik açıdan implantın ideal konuma yerleştirilebilmesi için yeterli kemik hacmi bulunması gerekmektedir. İmplant uygulamalarındaki en büyük problemlerden biri implant yerleşimi için gerekli kemik hacminin bulunmamasıdır.

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu konsepti 1970'li yılların sonunda önerilmiş bir konsepttir. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda, bölgeye istenmeyen hücrelerin göçünü önlemek amacıyla bariyer membran yerleştirilmesi ve bölgede kemikleşmeye fırsat yaratılması amaçlanır. Biyomateryal teknolojisi ve cerrahi prosedürlerdeki gelişmeler sayesinde, partikül greft kullanılarak yapılan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu, blok greft tekniğine bir alternatif oluşturmaktadır. Greft ve membran yardımı ile yapılan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda, blok greft cerrahisinin verici bölge komplikasyonları tamamen elimine edilmiş olmaktadır

2. Diş kaybının nedenleri ve önemi

Dişler; diş çürüğü, periodontal hastalık, pulpal hastalıklar, kist, tümör gibi patolojiler, radyoterapi öncesi fokal enfeksiyon şüphesi, ortodontik ve protetik uygulamalar nedeniyle kaybedilmektedir **(1).**

Alveol kemiği, şeklini ve yoğunluğunu koruyabilmek için stimülasyona gerek duymaktadır. Kemiğe uygulanan %4'lük gerinim, kemiğin rezorpsiyon ve oluşum süreçlerinin dengesini korumaktadır. Dişler, basma (compressive) ve çekme (tensile) kuvvetlerini alveol kemiğine iletirler. Diş kaybedildiğinde, rezidüel kemikte oluşan stimülasyon eksikliği bölgede önce trabeküllerde, sonra kemik yoğunluğunda bunu takiben de kemiğin yüksekliğinde ve genişliğinde azalmaya neden olmaktadır. Kemik rezorpsiyonu, diş çekimini takiben görülmeye başlar **(2, 3).**

Diş kaybını takiben ilk yılın sonunda kemik genişliğinde %25 azalma oluşmaktadır ve diş kaybı ile birlikte immediate implant uygulanmadığında ilk yıl sonunda kemikte vertikal olarak da yaklaşık 3 mm kayıp oluşmaktadır **(2).** 2009 yılında yapılan bir meta analiz çalışmasında, alveol kemikte ilk yıl içinde gerçekleşen horizontal kemik kaybın (3,87 m) vertikal kayıptan (1.67–2.03 mm) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir **(4).** Alveol kemiğindeki bu hacim ve yoğunluk kaybı, yalnızca alveol kemiğe gelen stimülasyon ile korunabilir. Protetik bir alternatif olan hareketli protezler, alveol kemiği stimule edemez ve koruyamaz hatta kemik kaybını hızlandırırlar. Dental implantlar alveol kemiği stimüle ederek koruyabilmektedir **(5).**

3. İmpant nedir?

İmplant kelime anlamı olarak, kaybedilen fonksiyonun geri kazandı-

rılması için vücut içine yerleştirilen bir cisim şeklinde bahsedilmektedir. Eksik dişlerin yerine konması ve eksik olan fonksiyon ve estetiği hastaya geri kazandırmak amacıyla alveol kemiği içerisine yerleştirilen dental implantlar, çoğunlukla vida şeklindeki yapay bir diş köküdür ve doku uyumlu materyallerdir **(6).** Dental implantlarla ilgili ilk kayıtlı çalışma 1809 yılında Maggiolo tarafından yapılmış olan 3 yapay diş kökünün yerleştirilmesidir. Ancak yerleştirilen implant çevresinde ciddi enflamasyon nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanmıştır **(7).**

Dr. P. Brånemark 1952 yılında tavşan femurlarında kan akımlarını değerlendirmek amacıyla yaptığı çalışmasında titanyumun kemikle entegre olduğunu keşfetmiş ve bu keşif modern implantolojinin temellerini atmıştır **(8).** Başarılı ilk dental implant uygulaması 1965 yılında Dr. P. Brånemark tarafından yerleştirilmiş, saf titanyumdan üretilen implantlar ile yapılmıştır **(9).** Yerleştirilen ilk implantın entegrasyonu için 6 ay beklenmiş **(10).** İmplant tedavilerinin uzun dönemde yüksek oranda başarısının kanıtlanmış olması ile daha iyi özellikte implantların üretilmeye başlanması, implant tedavisinin diş hekimliği pratiğinde kullanımını arttırmıştır **(11).**

Bu süreçte yapılan çalışmalarla implantın başarısını etkileyen önemli faktörlerden birinin de implantı çevreleyen kemik miktarı olduğu ortaya konmuştur **(12, 13).** Peri-implanter kemik kalınlığının en az 2,5 mm olması implant uzun dönem sağ kalımını etkilemektedir **(14).** Spray ve ark. tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada implant çevresi kemik kaybını önlemek için bukkal kemik kalınlığının 1,8 mmden fazla olması gerektiği belirtilmiştir **(12).** Bu bulgu daha sonrasında birçok araştırmacı tarafından desteklenmiştir **(15-17).**

3.1. Dental implantların sınıflandırılması

3.1.1. Endooseöz implantlar

Endoosseöz implantlar, en çok tercih edilen implantlardır. Bu implantlar dentoalveolar kemik içerisine cerrahi olarak yerleştirilir. Kök ve vida, bıçak şeklinde olmak üzere farklı tasarımlarda olabilmektedir. **(18,19).**

3.1.2. Subperiosteal implantlar

Subperiosteal implantlar, mukoza ile dentoalveolar kret arasına uygulanan ve kişiye özel tasarlanabilen implant tipidir. Dezavantajı ise enfeksiyon riskinin yüksek olmasıdır **(18,19).**

3.1.3. Transosseöz implantlar

Transosseoz implantlar, özellikle mandibula anteriorda tercih edilen ve mandibula alt kenarı ile kret tepesi arasına yerleştirilen implantlardır. Cerrahi tekniğin zorluğu sebebiyle pek tercih edilmemektedir **(19).**

4. İmplant yerleştirilecek bölgedeki kemik yetersizlikleri

İmplant yerleştirilecek bölgedeki kemik yetersizlikleri 2014 yılında Benic & Hammerle tarafından 5 kategoriye ayrılmıştır **(20).**

Yapılan sınıflamada sınıf 4 ve sınıf 5 defektler için implant yerleşimi öncesi kemik artırım teknikleri uygulanması gerekmekteyken, diğer sınıflar için tek aşamada implant yerleşimi gerçekleştirilebilmektedir **(21,22).**

Yetersizlik Tipi	**Açıklaması**
Sınıf 0	Standart implant yerleşimi için yeterli hacim ve kontür
Sınıf 1	İntra-alveolar defekt ile implant yüzeyi arası boşluk, intakt duvarlar
Sınıf 2	Oluşan defektin komşu kemik duvarları tarafından desteklendiği dehisens tipi defektler
Sınıf 3	Oluşan defektin komşu kemik duvarları tarafından desteklenmediği dehisens tipi kemik defekti
Sınıf 4	İmplant yerleşimi için gerekli kemik kalınlığının bulunmadığı horizontal yetersizlik
Sınıf 5	İmplant yerleşimi için gerekli vertikal yüksekliğin bulunmadığı vertikal yetersizlik

Tablo 1. *Benic ve Hammerle tarafından yapılan horizontal kemik yetersizliği sınıflaması* **(20)**

5. Kemik arttırımında etkili olan mekanizmalar

Kemik arttırım işlemleri sonrası kemik iyileşmesi 4 temel mekanizma ile olmaktadır. Bunlar osteogenez, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon ve osteoklastik rezorpsiyondur. Osteogenez, osteoblastlar tarafından yeni kemik üretimi işlemidir. Yalnızca canlı kemik ile yapılan kemik arttırımında görülmektedir. Osteoindüksiyon, kemik üretimi için öncü hücreler içererek çevre hücrelerin uyarılması işlemidir. Osteokondüksiyon, bölgede iskelet görevi görerek bölgenin kemikleşme sürecinde bölgede mekanik stabilite sağlamaktır. Osteoklastik rezorpsiyon ise, bölgede oluşan kemik matriksinin yaptığı degradasyon işlemidir. Bölgedeki yapının yapım için yıkılması işlemidir. Bu mekanizmaların bir ya da birkaçının uyum içinde çalışmasıyla kemik arttırmı elde edilmektedir **(23).**

Görülen mekanizma	Fonksiyon
Osteogenez	Osteoblastların yeni kemik üretimi ile rejenerasyonu
Osteoindüksiyon	Osteopregenitör mezenkimal hücrelerin çevre hücreleri uyarması
Osteokondüksiyon	Greft materyalleri veya pıhtının iskelet görevi görmesi
Osteoklastik rezeopsiyon	Osteoklastların kemik matriksinden rezorpsiyon ile mineralleri uzaklaştırması

Tablo 2. *Kemik arttırımında görülen mekanizmalar* **(23)**

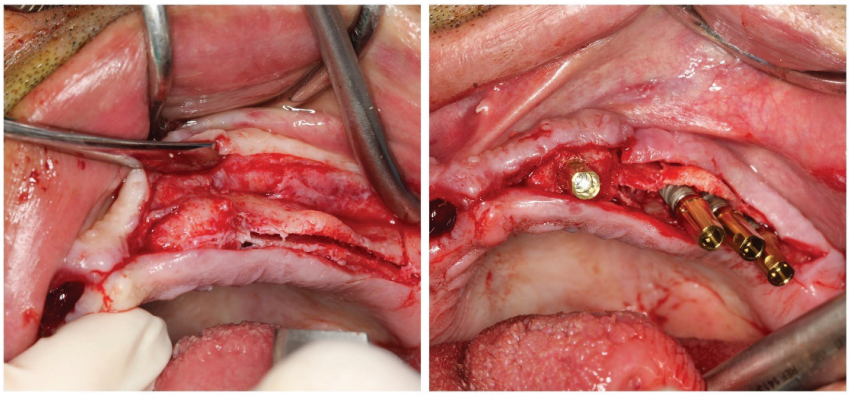
5.1. Kemik arttırımında kullanılan yöntemler

Alveol kemiğini arttırım teknikleri; biyomateryal ve/veya greft kullanımı ile rezidüel kretin genişliğini arttırmak için yapılan girişimlerdir. Bu teknikler; kret genişletilmesi, distraksiyon osteogenezisi, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ve blok greftlemedir.

5.1.1. Alveolar sırtın ayrılması ve genişletilmesi (Kret split osteotomisi)

Bu teknik dar, dişsiz alveolar sırtlara dental implant yerleştmek için gerekli kalınlığı sağlamada diğer tekniklere göre girişimsel olmayan bir tekniktir. Teknik yaş ağaç kırığı mekanizmasına dayanmaktadır. Bu yöntemde sagittal osteotomi ile oluşan boşlukta yeni kemik oluşması sağlanmaktadır (**23).** Teknik daha çok maksillada uygulanmaktadır. Maksillada kemik dansitesinin daha düşük olması ve bukkal korteksin daha ince olması kemiğin esnemesini kolaylaştırmaktadır.

Tekniğin avantajları, diğer tekniklere göre daha az invaziv olması, az miktarda kemik greftine ihtiyaç duyulması, eş zamanlı implant yerleştirmesine izin vermesidir (24,25). Dezavantajları ise, teknikte implantlar bukkal yerleşimli olduğundan oluşan fonksiyonel ve estetik problemler, bukkal yüzeydeki artan rezorpsiyon riski, geniş alanlarda uygulanması gerektiğinde kemik kontürü kaynaklı kesi hattının belirlenme zorluğu ve işlem sırasında bukkal kemikte kırık hattının oluşma riskidir (**23,26).**



Şekil 1. *Kret split osteotomisi ile implant yerleşimi*

5.1.2. Alveolar distraksiyon osteogenezisi

Distraksiyon osteogenezisi, doğal kemik oluşumu sağlayan biyolojik bir yöntemdir (27). Yöntemde kemik genişletmesi istenen alanda bir kesi oluşturulur ve distal parça bir distraktör yardımıyla aşamalı olarak bölgeden uzaklaştırılır. Oluşan hareketi sert ve yumuşak doku komponentleri takip eder ve genişleme sağlanır **(27).** Distraksiyon osteogenezisinin yatay yöndeki kemik yetersizliklerinde kullanımı, komplikasyon riskinin yüksek olduğu bir işlemdir. İnce olan kemiğin iki parçaya ayrılması ve distraktörün her iki parçasına sabitlenmesi cerrahi olarak imkansıza yakındır **(27,28).**

5.1.3. Greft ve membran kullanılarak gerçekleştirilen yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu

Kemik defektlerinde doğal iyileşme, defektin bağ dokusu tarafından doldurulmasıyla olmaktadır. Epitel dokunun bölgeye göçü yeni kemik dokusunun oluşmasını engellemektedir. İyileşme döneminde bölgeye göç eden hücreler bölgede süreç sonunda oluşacak durumu belirlemede temel faktördür. Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu yönteminde, bölgeye ulaşacak hücrelere bariyer oluşturmak amacıyla membranlardan yararlanılmaktadır. Bölgeye epitel ve bağ dokusu hücrelerinin göçü önlenerek osteojenik karakter taşıyan hücrelerin çalışması için uygun ortam sağlanmaktadır **(29).** Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda başarıyı sağlamak için 4 temel prensip vardır. Bunlar anjiogenez, primer gerilimsiz kapama, hacim sağlanması ve stabilitedir **(30).**

Şekil 2. *Greft, membran ve pin kullanılarak gerçekleştirilen yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu*

5.1.3.1. Anjiogenez

Ağız içindeki yara iyileşmelerinin neredeyse tamamında kanlanma büyük önem taşımaktadır. Kemikleşme için membran ve greft materyali ile oluşturulan boşluğa kan pıhtısı dolmalıdır **(31).** Cerrahi işlem sonrası ilk 24 saat içinde bölgeyi kan doldurur. İlk pıhtı nötrofil ve makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır ve bölgede granülasyon dokusu oluşmaktadır. Granülasyon dokusu kan damarları açısından zengin ve kemik formasyonu için anahtar faktörlerden biridir. Bölgedeki mineralizasyonu takiben önce örgü kemik oluşmaktadır **(32).** Örgü kemik remodelasyona uğrayarak lameller kemiğe dönüşmektedir (**33).** Kemik formasyonu ile alanda kapil formasyonu arasında sıkı bir ilişki mevcuttur **(34).** 6-9 ay boyunca tamamen kapalı kalan ve ilk aşamada kanla dolmuş olan kemik kavitelerinde yeni kemik formasyonu görülmektedir **(33).**

Bölgedeki kemik oluşumunda görev alan osteoblast ve osteoklastlar 3 bölgeden köken almaktadır. Bunlar periosteum, endosteum ve differensiye olmamış pluripotent mezenkimal hücrelerdir. Bu hücrelerin bölgeye göçünü arttırmak için Buser ve ark. **(35)** tarafından kemik üstünde dar sığ kortikal perforasyonlar yapılması önerilmiştir. Bu perforasyonlarla bölgeye göç eden hücrelerin sayısı arttırılarak anjiojenik ve osteblastik aktivite arttırılmaya çalışılmaktadır. Kortikal perforasyonların bölgedeki iyileşmeyi hızlandırdığı birçok hayvan ve insan çalışmasında gösterilmiştir **(32,35-38)** Misch, yaptığı çalışmada dekortikasyon işleminin iyileşmeyi 2-10 kat arası hızlandırdığını göstermiştir **(39).** Dekortikasyon işleminin iyileşmeyi hızlandırmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur **(40,41).** Literatürde konu ile ilgili bir konsensüs bulunmamaktadır.

5.1.3.2. Primer gerilimsiz kapama

Cerrahi işlemler sonucu flebi kapamak için iki seçenek mevcuttur. Primer kapamada yara dudakları cerrahi öncesinde olduğu konumlarına getirilir ve böylece cerrahi saha flep altında bırakılır. Diğer seçenek ise primer kapama elde edilemediğinde yara dudaklarının yaklaştırılıp aradaki bölgede kollajen formasyonu ile kapanmanın beklendiği durumdur.

Biomateryallerin ağız içinde açıkta bırakılmasının yaratacağı enfeksiyon riski nedeniyle kemik artırım işlemlerinde primer kapama elde etmek oldukça önemlidir. Başarılı bir kemik artırımı için yalnızca cerrahi sırasında primer kapama elde etmek yeterli değildir. İyileşme dönemi olan postoperatif 6 aylık dönemde primer kapamanın bozulmaması ve ekspozların görülmemesi için flep gerilimsiz bir şekilde kapatılmalıdır **(30,42).** Machtei yaptığı meta analizde ekspoz görülmesinin kemik kazancına olan etkisini değerlendirmiştir **(43).** Membran ekspozu görülmeyen bölgelerde ortalama kemik kazancı 3,01 mm iken ekspoz görülen sahalarda kemik kazancı 0,56 mm olarak saptanmıştır. Yara iyileşmesine etki eden yabancı cisim olmaması, bölgenin korunması ve ekspozların önlenmesi için primer gerilimsiz kapama oldukça önemlidir **(43).**

5.1.3.3. Hacim yaratma ve sağlama

Kemik rejenerasyonu için temel prensiplerden biri istenmeyen epitel hücrelerini uzakta tutarken kemik oluşumu için gerekli hacmi yaratmak ve sağlamaktır **(44).** Kemik artırımı planlanan alan greft materyali ile doldurulup, membran ile çerçevelenmesi ile bölgede kemik oluşumu için hacim sağlanmaktadır **(45).** Greft materyali yerleşimi tek başına ilk aşamada hacim sağlasa da olgunlaşma aşamasında desteklenmediği taktirde çökmelere neden olarak hedeflenen kemik artırımının başarısız olmasına neden olmaktadır **(46).** İmplant yerleşimi için gerekli şartlar sağlandığında kemik artırımı için gerekli alanı sağlamak için yerleştirilen implant kullanılabilmektedir **(47).** Eş zamanlı implant yerleşimi yapılamayan ve yüksek miktarda kemik hacmi gereken durumlarda, membrana destek olmak amacıyla titanyum destekli membranlar ya da çadır vidaları kullanılmaktadır **(46).**

5.1.3.4. Stabilite

Membranların bir diğer görevi de bölgede pıhtının ve greft materyalinin stabilitesini sağlamaktadır **(48,49).** İmplant stabilizasyonunun başarıya olan etkisi gibi bölgedeki biomateryal ve pıhtının stabilizasyonu kemik artırım işleminin başarısı için oldukça önemlidir. Stabiliteyi arttırmak için vida, pin gibi kemiğe tutunan materyallerden faydalanılmaktadır.

5.1.4. Greft ve membran desteğiyle yapılan kemik arttırımı yöntemlerinde kullanılan materyaller

5.1.4.1. Kemik greftleri

Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda kullanılabilecek greft materyalinde olması gereken özellikler aşağıdaki gibidir **(20):**

- Biyouyumluluk
- Osteokondüktiflik

- Membrana gerekli mekanik desteği sağlamak
- Biyolojik olarak yıkılıp hastanın kendi kemiğiyle yer değiştirebilmek

Kemik greftleri temin edildiği kaynağa göre 4 ana kategoride gruplanmıştır. Bunlar otojen kemik greftleri, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik greftlerdir **(23).**

Allogreftler

Allogreftler, aynı türün genetik olarak birbirinden farklı bireyleri arasında yapılan greft uygulamalarıdır. Allogreftler, II. Dünya Savaşı sonrası teknolojinin gelişmesi sayesine immünolojik problemleri çözümlendiği için daha sık kullanılmaya başlanmıştır **(50,51).** Değişik genotipte farklı insanlardan alınan kemikler, bir seri işleme tabi tutularak kemik bankalarında muhafaza edilmektedir. Hastalık taşıma potansiyellerini ortadan kaldırmak amacıyla; dondurma, dondurma-kurutma, demineralizasyon-dondurma-kurutma gibi metotlar uygulanır ya da radyasyon uygulanarak antijenik potansiyelleri ortadan kaldırılır **(51).**

Allogreftlere istenilen anda istenilen miktarda erişim sağlanabilir, kemiğin elde edilmesi için ayrı bir işlem gerektirmez, donör saha morbiditesi elimine edilmiş olur. Yeni kemiğin büyüme ve gelişmesi için bir iskelet sağlar, uygulaması blok greftlere göre daha kolaydır. Kansellöz, kortikal ve kortiko-kansellöz olup olmamasına hekim karar verebilmektedir. Buna karşın kemik büyüme faktörleri ve proteinler dezenfeksiyon işlemleri sırasında denatüre olur. Osteojenik potansiyelleri yoktur, rezorpsiyonu ve remodelasyonu otojen greftlere kıyasla daha uzun zaman alır. Alıcı ve verici genetik olarak farklılık gösterdiğinden, greftin reddi görülebilmektedir. Vericiden alıcıya geçebilecek HIV, Hepatit B, Hepatit C, Creutzfeldt-Jakob hastalığı riski mevcuttur **(52).**

Klinikte demineralize edilmiş, dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogreftlerinin değişen oranlarda otojen kemik ile karıştırılması rejenerasyon amacıyla kullanılmaktadır. 1:1 oranında karıştırılmasının iyileşmeyi hızlandırdığı ve kemik oluşum miktarını arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir **(53).**

Ksenogreftler

Farklı bir tür vericiden alınan greftlerdir. Osteojenik potansiyel sağlamazlar ancak kemik oluşumu için matriks görevi görürler. En sık kullanılan greft kaynağı sığır kemiğidir **(50,54).** Bu materyaller osteoblastlar tarafından dejenerasyona maruz kalarak bölgede onarım için iskelet sağlamaktadır **(55).** Diğer sık kullanılan ksenogreft kaynağı ise mercanlardır. Yapısal olarak kansellöz kemiğe yakın biyoinert bir maddedir. Düşük di-

rence sahiptir **(56).** Kesogrefter uygulandığında 6 – 9 ay süresince osteoblastik – osteoklastik değişime uğramaktadırlar **(50).**

Diğer greft materyalleri

Greft materyalleri olarak alloplastik materyaller, hidroksiapatit, kalsiyum trifosfat, biyoaktif camlar, biyoseramikler; beta trikalsiyum fosfat, sert doku polimerleri kullanılmaktadır **(57).**

5.1.4.2. Membran

Son 30 yılda yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu için birçok membran kullanılmıştır. Uygun membran seçimi için kriterler aşağıdaki gibidir **(58).**

- Biyouyumluluk
- Yerleştirildiği dokuya integrasyon
- Hücre geçişine engel olma
- Alan yaratma kabiliyeti
- Klinik kullanım kolaylığı
- Uzun dönem klinik çalışmalarda güvenilirliğini ve etkinliğini kanıtlamış olması

Klinikte güncel olarak kullanılan membranlar rezorbe olabilen ve rezorbe olmayan olarak iki gruba ayrılmaktadır. Rezorbe olmayan membranlar ve rezorbe olabilen membranların bazıları sentetik olarak üretilmektedir **(20)**

Rezorbe olmayan membranlar

Rezorbe olmayan membranlar yerleştirildikleri yerde hekimin istediği sürece bariyer görevi gören materyallerdir. Hekimler membran görevini tamamladığında ikinci bir operasyon ile bölgeden membranı kendi uzaklaştırır. Poli tetra flor etilen membranlar (e-PTFE/d-PTFE), titanyum folyo ve mikro titanyum mesh ağız içi kemik artırım protokollerinde kullanılan rezorbe olamayan membranlardır **(23).**

e-PTFE membranlar yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda en yaygın kullanılan rezorbe olmayan membrandır **(59-61).** e-PTFE poröz yapıdaki sentetik bir polimerdir. İmmünolojik reaksiyonlara sebep olmaz ve hem konağın hem de mikroorganizmaların enzimatik yıkımına karşı dirençlidir. Titanyum güçlendirme ile e-PTFE membranlar mekanik stabilite ve membranın verildiği şekli koruması avantajlarını kazanmıştır. Bu avantajları ile yeterli kemik desteği bulunmayan vertikal ve horizontal kemik arttırımlarında klinikte kullanım alanı bulmuşlardır **(60,61).**

e-PTFE membranların en büyük dezavantajı yumuşak doku komplikasyonlarında artışa neden olmasıdır. e-PTFE membran kullanılan vakalarda prematür ekspoz en sık görülen komplikasyondur. Membran oral kaviteye açıldığında poröz yüzeyi nedeniyle üzerine bakteriler hızla kolonize olmaktadır. Bu durum bölgede enfeksiyon gelişmesine neden olmakta ve bu nedenle membranın işlevi bitmeden çıkarılması gerekmektedir **(62).**

e-PTFE membranın bir diğer dezavantajı ise membranın çıkartılması için ikinci bir operasyon gerektirmesidir. Bu durum morbidite ve doku hasarına sebep olabilmektedir. Bu sıkıntıların önüne geçilmesi ve cerrahi protokolün basitleştirilmesi için rezorbe olabilen membranlar geliştirilmiştir **(63).**

Rezorbe olabilen membranlar

Rezorbe olabilen birçok membran yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu için kullanılmıştır **(64).** Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda rezorbe olabilen membranlar kullanıldığında çıkartılması ikinci bir operasyona gerek kalmamaktadır. Fiyat performans açısından daha etkilidirler ve daha az morbiditeye neden olmaktadırlar (**20).** Rezorbe olmayan membranlarda görüldüğü gibi bir yumuşak doku komplikasyonu geliştiğinde, kollajen membranlar üzerine epitel yürüdüğü ve bölgenin kendiliğinden kapandığı gösterilmiştir **(65).** Ancak ağızda yeterli süre boyunca etkilerini göstermemeleri, membran rezorpsiyon sürecinin yara ve kemik iyileşmesine etkisi ve son olarak stabilite eksiklikleri nedeniyle membranı destekleyen ek malzemelere gereksinim duyulması dezavantajlarıdır **(20).** Doğal kollajenden oluşan membranların iyi doku integrasyonu gösterdikleri, hızlı vaskülerize oldukları ve yabancı cisim reaksiyonuna neden olmadıkları çalışmalarla kanıtlanmıştır. Doğal kollajen membranların iyi sonuçları ve düşük komplikasyon oranları *in-vivo* **(66)** ve klinik **(67)** çalışmalarla gösterilmiştir. Günümüzde doğal kollajen membran minör kemik arttırım işleri için standart olarak görülmektedir **(68).**

Kollajen membranların yıkılma zamanını uzatabilmek için bir dizi fiziksel, kimyasal ve enzimatik işlem uygulanarak çapraz bağlı kollajen membranlar geliştirilmiştir **(69,70).** Yapılan çalışmalarda çarpraz bağlı kollajen membranların rezorpsiyon süreleri uzarken doku integrasyonlarının azaldığı ve yıkımı sırasında enflamatuar bir süreç görüldüğü gösterilmiştir (**67,71).** Çapraz bağlı kollajen membranlarda da membran ekspozu oluştuğunda doğal kollajen membranlar gibi ekspoz yüzeyin epitelize olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (**72).**

Sentetik rezorbe olabilen membranlardan polilaktik asit, poliglikolik asit gibi alifatik poliesterlerden üretilen membranlar, kemik rejenerasyonunda kullanılmıştır **(59,73).** Ancak yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda bu membranlar kullanıldığında görülen yabancı cisim reaksiyonla-

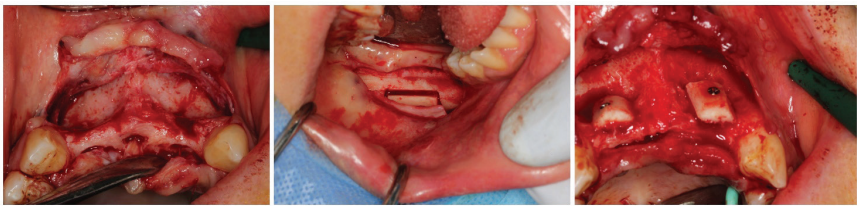
rından dolayı, doğal membranlara göre oluşması beklenen kemikten daha az kemik oluştuğu gözlenmiştir **(64).**

Sentetik membranlardan polietilen glikol son yıllarda çalışmalarda kullanılmaktadır. Polietilen glikolün yıkımı su ile olduğundan bölgede asidik monomerler oluşmamakta ve bu durum yabancı cisim reaksiyonlarının önüne geçmektedir **(74).** Preklinik çalışmalarda hücre geçirmeme özelliğinin ve biyouyumluluğunun e-PTFE kadar yüksek olduğu tespit edilmiştir **(75).** Polietilen glikol membranın hem horizontal hem vertikal defekt onarımında kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur **(76,77).**

6. Otojen blok kemik ile yapılan yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu

Kemik defektinin morfolojisi bazı durumlarda yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ile yapılan kemik artırımını kısıtlamaktadır. Bu sebepten ileri alveoler defektlerin tamirinde otojen blok kemik kullanımı günümüzde altın standart olmaya devam etmektedir **(78).** İmplantlar için majör rekonstrüksiyonlar gerektiğinde ağız dışı kemik kullanılması gerekmektedir. Ancak daha küçük hacimli kemik artırımları için ağız içi kemik grefti tercih edilmektedir **(79).** Blok tipte greftler ağız içinde mandibular simfiz, korpus ve ramustan, maksiller tüber, zigoma ve rezidüel kret osteoplastileriyle çekim bölgesinden toplanabilmektedir. Dört diş mesafesinden daha fazla alanda kemik artırımının gerektiği durumlarda intraoral bölgelerin yetersiz kaldığı literatürde bildirilmiştir **(80,81).** Maksillofasiyal bölgeden kemik toplanması, kemik artırım teknikleri için oldukça avantajlıdır. En önemli avantajı genel anestezi ihtiyacının olmaması ve hastanın ayakta tedavi edilebilmesidir.

Horizontal kemik artırımı gibi fazla hacim gerektirmeyen kemik artırımlarında otojen blok kemik greftleri tercih edilebilir. Otojen kemik greftleri ile yapılan kemik artırımı sonrası, işlem yapılan bölgede vital kemik iyileşmesi beklenmektedir **(82).** Otojen kemik greftleri osteoindüktif, osteokondüktif ve osteojenik özelliklerin her üçünü de göstermektedir **(18).**



Şekil 3. *Otojen blok greft ile horizontal kemik artırımı*

7. Yatay yönde kemik oluşturulması

Bıçak sırtı gibi keskin kenarlı kretler veya dişsiz çeneler için Cawood ve Howell sınıf IV **(83)** yatay yönde kemik oluşturulması açısından benzersiz bir sorun teşkil eder. Gerekli kret yüksekliği, dil veya damak tarafında yeterli iken genişlik yetersizdir ve genelikle önce tedavi edilmeden implant uygulamak mümkün değildir **(84).** Bununla birlikte mevcut dikey yüksekliği yeterli olan kret, uygulanacak kemik greftinin daha az haraket etmesini sağlayarak sabitlenmesi amacıyla kullanılabileceği için bu tedavinin prognozu iyidir. Kemik greftinin haraket etmesini önlemek amacıyla otojen kemik blokları genelikle kemiğe vidalanır ve bu durumda haraketsizlilik ve buna bağlı olarak yeni kemik oluşumu sağlanır **(85,86).** Kemik blokları (aynı zamanda onley kemik greftleri olarak adlanırlar) mevcut kemiğe sabitlenerek yükseltme bölgesinin içinde sınırlı sayıda ilave kemik oluşturan hücre kaynağı olarak görev alırlar ve emilemeyen titanyumla güçlendirilmiş membran kullanılması ihtiyacını ortadan kaldırırlar **(87).** Onley kemik grefti üzerine yapılan çalışmalarda elde edilen implant sağkalım oranları %60 -100 arasındadır **(88,89).** Bununla birlikte onley kemik greftleri elde edilme bölgelerinde çeşitli mobidite sorunlarıyla **(90,91)** ve klinik sonucu tehlikeye atabilecek erken rezorbsiyonlar ile ilişkilendirilmiştir **(92,93).** Bu nedenle, ileri kemik eksikliği bulunan kısmi dişsiz hastalar için alternatif greftleme işlemi olarak yönlendirilmiş kemik oluşturulması (YKO) önerilir **(89).**

Bıcak sırtı gibi keskin olan kretlerin tedavisi için YKO uygulanan klinik çalışmalarda hem emilebilen hem de emilemeyen membranlar kullanılmıştır **(94,95).** İstenilen kemik boyutlarına ulaşmak üzere artırılan hacmin çökmesini önlemek amacıyla bariyer membranın alt kısmına otojen kemik veya kemik greftleri yerleştirilir **(96).**

Emilebilen membranlar, emilemeyen membranlar ile karşılaştırıldığında daha iyi yumuşak doku uyumu göstermiştir **(97,98).** Friedmann ve arkadaşları bir klinik çalışmada yatay yönde kemik ekikliği olan kretleri tedavi etmek amacıyla yavaş emilebilen bir kolajen membranı inorganik sığır kaynaklı kemik minerali ile kullandıklarını bildimişlerdir **(98).**

Hammerle ve ark. inorganik sığır kaynaklı kemik mineralini kolajen membran ile kullanılmış ve bunun yatay yönde kemik oluşturulmasında etkili bir tedavi olarak kullanılabileceği sonucunu elde etmişlerdir (**95).** YKO uygulamalarının zorluğu, titanyumla güçlendirilmiş membran kullanılmaması durumunda partiküllü greftin sabitlenmesindeki güçlüklerdir.

Kaynakça

1. Blum, I.R., McCord, J.F. (2004). A clinical investigation of the morphological changes in the posterior mandible when implant-retained overdentures are used. Clin Oral Implants Res. 15(6), 700-708.
2. Atwood, D.A. (2001). Some clinical factors related to rate of resorption of residual ridges. Journal of Prosthetic Dentistry, 86(2), 119-125.
3. Wyatt, C.C. (1998). The effect of prosthodontic treatment on alveolar bone loss: a review of the literature. The Journal of prosthetic dentistry, 80(3), 362-6.
4. Van der Weijden, F., Dell'Acqua F., Slot, D.E. (2009). Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review. Journal of clinical periodontology, 36(12), 1048-1058.
5. Beumer, J., Curtis, T.A., Marunick, M.T. (1996). Maxillofacial rehabilitation: prosthodontic and surgical considerations. Saint Louis, Mo.: Ishiyaku EuroAmerica.
6. Meffert, R.M., Langer, B., Fritz, M.E. (1992). Dental Implants: A Review. Journal of periodontology, 63(11), 859-870.
7. Maggiolo, J. (1809). Manuel de l'art dentaire (Manual of dental art). France: C Le Seure.
8. Branemark, P.I. (1983). Osseointegration and its experimental background. The Journal of prosthetic dentistry, 50(3), 399-410.
9. Branemark, P.I., Hansson, B.O., Adell, R., Breine, U., Lindstrom, J., Hallen, O., et al. (1977). Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery Supplementum, 16, 1-132.
10. Brånemark, P.I., Svensson, B., Van Steenberghe, D. (1995). Ten-year survival rates of fixed prostheses on four or six implants ad modum Brånemark in full edentulism. Clinical oral implants research, 6(4), 227-31.
11. Gaviria, L., Salcido, J.P., Guda, T., Ong, J.L. (2014). Current trends in dental implants. Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 40(2), 50-60.
12. Spray, J.R., Black, C.G., Morris, H.F., Ochi, S. (2000). The influence of bone thickness on facial marginal bone response: stage 1 placement through stage 2 uncovering. Annals of periodontology, 5(1), 119-28.
13. Truhlar, R.S., Morris, H.F., Ochi, S. (2000). Stability of the bone-implant complex. Results of longitudinal testing to 60 months with the Periotest device on endosseous dental implants. Annals of periodontology, 5(1), 42-55.

14. Merheb, J., Quirynen, M., Teughels, W. (2014). Critical buccal bone dimensions along implants. Periodontology 2000, 66(1), 97-105.

15. Grunder, U., Gracis, S., Capelli, M. (2005). Influence of the 3-D bone-to-implant relationship on esthetics. Int J Periodontics Restorative Dent, 25(2), 113-9.

16. Cardaropoli, G., Lekholm, U., Wennström, J.L. (2006). Tissue alterations at implant-supported single-tooth replacements: a 1-year prospective clinical study. Clinical Oral Implants Research, 17(2), 165-71.

17. Buser, D., Martin, W., Belser, U.C. (2004). Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: anatomic and surgical considerations. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 19(7).

18. Spiekermann, H. (1995). Implantology. Georg Thieme Verlag; New York: Thieme Medical Publishers,.

19. English, C. (1990). An overview of implant hardware. Journal of the American Dental Association (1939), 121(3), 360-364.

20. Benic, G.I., Hammerle, C.H. (2014). Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. Periodontology 2000, 66(1), 13-40.

21. Keith Jr, J. D., Petrungaro, P., Leonetti, J. A., Elwell Jr, C. W., Zeren, K. J., Caputo, C., ... & Warner, M. M. (2006). Clinical and histologic evaluation of a mineralized block allograft: results from the developmental period (2001-2004). International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 26(4), 321-327.

22. Klein, M., Al-Nawas, B. (2011). For which clinical indications in dental implantology is the use of bone substitute materials scientifically substantiated? European journal of oral implantology, 4, 11-29.

23. Chiapasco, M., Casentini, P., Zaniboni, M. (2009). Bone augmentation procedures in implant dentistry. The International journal of oral & maxillofacial implants, 24 Suppl, 237-59.

24. Simion, M., Baldoni, M., Zaffe, D. (1992). Jawbone enlargement using immediate implant placement associated with a split-crest technique and guided tissue regeneration. Int J Periodontics Restorative Dent, 12(6), 462-73.

25. Oikarinen, K.S., Sandor, G.K., Kainulainen, V.T., Salonen-Kemppi, M. (2003). Augmentation of the narrow traumatized anterior alveolar ridge to facilitate dental implant placement. Dental traumatology : official publication of International Association for Dental Traumatology, 19(1), 19-29.

26. Sohn, D.S., Lee, H.J., Heo, J.U., Moon, J.W., Park, I.S., Romanos, G.E. (2010). Immediate and delayed lateral ridge expansion technique in the atrophic posterior mandibular ridge. Journal of oral and maxillofacial

surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 68(9), 2283-90.

27. Chiapasco, M., Zaniboni, M., Rimondini, L. (2007). Autogenous onlay bone grafts vs. alveolar distraction osteogenesis for the correction of vertically deficient edentulous ridges: a 2-4-year prospective study on humans. Clin Oral Implants Res., 18(4), 432-40.

28. Robiony, M., Toro, C., Stucki-McCormick, S. U., Zerman, N., Costa, F., & Politi, M. (2004). The "FAD"(Floating Alveolar Device): a bidirectional distraction system for distraction osteogenesis of the alveolar process. Journal of oral and maxillofacial surgery, 62, 136-142.41.

29. Hoexter, D.L. (2002). Bone regeneration graft materials. The Journal of oral implantology, 28(6), 290-294.

30. Wang, H.L., Boyapati, L. (2006). "PASS" principles for predictable bone regeneration. Implant dentistry, 15(1), 8-17.

31. Hämmerle, C. H., Schmid, J., Olah, A. J., & Lang, N. P. (1992). Osseous healing of experimentally created defects in the calvaria of rabbits using guided bone regeneration. A pilot study. Clinical oral implants research, 3(3), 144-147.

32. Schmid, J., Wallkamm, B., Hämmerle, C. H., Gogolewski, S., & Lang, N. P. (1997). The significance of angiogenesis in guided bone regeneration. A case report of a rabbit experiment. *Clinical oral implants research*, *8*(3), 244-248.

33. Hämmerle, C. H. F., Schmid, J., Olah, A. J., & Lang, N. P. (1996). A novel model system for the study of experimental guided bone formation in humans. Clinical Oral Implants Research, 7(1), 38-47.

34. Winet, H. (1996). The role of microvasculature in normal and perturbed bone healing as revealed by intravital microscopy. *Bone*, *19*(1), S39-S57.

35. Buser, D., Dula, K., Belser, U.C., Hirt, H.P., Berthold, H. (1995). Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. II. Surgical procedure in the mandible. Int J Periodontics Restorative Dent, 15(1),10-29.

36. Nishimura, I., Shimizu, Y., & Ooya, K. (2004). Effects of cortical bone perforation on experimental guided bone regeneration. Clinical oral implants research, 15(3), 293-300.

37. Glowacki, J. (1998). Angiogenesis in fracture repair. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 355, S82-S89.

38. Lu, C., Miclau, T., Hu, D., & Marcucio, R. S. (2007). Ischemia leads to delayed union during fracture healing: a mouse model. Journal of orthopaedic research, 25(1), 51-61.

39. Misch, C. E. (1999). Contemporary implant dentistry. Implant Dentistry, 8(1), 90.

40. Lundgren, A. K., Lundgren, D., Hämmerle, C. H., Nyman, S., & Sennerby, L. (2000). Influence of decortication of the donor bone on guided bone augmentation: an experimental study in the rabbit skull bone. Clinical Oral Implants Research, 11(2), 99-106.

41. Slotte, C., & Lundgren, D. (2002). Impact of cortical perforations of contiguous donor bone in a guided bone augmentation procedure: an experimental study in the rabbit skull. Clinical implant dentistry and related research, 4(1), 1-10.

42. Gultekin, B. A., Cansiz, E., & Yalcin, S. (2016). Ridge Augmentation Techniques in Preprosthetic Implant Surgery. In A Textbook of Advanced Oral and Maxillofacial Surgery Volume 3. IntechOpen.

43. Machtei, E. E. (2001). The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans: A meta-analysis. Journal of periodontology, 72(4), 512-516.

44. Nemcovsky, C. E., & Moses, O. (2002). Rotated palatal flap. A surgical approach to increase keratinized tissue width in maxillary implant uncovering: technique and clinical evaluation. International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry, 22(6), 607-612.

45. Oh, T. J., Meraw, S. J., Lee, E. J., Giannobile, W. V., & Wang, H. L. (2003). Comparative analysis of collagen membranes for the treatment of implant dehiscence defects. Clinical oral implants research, 14(1), 80-90.

46. Deeb, G. R., Tran, D., Carrico, C. K., Block, E., Laskin, D. M., & Deeb, J. G. (2017). How effective is the tent screw pole technique compared to other forms of horizontal ridge augmentation?. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 75(10), 2093-2098.

47. Cornelini, R., Scarano, A., Covani, U., Petrone, G., & Piattelli, A. (2000). Immediate one-stage postextraction implant: a human clinical and histologic case report. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 15(3), 432-437.

48. Kostopoulos, L., Karring, T., & Uraguchi, R. (1994). Formation of jawbone tuberosities by guided tissue regeneration. An experimental study in the rat. Clinical Oral Implants Research, 5(4), 245-253.

49. Wang, H. L., & Carroll, W. J. (2000). Using absorbable collagen membranes for guided tissue regeneration, guided bone regeneration, and to treat gingival recession. Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995), 21(5), 399-402.

50. Giannoudis, P. V., Dinopoulos, H., & Tsiridis, E. (2005). Bone substitutes: an update. Injury, 36(3), S20-S27.

51. Barrack, R. L. (2005). Bone graft extenders, substitutes, and osteogenic proteins. *The Journal of arthroplasty*, *20*, 94-97.

52. Rodella, L. F., Cocchi, M. A., Rezzani, R., Procacci, P., Hirtler, L., Nocini, P., & Albanese, M. (2015). Fresh frozen bone in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Dental Sciences*, *10*(2), 115-122.

53. Urban, I. A., & Monje, A. (2019). Guided Bone Regeneration in Alveolar Bone Reconstruction. Oral and maxillofacial surgery clinics of North America, 31(2), 331-338.

54. Moore, W. R., Graves, S. E., & Bain, G. I. (2001). Synthetic bone graft substitutes. ANZ journal of surgery, 71(6), 354-361.

55. Sassard, W. R., Eidman, D. K., Gray, P. M., Block, J. E., Russo, R., Russell, J. L., & Taboada, E. M. (2000). Augmenting local bone with Grafton demineralized bone matrix for posterolateral lumbar spine fusion: avoiding second site autologous bone harvest.

56. Tuskan, C., & Yaltırık, M. (2002). Oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılan biyomateryaller. İstanbul: Istanbul Universitesi Yayinlari İstanbul, 1-54.

57. Schmelzeisen, R., & Sauerbier, S. (2009). Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics, SE Lynch, RE Marx, M. Nevins, LA Wisner-Lynch (Eds.), Quintessence Publishing Co. Ltd., ISBN: 978-0-86715-464-1.

58. Buser, D., Dahlin, C., & Schenk, R. K. (1994). Guided bone regeneration. Chicago Quintessence.

59. Fugazzotto, P. A. (2005). Success and failure rates of osseointegrated implants in function in regenerated bone for 72 to 133 months. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 20(1).

60. Simion, M., Fontana, F., Rasperini, G., & Maiorana, C. (2007). Vertical ridge augmentation by expanded-polytetrafluoroethylene membrane and a combination of intraoral autogenous bone graft and deproteinized anorganic bovine bone (Bio Oss). Clinical oral implants research, 18(5), 620-629.

61. Dahlin, C., Lekholm, U., Becker, W., Becker, B., Higuchi, K., Callens, A., & van Steenberghe, D. (1995). Treatment of fenestration and dehiscence bone defects around oral implants using the guided tissue regeneration technique: a prospective multicenter study. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 10(3), 312-318.

62. Schwarz, F., Rothamel, D., Herten, M., Wüstefeld, M., Sager, M., Ferrari, D., & Becker, J. (2008). Immunohistochemical characterization of guided bone regeneration at a dehiscence-type defect using different barrier membranes: an experimental study in dogs. Clinical oral implants research, 19(4), 402-415.

63. Misch, C. M. (1997). Comparison of intraoral donor sites for onlay grafting prior to implant placement. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 12(6), 767-776.

64. Simion, M., Misitano, U., Gionso, L., & Salvato, A. (1997). Treatment of dehiscences and fenestrations around dental implants using resorbable and nonresorbable membranes associated with bone autografts: a comparative clinical study. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 12(2), 159-167.

65. Friedmann, A., Strietzel, F. P., Maretzki, B., Pitaru, S., & Bernimoulin, J. P. (2001). Observations on a new collagen barrier membrane in 16 consecutively treated patients. Clinical and histological findings. *Journal of periodontology*, *72*(11), 1616-1623.

66. Hürzeler, M. B., Kohal, R. J., Naghshbandl, J., Mota, L. F., Conradt, J., Hutmacher, D., & Caffesse, R. G. (1998). Evaluation of a new bioresorbable barrier to facilitate guided bone regeneration around exposed implant threads: An experimental study in the monkey. International journal of oral and maxillofacial surgery, 27(4), 315-320.

67. Moses, O., Pitaru, S., Artzi, Z., & Nemcovsky, C. E. (2005). Healing of dehiscence-type defects in implants placed together with different barrier membranes: a comparative clinical study. Clinical oral implants research, 16(2), 210-219.

68. Hämmerle, C. H., & Jung, R. E. (2003). Bone augmentation by means of barrier membranes. Periodontology 2000, 33(1), 36-53.

69. Miller, N., Penaud, J., Foliguet, B., Membre, H., Ambrosini, P., & Plombas, M. (1996). Resorption rates of 2 commercially available bioresorbable membranes: a histomorphometric study in a rabbit model. Journal of clinical periodontology, 23(12), 1051-1059.

70. Owens, K. W., & Yukna, R. A. (2001). Collagen membrane resorption in dogs: a comparative study. Implant dentistry, 10(1), 49-58.

71. Rothamel, D., Schwarz, F., Sager, M., Herten, M., Sculean, A., & Becker, J. (2005). Biodegradation of differently cross-linked collagen membranes: an experimental study in the rat. Clinical oral implants research, 16(3), 369-378.

72. Friedmann, A., Strietzel, F. P., Maretzki, B., Pitaru, S., & Bernimoulin, J. P. (2002). Histological assessment of augmented jaw bone utilizing a new collagen barrier membrane compared to a standard barrier membrane to protect a granular bone substitute material: a randomized clinical trial. Clinical Oral Implants Research, 13(6), 587-594.

73. Stavropoulos, F., Dahlin, C., Ruskin, J. D., & Johansson, C. (2004). A comparative study of barrier membranes as graft protectors in the treatment of localized bone defects: an experimental study in a canine model. Clinical Oral Implants Research, 15(4), 435-442.

74. Herten, M., Jung, R. E., Ferrari, D., Rothamel, D., Golubovic, V., Molenberg, A., ... & Schwarz, F. (2009). Biodegradation of different synthetic hydrogels made of polyethylene glycol hydrogel/RGD-peptide

modifications: an immunohistochemical study in rats. Clinical Oral Implants Research, 20(2), 116-125.

75. Jung, R. E., Zwahlen, R., Weber, F. E., Molenberg, A., Van Lenthe, G. H., & Hammerle, C. H. (2006). Evaluation of an in situ formed synthetic hydrogel as a biodegradable membrane for guided bone regeneration. Clinical oral implants research, 17(4), 426-433.

76. Schwarz, F., Mihatovic, I., Golubovic, V., Hegewald, A., & Becker, J. (2012). Influence of two barrier membranes on staged guided bone regeneration and osseointegration of titanium implants in dogs: part 1. Augmentation using bone graft substitutes and autogenous bone. Clinical oral implants research, 23(1), 83-89.

77. Thoma, D. S., Dard, M. M., Hälg, G. A., Ramel, C. F., Hämmerle, C. H., & Jung, R. E. (2012). Evaluation of a biodegradable synthetic hydrogel used as a guided bone regeneration membrane: an experimental study in dogs. Clinical oral implants research, 23(2), 160-168.

78. Bhatt, R.A., Rozental, T.D. (2012). Bone graft substitutes. Hand clinics, 28(4):457-68.

79. Cros, P., Freidel, M., & Dumas, P. (1982). Visor osteotomy of the mandible in edentulous patients. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, *83*(4), 197-200.

80. Ferrigno, N., Laureti, M., & Fanali, S. (2005). Inferior alveolar nerve transposition in conjunction with implant placement. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 20(4), 610-620.

81. Khajehahmadi, S., Rahpeyma, A., Bidar, M., & Jafarzadeh, H. (2013). Vitality of intact teeth anterior to the mental foramen after inferior alveolar nerve repositioning: nerve transpositioning versus nerve lateralization. International journal of oral and maxillofacial surgery, 42(9), 1073-1078.

82. Zimmermann, G., & Moghaddam, A. (2011). Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes. Injury, 42, S16-S21.

83. Cawood, J. I., & Howell, R. (1988). A classification of the edentulous jaws. International journal of oral and maxillofacial surgery, 17(4), 232-236.

84. Proussaefs, P., & Lozada, J. (2003). The use of resorbable collagen membrane in conjunction with autogenous bone graft and inorganic bovine mineral for buccal/labial alveolar ridge augmentation: a pilot study. The Journal of prosthetic dentistry, 90(6), 530-538.

85. Von Arx, T., & Buser, D. (2006). Horizontal ridge augmentation using autogenous block grafts and the guided bone regeneration technique with collagen membranes: a clinical study with 42 patients. Clinical oral implants research, 17(4), 359-366.

86. Cordaro, L., Amadè, D. S., & Cordaro, M. (2002). Clinical results of alveolar ridge augmentation with mandibular block bone grafts in partially edentulous patients prior to implant placement. Clinical oral implants research, 13(1), 103-111.

87. Schenk, R. K., Buser, D., Hardwick, W. R., & Dahlin, C. (1994). Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 9(1), 13-29.

88. Buser, D., Dula, K., Hirt, H. P., & Schenk, R. K. (1996). Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients. Journal of oral and maxillofacial surgery, 54(4), 420-432.

89. Chiapasco, M., Abati, S., Romeo, E., & Vogel, G. (1999). Clinical outcome of autogenous bone blocks or guided bone regeneration with e-PTFE membranes for the reconstruction of narrow edentulous ridges. Clinical oral implants research, 10(4), 278-288.

90. Aghaloo, T. L., & Moy, P. K. (2007). Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement?. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 22(7)49-70.

91. 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.

92. Nkenke, E., Schultze-Mosgau, S., Kloss, F., Neukam, F. W., & Radespiel-Tröger, M. (2001). Morbidity of harvesting of chin grafts: a prospective study. Clinical oral implants research, 12(5), 495-502.

93. Nkenke, E., Weisbach, V., Winckler, E., Kessler, P., Schultze-Mosgau, S., Wiltfang, J., & Neukam, F. W. (2004). Morbidity of harvesting of bone grafts from the iliac crest for preprosthetic augmentation procedures: a prospective study. International journal of oral and maxillofacial surgery, 33(2), 157-163.

94. Raghoebar, G. M., Louwerse, C., Kalk, W. W., & Vissink, A. (2001). Morbidity of chin bone harvesting. Clinical oral implants research, 12(5), 503-507.

95. Maiorana, C., Beretta, M., Salina, S., & Santoro, F. (2005). Reduction of autogenous bone graft resorption by means of bio-oss coverage: a prospective study. International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 25(1), 19-25.

96. Buser, D., Ingimarsson, S., Dula, K., Lussi, A., Hirt, H. P., & Belser, U. C. (2002). Long-term stability of osseointegrated implants in augmented bone: a 5-year prospective study in partially edentulous patients.

International journal of periodontics & restorative dentistry, 22(2), 109-117.

97. Hämmerle, C. H., Jung, R. E., Yaman, D., & Lang, N. P. (2008). Ridge augmentation by applying bioresorbable membranes and deproteinized bovine bone mineral: a report of twelve consecutive cases. Clinical Oral Implants Research, 19(1), 19-25.

98. Lindhe, J., Karring, T., & Lang, N. P. (2003). Clinical periodontology and implant dentistry. Blackwell.

Bölüm 18

DİŞ HEKİMLİĞİNDE MİNİMAL İNVAZİV YAKLAŞIM

Ceyda GÜNDOĞDU[1]

1 Uzm. Dt., Medipol Mega Üniversite Hastanesi, İstanbul-Türkiye, Orcid no: 0000-0002-5158-3379

GİRİŞ

1800'lü yılların sonunda G.V. Black tarafından prensipleri belirlenmiş olan kavite dizaynları çürük tedavisine yaklaşımda kullanılmış ve bu amaçla "korumak için genişlet" prensibi benimsenmiştir. Bu bağlamda Black; preparasyon sırasında çürük riski taşıyan tüm bölgeleri preparasyona dahil etmeyi, dönemde kullanılan dolgu materayallerinin adeziv özelliğe sahip olmaması sebebiyle mekanik olarak tutucu kavite formları oluşturmayı önermiştir. Demineralize dokuların remineralize olamayacağı inancından yola çıkarak da kavite sınırlarının sağlam diş dokusunu içerecek şekilde hazırlanmasını uygun görmüştür. Adeziv materyallerin keşfi ve materyallerdeki teknolojik gelişmelerle beraber dişin sert dokularında meydana gelen kayıplar estetik, fonksiyonel ve biyolojik olarak yeterli materyaller ile minimal invaziv yaklaşımla tedavi edilmeye başlanmıştır.

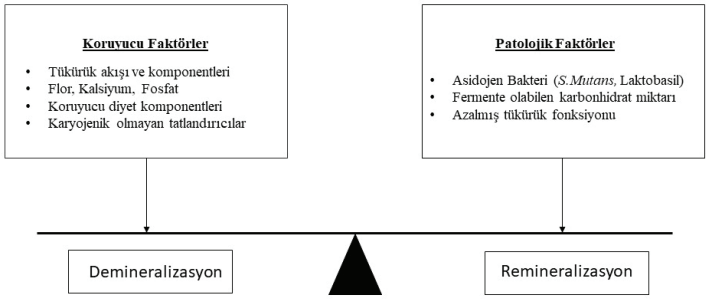
Minimal invaziv tedavi; Black prensiplerine zıt bir yaklaşım sunarak orijinal dokuya minimum müdahele edilmesini savunmaktadır. Diş çürüklerinin tedavisine yönelik "minimal invaziv" yaklaşım; diş çürüklerini mikroskobik düzeyde teşhis etme, önleme, remineralizasyonunu sağlama ve minimal müdahele ile tedavi etme gibi başlıklar altında sıralanabilir (Murdoch-Kinch & McLEAN, 2003).

1. ÇÜRÜK TANIMI

Günümüzde çürüğün spesifik bir grup karyojenik bakteri tarafından oluşan enfeksiyöz bir hastalık olduğu bilinmektedir (Caufield & Griffen, 2000). Çürüğün oluşumunda etkili rol oynayan *S.mutans* ve *Lactobasil* türleri sukroz gibi fermente olabilen karbonhidratlardan bir organik asit olan laktik asit üretir (Murdoch-Kinch & McLEAN, 2003). *S.Mutanslar* asit üretebilme açısından en karyojenik bakterilerdir, bu sebeple çürük risk değerlendirme çalışmalarında hedef mikroorganizmalar olarak kullanılırlar (Saravia et al., 2015). Plakta karbonhidratın olmadığı durumlarda ise yine bakteriler tarafından zayıf organik asitler üretilir (Selwitz, Ismail, & Pitts, 2007). Üretilen asitler ise mine ve dentin yapısından kalsiyum ve fosfatların uzaklaşmasıyla demineralizasyona (erken dönemde *'white spot'* lezyonlar) ilerleyen dönemde de dişte kavitasyon oluşmasına yol açar (Featherstone, 2000).

Çürüklerin devamlı bir demineralizasyon süreci olarak devam etmediği; dönüşümlü olarak yıkım, durma ve kısmi onarım bölümleri olan bir süreç olduğu günümüzde bilinen bir gerçektir. Bir lezyonun ilerleyip ilerlemeyeceği, aynı kalacağı veya tersine döneceği, koruyucu faktörler ile patolojik faktörler arasındaki denge ile belirlenir (Featherstone, 2000). Lezyon kavite oluşmadığı dönemde ise denge koruyucu faktörler yönüne kaydırılarak remineralizasyon sağlanabilir. Bu sebeple tedaviye başlamadan önce hastanın ağız içi durumunda olası çürük risklerinin ayrıntılı de-

ğerlendirilmesi ve lezyonları erken dönemde yakalayabilmek için gelişmiş çürük tayin yöntemlerinin kullanılması önemli bir esastır (Yılmaz & Keleş, 2018).



Figür 1. *Patolojik ve koruyucu faktörler arasındaki dengenin şematik anlatımı(Featherstone, 1999)*

İntraoral yapı, çeşitli fakat karakteristik yerleşik bir mikrobiyal topluluğa sahiptir ve bu yapı içerisinde en baskın olan topluluk bakterilerdir (Marsh, 2010). Diş plağından 200 kadar bakteri türü izole edilebilmektedir. Bu bakterilerden en patojen olanlar: *Streptococcus mutans (serotip C, E ve F), Streptococcus sobrinus (serotip C ve G), Lactobacillus acidophilus, Actinomices viscusus* ve *Bifidobacterium dentinum*'dur (Cura et al., 2013).

Mutans streptokoklar mine yüzeyine yapılarında bulunan antijen I/II (Ag I/II) ile adezyon sağlar ve diğer mikroorganizmaların diş yapısında kolonizasyonuna yol açan bir polisakkarit ağı oluşturan asidürik bakterilerdir (Russell & Lehner, 1978). *Lactobacillus acidophilus* bu yapının üzerine kolonize olur ve tek başına diş yüzeyine adezyon özelliği yoktur. Laktobasiller ve Mutanslar plak yapısında laktik asit üretimini sağlar ve asidürik özellik gösterirler (Tahmourespour & Kermanshahi, 2011). Bu mikrofloranın üzerine çöken bakterilerden biri olan Bifidobakter grupları ise probiyotik gıdalarda bulunur ve diş çürüklerinin %8'inden sorumludur (Ventura et al., 2009).

Diş çürüğü oluşumunu önleyebilmek ve tedavi edebilmek için intraoral dokularda patojen mikroorganizmaların tespiti önem taşır. Bu şekilde çürük lezyonu geliştirme olasılığının yüksek olduğu bireyler belirlenebilir koruyucu yaklaşımlarla olası çürük lezyonunun önüne geçilebilir.

Çürük oluşturan spesifik mikroorganizmaların tespiti; enzimatik, mikrobiyal ve laktik asit formasyon testleri gibi labaratuvar ortamında ya da hasta başında özel kitlerle uygulanan testler bulunmaktadır. Günümüzde bilimsel çalışmalarda DNA izolasyon yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır.

Enzimatik testler; çoğunlukla Mutans suşlarının Mitis salivarius-basitrasin agarda kolonizasyonu ile sayısının tespiti için kullanılır. Çalışmalar sonucu görülmüştür ki tükürüğünde 10^{6}'dan fazla *S.Mutans* bulunan kişilerde çürük riski yüksektir (Guo & Shi, 2013). Mikrobiyal testler ise *S. Mutans* ve Laktobasil sayısı, üzerinde özel adherentler bulunan test striplerine bakterilerin bağlanması yoluyla dental kliniklerde veya laboratuvarlarda yapılabilen testlerdir. Piyasada Dentocult, CRT-Viadent, CCLP, RT gibi aynı çalışma prensibinde olan birçok klinik tipte kit bulunmaktadır. İnvaziv tedavi öncesinde, çürük etiyolojisini anlayabilmek ve risk faktörlerini elimine etmek için oldukça önemlidir.

Tükürük, majör ve minör tükürük bezlerinin sekresyonlarının yanı sıra gingival sulkustan gelen bazı materyallerin karışımından oluşan karmaşık bir biyolojik sıvıdır. Hacmin yaklaşık %99'u sudur; buna ek olarak bikarbonat iyonları, amilaz dahil enzimler, immünolojik faktörler (IgA) peptit ve kimyasal mediatörlere ek olarak müsin ve kalsiyum içerir (Brostek, Bochenek, & Walsh, 2006). Tükürük plaktaki asidi ve reflü ve kusma sebepli ortama gelen asidi özel yapısı ile tamponlayarak ortamın pH'ını yükselterek demineralizasyon oluşmasını engeller. Kserostomi yeterince tükürük salgılanamaması sebebiyle oluşan ağız kuruluğudur. Bu durumun tespiti için tükürük akış testlerinin yapılması gerekmektedir (Guggenheimer & Moore, 2003). Dinlenme anında ideal tükürük akış hızı 0.3-0.4 mL/dakika iken kserostomili hastalarda bu durum 0.1 mL/dakikanın altındadır. Uyarılmış tükürük akış hızının ideal değeri 1-2 mL/dakikayken 0.7mL/dakikanın altında olan tükürük akışı tükürük bezlerinde bir patolojiye işaret eder (Dan Ericson, Kidd, McComb, Mjör, & Noack, 2003). Tükürük testlerinin amacı, dişeti hastalıkları, diş hassasiyeti ile başvuran hastalarda tükürüğün salgılanmasında eksiklik olup olmadığını tespit etmektir. SalivaCheck (GC Corp. Japonya) stripler ve kendine has skorlama sistemine sahip tükürüğün tamponlama kapasitesini ölçen bir test yöntemidir ve tükürüğün tamponlama kapasitesini ölçebilir.

2. ÇÜRÜK TESPİT YÖNTEMLERİ

Diş hekimleri tarafından konulan çürük tanıları, genellikle belirgin farklılıklar gösterir. Bu tür zorlukların gelinebilmesinde, çürük tespitinde yönelik kullanılan tanı yöntemlerinin, spesifik, geçerli, güvenilir ve klinik olarak kanıtlanmış olması gerekmektedir (Dorothy McComb, 2000). İdeal çürük tespit yöntemi; çürük lezyonunun en erken safhalarını dahi tespit edebilmelidir.

- *Görsel Muayene*

En geleneksel yöntemlerden biri olan görsel muayene ucuz, hızlı ve kolay olduğu için kliniklerde en sık kullanılan metodlardandır (Pitts, 1993). Çürük teşhis etmek için kullanılan bu yöntem sağlam dokuların görsel ay-

rımının kolay olması nedeniyle yüksek özgüllük gösterirken, tekrarlanabilirliği ve hassasiyeti düşüktür (Bader, Shugars, & Bonito, 2002). Görsel muayenelerde kullanılmak için öne sürülen otuza yakın kriter vardır (Braga, Mendes, & Ekstrand, 2010). İncelemeler yapılırken bazı araştırmacılar dişlerin kurutulmasını önermişlerdir. Dişlerin kurutulmadan çürük lezyonlarının incelenmesi tespit sırasında başarısızlıklara yol açabilir.

- *Görsel- Dokunsal Muayene*

Çürük lezyonunun tespitinde görsel muayeneye ek olarak sond yardımı ile yüzeylerin kontrolü de klinikte sıklıkla kullanılan bir metoddur. Sondlayarak yapılan çürük muayenesi kontrol edilen diş yüzeylerine hasar verirken aynı zamanda başlangıç lezyonlarının kavitasyona dönüşmesine neden olabilir (Ekstrand, Qvist, & Thylstrup, 1987). Mikroorganizmaların daha derin yüzeylere penetrasyonu da bu muayene yöntemiyle mümkün olabilmektedir (Kidd, Ricketts, & Pitts, 1993). Bu nedenle günümüzde sondlama gereken durumlarda künt/yuvarlak uçlu sondların kullanılması önerilmektedir (Guerrieri, Gaucher, Bonte, & Lasfargues, 2012).

- *Çürük Tespit Edici Boyalar*

Çürük tespit boyaları ilk olarak 1970'li yıllarda kullanılmıştır (Ansari, Beeley, Reid, & Foye, 1999). Bu boyalar çürük lezyonunda degrade olmuş kollajen fiberleri boyar ve sağlam dokularda renklenme oluşturmaz (Piva, Meinhardt, Demarco, & Powers, 2002). İlk kullanılmaya başlandığı dönemlerde boyayıcı ajan olarak fuksin türevleri kullanılırken karsinojen etkisinden dolayı yerini propilen glikole bırakmıştır (Yip, Stevenson, & Beeley, 1994). Son zamanlarda gümüş diamine florid de bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır (Sayed, Nikaido, Abdou, Burrow, & Tagami, 2021).

- *Radyografi*

Radyografi klinikte çürük tespitinde en sık kullanılan metodlardan biriyken görsel muayenenin de tamamlayıcısıdır. Bu metod dentin çürüklerinin tespitinde yüksek hassasiyet gösterse de erken dönem mine çürüklerinin tespitinde yetersiz kalabilir (Wenzel, 2004). Görsel metodla tespit edilemeyen aproksimal lezyonların tespitinde bite-wing radyografilerin kullanımı idealdir (Bloemendal, De Vet, & Bouter, 2004). Lezyonların tespiti için kullanışlı bir yöntem olsa da röntgen ile çürük risk tespiti yönteminin röntgen defektleri ve süperpozisyonlar sebepli yanlış pozitif teşhisler konması, iyonize radyasyon kullanılması gibi dezavantajları vardır (Braga et al., 2010).

- *Optik Çürük Tespit Yöntemleri*

Tek başına kullanıldığında hiçbir yeni teknik çürük lezyonlarını tespit etmekte yüzde yüz başarılı değildir. Yeni geliştirilen cihazlar geleneksel

yöntemler ile kombine kullandığında başarılı sonuçlar verebilir. Transilüminasyon ile çürük teşhisi yöntemi çürük dokunun optik özelliklerinin çevredeki sağlıklı dokulardan farklı olması temeline dayanmaktadır (Astvaldsdottir, Åhlund, Holbrook, De Verdier, & Tranæus, 2012). Çürük dokular gelen ışığı absorbe ederek sağlıklı dokulardan daha koyu renkte izlenir (Lara-Capi et al., 2017).

QLF ve DIAGNOCAM gibi floresans uygulanan yöntemler ise dişe uygulanan enerjinin dişin mineral kaybı olan yerlerinde ve dişin sağlam dokularında farklı absorbsiyon miktarı göstermesi prensibine dayanır (Karlsson, 2010). Hasarlı dokulardaki yansıtma yeteneğinin farklı olması o bölgelerin daha koyu algılanmasına yol açar. Cihazlar sensörleri ile oluşturdukları tüm bu bilgileri numerik değerlere döker (Casalegno et al., 2019). Bu tip yöntemlerin radyografilere avantajı hastanın ionize radyasyona maruziyetinin olmamasıdır (Melo, Pascual, Camps, Ata-Ali, & Ata-Ali, 2019).

3. ÇÜRÜK TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Geçmişte çürük lezyonların tedavisinde daha girişimsel yaklaşımlar tercih edilse de günümüzde çürük sürecinin daha ayrıntılı anlaşılması ile beraber bu sürecin hastanın davranışlarının ve alışkanlıklarının yönetimiyle çürük riskini kontrol edilebildiği ortaya çıkmıştır (Albino & Tiwari, 2016). 2018 yılında yapılan Delphi Konsensusu'nda mevcut çürük lezyonlarının tedavisi, tedavi sırasındaki girişimsellik derecelerine göre üç ayrı kategoride sınıflandırılmıştır. Bu duruma göre lezyonların tedavisine yaklaşım; non invaziv, mikro invaziv, minimal invaziv olarak sınıflandırılabilir (Schwendicke et al., 2019).

- *Non İnvaziv Tedavi*

Ekolojik plak hipotezine göre, çürüğe neden olan faktörler azaltılırsa ve/veya önleyici koruyucu faktörler uygulanırsa çürük süreci durdurulabilir (Featherstone, 2004). Çürük lezyonu kavitasyon aşamasına ulaşana kadar yani minimal invaziv çürük tedavisi için "doğru" ana ulaşana kadar hatırı sayılır bir süre vardır (Mejàre, Stenlund, & Zelezny-Holmlund, 2004). Non invaziv tedavi yönteminde amaç diş sert dokularına girişimsel bir müdahale yapımadan kronik çürüğün akutlaşmasını veya yeni lezyon oluşumunun engellenmesini sağlamaktır. Hastanın diyetinin düzenlenmesi, biofilm özelliklerinin kontrolü ve remineralize edici ajanların kullanımı bu tip tedavilerdendir (Meyer-Lueckel & Paris, 2016).

Karyojenik bakteriler diyette bulunan karbonhidratların metabolizması ile plak pH'ını düşürür ve lezyonun ilerlemesini hızlandırır. Çalışmalar diyetle alınan karbonhidratların miktarından çok karbonhidrat alım miktarının çürük oluşum sürecinde etkili olduğunu belirtmişlerdir (Kalsbeek &

Verrips, 1994; Sreebny, 1982). Metabolize olmayan tatlandırıcıların diyete eklenmesi buna ek olarak kalsiyum, fosfat, polifenol ve flavanoidler gibi antikaryojenik gıdaların tüketilminin arttırılması bu *'koruyucu'* sürece katkı sağlar (Lingström et al., 2003).

Patojen biofilm çürük sürecinin hızlı bir şekilde başlangıç lezyonundan kavitasyona ilerlemesini sağlar. Biofilm patojenitesini değiştirmek mekanik olarak oral hijyen yöntemleriyle, kimyasal olarak klorheksidin gibi antimikrobiyallerin kullanımıyla ve hala tartışmalı bir konu olsa da baskın mikroorganizmaların probiyotik kullanımı ile değiştirilmesiyle mümkün olabilir (Meyer-Lueckel & Paris, 2016; Saini, Saini, & Sharma, 2011).

Remineralizasyon diş sert dokusuna çoğunlukla fosfat ve kalsiyum gibi minerallerin taşınması ve depolanmasını ifade eder. Başlangıç çürüklerinin remineralizasyonunda flor kullanımı altın standarttır (Zero, 2006). Ayrıca, remineralizasyona yardımcı olmak için farklı formlarda kalsiyum (örn. kazein türevleri, kalsiyum sodyum fosfosilikat ile stabilize edilmiş kalsiyum) veya kendiliğinden oluşan peptitler içeren çeşitli ürünler piyasaya sürülmüştür (Amaechi, 2015). Kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) labaratuvar çalışmaları sonrasında bir süt proteini olan kazeinden elde edilmiştir ve antikaryojenik aktivitesi *in-situ* çalışmalarla ispatlanmıştır.(Cai et al., 2007; Walker et al., 2009). İçerisinde bulunan yüksek yoğunlukta kalsiyum ve fosfat mineralleri uygulandığı yüzeylerde remineralizasyonu demineralizasyon lehine çevirir.

Ozon Christian Friedrich Schönbein tarafından keşfi yapılan, doğadaki en güçlü oksitleyici ve aynı zamanda da güçlü bir dezenfektandır. Ozon'un diş hekimliğinde kullanılmaya başlanması HealOzone'un piyasaya sürülmesi ile olmuştur (Azarpazhooh & Limeback, 2008). Ozon bakterilerin hücre duvarlarını okside ederek bakteriosidal etki oluşturarak dengenin remineralizasyon yönüne dönmesini sağlar (Nogales, Ferrari, Kantorovich, & Lage-Marques, 2008). Bu yöntem kavitasyon oluşmamış pit, fissür ve kök yüzeyi çürüklerinde demineralizasyon sürecini durdurmak amacıyla , derin çürüklü kavitelerde ise lezyonlar uzaklaştırıldıktan sonra kavite dezenfeksiyonunun sağlanması amacıyla kullanılabilir (Atabek, 2014).

- *Mikro İnvaziv Tedavi*

Mikro invaziv tedavilerin iki temel tedavi prensibi vardır; pit ve fissürlerin örtülmesi ile rezin infiltrasyon. Non invaziv tedavinin aksine mikro invaziv tedavilerde diş sert dokusu modifiye edilerek asit ataklarına dirençli bir bariyer oluşturur ve böylece mineral kaybı engellenir (Pozos-Guillén et al., 2021). Diş çürüklerinin en sık izlendiği alanlardan olan pit ve fissürlerin asit ataklarına dirençli materyallerle örtülmesi lezyon oluşumunun engellenmesinde başarılı bir yöntemdir (Goršeta, 2015).

Rezin infiltrasyon yöntemi; demineralize minenin poröz yapısına düşük vizkoziteli rezinin doldurulması ile problemli bölgede fiziksel bariyer oluşturarak bakterilerin geçişini ve lezyonun ilerlemesini engeller (Paris, Meyer-Lueckel, & Kielbassa, 2007).

- *Minimal İnvaziv Tedavi*

Minimal invaziv tedavi çürük dokusunun farklı yöntemlerle dişten uzaklaştırılıp yerinin restoratif materyallerle doldurulmasını ifade eder. Güncel restoratif materyaller, yeterli adeziv özellikleri sayesinde restorasyon sırasında sağlıklı dokuların retantif amaçlı uzaklaştırılmasına gerek duymaz (Schwendicke et al., 2019).

Güncel çürük uzaklaştırma yöntemleri ve minimal invaziv yaklaşım ile arayüz lezyonlarında kaviteler slot veya kutu formları olarak oluşturulabildiği gibi tünel preparasyonlar da günümüzde kullanılmaktadır (Dan Ericson et al., 2003). Aproksimal kavite preparasyonu sırasında komşu diş yüzey hasarı yaygın olarak görülmektedir tünel preparasyonlar ve SONİ-Cflex, prepcontrol gibi sistemler ile bu durumun önüne geçilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla preparasyon sırasında komşu dişe matriks bantları da uygulanabilir ancak bu uygulama işlemleri zorlaştırır, operasyon zamanını uzatır ve elmas frezler bantları kolayca delebildiği için etkin bir koruma sağlayamaz.

SONİCflex sistem komşu dişte hasarı minimalize etmek amacıyla üretilmiştir ve uçlarında preparasyonu sağlayan tek bir aktif yüzey bulunmaktadır. Aktif yüzeyi bulunan uç negatifini diş yüzeyine aktararak kavitenin preparasyonunu sağlar (Dwivedi, Dwivedi, & Baranwal, 2013).

Air abrazyon ilk piyasaya sürüldüğü dönemlerde titreşimi, sesi ve ısıyı elimine ettiğinden oldukça popüler olsa da kavitelerin sınırlarının belirgin olmaması, toz ile kontaminasyona yol açması mekanik tutuculuk sağlayan materyallerin kullanıldığı eski dönemlerde kullanımlarının bırakılmasına yol açmıştır. Günümüzde adeziv materyallerin kullanılmaya başlanması ve cihazların geliştirilerek toz kontaminasyonunun azaltılması ile air abrazyon ile minimal invaziv tedaviler daha kullanışlı hale gelmiştir (Sergio Eduardo de Paiva Goncalves, 2013). Air abrazyon turlu aletler ile karşılaştırıldığında air abrazyon ile hazırlanan yüzeylerin bağlanma dayanımı geleneksel karbit frezlerle hazırlananlara kıyasla daha yüksektir (Berry III & Ward, 1995; Keen, 1994; Laurell, 1993). Air abrazyonla yapılan mine yüzey preparasyonlarının organik ve inorganik matriks komponentlerini geri dönüşümsüz bir şekilde uzaklaştırıldığını öne süren çalışmacılar da vardır (Olsen, Bishara, Damon, & Jakobsen, 1997).

Kemomekanik çürük temizleme yöntemi, yüzeye uygulanan kimyasal bazı materyallerle çürük dokunun yumuşatılması ve mekanik olarak el

aletleri ile uzaklaştırılması prensibini temel alır (Hamama, Yiu, & Burrow, 2014). Bu teknik 1970'li yıllarda uygulanmaya başlanmış organik asit solüsyonu ve sodyum hipokloritin kombinasyonu olan Caridex kullanılmaya başlanmış sonra sistem daha da geliştirilerek Carisolv olarak piyasaya sürülmüştür (Beeley, Yip, & Stevenson, 2000; D Ericson et al., 1999). Kemomekanik teknik uygulanırken en önemli öge vaka seçimidir; kök çürükleri, giriş yolu açık olan koronal çürükler, restorasyonların altındaki rekürrent çürükler, pulpaya yakın derin çürükler kullanılabileceği yerlerdir (Peters, Flamenbaum, Eboda, Feigal, & Inglehart, 2006). Papacaire, biosolv gibi farklı mekanizma ile çalışan kemomekanik çürük temizleme ajanları da piyasada mevcuttur (Hamama et al., 2014).

Diş hekimliğinde düşük ve yüksek enerjili lazerler olmak üzere kullanım özelliklerine göre iki tip lazer vardır. Düşük enerjili lazerler hücresel aktiviteyi arttırmak için kullanılırken yüksek enerjili lazerler dokuları kesmek, koagülasyon ya da vaporizasyon için kullanılır (Yip et al., 1994). Mine, dentin ve kemik gibi dental sert dokuların modifikasyonunda klinikte üç tip dalga boyunda lazer kullanılabilmektedir. Bunlar; Erbium:yttrium-aluminum-garnet Er:YAG (λ =2.94μm), Erbium-chromium:yttrium-scandium - gadolinium-garnet Er,Cr: YSGG, (λ = 78μm) ve Er:YSGG (λ =2.79μm)'dir (Mm, Nk, & A, 2014). Lazerler ile kavite preparasyonu, çürük temizleme, restorasyonun uzaklaştırılması, yüzey pürüzlendirilmesi, dentin hassasiyetinin giderilmesi çürükten korunma ve beyazlatma gibi tedaviler yapılabilmektedir. Diş sert dokularının lazerle ışınlanması karbonat-fosfor oranını azaltır ve daha kararlı ve daha az asitte çözünür bileşiklerin oluşumuna yol açarak asit ataklarına ve çürük oluşumuna karşı duyarlılığı azaltır (Sadr Haghighi, Skandarinejad, & Abdollahi, 2013). Çürük lezyonu, sağlam diş dokusuna kıyasla çok daha fazla su içerir ve lazer uygulamalarıyla ablasyon etkinliği daha yüksektir (Montedori et al., 2016). Bu amaçla Er: YAG lazerler kullanılabilir. Er:YAG lazerin kullanılması, kavite preparasyonu için etkili bir cihazdır ve aerotörler gibi preparasyon yapabilir, sekonder dentin oluşumunu stimüle eder ve antibakteriyel etkiye sahiptir (Mm et al., 2014). Er:YAG lazer dentin yapısını değiştirebilir, dentinin smear tabakasını kaldırır ve dentin tübüllerini açığa çıkarır, bu da teorik olarak yüzeyi adezyona daha uygun hale getirir ve sonuç olarak restorasyonlarda mikrosızıntıyı azaltır (Wang et al., 2020). Preparasyon sırasında çoğunlukla anesteziye ihtiyaç duyulmaması, kötü koku oluşturmaması, ses ve titreşim olmaması gibi avantajları vardır ve doğru kullanıldıklarında diş dokularında aşırı ısı oluşturmazlar x(Murdoch-Kinch & McLEAN, 2003).

Polyamide/ imide (PAI) polimer frezler özel olarak çürük temizliği için üretilmiş ve geleneksel frezlere bir altenatif olarak piyasaya sürülmüştür. Bu frezlerin özelliği sağlıklı ve çürük lezyonlu diş sert dokularının ay-

rımını yaparak yumuşak, enfekte, demineralize dentin dokularını ortamdan uzaklaştırarak sağlam dentin dokularını korumaktır (Dwivedi et al., 2013). Polimer frezlerin sertlik değerleri (knoop 50) çürük dentinin sertlik değerlerinden daha yüksek (knoop 10-40) olduğu için çürük dokuları ortadan kaldırırken sağlam dentin dokusundan daha düşüktür (70-90) ve bu sayede o dokuların intakt bırakılmasını sağlar (Gheorghiu, Marascu, Staicu, Zmarandache, & Perlea, 2017). Bu frezlerin sağlam dentini kaldırma özelliği olmadığı için canlı odontoblastlar açığa çıkmaz ve bu durum geleneksel frezlere göre hastalarda daha az ağrıya yol açar, anestezi kullanım gerekliliği azalır (Dammaschke, Rodenberg, Schäfer, & Ott, 2006).

4. RESTORATİF MATERYAL SEÇİMİ

Çürük dokuların uzaklaştırılması sonrasında dişin bütünlüğünün sağlanması için kullanılan restoratif materyallerden en eskisi amalgamdır. Amalgam materyaller tutuculuk için undercuta ihtiyaç duyarlar bu nedenle adeziv restorasyonlarla kıyaslandığında aynı boyutta bir lezyon için daha destrüktif kaviteler açılmasını gerektirir (Green, Mackenzie, & Banerjee, 2015). Bu sorunun önüne amalgam adezivlerinin kullanılması ile geçilse de amalgamların minimal invaziv tedavilerde kullanılması önerilmemektir (Burke, 2003).

Diş dokularına kimyasal ajanlar ile bağlanmanın keşfi ile rezin kompozitler yükselişe geçmiş ve minimal invaziv restoratif tedavinin temelleri atılmıştır. Adezivler ile dişler üzerinde az ya da hiç preparasyon yapılarak uygulanabilirler (Tyas, Anusavice, Frencken, & Mount, 2000). Cam iyonomer materyaller sertleşmesi asit-baz reaksiyonu ile olan biouyumlu materyallerdir. Diş dokularına Ca^{+} ve Al^{+} iyonları ile şelasyon yaparak bağlanma sağlarlar (Potts, 2012). Bulundukları ortama flor salma özellikleri olduğu gibi ortamdan flor alarak flor reşarj özellikleri de vardır ve bu sayede çürükleri başlangıç aşamasında remineralize edebilirler (Sidhu & Nicholson, 2016). Geleneksel cam iyonomerler bu özelliklerin yanında düşük baskı dayanımı, kısa çalışma zamanı ve uzun sertleşme zamanı gibi dezavantajlara sahiptir. Bu dezavantajları elimine etmek ve restoratif amaçlarla kullanımını kolaylaştırmak için materyale rezin özellikler kazandırılarak rezin modifiye cam iyonomerler piyasaya sürülmüştür (Beriat & Nalbant, 2009). Geleneksel cam iyonomerler ve rezin modifiye cam iyonomerler; fissür örtücü olarak, servikal restorasyonlarda , anterior daimi dişlerdeki proksimal lezyonlarda ve süt dişlerde hem anterior hem posteriordaki proksimal lezyonlarda kullanılabilirler (Murdoch-Kinch & McLEAN, 2003).

Zaman içerisinde rezin restoratif materyaller ile cam iyonomerlerin fonksiyonel ve estetik özelliklerinin birleştirilmesi ile hibrit bir materyal olan giomerler piyasaya sürülmüştür (Rusnac et al., 2019). Giomer yapısında önceden reaksiyona girmiş cam iyonomer partiküller içeren bir

kompozittir. Partiküllerin önceden sadece yüzeylerinin reaksiyona girmiş olması (S-PRG) ya da tamamen reaksiyona girmiş olması (F-PRG) giomerlerin yapısal özelliklerini etkiler (Francois, Fouquet, Attal, & Dursun, 2020). Rezin matrikse eklenen bu doldurucular materyale çürüğe karşı koruma özelliği sağlar; restorasyonun fonksiyonel ve estetik olmasını sağlar (Yu, Yap, & Wang, 2017). Giomer materyaller flor salma ve flor reşarjı özelliğine sahiptir (Bernal et al., 2021). F-PRG grubu giomerler geleneksel rezin kompozitlere kıyasla daha çok su emer ve bu durum renklenmelerine yol açabilmektedir (Gonulol, Ozer, & Sen Tunc, 2015). Ağırlıksal olarak kompozit rezinden ve geleneksel cam iyonomerlerin yapısında bulunan modifiye poliasit molekülünden oluşan kompomerler de cam iyonomer ve rezin kompozitlerin özelliklerini taşıyan restoratif bir materyaldir (Ruse, 1999). Kompomer materyallerin sertleşme reaksiyonu rezin kompozitler gibi başlar ve sonrasında ortamdaki suyu emerek asit-baz reaksiyonu ile sonlanır (Eliades, Kakaboura, & Palaghias, 1998). Bu da materyalde ilk başta bir polimerizasyon büzülmesine yol açar. Polimerizasyon süreci materyalin su emilimiyle genleşmesi ile sonuçlanır ancak materyalin nihai genleşmesi hiçbir zaman başlangıç büzülmesine eş değildir. Kompomerler diş dokularına bağlanmazlar ve flor salma kapasitesi geleneksel cam iyonomerlerden çok daha düşüktür (Moodley & Grobler, 2003).

5. SONUÇ

Teşhisten tedaviye kadar minimal invaziv tedavi yaklaşımının benimsenmesi diş çürüklerinin tedavisine yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. Diş çürüğünün bakteriyel bir hastalık olduğu göz önünde bulundurularak, risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ve önleyici tedavilere ağırlık verilmesi gerekmektedir.

6. KAYNAKÇA

Albino, J., & Tiwari, T. (2016). Preventing childhood caries: a review of recent behavioral research. *Journal of Dental Research, 95*(1), 35-42.

Amaechi, B. T. (2015). Remineralization Therapies for Initial Caries Lesions. *Current Oral Health Reports, 2*(2), 95-101. doi:10.1007/s40496-015-0048-9

Ansari, G., Beeley, J. A., Reid, J. S., & Foye, R. H. (1999). Caries detector dyes--an in vitro assessment of some new compounds. *J Oral Rehabil, 26*(6), 453-458. doi:10.1046/j.1365-2842.1999.00399.x

Astvaldsdottir, A., Åhlund, K., Holbrook, W., De Verdier, B., & Tranæus, S. (2012). Approximal caries detection by DIFOTI: in vitro comparison of diagnostic accuracy/efficacy with film and digital radiography. *International journal of dentistry, 2012*.

Atabek, D. (2014). Diş çürüğünün tedavisinde ozon uygulamaları. *Acta Odontologica Turcica, 31*, 149. doi:10.17214/aot.14100

Azarpazhooh, A., & Limeback, H. (2008). The application of ozone in dentistry: A systematic review of literature. *Journal of dentistry, 36*(2), 104-116. doi:https://doi.org/10.1016/j.jdent.2007.11.008

Bader, J. D., Shugars, D. A., & Bonito, A. J. (2002). A systematic review of the performance of methods for identifying carious lesions. *Journal of public health dentistry, 62*(4), 201-213.

Beeley, J. A., Yip, H. K., & Stevenson, A. G. (2000). Chemochemical caries removal: a review of the techniques and latest developments. *Br Dent J, 188*(8), 427-430. doi:10.1038/sj.bdj.4800501

Beriat, N. C., & Nalbant, D. (2009). Water Absorption and HEMA Release of Resin-Modified Glass-Ionomers. *Eur J Dent, 3*(4), 267-272.

Bernal, B. G., Elizondo, J. E., Fierro, N. C., Capetillo-Hernandez, G. R., Torres, E. G., Capetillo, M. A. A. N. C., & Manuel, J. (2021). Paediatric dentistry: Glass ionomer or giomer?

Berry III, E. A., & Ward, M. (1995). Bond strength of resin composite to air-abraded enamel. *Quintessence International, 26*(8).

Bloemendal, E., De Vet, H. C., & Bouter, L. M. (2004). The value of bitewing radiographs in epidemiological caries research: a systematic review of the literature. *Journal of dentistry, 32*(4), 255-264.

Braga, M. M., Mendes, F. M., & Ekstrand, K. R. (2010). Detection activity assessment and diagnosis of dental caries lesions. *Dental Clinics, 54*(3), 479-493.

Brostek, A. M., Bochenek, A. J., & Walsh, L. J. (2006). Minimally invasive dentistry: a review and update. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue, 15*(3), 225-249.

Burke, F. T. (2003). From extension for prevention to prevention of extension:(minimal intervention dentistry). *Dental update, 30*(9), 492-502.

Cai, F., Manton, D., Shen, P., Walker, G., Cross, K., Yuan, Y., . . . Reynolds, E. (2007). Effect of addition of citric acid and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate to a sugar-free chewing gum on enamel remineralization in situ. *Caries research, 41*(5), 377-383.

Casalegno, F., Newton, T., Daher, R., Abdelaziz, M., Lodi-Rizzini, A., Schürmann, F., . . . Markram, H. (2019). Caries Detection with Near-Infrared Transillumination Using Deep Learning. *J Dent Res, 98*(11), 1227-1233. doi:10.1177/0022034519871884

Caufield, P. W., & Griffen, A. L. (2000). Dental caries: an infectious and transmissible disease. *Pediatric Clinics of North America, 47*(5), 1001-1019.

Cura, F., Palmieri, A., Girardi, A., Martinelli, M., Scapoli, L., & Carinci, F. (2013). Lab-Test® 4: Dental caries and bacteriological analysis. *Dental research journal, 1*(1).

Dammaschke, T., Rodenberg, T. N., Schäfer, E., & Ott, K. H. R. (2006). Efficiency of the polymer bur SmartPrep compared with conventional tungsten carbide bud bur in dentin caries excavation. *Operative dentistry, 31*(2), 256-260.

Dorothy McComb, B. (2000). Caries-detector dyes—how accurate and useful are they? *J Can Dent Assoc, 66*, 195-198.

Dwivedi, S., Dwivedi, C. D., & Baranwal, H. (2013). MINIMAL INTERVENTION DENTISTRY-CURRENT CONCEPT AND FUTURE STRATEGIES. *Guident, 6*(6).

Ekstrand, K., Qvist, V., & Thylstrup, A. (1987). Light microscope study of the effect of probing in occlusal surfaces. *Caries Res, 21*(4), 368-374. doi:10.1159/000261041

Eliades, G., Kakaboura, A., & Palaghias, G. (1998). Acid-base reaction and fluoride release profiles in visible light-cured polyacid-modified composite restoratives (compomers). *Dent Mater, 14*(1), 57-63. doi:10.1016/s0109-5641(98)00010-4

Ericson, D., Kidd, E., McComb, D., Mjör, I., & Noack, M. J. (2003). Minimally invasive dentistry—concepts and techniques in cariology. *Oral Health Prev Dent, 1*(1), 59-72.

Ericson, D., Zimmerman, M., Raber, H., Götrick, B., Bornstein, R., & Thorell, J. (1999). Clinical evaluation of efficacy and safety of a new method for chemo–mechanical removal of caries. *Caries research, 33*(3), 171-177.

Featherstone, J. D. (1999). Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol, 27*(1), 31-40. doi:10.1111/j.1600-0528.1999.tb01989.x

Featherstone, J. D. (2000). The science and practice of caries prevention. *J Am Dent Assoc, 131*(7), 887-899. doi:10.14219/jada.archive.2000.0307

Featherstone, J. D. (2004). The continuum of dental caries--evidence for a dynamic disease process. *J Dent Res, 83 Spec No C*, C39-42. doi:10.1177/154405910408301s08

Francois, P., Fouquet, V., Attal, J.-P., & Dursun, E. (2020). Commercially Available Fluoride-Releasing Restorative Materials: A Review and a Proposal for Classification. *Materials, 13*(10), 2313. Retrieved from https://www.mdpi.com/1996-1944/13/10/2313

Gheorghiu, I.-M., Marascu, V., Staicu, D., Zmarandache, D., & Perlea, P. (2017). Comparative ultrastructural analysis of dentin surfaces mechanically prepared using carbon steel conventional burs and polymer burs. *Rom. Biotechnol. Lett, 24*(4), 12775-12784.

Gonulol, N., Ozer, S., & Sen Tunc, E. (2015). Water Sorption, Solubility, and Color Stability of Giomer Restoratives. *J Esthet Restor Dent, 27*(5), 300-306. doi:10.1111/jerd.12119

Goršeta, K. (2015). Fissure Sealing in Occlusal Caries Prevention. In *Emerging Trends in Oral Health Sciences and Dentistry*: IntechOpen.

Green, D., Mackenzie, L., & Banerjee, A. (2015). Minimally invasive long-term management of direct restorations: the '5 Rs'. *Dental update, 42*(5), 413-426.

Guerrieri, A., Gaucher, C., Bonte, E., & Lasfargues, J. J. (2012). Minimal intervention dentistry: part 4. Detection and diagnosis of initial caries lesions. *Br Dent J, 213*(11), 551-557. doi:10.1038/sj.bdj.2012.1087

Guggenheimer, J., & Moore, P. A. (2003). Xerostomia: Etiology, recognition and treatment. *The Journal of the American Dental Association, 134*(1), 61-69. doi:https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0018

Guo, L., & Shi, W. (2013). Salivary biomarkers for caries risk assessment. *Journal of the California Dental Association, 41*(2), 107.

Hamama, H., Yiu, C., & Burrow, M. (2014). Current update of chemomechanical caries removal methods. *Australian dental journal, 59*(4), 446-456.

Kalsbeek, H., & Verrips, G. H. (1994). Consumption of sweet snacks and caries experience of primary school children. *Caries Res, 28*(6), 477-483. doi:10.1159/000262023

Karlsson, L. (2010). Caries Detection Methods Based on Changes in Optical Properties between Healthy and Carious Tissue. *Int J Dent, 2010*, 270729. doi:10.1155/2010/270729

Keen, D. (1994). Airadbrasive" etching": composite hbond strengths. *J Dent Res, 73*, 131.

Kidd, E. A., Ricketts, D. N., & Pitts, N. B. (1993). Occlusal caries diagnosis: a changing challenge for clinicians and epidemiologists. *J Dent, 21*(6), 323-331. doi:10.1016/0300-5712(93)90001-7

Lara-Capi, C., Cagetti, M. G., Lingström, P., Lai, G., Cocco, F., Simark-Mattsson, C., & Campus, G. (2017). Digital transillumination in caries detection versus radiographic and clinical methods: an in-vivo study. *Dentomaxillofacial Radiology, 46*(4), 20160417.

Laurell, K. (1993). Kinetic cavity preparation effects on bonding to enamel and dentin. *J. Dent. Res.*, 273.

Lingström, P., Holm, A. K., Mejàre, I., Twetman, S., Söder, B., Norlund, A., . . . Källestål, C. (2003). Dietary factors in the prevention of dental caries: a systematic review. *Acta Odontol Scand, 61*(6), 331-340. doi:10.1080/00016350310007798

Marsh, P. D. (2010). Microbiology of dental plaque biofilms and their role in oral health and caries. *Dental Clinics, 54*(3), 441-454.

Mejàre, I., Stenlund, H., & Zelezny-Holmlund, C. (2004). Caries incidence and lesion progression from adolescence to young adulthood: a prospective 15-year cohort study in Sweden. *Caries Res, 38*(2), 130-141. doi:10.1159/000075937

Melo, M., Pascual, A., Camps, I., Ata-Ali, F., & Ata-Ali, J. (2019). Combined Near-Infrarred Light Transillumination and Direct Digital Radiography Increases Diagnostic In Approximal Caries. *Sci Rep, 9*(1), 14224. doi:10.1038/s41598-019-50850-5

Meyer-Lueckel, H., & Paris, S. (2016). When and How to Intervene in the Caries Process. *Oper Dent, 41*(S7), S35-s47. doi:10.2341/15-022-o

Mm, J., Nk, B., & A, P. (2014). Minimal intervention dentistry - a new frontier in clinical dentistry. *J Clin Diagn Res, 8*(7), Ze04-08. doi:10.7860/jcdr/2014/9128.4583

Montedori, A., Abraha, I., Orso, M., D'Errico, P. G., Pagano, S., & Lombardo, G. (2016). Lasers for caries removal in deciduous and permanent teeth. *Cochrane Database Syst Rev, 9*(9), Cd010229. doi:10.1002/14651858.CD010229.pub2

Moodley, D., & Grobler, S. R. (2003). Compomers: adhesion and setting reactions. *Sadj, 58*(1), 21, 24-28.

Murdoch-Kinch, C. A., & McLEAN, M. E. (2003). Minimally invasive dentistry. *The Journal of the American Dental Association, 134*(1), 87-95.

Nogales, C. G., Ferrari, P. H., Kantorovich, E. O., & Lage-Marques, J. L. (2008). Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract, 9*(4), 75-84.

Olsen, M. E., Bishara, S. E., Damon, P., & Jakobsen, J. R. (1997). Comparison of shear bond strength and surface structure between conventional acid etching and air-abrasion of human enamel. *Am J Orthod Dentofacial Orthop, 112*(5), 502-506. doi:10.1016/s0889-5406(97)70077-5

Paris, S., Meyer-Lueckel, H., & Kielbassa, A. (2007). Resin infiltration of natural caries lesions. *Journal of Dental Research, 86*(7), 662-666.

Peters, M. C., Flamenbaum, M. H., Eboda, N. N., Feigal, R. J., & Inglehart, M. R. (2006). Chemomechanical caries removal in children: efficacy and efficiency. *The Journal of the American Dental Association, 137*(12), 1658-1666.

Pitts, N. (1993). Current methods and criteria for caries diagnosis in Europe. *Journal of dental education, 57*(6), 409-414.

Piva, E., Meinhardt, L., Demarco, F. F., & Powers, J. M. (2002). Dyes for caries detection: influence on composite and compomer microleakage. *Clinical oral investigations, 6*(4), 244-248.

Potts, P. J. (2012). *A handbook of silicate rock analysis*: Springer Science & Business Media.

Pozos-Guillén, A., Molina, G., Soviero, V., Arthur, R. A., Chavarria-Bolaños, D., & Acevedo, A. M. (2021). Management of dental caries lesions in Latin American and Caribbean countries. *Brazilian Oral Research, 35*.

Ruse, N. D. (1999). What is a "compomer"? *J Can Dent Assoc, 65*(9), 500-504.

Rusnac, M. E., Gasparik, C., Irimie, A. I., Grecu, A. G., Mesaroş, A., & Dudea, D. (2019). Giomers in dentistry - at the boundary between dental composites and glass-ionomers. *Med Pharm Rep, 92*(2), 123-128. doi:10.15386/mpr-1169

Russell, M., & Lehner, T. (1978). Characterisation of antigens extracted from cells and culture fluids of Streptococcus mutans serotype c. *Archives of Oral Biology, 23*(1), 7-15.

Sadr Haghighi, H., Skandarinejad, M., & Abdollahi, A. A. (2013). Laser application in prevention of demineralization in orthodontic treatment. *J Lasers Med Sci, 4*(3), 107-110.

Saini, R., Saini, S., & Sharma, S. (2011). Biofilm: A dental microbial infection. *J Nat Sci Biol Med, 2*(1), 71-75. doi:10.4103/0976-9668.82317

Saravia, M. E., Silva, L. A., Silva, R. A., Lucisano, M. P., Echevarría, A. U., Echevarría, J. U., & Nelson-Filho, P. (2015). Evaluation of Chair-Side Assays in High Microbiological Caries-Risk Subjects. *Braz Dent J, 26*(6), 592-595. doi:10.1590/0103-6440201300389

Sayed, M., Nikaido, T., Abdou, A., Burrow, M. F., & Tagami, J. (2021). Potential use of silver diammine fluoride in detection of carious dentin. *Dental Materials Journal, advpub*. doi:10.4012/dmj.2020-308

Schwendicke, F., Splieth, C., Breschi, L., Banerjee, A., Fontana, M., Paris, S., . . . Manton, D. J. (2019). When to intervene in the caries process? An expert Delphi consensus statement. *Clin Oral Investig, 23*(10), 3691-3703. doi:10.1007/s00784-019-03058-w

Selwitz, R. H., Ismail, A. I., & Pitts, N. B. (2007). Dental caries. *Lancet, 369*(9555), 51-59. doi:10.1016/s0140-6736(07)60031-2

Sergio Eduardo de Paiva Goncalves, C. R. P., Carlos Rocha Gomes Torres, Anuradha prakki. (2013). Modern Operative Dentistry. In C. R. Gomes Torres (Ed.),

Textbooks in Contemporary Dentistry (1 ed., pp. 123-167). brazil: Springer International Publishing.

Sidhu, S. K., & Nicholson, J. W. (2016). A review of glass-ionomer cements for clinical dentistry. *Journal of functional biomaterials, 7*(3), 16.

Sreebny, L. M. (1982). Sugar and human dental caries. *World Rev Nutr Diet, 40*, 19-65. doi:10.1159/000406965

Tahmourespour, A., & Kermanshahi, R. K. (2011). The effect of a probiotic strain (Lactobacillus acidophilus) on the plaque formation of oral Streptococci. *Bosn J Basic Med Sci, 11*(1), 37-40. doi:10.17305/bjbms.2011.2621

Tyas, M. J., Anusavice, K. J., Frencken, J. E., & Mount, G. J. (2000). Minimal intervention dentistry--a review. FDI Commission Project 1-97. *Int Dent J, 50*(1), 1-12. doi:10.1111/j.1875-595x.2000.tb00540.x

Ventura, M., Turroni, F., Zomer, A., Foroni, E., Giubellini, V., Bottacini, F., . . . Mantzourani, M. (2009). The Bifidobacterium dentium Bd1 genome sequence reflects its genetic adaptation to the human oral cavity. *PLoS genetics, 5*(12), e1000785.

Walker, G., Cai, F., Shen, P., Bailey, D., Yuan, Y., Cochrane, N., . . . Reynolds, E. (2009). Consumption of milk with added casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate remineralizes enamel subsurface lesions in situ. *Australian dental journal, 54*(3), 245-249.

Wang, J. h., Yang, K., Zhang, B. z., Zhou, Z. f., Wang, Z. r., Ge, X., . . . Wang, X. j. (2020). Effects of Er:YAG laser pre-treatment on dentin structure and bonding strength of primary teeth: an in vitro study. *BMC Oral Health, 20*(1), 316. doi:10.1186/s12903-020-01315-z

Wenzel, A. (2004). Bitewing and Digital Bitewing Radiography for Detection of Caries Lesions. *Journal of Dental Research, 83*(1_suppl), 72-75. doi:10.1177/154405910408301s14

Yılmaz, H., & Keleş, S. (2018). Recent methods for diagnosis of dental caries in dentistry. *Meandros Medical and Dental Journal, 19*(1), 1.

Yip, H. K., Stevenson, A. G., & Beeley, J. A. (1994). The specificity of caries detector dyes in cavity preparation. *Br Dent J, 176*(11), 417-421. doi:10.1038/sj.bdj.4808470

Yu, P., Yap, A., & Wang, X. (2017). Degree of conversion and polymerization shrinkage of bulk-fill resin-based composites. *Operative dentistry, 42*(1), 82-89.

Zero, D. T. (2006). Dentifrices, mouthwashes, and remineralization/caries arrestment strategies. *BMC Oral Health, 6 Suppl 1*(Suppl 1), S9. doi:10.1186/1472-6831-6-s1-s9

Bölüm 19

BİYOİNFORMATİK VE BİTKİ VERİTABANLARI

Ayşe PAK[1]
Mustafa Emre ERCİN[2]

1 Ayşe PAK, Doktora, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi/Biyoinformatik Ana Bilim Dalı, aysebanu.pk@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9490-3504
2 Mustafa Emre ERCİN, Doç. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, drmustafaemreercin@ktu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-7340-8045

Biyoinformatik, günümüzde var olan birçok bilim dalına göre yeni gelişim gösteren genç bir bilim dalıdır. Gelişen genç bir bilim dalı olmasına rağmen popülerliği bilgisayar biliminin ve teknolojinin ilerlemesi ile artmaktadır. Biyoinformatik, biyoloji, matematik, bilgisayar bilimi, tıp ve istatistik gibi çeşitli diğer disiplinlerin biyolojik verilerin depolanması, alınması, düzenlenmesi, sınıflandırılması, anlamlandırılması ve analizi için ortaya çıkan bir bilim alanıdır (Mehmood, Sehar, ve Ahmad 2014). Bu alan biyolojik çalışmalardan elde edilen ham verilerinin düzenlenmesi, sınıflandırılması, anlamlandırılmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca biyoinformatik farklı bilim alanlarının etkileşimi sonucunda oluşan interdisipliner bir bilim alanıdır. Biyoinformatik sayesinde yapılan bilimsel çalışmalar daha kısa sürede tamamlanmaktır. Böylece zaman ve maliyetten tasarruf sağlanmaktadır. Günümüz ekonomisi düşünüldüğünde bu büyük bir kazançtır.

Biyoinformatik oldukça geniş bir çalışma alanına sahiptir. Bu alanlar içerisinde ilaç geliştirilmesi de yer almaktadır. Bitkilerden izole edilen bileşikler birçok ilacın ana bileşiğini oluşturmaktır. Örneğin diyabet tedavisinden kullanılan metformin ilacının ana bileşiğini *Galega officinalis L.* bitkisinin bileşiğinden oluşturulmuştur (Ríos vd. Ayrıca aspirin, *Salix alba* bitkisinden izole edilen doğal bir ürün salisin bazlı ilk yarı sentetik saf ilaç olarak tanımlanmaktadır (Veeresham 2012). Günümüzde yaygın olarak kullanılan birçok ilaç, yapısal olarak geleneksel şifalı bitkilerde bulunan doğal bileşiklerden türetildiği bilinmektedir (Ota ve Ulrih 2017).

Antik çağlardan beri bitkiler sadece besin kaynağı olarak değil aynı zamanda hastalık ve rahatsızlıklara karşı tedavi edici olarak kullanılmıştır (Wannes ve Marzouk 2016). Bitkiler insanlık tarihinin büyük bir bölümünde tıbbi amaçlar için kullanılmıştır (Ota ve Petrovska 2012). Bitkiler günümüzde geleneksel tıp adı altında ve ilaçların ham maddesi olarak kullanılmaya devam etmektedir. Şifalı bitkiler, geleneksel ilaçlar için en zengin biyolojik kaynağı oluşturmaktadır (Desai vd. 2015). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı ilaçların büyük bir çoğunluğunu doğal ürünler ve onların türevleri oluşturmaktadır (Gu vd. 2013). Bitkisel ilaçlar, çeşitli hastalıkların tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kullanılmıştır (Zafar vd. 2021). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yaklaşık 21.000 bitki, dünya çapında çeşitli hastalıkların tedavisi için tercih edilmektedir (Meher ve Roy 2020). Türkiye'de doğal olarak yetişen yaklaşık 11.700 kadar bitki taksonu bulunmaktadır (Karaman and Elgin Cebe 2016; Şenkul ve Seda 2017). Ülkemizde yetişen bu bitkilerin yaklaşık %33'ü endemik bitki olarak tanımlanmaktadır (Karakaya vd. 2020; Şenkul ve Seda 2017).

Bitkilerin yaprak, meyve, toprak üstü, çiçek, kök, yumru, tüm bitki, gövde, tohum, dal gibi değişik kısımları hem besin hem de tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Biyoinformatik alanının gelişimi ile bitkilerin bu

kullanımları dışında biyoaktif bileşiklerinin etkileri moleküler kenetlenme çalışmaları ile belirlenmektedir.

Bitki kaynaklı bileşikler temel olarak tanenler, alkaloidler, pigmentler, uçucu yağlar, steroidler, terpenoidler, flavonoidler ve fenolikler olarak kategorize edilmektedir (Elumalai vd. 2020; Yaqub vd. 2016). Bitki ürünlerinde bulunan bazı kimyasal bileşiklerin faydalı özelliklere sahip olduğu yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır (Ferreira vd. 2010).

Bitkiler, ilaçların aktif bileşiklerini oluşturdukları için araştırılmaya değer olarak görünmektedir. Biyoinformatik sayesinde bu araştırma süreçleri hızlanmaktadır.

Biyoinformatik çalışma alanlarında sıklıkla biyoinformatik araçlar ve veritbanaları tercih edilmektedir. Bu veritabanları birbiri ile ilişkili bilgileri sınıflandırmak, kategorize etmek ve analiz etmede oldukça verimlidir.

Bitkiler ile İlişkili Bazı Veritabanları

- The Plant List (http://www.theplantlist.org/),
- World Flora Online (WFO) (http://www.worldfloraonline.org/),
- Disease List Automatically Derived For You (DLAD4U) (http://dlad4u.zhang-lab.org/index.php)
- Collective Molecular Activities of Useful Plants (CMAUP) (http://bidd.group/CMAUP/)
- Bizim Bitkiler (https://www.bizimbitkiler.org.tr/list.html)

Bunlar dışında aşağıda verilen ağ sayfaları da bitkiler için oluşturulmuş veritabanları olarak verilmektedir. Bu çalışma kapsamında kullanımlarına ve içeriklerine yönelik bilgi paylaşımı yapılmamıştır.

- Plants of the World Online (http://www.plantsoftheworldonline.org),
- PLANTS database (https://plants.sc.egov.usda.gov),
- Plant Trait Database (https://www.try-db.org/TryWeb/Home.php),
- Ayrıca özel veri tabanları;

o Şifalı bitkiler hakkında ek bilgi sağlayan;

- KANpSAcK
- IMPPAT
- BATMA-TCM
- NuBBE

- TM-MC
- TCM@Taiwan
- TCMID
- TIPdb-3D
- TCMSP
- TCM-ID
- TCMAnalyzer

o Gıda ve yenilebilir bitkiler hakkında bilgi sağlayan;

- KANpSAcK
- Nutrichem
- ePlantLIBRA

o Biyoaktif bileşikler üreten;

- NPASS
- HIT

gibi veritabanları bulunmaktadır (Zeng vd. 2019).

- CVDHD (The Cardiovascular Disease Herbal Database - Kardiyovasküler Hastalık Bitkisel Veritabanı) (Gu e vd. 2013)
- VIETHERB (Nguyen-Vo vd. 2018)

1. The Plant List

The Plant List (Bitki Listesi) (http://www.theplantlist.org/) bilimsel bitki isimlerinin yer aldığı bir veritabanıdır (Kalwij 2012). Bu veritabanı, bilinen tüm bitki türlerinin çalışma listesini içermektedir. Bitki isimlerinin doğrulanması bu veritabanı yardımı ile gerçekleştirilmektedir. Araştırmacılara bitkinin taksonomik durumunun "Accepted", "Synonym", ve "Unresolved" gibi bilgileri sunmaktadır. Ayrıca arama sonucunda gelen herhangi bir bitki ismine tıklandığında; grup, aile, cins veya tür gibi taksonomik sıralanış bilgilerini de vermektedir. The Plant List; çok sayıda bitkinin özellikleri, taksonomisi ve kaynakları hakkında kapsamlı bilgi sağlamaktadır (Zeng vd. 2019). Fakat bitkilerin içeriği ve aktivite hakkında bilgi sağlamamaktadır.

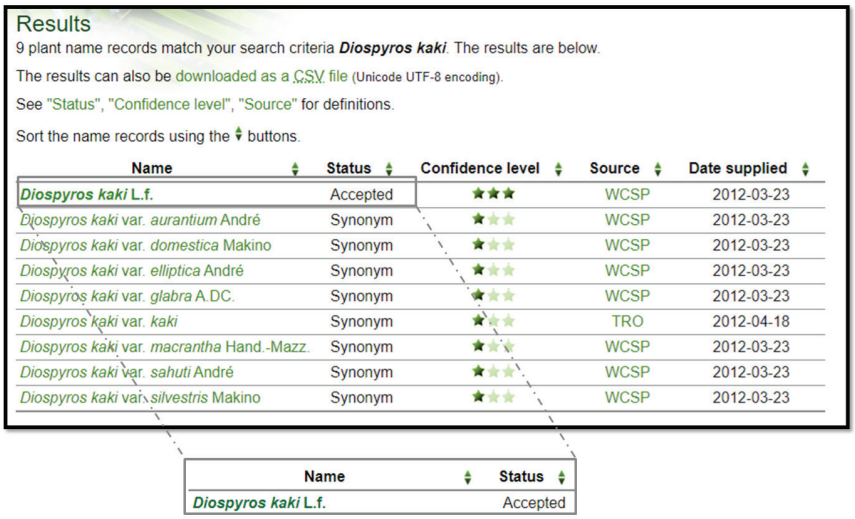
The Plant List ağ sayfasının genel ağ sayfasında tür isimlerinin istatistiksel olarak durumu verilmektedir. Bunun yanında cins ve tür düzeyinde takson arama yapılmasına izin veren kısım yer almaktadır (Şekil 1). Bitki

isimleri yörelere ve kabul edilmiş isimlerine göre değişiklik göstermektedir. Aynı zamanda zamanla bitkilerde tanımlanan aile bilgisi değişmektedir. Bilimsel çalışmalarda bitkilerin güncel isim ve aile bilgisi bu veritabanı yardımıyla belirlenmektedir.

Şekil 1. Veritabanı ağ sayfasının genel görüntüsü ve cins-tür düzeyinde takson aramak için kullanılan kısım

Trabzon hurması olarak bilinen *Diospyros kaki*'yi bu ağ sayfası yardımıyla incelenmiştir (Şekil 2). Öncelikle arama yapmak için kullanılan metin kutusuna bitki ismi yazılır ve ardından "Search" düğmesine tıklanır. Gelen "Results" kısmında bitkinin durumu hakkında ön bilgi elde edilir (Şekil 3). The Plant List analizi sonucunda Trabzon hurmasının kabul edilmiş ismi *Diospyros kaki L.f.* olduğu görülmektedir (Şekil 3). Analiz sonucunda bitki için listelenmiş en fazla 8 eş anlamlısı (synonym) olduğu bilgisine erişilmektedir (Şekil 3). Şekil 4' te ise bitkinin üzerine tıklanıldığında taksonomik olarak bilgisine erişilmektedir.

Şekil 2. Diospyros kaki bitkisinin araştırılması



Results

9 plant name records match your search criteria ***Diospyros kaki***. The results are below.

The results can also be downloaded as a CSV file (Unicode UTF-8 encoding).

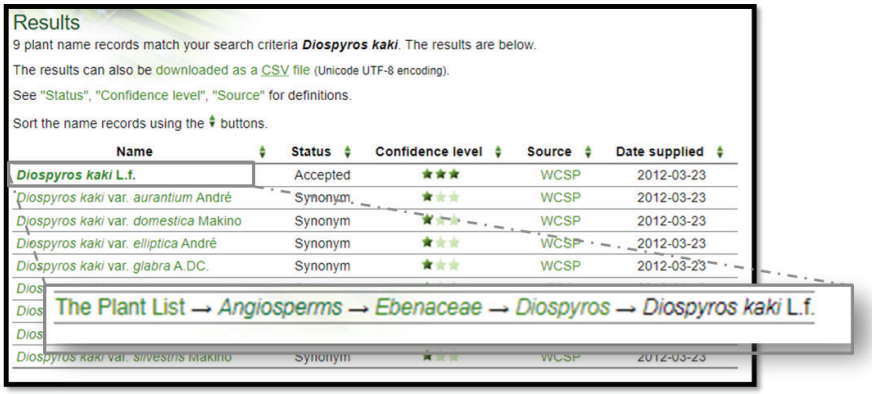
See "Status", "Confidence level", "Source" for definitions.

Sort the name records using the buttons.

Name	Status	Confidence level	Source	Date supplied
***Diospyros kaki* L.f.**	Accepted	★★★	WCSP	2012-03-23
Diospyros kaki var. *aurantium* André	Synonym	★☆☆	WCSP	2012-03-23
Diospyros kaki var. *domestica* Makino	Synonym	★☆☆	WCSP	2012-03-23
Diospyros kaki var. *elliptica* André	Synonym	★☆☆	WCSP	2012-03-23
Diospyros kaki var. *glabra* A.DC.	Synonym	★☆☆	WCSP	2012-03-23
Diospyros kaki var. *kaki*	Synonym	★☆☆	TRO	2012-04-18
Diospyros kaki var. *macrantha* Hand.-Mazz.	Synonym	★☆☆	WCSP	2012-03-23
Diospyros kaki var. *sahuti* André	Synonym	★☆☆	WCSP	2012-03-23
Diospyros kaki var. *silvestris* Makino	Synonym	★☆☆	WCSP	2012-03-23

Name	Status
***Diospyros kaki* L.f.**	Accepted

Şekil 3. Diospyros kaki bitkisinin analiz sonucu ve kabul edilmiş ismi

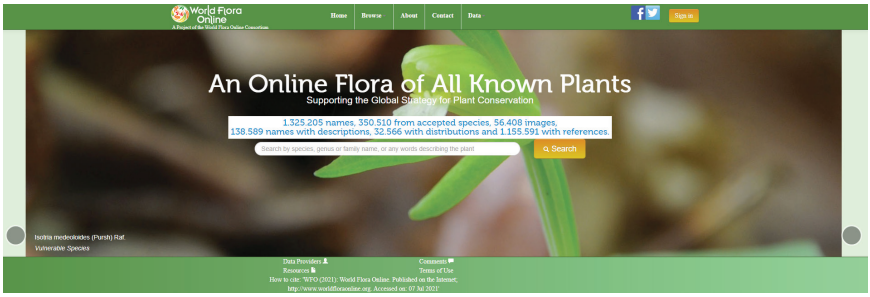


Şekil 4. *Diospyros kaki* bitkisinin taksonomik bilgisi

2. World Flora Online (WFO)

World Flora konseyi, Küresel Bitki Koruma Stratejisinin 1. Hedefi olan 2020 yılına kadar bilinen tüm bitkilerin çevrimiçi florasını tamamlamak amacıyla oluşturulmuştur (Kindt 2020). Bu amacı kapsayabilmek için The Plant List omurgası üzerine inşa edilmiştir. Uluslararası taksonomik topluluk tarafından desteklenen World Flora Online (WFO) (www.worldfloraonline.org), dünya çapındaki ülkelerden ortak kurumların bir konsorsiyumudur (Borsch vd. 2020). Bu konsorsiyumu, Temmuz 2020 itibariyle, 26 ülkede 43 ortak kurum ve kuruluştan oluşmakta ve diğer ülke ve kurum/kuruluşların katılımını beklemektedir (Borsch vd. 2020). Online WFO, güncel bitki listesini bünyesinde barındırmaktadır. WFO, botanik araştırma, bitki koruma ve bitki kaynaklarının sürdürülebilir kullanımını desteklemek için veri kaynakları sağlamaktadır (Borsch vd. 2020). Dünya'da tahminen 400.000 damarlı bitki türü var ve bunların yaklaşık %10'u keşfedilmeyi beklemektedir (Borsch vd. 2020). Hem bilinen hem de bilinmeyen bu bitkiler, dünyanın birçok sağlık, sosyal, çevresel ve ekonomik sorunlarına cevap vermektedir.

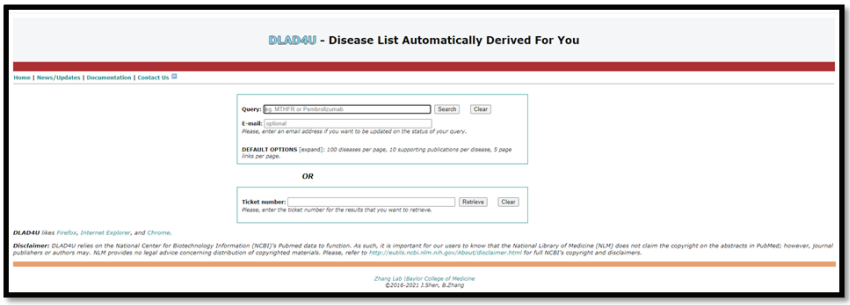
World Flora Online veritabanı ağ sayfasının genel görünümü aşağıda verilmektedir (Şekil 5).



Şekil 5. WFO ağ sayfasının genel görünümü

3. DLAD4U- Disease List Automatically Derived For You

DLAD4U, Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi'nin (National Center for Biotechnology Information-NCBI) PubMed literatürüne dayalı hastalık bulma ve önceliklendirme için geliştirilmiş araçtır (Liu vd. 2018; Shen, Vasaikar, ve Zhang 2018). Bu araç PubMed verilerine güvenerek sonuçlarını araştırmacılara sunmaktadır. Bitkilerin herhangi bir hastalık ile ilişkisinin metin madenciliği analizi DLAD4U (http://dlad4u.zhang-lab.org/index.php) ağ sayfası (Şekil 6) kullanılarak gerçekleştirilmektedir. DLAD4U ağ sayfası bitkilerin hastalık ile ilişkisini belirlemenin yanında genlerin ve varyantların yatkın olduğu hastalıklar hakkında da bilgi sunmaktadır. DLAD4U, araştırılmak istenen sorgu terimi için alınan hastalıklara öncelik vermek için hipergeometrik test kullanmaktadır (Shen, Vasaikar, ve Zhang 2018).



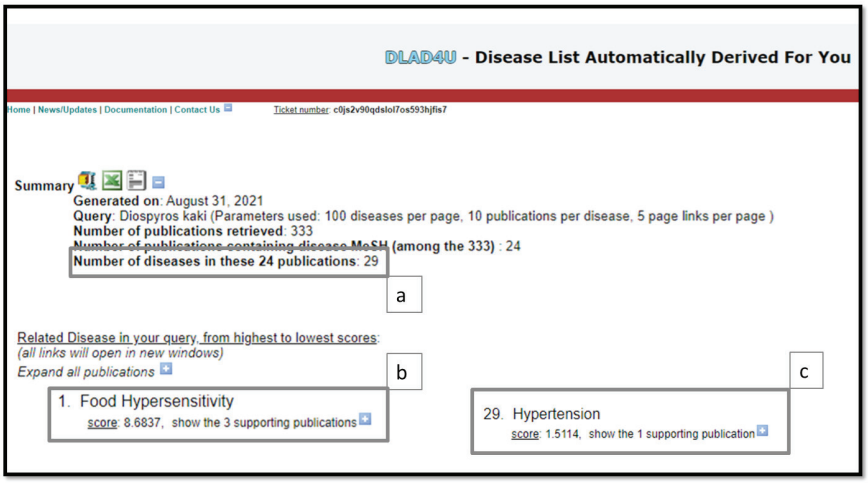
Şekil 6. DLAD4U ağ sayfasının genel görünümü

Şekil 6'da verilen görselin "Query" kısmına geçerli bir bitki ismi yazılır ve "Search" tıklanır. Ağ sayfasının varsayılan seçenekleri; sayfa başına 100 hastalık ve hastalık başına 10 destekleyici yayın ve sayfa başına 5 sayfa bağlantısı içerdiğidir.

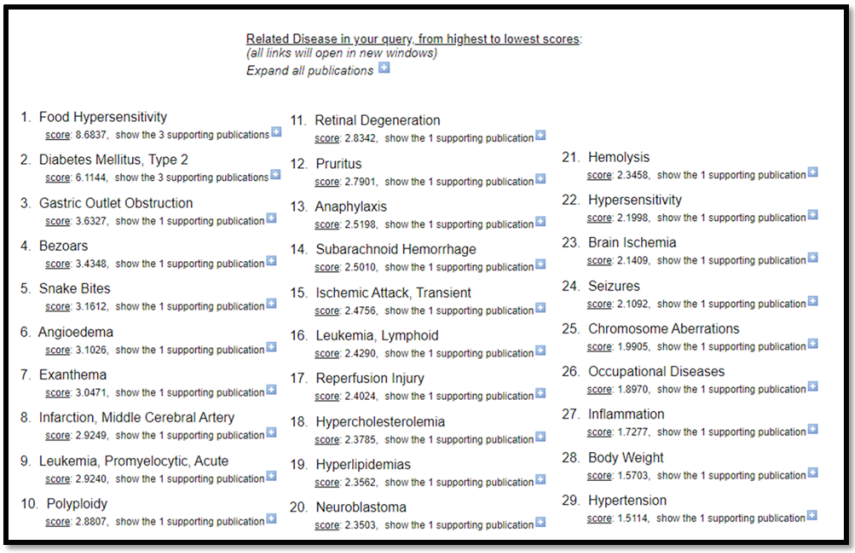
Aşağıda The Plant List analizinde kullanılan bitki (*Diospyros kaki*)

kullanılarak DLAD4U analizi gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar bu veritabanında hem bitkilerin hastalık ilişkisini belirlemede hem de genlerin ve varyantların hastalık ilişkisi belirlemede kullanabilir.

Diospyros kaki bitkisinin DLAD4U analizi (https://www.kisa.link/PiZh) sonucunda 29 tane hastalık ile ilişkili olduğu bilgisine ulaşılmaktadır (Şekil 7.a). Sorgu sonunda Diospyros kaki bitkisinin en fazla Gıda Aşırı Duyarlılığı (Food Hypersensitivity) (Şekil 7.b) ile en az da Hipertansiyon (Hypertension) (Şekil 7.c) ile ilişkili olduğu tanımlanmaktadır. Ayrıca Tip 2 Diyabetes Mellitus (Diabetes Mellitus, Type 2) ile de ilişkisi olduğu tanımlanmaktadır. Bunların dışında ilişkili olduğu hastalık listesi şekil 8'de verilmiştir. Ayrıca bu bilgilerin dışında hastalıklar ile ilişki skorları ve destekleyici yayınların bilgisini vermektedir. Ele alınan yayın sayısını ve bu yayınlar içerisinden kaç tanesinde ilgili bitki ve hastalıkların geçtiği bilgisi de araştırmacıya sunulmaktadır.



Şekil 7. Diospyros kaki bitkisinin DLAD4U analizi sonucu



Şekil 8. *Diospyros kaki* bitkisinin ilişkili olduğu hastalık listesi

4. CMAUP - Collective Molecular Activities of Useful Plants

CMAUP (http://bidd.group/CMAUP/); faydalı bitkilerin toplu moleküler aktivitelerini içeren bir veritabanıdır. CMAUP veritabanı (http://bidd.group/CMAUP/about.html) ağ sayfasından 09/07/2021 tarihinde alınan bilgiye göre, 79 ülke/bölgede kullanılan 2.567 şifalı bitki dahil olmak üzere 5.645 faydalı bitkinin, 646 insan hedef proteini ve 2.473 Gen Ontolojisi, 234 KEGG yolu ve bunların 656 insan hastalığı ile ilişkisi üzerinde toplu moleküler aktiviteleri sağladığı belirtilmektedir.

CMAUP ağ sayfasında arama yapmaya olanak sağlayan anahtar kelimeler; bitki kullanım sınıfları (örneğin tıbbi, gıda, yenilebilir, bahçe bitkisi), tür aileleri, hedefler, KEGG yolları, gen ontolojileri, hastalıklar (ICD kodu), gen adı ve coğrafi konumlarıdır (Şekil 9) (Zeng vd. 2019).

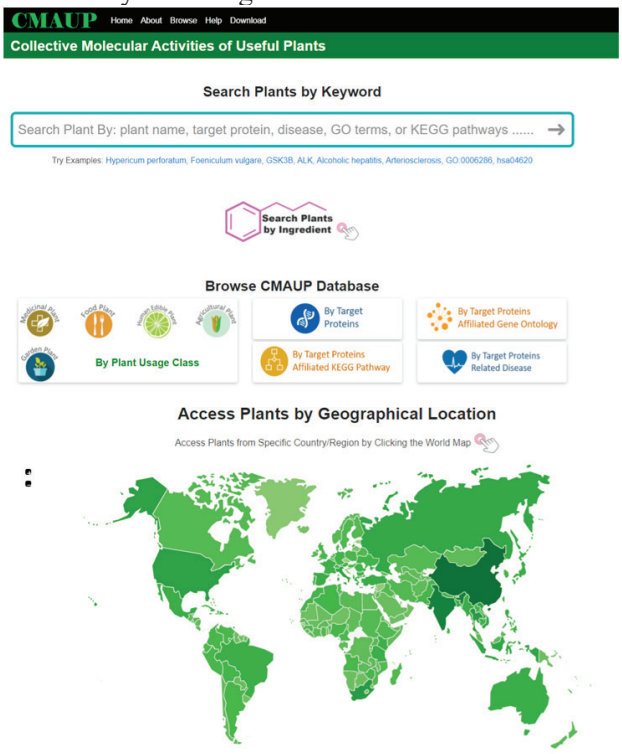
Ağ sayfası giriş yapılan anahtar kelimeye göre oldukça faydalı bilgileri araştırmacıya sunmaktadır. Örneğin, bitki ismi (*Diospyros kaki*) yazılarak arama yapıldığında “Plant Name”, “Plant Genus”, “Plant Family, “Plant Category”, “No. of Human Target Genes”, “No. of Gene Ontology Terms”, “No. of KEGG Pathways”, “No. of Related Human Diseases” bilgileri gelmektedir. Daha sonra bitki ismine tıklandığında daha ayrıntılı bilgiler gelmektedir.

Bu bilgiler; “Taxonomic Information”-Taksonomik Bilgi, “Plant External Links”-Bitki dış bağlantıları, İlaçlarda Kullanılan (Ülke/Bölge, Geleneksel Tıp Sistemi), Tıbbi Fonksiyonlar, Coğrafi dağılımı, Mevcut En-

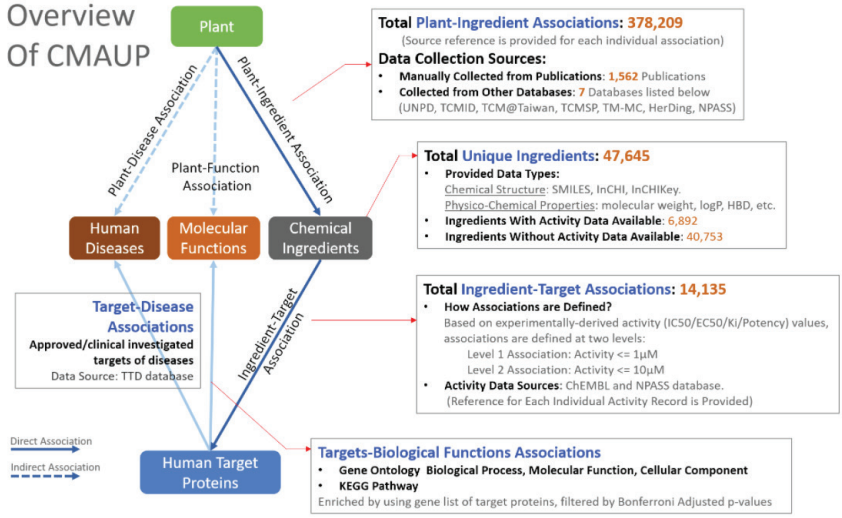
lem ve Boylam ile Dünya Çapında Bitki Oluşumunu Görüntüsü, Dünya Çapında Bitki Oluşumu (Enlem-Boylam bilgisi), Bitkinin Kolektif Moleküler Aktiviteleri (İnsan Hedef Proteinleri, Hedef Gen Ontolojisi, Etkinlik Alanı, Hedef KEGG yolu, İnsan Hastalığı), İçerik profilleri ve etkinlik alanı gibi bilgilerdir.

Bunların her birine tıklandığında hiyerarşik olarak daha ayrıntılı bilgiler sunmaktadır. Örneğin, gen ismi (p53) yazılarak arama yapıldığında; bu gen ile ilgili bitki isimleri gelmektedir. Bunun yanında "Plant Name", "Plant Genus", "Plant Family, "Plant Category", "No. of Human Target Genes", "No. of Gene Ontology Terms", "No. of KEG Pathways", "No. of Related Human Diseases" anahtar kelime değiştirilerek arama yapıldığında bile gelmektedir. Gelen bitki isimlerine tek tek tıklandığında, yukarıdaki bitki ismi ile arama yapıldığında gelen bilgileri araştırmacılara sunmaktadır.

Ayrıca arama sonucunda gelen bitki içerikleri kısmına tıklandığında bitki için tanımlanmış toplamda bilenen bileşik sayı bilgisini vermektedir. Bu bileşiklerin her biri için yaygın ismi, IUPAC Adı, kanonik SMILES, PubChem CID vb. ayrıntılı bilgi sunmaktadır.



Şekil 9. CMAUP ağ sayfası genel görünümü



Şekil 10. CMAUP genel bakış (http://bidd.group/CMAUP/about.html)

CMAUP bitki-hastalık ilişkisini, bitki-fonksiyon ilişkisini ve bitki içerik ilişkisi ile insan hedef proteinlerin ilişkilendirilmesine de yardımcı olmaktadır (Şekil 10). CMAUP, araştırmacılar için oldukça önemli bilgiler sunmaktadır. Bu bilgiler arasında herhangi bir bitki ile ilgili hastalığın ve ayrıntılarının verilmesi yer almaktadır.

5. Bizim Bitkiler

Bizim Bitkiler (https://bizimbitkiler.org.tr/) ağ sayfasında sadece Türkiye'de bulunan bitkiler yer almaktadır ve Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi hizmetidir. (Şekil 11).

Damarlı bitki, likenler, mantarlar, karayosunları ve suyosunları seçeneklerinden hangi tür altında arama yapılmak istenirse o seçilerek bitki ismi girilmektedir. Arama sonucunda; bitkinin "Familya", "Ad", "Türkçe İsmi" gibi bilgileri verilmektedir. "Göster" kısmına tıklandığında bitki için daha ayrıntılı bilgiler verilmektedir. Ayrıca Türkiye'nin hangi bölgesinde ve yöresinde olduğu bilgisini de vermektedir. Bu ağ sayfası Türkiye'de olduğu bilinen bitkilerin ailesini ve Türkçe isimlerini belirlemek amacıyla kullanılabilir.

Şekil 11. Bizim Bitkiler sayfa görünümü

Bitki Veritabanlarına Neden İhtiyaç Duyulmaktadır?

Günümüzde birçok alanda olduğu gibi bitki veritabanlarının geliştirilmesine de ihtiyaç duyulmaktadır. Bilgi teknoloji çağı ilerledikçe her alanda bilgi miktarı artmaktadır. Bu artan bilginin anlamlandırılması ve ilgili alanlarına göre sınıflandırılması, ilişkilendirilmesi oldukça önemlidir. Günümüzde önemli ve oldukça kullanışlı veritabanları mevcuttur fakat bitki biyoaktif bileşiklerinin sınıflandırıldığı ve belirlendiği veritabanları mevcut değildir.

Hastalıklar ile ilgili bitkisel bileşiklerin etki mekanizmalarının çözümlenmesinde bitki biyoaktif bileşiklerin bilgisine ulaşılabileceğimiz veritabanlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Biyoinformatik alanının gelişimi ile yeni veritabanları geliştirilebilir ve araştırmalara katkı sağlanabilir.

Çalışmalarda zaman, iş yükü ve maliyet önemli kavramlar olduğu için kullanışlı veritabanları araştırmalar için önemli veri kaynağını ve ön bilgi kaynağını oluşturma açısında bilim dünyasında önemli yer kapsamaktadır. Büyük miktarda biriken bilginin belirli bir düzen içinde saklandığı veritabanları, eldeki bilginin özelliklerine göre çeşitlilik göstermektedir.

Bitkilerin etki mekanizmalarının ve etkilerinin belirlenmesi araştırmacılara büyük kolaylık sağlamaktadır. Bitki etkilerini belirlemenin en güzel şekli tarama yöntemidir. Tarama yönteminde bileşiklerin gücü kolayca değerlendirilmektedir. Değerlendirme sonrasında uygun bitkiler klinik uygulamalara taşınmaktadır. Böylece biyoinformatiğin araştırma alanından biri olan ilaç geliştirme çalışmaları hız kazanabilir.

Kaynaklar

Borsch, Thomas et al. 2020. "World Flora Online: Placing Taxonomists at the Heart of a Definitive and Comprehensive Global Resource on the World's Plants." *Taxon* 69(6): 1311–41.

Desai, S D, Shaik Hussain Saheb, Kusal K Das, and S Haseena. 2015. "Phytochemical Analysis of Nigella Sativa and It's Antidiabetic Effect." *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 7(8): 527.

Elumalai, Preetham et al. 2020. "Herbal Immunomodulators in Aquaculture." *Reviews in Fisheries Science & Aquaculture* 29(1): 33–57.

Ferreira, Fernanda M et al. 2010. "' MitoTea': Geranium Robertianum L. Decoctions Decrease Blood Glucose Levels and Improve Liver Mitochondrial Oxidative Phosphorylation in Diabetic Goto-Kakizaki Rats." *Acta Biochimica Polonica* 57(4).

Gu, Jiangyong et al. 2013. "CVDHD: A Cardiovascular Disease Herbal Database for Drug Discovery and Network Pharmacology." *Journal of Cheminformatics* 5(1): 1–6.

Kalwij, Jesse M. 2012. "Review of 'The Plant List, a Working List of All Plant Species.'" *Journal of Vegetation Science* 23(5): 998–1002.

Karakaya, Songül et al. 2020. "Ethnobotanical Study of Medicinal Plants in Aziziye District (Erzurum, Turkey)." *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences* 17(2): 211.

Karaman, Özge, and Gözde Elgin Cebe. 2016. "Diyabet ve Türkiye'de Antidiyabetik Olarak Kullanılan Bitkiler."

Kindt, Roeland. 2020. "WorldFlora: An R Package for Exact and Fuzzy Matching of Plant Names against the World Flora Online Taxonomic Backbone Data." *Applications in Plant Sciences* 8(9): e11388.

Liu, Xiaoming et al. 2018. "The International Conference on Intelligent Biology and Medicine (ICIBM) 2018: Bioinformatics towards Translational Applications."

Meher, Bibekananda, and Anupama Roy. 2020. "Some Essential Herbal Drugs Use for Treatment of Diabetes Mellitus." *Advanced Journal of Bioactive Molecules*: 25–39.

Mehmood, Muhammad Aamer, Ujala Sehar, and Niaz Ahmad. 2014. "Use of Bioinformatics Tools in Different Spheres of Life Sciences." *Journal of Data Mining in Genomics & Proteomics* 5(2): 1.

Nguyen-Vo, Thanh-Hoang et al. 2018. "VIETHERB: A Database for Vietnamese Herbal Species." *Journal of Chemical Information and Modeling* 59(1): 1–9.

Ota, Ajda, and Nataša P Ulrih. 2017. "An Overview of Herbal Products and Secondary Metabolites Used for Management of Type Two Diabetes." *Frontiers in Pharmacology* 8: 436.

Petrovska, Biljana Bauer. 2012. "Historical Review of Medicinal Plants' Usage." *Pharmacognosy Reviews* 6(11): 1.

Ríos, José-Luis, Isabel Andújar, Guillermo R Schinella, and Flavio Francini. 2019. "Modulation of Diabetes by Natural Products and Medicinal Plants via Incretins." *Planta Medica* 85(11/12): 825–39.

Şenkul, Çetin, and Kaya Seda. 2017. "Türkiye Endemik Bitkilerinin Coğrafi Dağılışı." *Türk Coğrafya Dergisi* (69): 109–20.

Shen, Junhui, Suhas Vasaikar, and Bing Zhang. 2018. "DLAD4U: Deriving and Prioritizing Disease Lists from PubMed Literature." *BMC Bioinformatics* 19(17): 29–37.

Veeresham, Ciddi. 2012. "Natural Products Derived from Plants as a Source of Drugs." *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* 3(4): 200.

Wannes, Wissem Aidi, and Brahim Marzouk. 2016. "Research Progress of Tunisian Medicinal Plants Used for Acute Diabetes." *Journal of Acute Disease* 5(5): 357–63.

Yaqub, Shazia et al. 2016. "Chemistry and Functionality of Bioactive Compounds Present in Persimmon." *Journal of Chemistry* 2016.

Zafar, Ameeduzzafar et al. 2021. "Potential of Natural Bioactive Compounds in Management of Diabetes: Review of Preclinical and Clinical Evidence." *Current Pharmacology Reports*: 1–16.

Zeng, Xian et al. 2019. "CMAUP: A Database of Collective Molecular Activities of Useful Plants." *Nucleic Acids Research* 47(D1): D1118–27.

Bölüm 20

ÇOCUKLARDA ÇÖLYAK HASTALIĞI VE HEMŞİRELİK BAKIMI

Mehmet BULDUK[1]
Veysel CAN[2]

1 Öğr. Gör. Dr., Van YYÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, https://orcid.org/0000-0001-9341-3346
2 Öğr. Gör., Van YYÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, https://orcid.org/0000-0001-5982-183X

Çölyak Hastalığı

Çölyak Hastalığı, belirli genetik tiplere sahip bireylerde glutene maruz kalmanın tetiklediği, yaygın kronik inflamatuar bir ince bağırsak hastalığıdır. Bu bozukluk, her yaş grubunda bireyi etkilemektedir. Genellikle Avrupa kökenli olduğu düşünülse de artık küresel boyuta ulaşmıştır. Çölyak hastalığının belirtileri, asemptomatik hastalardan ciddi yetersiz beslenmeye kadar değişkenlik göstermektedir. Çölyak hastalığının ilk tespiti genellikle spesifik serolojiye dayanır ve doğrulama genellikle bağırsak biyopsisi gerektirmektedir. Son 20 yılda, çölyak hastalığının prevalans ve insidansında önemli artışlar olmuştur.(Ludvigsson & Murray, 2019)

Çölyak Hastalığının Epidemiyolojisi

Çölyak hastalığı dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Başlangıçta kafkas nüfusunun baskın olduğu ülkelerde bildirilmiş olmasına rağmen, şimdi dünyanın diğer bölgelerinden bildirilmektedir. Çölyak hastalığının kesin küresel prevalansı bilinmemektedir. Anti-doku transglutaminaz ve anti-endomisyal antikorlar (seroprevalans) için yapılan testlerden elde edilen pozitif sonuçlara dayalı olarak, çölyak hastalığının global prevalansı 275.818 kişide %1.4 iken, biyopsi ile doğrulanmış çölyak hastalığının global prevalansı 138.792 kişide %0.7 olduğu bildirilmektedir. (Singh et al., 2018)

Batı ülkelerinde, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde, bazı bölgesel farklılıklarla birlikte, nedenleri belirsiz olmakla birlikte genel popülasyonda çölyak hastalığının ortalama sıklığı yaklaşık %1'dir. Çölyak hastalığının prevalansı Finlandiya ve İsveç'te %2 ila %3 kadar yüksekken, Almanya'da sadece %0,2'dir, ancak bu alanlar benzer bir nedensel faktör dağılımını paylaşmaktadır. Klinik olarak teşhis edilen Çölyak hastalığı vakalarının insidansı artmasına rağmen, "çölyak buzdağının" büyük kısmı hala teşhis edilmemiş durumda olduğu bildirilmektedir. İskoçya'da 1990'dan 2009'a kadar insidansta 6.4 katlık bir artış tanımlanmıştır ve özellikle klasik çölyak hastalığı vakaları artmaktadır, bu da pediatrik çölyak hastalığı insidansında gerçek bir artışa işaret etmektedir.(Fasano et al., 2003; Ivarsson et al., 2013; Mustalahti et al., 2010; White et al., 2013)

Dünyada kalp ve damar hastalıkları, hala mortalite ve morbidite oranı ile ilk sıralarda yer almaktadır. (Bulduk, Aktaş, & Bulduk, 2017) Ancak ABD'de çölyak hastalığı prevalansının 1975 yılında sadece %0.2 iken sonraki 25 yılda 5 kat artmıştır. Bu değişikliklerin nedenleri kesin olarak belirlenmemiş olmasına rağmen çölyak hastalığının çevresel bileşenleriyle (alınan gluten miktarı ve kalitesindeki değişiklikler, bebeğin beslenme düzeyi, bağırsak enfeksiyonlarının spektrumu, bağırsak mikrobiyota kolonizasyonu, vb.) ile ilgili olduğu düşünülmektedir. 1980-1990'larda İsveç'te gözlemlenen erken başlangıçlı çölyak hastalığı salgınının analizinin

önerdiği gibi, bebek beslenme modelindeki varyasyon, nüfus düzeyinde çölyak hastalığı prevalansını etkileyebilir.(Catassi, Gatti, Fasano, & nutrition, 2014; Catassi et al., 2010)

Kalp ve damar hastalıkları mortalite ve morbidite oranı ile ilk sıralarda yer almaktadır. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı verilerine göre çölyak hastalığının görülme sıklığı yüzde 1 ile binde 3 arasında değişmekte olup Türkiye'de 250 bin ile 750 bin arasında çölyak hastası tahmin edilmekte iken ancak yüzde 10'nuna tanı konulduğu bildirilmektedir. 2016-2017'de çölyak tanısı alan hasta sayısı 40.703'dir.(T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021)

Çölyak Hastalığında Klinik Spektrum

Çölyak hastalığının klinik spektrumu geniştir. Çocuklarda çölyak hastalığının tipik formu, diyete glutenin eklenmesinden sonra 6 ila 24 aylıkken başlayan gastrointestinal belirtilerle karakterizedir. Bebekler ve küçük çocuklar, büyüme bozukluğu, kronik ishal, karın şişliği, kas kaybı ve hipotoni, iştahsızlık ve mutsuz davranışlarla başvururlar. Gluten almaya başladıktan haftalar ila aylar sonra kilo alma hızı düşer ve sonunda kilo kaybı gözlemlenebilir. Patlayıcı sulu ishal ile karakterize bir çölyak krizi, abdominal distansiyon, dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, hipotansiyon ve letarji, geçmişte daha yaygın olarak tanımlanırken, şimdi nadiren gözlenmektedir. (Fasano & Catassi, 2001)

Çölyak hastalığının klinik belirtileri

Klasik semptomları olan çölyak hastalığı	Karın şişkinliği Anoreksiya, sinirlilik Kronik veya tekrarlayan ishal Gelişme başarısızlığı veya kilo kaybı Kusma Kas erimesi Çölyak krizi (nadir) Tükenmişlik
Klasik olmayan semptomları olan çölyak hastalığı	Artrit Aftöz stomatit Kabızlık Diş minesi kusurları Dermatit herpetiformis Hepatit Demir eksikliği anemisi Ergenlik gecikmesi Tekrarlayan karın ağrısı Kısa boy

Atipik çölyak hastalığı genellikle daha büyük çocuklarda görülür ve belirgin malabsorpsiyon özellikleri yoktur. Semptomlar intestinal veya ekstraintestinal olabilir. Bağırsak özellikleri, tekrarlayan karın ağrısı, diş minesi kusurları, tekrarlayan aftöz stomatit ve kabızlığı içerebilir. Çölyak hastalığı, yavaş büyüme hızının en yaygın organik nedenidir ve büyüme hormonu eksikliğinden çok daha yaygındır. Diğer yaygın belirtiler arasında kronik yorgunluk ve aminotransferaz serum seviyesinin izole artışı yer alır. Çölyak hastalığı olan erişkinlerde ishal en yaygın semptomdur, ancak hastaların sadece %50'sinden fazlasını etkiler, değişken sürelidir ve önceden iyi durumda olan bir kişide akut olarak ortaya çıkabilir. Anemi olsun veya olmasın uyuşukluk ve yorgunluk ve kilo kaybı da yaygın semptomlardır. Karın şişkinliği hastaların yaklaşık üçte birini etkiler. Periferik nöropati, serebellar dejenerasyonu gösteren ataksi, artropati, infertilite ve kanama bozuklukları daha az görülen prezentasyonlardır. Dermatit herpetiformis kabarcıklı bir deri hastalığı olan şu anda çoğunlukla yetişkin hastaları etkileyen çölyak hastalığının bir çeşidi olarak kabul edilmektedir. Vakaların yaklaşık %4'ünde çölyak hastalığı hamilelik sırasında veya doğumdan sonraki haftalar veya aylar içinde ortaya çıkar. Çölyak hastalığı daha sonraki yaşamda giderek daha fazla teşhis edilmektedir ve bugün vakaların yaklaşık %25'i 60 yaşın üzerindeki hastalarda teşhis edilmektedir. (Catassi, Fasano, & beverages, 2008)

Çölyak Hastalığında Tanı

Serolojik tanı

Çölyak hastalığından (uzaktan bile olsa) şüphelenilen tüm kişiler ve hastalık için risk altında olduğu bilinen tüm kişiler için serolojik antikor testleri endikedir. Serolojik antikor testinden en az birkaç gün veya hafta önce (ince bağırsak biyopsisinden önce olduğu gibi) glüten içeren yiyecekler yemelidir, çünkü serum antikorlarının yarı ömrü 30 ila 60 gündür. Çölyak hastalığı için birincil serolojik tarama testi olarak TG2-ELISA önerilir. Total IgA düzeyi testten önce ölçülmelidir. Çünkü çölyak hastalarının %2'sinden fazlasında selektif IgA eksikliği vardır, böylece aktif hastalık karşısında bile IgA otoantikor testleri negatif çıkabilir. IgA eksikliği bulunursa, deamide gliadin peptitlerine (IgG anti-DGP) karşı IgG otoantikorları için bir test önerilir. IgG anti-DGP testinin kabul edilebilir bir değeri vardır, ancak çölyak hastalığı tanısı için %70'den daha az düşük pozitif prediktif değeri vardır.(D. A. Leffler, Schuppan, & ACG, 2010)

Histoloji

Endoskopi genellikle ince bağırsağın proksimal kısmında büyük ölçüde görünür anormallikleri ortaya çıkarır (duodenal kıvrımların taraklanması, mozaik mukozal patern ve mukozal atrofi). Teşhis, inen duodenumun dört kadranından alınan en az dört biyopsi ve tercihen duodenal bulbustan

bir veya iki biyopsi ile Marsh sınıflandırmasına göre histolojik değerlendirme ile doğrulanmaktadır.(Schuppan & Zimmer, 2013)

Biyopsi

Duodenal biyopsinin, çölyak hastalığı için serolojik testlerle aynı zamanda hasta semptomatikken yapılması ve biyopsi sonrasına kadar glütensiz bir diyete başlanmaması gerektiği unutulmamalıdır. Normal mukozal histoloji çölyak hastalığını ekarte eder, ancak Marsh II lezyonları kapsamlı inceleme ile tespit edilemez. Çölyak hastalığı yaygın bir durum olduğundan, gastroduodenoskopi yapıldığında her zaman biyopsi alınması gerektiği sonucu çıkar. Karmaşık vakalarda, örneğin refrakter çölyak hastalığında, kapsül endoskopi, atipik veya distal ince bağırsak tutulumu hakkında daha fazla değerli bilgi sağlayabilir.(Schuppan & Zimmer, 2013)

Çölyak Hastalığında Tedavi

Çölyak hastalığı tanısı konulduktan sonra, tedavinin temeli katı bir glütensiz diyete bağlı kalmaktır. "Gluten" terimi, buğdayın (gliadinler ve glutenin), arpanın (prolaminler) ve çavdarın (hordeinler) depo proteinlerini ifade etmektedir. Kaçınılması gereken tahılların başında buğday, arpa ve çavdar yer almaktadır. Makarna, bisküvi, ekmek ve kurabiyeler bariz glüten kaynaklarıdır.(Nehra, Marietta, & Murray, 2014)

Çölyak hastalığı, buğday, çavdar, arpa ile üretilen tüm hazır ürünlerden uzak durma dahil, ömür boyu sıkı bir glütensiz diyet glütensiz diyet ile tedavi edilir. Neredeyse tüm rafine gıdalarda glüten izleri bulunduğundan ve katı bir glütensiz diyet kaçınılmaz olarak hastanın sosyal aktivitelerini kısıtladığından, bağlılık çoğu hasta için zor bir konudur.(Schuppan & Zimmer, 2013)

Çölyak hastalığı tedavisinin temel dayanağı olan bir glütensiz diyete ömür boyu bağlı kalmanın mukozal iyileşmeyi desteklediği, çölyak antikorlarının serum seviyelerini azalttığı, protein-enerji eksikliklerini iyileştirdiği, kemik sağlığını iyileştirdiği ve vücut yağında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca diyete uyum göstermeyen ya da kısmen uyum gösteren hastaların, tam uyum gösteren hastalara göre daha fazla yorgunluk, kaşıntı ve karın şişkinliği olduğu da bildirilmiştir.(Barratt, Leeds, Sanders, & Diseases, 2013; D. Leffler et al., 2007; Newnham et al., 2016) Bununla birlikte, tüm hastalar bir glütensiz diyete uymamaktadır. Yetişkinlerde (≥ 16 yaş) glütensiz diyete katı uyum oranlarının %42 ile %91 arasında değiştiği bildirilmiştir Diyete uyum yaşamalarındaki temel sorunlar, glütensiz gıdalarının yüksek maliyetleri, diyeti takip edememe, düşük eğitim düzeyi, düşük gelir durumu, glütensiz gıdaların tedavideki öneminin anlaşılamaması gibi nedenler olarak sıralanabilir.(Cichewicz et al., 2019)

İnatçı çölyak hastalığı, en az 6-12 ay boyunca glütensiz bir diyete

sıkı sıkıya bağlı kalınmasına rağmen kalıcı veya tekrarlayan malabsorptif semptomlar ve villöz atrofi ile tanımlanır. Semptomlar genellikle şiddetlidir ve glütensiz diyetin yanı sıra ek terapötik müdahale gerektirir. İnatçı çölyak hastalığı, tip 1 (normal intraepitelyal lenfosit fenotipi) ve tip 2 (anormal intraepitelyal lenfosit fenotipi) olarak sınıflandırılabilir. İnatçı çölyak hastalığı olan bazı hastalar, glütensiz diyete hiçbir zaman yanıt vermemiş olabilir veya glütensiz diyete uyum olmasına rağmen nüksetmiş olabilir. İnatçı çölyak hastalığı tip 1 genellikle sıkı beslenme desteği, glütensiz diyete bağlılık ve alternatif farmakolojik tedavilerin bir kombinasyonu ile tedaviden sonra düzelir. Buna karşılık, inatçı çölyak hastalığı tip 2'de alternatif tedavilere klinik yanıt daha az olmaktadır ve prognoz kötüdür. İnatçı çölyak hastalığı olan bir hasta alt grubunda ülseratif jejunit ve enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.(Rubio-Tapia & Murray, 2010)

İnatçı çölyak hastalığının tip 1 ve tip 2 formlarında farmakolojik tedavi, hastaların sadece %30-40'ında semptomları ve histolojiyi düzeltir. Bu çölyak formları için bildirilen terapötik seçenekler budesonid, sistemik kortikosteroidler, 6-merkaptopurin, kladribin ve mesalamin olarak kullanılmaktadır. Ayrıca mikofenolat mofetil ve metotreksat da inatçı çölyak hastalığı tip 1 için terapötik seçenekler olarak bildirilmiştir. (Malamut & Cellier, 2015; Nasr et al., 2015; Rowinski & Christensen, 2016; Rubio-Tapia, Barton, Murray, & Association, 2011) İnatçı çölyak hastalığının tip 2 için mevcut tedaviler, ülseratif jejunit ve enteropati ile ilişkili T hücreli lenfomada ilerlemeyi engellemiyor gibi görünmektedir ve sıkı tedavi ile bile ölüm oranları yüksek kalmaktadır. (Mooney & Singh, 2012) Halihazırda, agresif beslenme desteği ve sıkı glütensiz diyete uyumu dışında inatçı çölyak hastalığı tip 2 için standart bir yaklaşım yoktur.(Cichewicz et al., 2019; Tack, Verbeek, Schreurs, Mulder, & hepatology, 2010)

Çocuk Çölyak Hastalarında Hemşirelik Bakımı

Hemşirelik bakımının uzun vadeli hedefi, diyet eğitimi ve bakış açısı sağlamaktır. Hemşire hastalık sürecini, belirti ve semptomlarını ve aile için glütensiz beslenmenin neden önemli olduğunu açıklamalıdır. Ailelere, gluten ve hidrolize bitkisel proteinler gibi gluten içeren katkı maddelerinin varlığı için hazırlanan tüm gıdaların etiketlerini okumaları öğretilmelidir. Ebeveynler ve çocukları tedavi için glütensiz bir diyetin gerekli olduğunu öğrendikleri zaman hayal kırıklığı yaşayabilirler. Gluten içeren diyetin çocuklarına zarar vereceğini kabul etmekte zorlanırlar. Adölesan dönemdeki bireylerin, diyetlerinde kısıtlamaya gidilmesi, uyum sağlamada güçlük çekebilmelerine neden olabilmektedir. Gluten içeren yiyecekleri denediklerinde zorluk yaşayabilecekleri konusunda önceden uyarılmalıdır. Karın şişkinliği, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sistemdeki dramatik semptom deneyimleri, ergenleri diyetlerini sınırlamaya tam olarak motive

etmek için örnek olarak gösterilebilir.(Conk, Başbakkal, Yılmaz, & Bolışık, 2018)

Özellikle okul hemşireleri, güvenli bir ortam sağlama, liderliği ve topluma erişimi teşvik etme, bakım koordinasyonu ile aileye ve akranlara rehberlik etme ve tüm öğrencilerin yaşayabilmesi için gerekli konaklamaları sağlama gibi gıda ile ilgili farklılıkları dengeleme sorumluluklarıyla öğrencilerin bakımında önemli bir rol oynamaktadır. Okul hemşirelerinin, çölyak hastalığı olarak bilinen ciddi genetik otoimmün bozuklukla yaşamanın nasıl bir şey olduğu konusundaki anlayışlarını paylaşmaları önemlidir. Geliştirilmiş bilgi ile okul eğitim ekibi, beslenme personeli ve rehberlik danışmanları, öğrencinin neyle karşı karşıya olduğunu ve sunduğu benzersiz zorlukları daha iyi anlayacaktır, çünkü çölyak hastalığı bir gıda alerjisi değil, çok daha fazlasıdır.(Evans & Cecere, 2019)

KAYNAKÇA

Barratt, S. M., Leeds, J. S., Sanders, D. S. J. J. o. G., & Diseases, L. (2013). Factors influencing the type, timing and severity of symptomatic responses to dietary gluten in patients with biopsy-proven coeliac disease. *22*(4).

Bulduk, B., Aktaş, M. C., & Bulduk, M. J. J. H. A. A. D. (2017). Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Gelişen Ruhsal Bozukluklar. *3*(Supp: 1), 24-27.

Catassi, C., Fasano, A. J. G.-f. c. p., & beverages. (2008). Celiac disease. 1-I.

Catassi, C., Gatti, S., Fasano, A. J. J. o. p. g., & nutrition. (2014). The new epidemiology of celiac disease. *59*, S7-S9.

Catassi, C., Kryszak, D., Bhatti, B., Sturgeon, C., Helzlsouer, K., Clipp, S. L., . . . Fasano, A. J. A. o. m. (2010). Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *42*(7), 530-538.

Cichewicz, A. B., Mearns, E. S., Taylor, A., Boulanger, T., Gerber, M., Leffler, D. A., . . . sciences. (2019). Diagnosis and treatment patterns in celiac disease. *64*(8), 2095-2106.

Conk, Z., Başbakkal, Z., Yılmaz, H. B., & Bolışık, B. (2018). *Pediatri hemşireliği* (2. Baskı ed.). Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi.

Evans, S., & Cecere, J. J. N. S. N. (2019). Celiac Disease Awareness: Unraveling the Secrets of Celiac Disease. *34*(2), 90-94.

Fasano, A., Berti, I., Gerarduzzi, T., Not, T., Colletti, R. B., Drago, S., . . . Hill, I. D. J. A. o. i. m. (2003). Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *163*(3), 286-292.

Fasano, A., & Catassi, C. J. G. (2001). Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *120*(3), 636-651.

Ivarsson, A., Myléus, A., Norström, F., van der Pals, M., Rosén, A., Högberg, L., . . . Hernell, O. J. P. (2013). Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *131*(3), e687-e694.

Leffler, D., Edwards George, J., Dennis, M., Cook, E., Schuppan, D., Kelly, C. J. A. p., & therapeutics. (2007). A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with coeliac disease. *26*(9), 1227-1235.

Leffler, D. A., Schuppan, D. J. O. j. o. t. A. C. o. G., & ACG. (2010). Update on serologic testing in celiac disease. *105*(12), 2520-2524.

Ludvigsson, J. F., & Murray, J. A. J. G. C. (2019). Epidemiology of celiac disease. *48*(1), 1-18.

Malamut, G., & Cellier, C. J. D. D. (2015). Refractory celiac disease: epidemiology and clinical manifestations. *33*(2), 221-226.

Mooney, P. D., & Singh, S. J. J. G. L. D. (2012). Treatment Failure in Coeliac Disease: A practical guide to investigation and treatment of non-responsive and refractory coeliac. *21*(2), 197-203.

Mustalahti, K., Catassi, C., Reunanen, A., Fabiani, E., Heier, M., McMillan, S., . . . Bravi, E. J. A. o. m. (2010). The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *42*(8), 587-595.

Nasr, I., Nasr, I., Beyers, C., Chang, F., Donnelly, S., & Ciclitira, P. J. J. N. (2015). Recognising and managing refractory coeliac disease: a tertiary centre experience. *7*(12), 9896-9907.

Nehra, V., Marietta, E. V., & Murray, J. A. (2014). Celiac disease and its therapy: current approaches and new advances. In *Wheat and Rice in Disease Prevention and Health* (pp. 143-155): Elsevier.

Newnham, E. D., Shepherd, S. J., Strauss, B. J., Hosking, P., Gibson, P. R. J. J. o. g., & hepatology. (2016). Adherence to the gluten-free diet can achieve the therapeutic goals in almost all patients with coeliac disease: A 5-year longitudinal study from diagnosis. *31*(2), 342-349.

Rowinski, S. A., & Christensen, E. J. D. M. J. (2016). Epidemiologic and therapeutic aspects of refractory coeliac disease-a systematic review. *63*(12), A5307.

Rubio-Tapia, A., Barton, S. H., Murray, J. A. J. C. g., & Association, h. t. o. c. p. j. o. t. A. G. (2011). Celiac disease and persistent symptoms. *9*(1), 13.

Rubio-Tapia, A., & Murray, J. A. J. G. (2010). Classification and management of refractory coeliac disease. *59*(4), 547-557.

Schuppan, D., & Zimmer, K.-P. J. D. Ä. I. (2013). The diagnosis and treatment of celiac disease. *110*(49), 835.

Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., . . . Hepatology. (2018). Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *16*(6), 823-836. e822.

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2021). 9 Mayıs Dünya Çölyak Günü. Retrieved from https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/beslenmehareket-haberler/may%C4%B1s-d%C3%BCnya-%C3%A7%C3%B6lyak-g%C3%BCn%C3%BC.html

Tack, G. J., Verbeek, W. H., Schreurs, M. W., Mulder, C. J. J. N. r. G., & hepatology. (2010). The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *7*(4), 204-213.

White, L. E., Merrick, V. M., Bannerman, E., Russell, R. K., Basude, D., Henderson, P., . . . Gillett, P. M. J. P. (2013). The rising incidence of celiac disease in Scotland. *132*(4), e924-e931.

Bölüm 21

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UYGULANAN KUVVET ANALİZ YÖNTEMLERİ

Mirac Berke Topcu ERSÖZ[1]
Emre MUMCU[2]

1 1 Dt. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, E-mail: mberketopcu@gmail.com, ORCID ID:0000-0003-2953-5255
2 Prof. Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, E-mail: emumcu@ogu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-3791-6472
Yazar Notu: Bu derleme ilk yazarın uzmanlık seminerinden üretilmiştir.

Giriş

Stomatognatik sistem üzerinde oluşan fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan kuvvetler dişler, periodontal dokular ve ağız içindeki restorasyonlarda çeşitli kuvvetlerin oluşmasına sebep olurlar. Oluşan bu kuvvetlerin yaratacağı hasarın saptanabilmesi, uygulanan restorasyonların başarısını artırmak için önem arz etmektedir. Bu nedenle kemikte, implantlarda ve uygulanan restorasyonlardaki stresleri incelemek için çeşitli gerilme analiz yöntemleri kullanılmaktadır.

Gerinim-stres alanlarını değerlendirmek için kullanılan mühendislik teknikleri, biyomekanik uygulamaların çalışılmasında yararlı araçlardır. Bu deneysel ve sayısal mühendislik araçları, biyomekaniğe, özellikle diş hekimliği biyomekaniğine son yıllarda adapte edilmiştir.

Diş hekimliğinde kullanılan gerilme analiz yöntemlerini sıralayacak olursak (TAŞKINSEL & Gümüş, 2014):

1. Fotoelastik gerilim analiz yöntemi
2. Gerinim ölçer (Strain Gauge) gerilim analiz yöntemi
3. Kırılgan vernik (Brittle Lacquer) kaplama yöntemi ile gerilim analizi
4. Holografik interferometri (Lazer Işını) ile gerilim analizi
5. Termografik gerilim analiz yöntemi
6. Radyotelemetri ile gerilim analiz yöntemi
7. Sonlu elemanlar (Finite Element) gerilim analiz yöntemi

1. Fotoelastik Gerilim Analiz Yöntemi

Fotoelastik analiz ilk olarak 1949'da Noonan tarafından diş hekimliğinde kavite preparasyonu alanında kullanılmıştır (Noonan, 1949). Fotoelastisite, çeşitli yükleme koşulları altında farklı nesnelerin stres analizi için kullanılan deneysel bir tekniktir. Yük uygulandığında saçak oluşturan şeffaf malzemeler kullanılır. Bu etki, modelde meydana gelen gerilimler nedeniyle polarize ışığın iç deformasyonlarla kırılmasının bir sonucudur. Bu saçakların yorumlanması, gerilim dağılımını gösterir, yön ve büyüklüklerinin ölçülmesine izin verir.

Fotoelastik yöntemde, analiz edilmesi istenen yapıya benzer bir model, fotoelastik özelliklere sahip şeffaf materyalden üretilir. Bu model üzerinde sınır koşulları belirlenir bu da deformasyon ve renk desenleri ile sonuçlanır (Carvalho, Roriz, Simões, & Frazão, 2015). İşlem basittir ancak kullanılan sentetik rezin 'çene kemiğini' taklit etmede yetersiz kalmaktadır.

Fotoelastisite deneylerinin yapıldığı optik alete polariskop denir. Polarize ışık, dalga plakalarını geçer ve gözlemciye optik parametrelerin bir görüntüsü olarak ulaşır.

Dental implant sistemlerinin spesifik alanındaki fotoelastisite çalışması, abutmentlerda, implant vidalarında, stres dağılımının analiz edilmesinde faydalı olabileceğinden ilgi çekicidir (Corrêa, Ribeiro, Reis, & Vaz, 2014).

2. Gerinim ölçer (Strain Gauge) gerilim analiz yöntemi

Gerinim ölçerler, hafif deformasyon altında oluşan akımı ölçen küçük elektrik dirençleridir. Uygulandıkları nesnenin deformasyonunu ölçer. Yakalanan elektrik sinyali, bir veri toplama panosuna gönderilir, dijital bir sinyale dönüştürülür ve bilgisayar tarafından okunur(Karl, Taylor, Wichmann, Heckmann, & Dentistry, 2006; Watanabe et al., 2000). En yaygın gerinim ölçer tipi, metalik folyo modelidir. Folyo ölçümü yapılacak objeye bağlanır ve objede meydana gelen deformasyon direncin değişmesine neden olur (Cehreli, Iplikçioğlu, & Bilir, 2002). Literatürde gerinim ölçerler protez, implant ve dişlerdeki stresi in vitro değerlendirmek için kullanılabilmektedir (de Vasconcellos, Nishioka, de Vasconcellos, Balducci, & Kojima, 2013; Degidi et al., 2016). Birçok araştırmada analiz yöntemleri, birbirinin validasyonunu sağlayarak gerçekliğinin ve klinik uygulanabilirliğinin arttırılması hedeflenmiştir (de Medeiros et al., 2019; Goiato et al., 2017; Montanini et al., 2016).

3. Kırılgan Vernik (Brittle Lacquer) Gerilim Analiz Yöntemi

Kırılgan vernik tekniği konvansiyonel olarak katmanlar arasında çatlak oluşturmayı hedefler (Lawn et al., 2000). Analiz yapılacak model verniklendikten sonra kuvvet uygulanır. Fazla kuvvet alan bölgeler çatlaklar oluşur. Oluşan çatlaklar model üzerindeki stres ve gerinim hatları hakkında bilgi verir. Gerinim ölçerler kadar kesin bilgi vermese de stres dağılımını anlamak için kullanılan iyi yöntemlerden biridir (Craig & Peyton, 1965).

4. Holografik interferometri (Lazer Işını) ile gerilim Analiz Yöntemi

Holografik interferometride, iki veya daha fazla dalga alanı karşılaştırılır, bunlardan en az birinin holografik olarak kaydedilmesi ve yeniden yapılandırılması gerekir. Yöntem, dalgaların oluşturduğu saçaklarda girişim desenlerine yol açar. Optik uzunluk değişikliklerini, kullanılan lazer ışığının dalga boyuyla karşılaştırarak kazanılan net ve kesin sonuç edildiğinden, holografik interferometri birçok fiziksel niceliği ölçmek için ideal bir araç haline gelmektedir. Ölçümler temassızdır ve noninvazivdir. Düşük yükleme yoğunluklarında güvenilir bir analiz gerçekleştirilebilir (Kreis, 2006) .

5. Termografik Stres Analizi

Termografik stres analizi (TSA), izotropik malzemeler üzerinde daha çok mühendislik alanında kullanılmaktadır. TSA, termoelastisite ilkesine dayanmaktadır (Manteghi et al., 2019). Bir materyal elastik gerilime maruz kaldığında küçük sıcaklık değişimleri meydana gelir, gerilme olmadığında ise ısı değişikliği olmamaktadır. TSA sinyali bu gerilmelerin toplamıyla orantılı olarak elde edilmektedir (Zhang, Enke, & Sandor, 1990).

TSA döngüsel olarak yüklenmiş bir numunenin veya bileşenin yüzeyi üzerinde gerilme verileri sağlayan temassız bir tekniktir. Teknik, elastik bir katıdaki gerilim değişikliklerine (yani termoelastik etki) eşlik eden küçük sıcaklık değişikliklerinin ölçülmesine dayanır (Dulieu-Barton & Stanley, 1998). TSA, gerilmelerin dağılımını gösteren ve bunun hem bir teşhis aracı hem de malzeme özellik bilgileri ile prognostik araç olarak kullanılmasını sağlayan bir stres haritası çıkararak görsel bilgi sağlamaktadır (Tighe et al., 2016).

6. Radyotelemetri ile gerilim analiz yöntemi

Bu yöntemde, düzeneğin sensörleri ile kablosuz olarak elde edilen veri yazılım yardımıyla işlenir. Sistem, güç kaynağı, sensörler, transmitterler, alıcı ve ayırıcılar, ve veri kaydediciden oluşur. Sensörlerde meydana gelen farklılıklar voltajı düşürerek radyotelemetrinin frekansını değiştirir ve sonuçları ortaya çıkarmaktadır (Valentich, 1971).

7. Sonlu elemanlar (Finite Element) gerilim analiz yöntemi

Sonlu elemanlar analizi (FEM, sonlu elemanlar methodu) alan problemlerinin sayısal çözümleri için bir yöntemdir. Alan problemi, bir veya daha fazla bağımlı değişkenin uzaysal dağılımını belirlememizi gerektirir. Tüm sonlu eleman modelleri, analizin odak noktası olan fiziksel fenomeni tanımlamada kullanılan ana alanlardan en az birine polinom yaklaşımları kullanır (Morris & Rahman, 2008). Matematiksek olarak alan problemleri diferansiyel ya da integral denklemleriyle ifade edilebilir. FEM programları da bu formülasyonları içermektedir.

Sonlu elemanlar yapının küçük parçaları olarak düşünülebilir. Sonlu kelimesi bu parçaları analizde kullanılan sonsuz küçük elemanlardan ayırır. Bu elemanlar ‘nod’ adı verilen noktalarda birleşir. Noktaların birleşmiş haline sonlu elemanlar yapısı denir. Bu yapının özel olarak işlenmiş haline ‘mesh’ adı verilir. Sonlu elemanlar ‘mesh’i matematiksel denklemlerden oluşur.

FEM kesinlik göstermiyorsa, yapının eleman sayısı artırılarak çözüm geliştirilebilir. FEM bir simülasyondur, gerçeklik değildir. Matematiksel modelde olan ufak bir hata fiziksel gerçekliği yansıtmayabilir.

FEM in diğer analiz yöntemlerine göre birçok avantajı bulunmaktadır.

1. Herhangi bir problem üzerine çalışılabilir: ısı transferi, stres analizi, manyetik alan gibi

2. Analiz edilen yapının geometrik olma şartı yoktur herhangi bir şekilde olabilir.

3. Sınır koşulları ve yükleme kısıtlaması yoktur. Örneğin herhangi bir vücut bölümüne istenilen şekilde kuvvet uygulabilmektedir.

4. Materyal özellikleri izotropiye bağlı değildir.

5. Farklı özellik gösteren ve farklı formulasyona sahip komponentler bir arada analiz edilebilir.

6. Sonlu eleman yapı analiz edilecek vücut ya da herhangi bir bölgeye yakından benzemektedir.

7. Mesh sayısı artırılarak ve daha fazla eleman kullanılarak analizin doğruluğu artırılabilir.

Analizin uygulanabilmesi için bilinmesi gereken önemli kavramlar şunlardır(Adams & Askenazi, 1999; Cook, 2007):

Eleman (Element)

Oluşturulan modeller, "eleman" olarak adlandırılan basit geometrik şekillere bölünür. Sınır koşullarını tanımlandıktan sonra, elemanlardan bir bütün elde edilerek lineer ve non-lineer matematiksel denklemler elde edilerek çözümlemeye gidilir ve bu denklemlerin sonuçlarının yorumlanmasıyla sistemin gerçekte nasıl işleyeceği hakkında bilgi sahibi olunur.

Düğüm (Node)

Matematiksel modellerde elemanların birbirine temas ettiği noktalar düğüm adını alır. Bu düğüm noktaları üzerine gelen stresler nedeniyle oluşan değişikler bilgisayar üzerine matrislerle hesaplanmaktadır. Olabildiğince fazla sayıda yapıların kullanımı analizin doğruluğunu arttıran etmenlerdendir.

Ağ yapısı (Mesh)

Ağ, bir elemanın şeklini tanımlar ve şekil, bir elemanın yapı içindeki gerilim seviyelerin doğru tahmin etme üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Ağ yapısı elemanlar, düğüm noktaları ve belirleyici sınır koşulları ile oluşturulur. Ağ üretimi (Meshleme), operatör tarafından manuel olarak ya da kullanılan yazılım tarafından da yapılabilir. Ağ üretirken önemli nokta, analizi yapılacak bölgenin özelliklerinin daha iyi anlaşılması amacıyla eleman yoğunluğu arttırılabilir ya da azaltılabilir.

7.1. FEM'de Kullanılan Mekanik Kavramlar

7.1.1. Gerilim (Stres)

Stres, basitçe bir objenin dış veya iç yüzeyine dağılan kuvvettir. Birim alana uygulanan kuvvet miktarına stres denir. Birimi megapascal (MPa) olarak ifade edilir. Stres miktarı, kuvvetin büyüklüğü ile doğru orantılıyken, kuvvetin uygulandığı alanın büyüklüğüyle ters orantılıdır. Üç tür "basit" stres sınıflandırılabilir: çekme (tensile), sıkıştırma(compressive) ve kesme(shear). Eğilme(flexural) veya burulma(torsional) deformasyonuna neden olan uygulanan kuvvetler ise kompleks stresler olarak sınıflandırılır(Anusavice, Shen, & Rawls, 2012; Young, Budynas, & Sadegh, 2012).

7.1.2. Çekme Stresi

Bir cisme uygulanan aynı düzlemde ve birbirinden uzaklaşan ters yöndeki kuvvetler sonucu oluşan gerilmedir.

7.1.3. Basma Stresi

Bir cisme uygulanan aynı düzlemde ancak birbirine yaklaşan ters yöndeki kuvvetler sonucu oluşan gerilmedir.

7.1.4. Gerinim (Strain)

Üzerine uygulanan kuvvet sonucunda cismin birim boyundaki göreceli deformasyonuna strain denir. Bir diğer deyişle cismin uzunluğundaki değişimin orijinal boyuna oranıdır. Birimi yoktur ve oransal olarak ifade edilir. Elastik, plastik, elastik ve plastik veya viskoelastik olabilir. Elastik gerinim reversibledır. Kuvvet kaldırıldığında nesne orijinal şeklini tamamen geri kazanır. atomik bağlarda uzama meydana gelir ancak kopma olmaz. Plastik gerinim, malzemenin kalıcı bir deformasyonudur, irreversibledır (Anusavice et al., 2012; Young et al., 2012).

7.1.5. Elastisite Modülü (Young's Modulus)

Elastisite modülü gerilmenin gerinime oranıdır ve maddenin sertliğini ifade eder. Elastisite modülü arttıkça cismin sertliği de artarken, benzer kuvvetler karşısında elastisite modülü yüksek olan cisimlerin deformasyona uğrama derecesi daha düşüktür. Birimi Gigapaskal (GPa) olup maddeler için ayırt edicidir.

7.1.6. Poisson Oranı (Poisson's Ratio)

Kuvvet uygulanan cisim üzerinde üç boyutlu bir değişim olur. Kuvvet uygulandığında kuvvetle aynı yönde ve kuvvete dik eksende boyutsal değişimler oluşmaktadır. Kütlenin korunumu nedeniyle, silindir benzeri bir obje üzerine çekme kuvveti uygulandığında uzar ve incelir. Tersine, sıkıştırma kuvveti ise daha kısa ve kalın hale getirir. Bu değişimlerin birbirine oranına ''Poisson Oranı'' denir (Anusavice et al., 2012; Young et al., 2012).

7.1.7. Lineer statik analiz

Doğrusal, ortaya çıkan deformasyonun, uygulanan yükler, F, sertlik, malzeme özellikleri, geometri ve sınır koşulları gibi tüm girdilerle doğru orantılı olduğu anlamına gelir. Böylece yük iki katına çıkarılırsa deformasyon iki katına çıkar, sertlik iki katına çıkarılırsa deformasyon yarı yarıya azalır. Bu analiz tekniğinin sıklıkla uygulanmasının nedenleri arasında kolay, hızlı ve daha ekonomik olması sayılabilir.

7.1.8. Asal Gerilme (Principal stres)

En yüksek asal gerilme değeri (max principal) en yüksek çekme stresini, en düşük asal gerilme (min principal) değeri de en düşük sıkışma gerilimini temsil etmektedir.

7.1.9. Von Mises Stresi

Çekilebilir malzemeler üzerine uygulanan stres sonucu Yield noktası aşılırsa cisim şekil değişikliğine uğrar. Von mises stresi bu deformasyonun başlangıcını tanımlamaktadır. Tüm yapıdaki gerilme hakkında bilgi vermektedir.

7.2. Sonlu Elemanlar Analizi ile Problem Çözümü

7.2.1. Problemin Sınıflandırılması

Analizi yapabilmek için problemin doğası iyi anlaşılmalıdır. Problemi anlamadan model düzgünce oluşturulamaz ve yazılıma ne yapılacağı girilemez. Çünkü yazılımlar problemin çözümü için karar veremez ancak uygun görülen çözümü uygular.

7.2.2. Matematiksel Model Oluşturulması

Aynı şekilde çözümleme öncesi analiz için bir model oluşturulur. Bu basamakta hangi yapıların önemli olduğuna karar verilere detaylandırılabilir ya da analizden çıkarılabilir.

7.2.3. Ön Analiz

Esas analizi yapmadan önce en azından basit bir modelleme ile ön analiz yapılarak sonradan oluşabilecek hatalar önlenebilir.

7.2.4. Sonlu Elemanlar Analizi

Ön İşlem(Preprocessing): Materyal geometrisinin, özelliklerinin tanımlanması, sınır koşullarının oluşturulması. Ayrıca yazılım kendi kendine mesh oluşturabilir ancak analistin mesh yoğunluğunu belirlemesi ve formulasyonları belirlemesi daha doğru bir yaklaşımdır.

Numerik analiz: Analiz programı her elementi tanımlayan küçük matriksler oluşturarak bunları bir bütüne tamamlar.

Analiz çözümlemesi (post processing): Analiz sonrasında elde edilen veriler liste veya grafik olarak programdan alınır. Bu da yine yazılımın otomatik olarak elde ettiği bir sonuçtur, analist ise hangi veriyi ya da grafiği istediği bilgisini yazılıma belirtir.

7.2.5. Sonuçların Kontrolü

Sonuçlar değerlendirilirken, bariz hatalar olup olmadığı kontrol edilir. Problemi çözmek yerine hata kaynaklı başka bir problem oluşturup oluşturulmadığına kanaat getirilir. Örneğin sınır koşullarının düzgün işlenmesi yada uygulanan kuvvet sonrası oluşan deformasyonun tahmin edilenden farklı çıkması gibi sonuçlar analizin tekrarını gerektirebilir. Sonuçların revize edilme gerekliliği matematiksel/analiz modelinin doğru koşullara getirilmesiyle mümkündür.

Sonlu elemanlar analizinin sıklıkla kullanılmasının nedenlerinden biri elementler ve analiz prosedürleri farklı yazılımlarda ve başlangıç seviyesinde kullanıcılar tarafından da sonuç elde edebilme kolaylığıdır. Deneyimli kullanıcılar için ise güvenilir sonuç elde etmek için, problemin iyi anlaşılması, modelleme aşaması, analiz davranışı, varsayımlar, limitasyonlar, veri formatı ve her aşamada hata kontrolü önemlidir.

Sonlu elemanlar analizi sonucunda istatistiksel bir veri oluşmaz. Elde edilen sonuçlar yorumlanarak kıyaslama yapılır. Sayısal veriler doğru olmayabilir ancak stresin nerede ve ne kadar yoğunlaşacağı hakkında bilgi verir.

Diş hekimliği pratiğinde kullanılan malzemeler ve ağız içinde oluşan streslerin, bu yöntemler ile değerlendirilmesiyle, avantaj dezavantajları hakkında bilgi sahibi olunmaktadır. Klinik uygulama öncesi bir rehber görevi görerek klinisyenlere yol göstermektedir. Son yıllarda protetik diş hekimliğinde artan materyal çeşitliliği ile birlikte bu analizlerin intraoral uygulama öncesinde simülasyonlar ile test edilmesi, materyalin dayanıklılığının anlaşılması için önem arz etmektedir.

İn vitro olarak en çok dikkat çeken analizler, fotoelastik gerilim analizi ve sonlu elemanlar stres analizi olarak güncelliğini korumaktadır. Bu yöntemler ile yürütülen çalışmalarda, implant-kemik, implant-üstyapı, diş-restorasyon arasındaki biyomekaniğin incelendiği gözlenmektedir(Aumnakmanee, Yodpiji, Jantong, & Jongprasithporn, 2018; Cicciu, Bramanti, Matacena, Guglielmino, & Risitano, 2014; Cicciù, Cervino, Milone, & Risitano, 2019; Geramizadeh, Katoozian, Amid, & Kadkhodazadeh, 2018; Presotto, Bhering, Mesquita, & Barão, 2017; Reimann, Żmudzki, & Dobrzański, 2015; Trivedi, 2014).

Sonuç

Diş hekimliğinde kullanılan stres analizi yöntemleri, gerçek denekler üzerinde yapılmadığı için, deneyler tekrarlanabilir, etik gereksinimi duyulmaz ve çalışma tasarımı üzerinde değişiklik yapılabilir. Ancak klinik durumun birebir kopyalanamaması dezavantajlarındandır. Aynı tasarımlar farklı analizler yapılarak birbirleri ile karşılaştırılabilir ve sonuçların validasyonu sağlanarak daha net çıkarımlar yapılabilir. İn vitro kuvvet analiz yöntemlerinin sonuçları klinik çalışmalar ile de desteklenmelidir. Klinisyenler bu metotları, implantoloji ve diş hekimliğinde kullanılan materyallerin biyomekaniğini anlamak için kullanabilir.

KAYNAKLAR

Adams, V., & Askenazi, A. (1999). *Building better products with finite element analysis*: Cengage Learning.

Anusavice, K. J., Shen, C., & Rawls, H. R. (2012). *Phillips' science of dental materials*: Elsevier Health Sciences.

Aumnakmanee, S., Yodpiji, N., Jantong, N., & Jongprasithporn, M. (2018). Finite element analysis of dental implant prosthetics. *Materials Today: Proceedings, 5*(3, Part 2), 9525-9534. doi:https://doi.org/10.1016/j.matpr.2017.10.134

Carvalho, L., Roriz, P., Simões, J., & Frazão, O. J. A. s. (2015). New trends in dental biomechanics with photonics technologies. *5*(4), 1350-1378.

Cehreli, M., Iplikçioğlu, H., & Bilir, Ö. J. J. o. o. r. (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. *29*(4), 394-400.

Cicciu, M., Bramanti, E., Matacena, G., Guglielmino, E., & Risitano, G. (2014). FEM evaluation of cemented-retained versus screw-retained dental implant single-tooth crown prosthesis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 7*(4), 817.

Cicciù, M., Cervino, G., Milone, D., & Risitano, G. (2019). FEM Analysis of Dental Implant-Abutment Interface Overdenture Components and Parametric Evaluation of Equator® and Locator® Prosthodontics Attachments. *Materials, 12*(4), 592. Retrieved from https://www.mdpi.com/1996-1944/12/4/592

Cook, R. D. (2007). *Concepts and applications of finite element analysis*: John wiley & sons.

Corrêa, C. B., Ribeiro, A. L. R., Reis, J. M. d. S. N., & Vaz, L. G. J. R. R. S.-B. d. O. (2014). Photoelasticity in Dentistry: a literature review. *11*(2), 178-184.

Craig, R., & Peyton, F. J. J. o. d. r. (1965). Measurement of stresses in fixed-bridge restorations using a brittle coating technique. *44*(4), 756-762.

de Medeiros, R.-A., Dos Santos, D.-M., Pesqueira, A.-A., Campaner, M., Bitencourt, S.-B. J. J. o. c., & dentistry, e. (2019). Stress distribution in fixed mandibular prostheses fabricated by CAD/CAM and conventional techniques: Photoelastic and strain gauge analyses. *11*(9), e807.

de Vasconcellos, L. G. O., Nishioka, R. S., de Vasconcellos, L. M. R., Balducci, I., & Kojima, A. N. (2013). Microstrain Around Dental Implants Supporting Fixed Partial Prostheses Under Axial and Non–Axial Loading Conditions, In Vitro Strain Gauge Analysis. *Journal of Craniofacial Surgery, 24*(6), e546-e551. doi:10.1097/SCS.0b013e31829ac83d

Degidi, M., Caligiana, G., Francia, D., Liverani, A., Olmi, G., & Tornabene, F. (2016). Strain gauge analysis of implant-supported, screw-retained metal frameworks: Comparison between different manufacturing technologies. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine, 230*(9), 840-846. doi:10.1177/0954411916653623

Dulieu-Barton, J., & Stanley, P. J. T. J. o. S. A. f. E. D. (1998). Development and applications of thermoelastic stress analysis. *33*(2), 93-104.

Geramizadeh, M., Katoozian, H., Amid, R., & Kadkhodazadeh, M. (2018). Comparison of finite element results with photoelastic stress analysis around dental implants with different threads. *Dental and medical problems, 55*(1), 17-22.

Goiato, M. C., Matheus, H. R., de Medeiros, R. A., Dos Santos, D. M., Bitencourt, S. B., & Pesqueira, A. A. J. T. J. o. p. d. (2017). A photoelastic and strain gauge comparison of two attachments for obturator prostheses. *117*(5), 685-689.

Karl, M., Taylor, T. D., Wichmann, M. G., Heckmann, S. M. J. J. o. P. I., Esthetic, & Dentistry, R. (2006). In vivo stress behavior in cemented and screw-retained five-unit implant FPDs. *15*(1), 20-24.

Kreis, T. (2006). *Handbook of holographic interferometry: optical and digital methods*: John Wiley & Sons.

Lawn, B. R., Lee, K. S., Chai, H., Pajares, A., Kim, D. K., Wuttiphan, S., . . . Hu, X. J. A. E. M. (2000). Damage-resistant brittle coatings. *2*(11), 745-748.

Manteghi, S., Sarwar, A., Fawaz, Z., Zdero, R., Bougherara, H. J. M. S., & C, E. (2019). Mechanical characterization of the static and fatigue compressive properties of a new glass/flax/epoxy composite material using digital image correlation, thermographic stress analysis, and conventional mechanical testing. *99*, 940-950.

Montanini, R., Scafidi, M., Staiti, G., Marcianò, A., D'Acquisto, L., & Oteri, G. J. P. o. t. I. o. M. E., Part H: Journal of Engineering in Medicine. (2016). Misfit evaluation of dental implant-supported metal frameworks manufactured with different techniques: Photoelastic and strain gauge measurements. *230*(12), 1106-1116.

Morris, A. J., & Rahman, A. (2008). *A practical guide to reliable finite element modelling*: Wiley Online Library.

Noonan, M. J. J. o. d. f. c. (1949). The use of photoelasticity in a study of cavity preparations. *16*(4), 24.

Presotto, A. G. C., Bhering, C. L. B., Mesquita, M. F., & Barão, V. A. R. (2017). Marginal fit and photoelastic stress analysis of CAD-CAM and overcast 3-unit implant-supported frameworks. *The Journal of prosthetic dentistry, 117*(3), 373-379.

Reimann, Ł., Żmudzki, J., & Dobrzański, L. (2015). Strength analysis of a three-unit dental bridge framework with the Finite Element Method. *Acta of bioengineering and biomechanics, 17*(1).

TAŞKINSEL, E., & Gümüş, H. J. A. Ü. D. H. F. D. (2014). Sonlu elemanlar stres analizi ve restoratif diş hekimliğinde kullanimi. *24*(Supplement 8), 131-135.

Tighe, R., Howell, G., Tyler, J., Lormor, S., Dulieu-Barton, J. J. N., & International, E. (2016). Stress based non-destructive evaluation using thermographic approaches: from laboratory trials to on-site assessment. *84*, 76-88.

Trivedi, S. (2014). Finite element analysis: A boon to dentistry. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, 4*(3), 200-203. doi:https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2014.11.008

Valentich, J. J. E. m. (1971). Radio telemetry in experimental stress analysis. *11*(12), 569-576.

Watanabe, F., Uno, I., Hata, Y., Neuendorff, G., Kirsch, A. J. I. J. o. O., & Implants, M. (2000). Analysis of stress distribution in a screw-retained implant prosthesis. *15*(2).

Young, W. C., Budynas, R. G., & Sadegh, A. M. (2012). *Roark's formulas for stress and strain*: McGraw-Hill Education.

Zhang, D., Enke, N., & Sandor, B. J. E. M. (1990). Thermographic stress analysis of composite materials. *30*(1), 68-73.

Bölüm 22

MİYOKARDİYAL İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI VE HMGB1

Eylem TAŞKIN [1]
Salih Tunç KAYA [2]
Celal GÜVEN [3]
Aykut PELİT [4]

1 Doç.Dr. Eylem TAŞKIN, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Orcid ID 0000-0001-8172-4980
2 Arş.Gör.Dr. Salih Tunç KAYA, Düzce Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Orcid ID: 0000-0002-4133-407X
3 Doç.Dr. Celal GÜVEN Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik ABD, Orcid ID: 0000-0003-0499-7787
4 Doç.Dr. Aykut PELİT Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik ABD, Orcid ID: 0000-0003-3916-0207

1. GİRİŞ[1]

İskemik kalp hastalığı, inme, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı ve bir dizi diğer kardiyak ve vasküler rahatsızlıklardan oluşan kardiyovasküler hastalıklar (KVH), küresel ölümlerin önde gelen nedenini oluşturur ve yaşam kalitesinin düşmesine önemli bir katkıda bulunur. KVH'nin, 2017 yılında, dünya çapında tahmini 330 milyon yaşam yılına denk gelen 17,8 milyon ölüme, bazı insanlarda ise toplam 35,6 milyon yıla denk gelen yaşam kalitesinin düşmesine neden olduğu hesaplanmıştır (Mensah ve ark., 2019). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, KVH, küresel olarak önde gelen ölüm nedenleri arasındadır. Yaygın toplam KVH vakalarının 1990'da 271 milyondan 2019'da 523 milyona, yani neredeyse iki katına çıktığı bildirilmiştir. KVH ölümlerinin sayısı istikrarlı bir şekilde artarak 1990'da 12,1 milyondan, 2019'da 18,6 milyona ulaşmıştır (Roth ve ark., 2020). Dahası, 2030'a kadar dünya çapında yılda yaklaşık 23,6 milyon ölümün KVH nedeniyle olacağı tahmin edilmektedir (Balbay ve ark., 2018).

Kardiyovasküler hastalıklar, ülkemizde tüm ölümlerin yaklaşık yarısından (% 47) sorumludur. 2018'de ölümlerin %19,6'sı kanser olgusundan ve %39,7'si de KVH'den kaynaklandığı bildirilmiştir. 2030'a kadar, KVH bağlı ölüm oranının erkeklerde yaklaşık 2,3 kat ve kadınlarda 1,8 kat artacağı tahmin edilmektedir. Türkiye, Avrupa'da en yüksek KVH ilişkili ölüm oranına sahip ülkeler arasındadır ve kadınların toplam ölüm oranının en yüksek olduğu ülkeler arasında olduğumuz da rapor edilmiştir (Kayikcioglu ve Oto, 2020). 2010 yılında iskemik kalp ve serebrovasküler hastalıklar, Türkiye'de erken ölümlerin birinci ve ikinci önde gelen nedenleri olarak rapor edilmiştir. İskemik kalp ve serebrovasküler hastalıklar, tahmini olarak her yıl, 1,8 milyon ve 1,2 milyon insanın ölümünden sorumlu tutulmaktadır (Balbay ve ark., 2018). Akut miyokard infarktüsü (AMI), yüksek morbidite ve mortalite gösteren bir akut koroner sendrom alt kümesidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini AMI insidansı, yıllık 605.000 yeni vaka ve 200.000 tekrarlayan vaka sayısıdır ve ölüm oranı yaklaşık % 14'tür (Huang ve ark., 2021). Ülkemizde görece düşük genel plazma kolesterol düzeylerine karşın KVH-bağımlı morbidite ve mortalite oranları yüksektir. 20 yaş veya daha büyük yetişkinlerde her 290 ölüm vakasının %20'si kanser, %11'i serebrovasküler hastalık ve %42'si koroner hastalıklar nedeniyledir. Üstelik Türkiye'de 35-64 yaş aralığındaki yetişkinlerde KVH prevalansı erkeklerde % 5,8 ve kadınlarda % 5'tir ve bu oranın hızla artacağı tahmin edilmektedir (Onat, 2001).

İskemi, belirli bir dokuya giden kan akışının azalmasını ifade etmektedir. Kan akışının azalması, oksijen dağıtımını ve etkilenen dokudan atıkların uzaklaştırılmasını önler. Miyokard infarktüsünde (MI), en yaygın

1 Çukurova Sağlık Bilimler Enstitüsü Biyofizik ABD 2021 tarihinde tamamlanan Doktora tezinin genel bilgilerinden faydalanılmıştır. Tez Danışmanı: Doç.Dr. Aykut PELİT

görülen durumu ile aterosklerotik plaklar bir nedendir. Bu plaklar, hasarlı vasküler duvarda oluşan makrofajlar, düz kaslar ve lipidlerin kümeleri ile meydana gelir. Taşikardi, hipotansiyon, hipoksemi, vb. nedenlerle artan oksijen gereksinimi durumunda, kalp dokusunu besleyen bir damardaki sabit bir aterosklerotik lezyon, miyokardiyal iskemiye neden olabilir (Roth ve ark., 2020).

Koroner kalp hastalığı (KKH) veya MI'dan kaynaklanan ölümler, esas olarak, kan akışının restorasyonunun paradoksal olarak miyokardiyumda ek hasara yol açtığı miyokardiyal iskemi-reperfüzyon (MIR) hasarının zararlı etkilerine atfedilebilir. MIR hasarı, özellikle perkütan koroner müdahale prosedürlerinde, kardiyopulmoner baypas ile veya koroner arter baypas greftleme ve dolaşım durması prosedürlerinde sıklıkla kaçınılmazdır. Hayvan çalışmaları birçok kardiyoprotektif tedaviyi önermektedir, ancak klinik ortamlarda MIR hasarını önlemek için hala etkili bir tedavi stratejisi yoktur (Peng ve ark., 2021). Dolayısıyla MIR hasarının patofizyolojik mekanizmasının aydınlatılması, bu hastalığın tedavisi için yeni umut verici yollar önerebilecek potansiyele sahip olabilir.

Hücreler, yaralanmaya veya ölüme neden olabilecek steril veya bulaşıcı uyaranlarla sürekli olarak tehdit altındadır. Tehlike kaynaklı hücresel stresi algılayan alarm sistemi, bu etkileşim için alarminler veya hasarla ilişkili moleküler model molekülleri (DAMP) olarak adlandırılan önceden oluşturulmuş endojen molekülleri kullanır (Yang ve ark., 2020). DAMP'lar hücrelerin hasralanması veya stres altında olmaları durumunda hücre dışına salınır. DAMP'lar immün yanıtların ayrılmaz bir parçasıdır ve onların düşük konsatrasyonda olması homeostazinin düzenlenmesi ve değişen fizyoloji durumların düzeltilmesinde görev alır. Fakat yüksek konsatrasyonlarda, immün yanıtların güçlendirir ve yayar (Klegeris, 2021).

DAMP'lardan biri olan hızlı hareket eden grup kutu-1 olarak adlandırılan (High Mobility Group Box-1; HMGB1, elektroforetik alanda hızlı hareket etmesi nedeniyle) bütün çekirdekli hücrelerde hücrede bol miktarda bulunur (Klegeris, 2021; Kwak ve ark., 2021). HMGB1 DNA şaperonu olarak görev yapar ve DNA'ının replikasyonu, rekombinasyonu, transkripsiyonu ve tamiri olaylarına katılır. HMGB1'in asetilasyon, fosforilasyon ve N-glikolizasyon gibi postranslasyonal modifikasyonları bulunur ve bunlar çekirdek-sitoplazma arasındaki transportunda ve salgılanmasında önemlidir (Kwak ve ark., 2021). Normal fizyolojik koşullar altında çekirde yerleşiktir (Kwak ve ark., 2021) HMGB1 doğal bağışıklık hücrelerden aktif olarak salındığı gibi hasarlı hücrelerden pasif olarak da salınmaktadır (Bruck ve ark., 2021). Proteinin redoks ve asetilasyon durumu subselluler dağılımı, salınımı ve bağlanacağı reseptör açısından kritik önem taşır (Kwak ve ark., 2021). Hücre dışında HMGB1, sepsis dâhil birçok inflamatuvar hastalığa katkıda bulunabilen proinflamatuvar bir sitokin olarak

görev alır. Bağışıklık hücrelerindeki hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşim yoluyla, HMGB1, kemotaksis ve immün modülasyonu dâhil olmak üzere immün hücre işlevlerini düzenleyen hücre içi yolakları aktive eder (Yang ve ark., 2013). HMGB1'in MIR hasarında koruyucu olduğunu bildiren çalışmalar mevcut olduğu gibi (Zhang ve ark., 2015). MIR patofizyolojik süreçlerine dâhil olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.

HMGB1, hücreler arasına salgılandığında, TLR (Toll-benzeri reseptör) ya da RAGE (İleri glikasyon son ürünleri için reseptör) reseptörlerine bağlanmaktadır. TLR2 ve TLR4, kalpte en fazla bulunan TLR tipleridir. TLR2'nin miktarı, dilate kalp yetmezliğinde TLR4'e oranla daha fazla değişmektedir. HMGB1/TLR4 aksının MIR hasarındaki rolü, literatürde detaylı bir şekilde araştırılmış olmasına karşın, HMGB1/TLR2/gp96-PF5 aksının tetiklediği apoptotik hücre ölümleri hakkındaki bilgilerimiz kısıtlıdır. Dolayısıyla çalışmamızın amacı, MIR hasarında bu yolağın etkilerini/katkılarını açığa çıkartmaktır. Çalışmamızda test edeceğimiz hipotez şu şekildedir: Kalp krizinin tetiklediği oksidatif modifikasyon ile oluşan DH-MGB1 (HMGB1'in disülfid formu), TLR2 reseptörünün yer aldığı yolak ile apoptozisi tetikler.

2. GENEL BİLGİLER

Kalp hastalığı, ABD ve dünyadaki diğer ülkelerde önde gelen ölüm ve hastaneye yatış nedenlerinden biridir. Amerikan Kalp Derneği'ne (AHA) göre, ABD'deki her 3 ölümden yaklaşık 1'i kalple ilgili hastalıkların doğrudan bir sonucudur. Her gün yaklaşık 2.300 Amerikalı kalp ile ilgili hastalıklardan ölüyor ve yaklaşık 92,1 milyar yetişkin şu anda KVH veya bunun neden olduğu olumsuzluk ile yaşamaya çalışmaktadır (McMahan ve ark., 2020). İskemi, belirli bir dokuya giden kan akışının azalmasının sonucudur. Normalde, oksijenli kan, sol ventrikülden çıktıktan sonra koroner arterlere verilir. Bu oksijenli kan daha sonra miyokard dokusuna oksijen sağlar ve atıkları giderir (Bracey ve Meyers, 2021). Dolayısıyla kalbin mikrodolaşımının azalması akut MI'a neden olur ve kalp kası hücrelerinde ölümlere ve apoptozise neden olur. Böyle bir patolojide acil olarak kan akışının yeniden sağlanması (reperfüzyon) elzemdir. Reperfüzyonun kendisi kalp kas hücrelerinde sekonder hasara neden olmasına rağmen kan akışının acilen sağlanması hala en etkili tedavi stratejisidir (Mui ve Zhang, 2021). MI hasarında, hücre içi kalsiyum miktarında aşırı artması, oksidatif stres, apoptozis, mitokondriyal disfonksiyon, endoteliyal disfonsiyoninfilamasyon ve enerji stresi gibi çoklu mekanizmaların sorumlu olduğu önerilmektedir (Mokhtari-Zaer ve ark., 2018; Tang ve ark., 2021). Fakat MIR'ın altında yatan moleküler mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır (Mokhtari-Zaer ve ark., 2018). Dolayısıyla MIR hasarının patofizyolojik mekanizmlarının aydınlatılması, bu hastalığın tedavisi için yeni umut verici yollar önerebilecek potansiyele sahip olabilir. Temel mekanizması

oksijenin arz ve talebindeki dengesizliktir. Bu nedenle, kan akışını eski haline getiren acil reperfüzyon tedavisi, ölmekte olan kardiyomiyositleri kurtarmak ve MI prognozunu iyileştirmek için en etkili stratejidir. Bununla birlikte, iskemiden sonra miyokardiyal hücrelere oksijenin yeniden sağlanması, MIR hasarı olarak adlandırılan bir dizi işlevsel ve yapısal hasarı tetikleyebilir (Shen ve ark., 2021).

2.1. İskemi

İskemik kalp hastalığı, yüksek oranda kardiyak disfonksiyon ile sonuçlanır (Wu ve ark., 2021). Koroner kalp hastalığı (KKH) veya MI'dan kaynaklanan ölümler, esas olarak, kan akışının restorasyonunun paradoksal olarak miyokardiyumda ek hasara yol açtığı MIR hasarının zararlı etkilerine atfedilebilir (Peng ve ark., 2021). Koroner kan akışının zamanla restorasyonu, akut MI boyutunu en aza indirmek için çok önemlidir (Wu ve ark., 2021). Yapılan çalışmalarda, miyokardiyal reperfüzyonun iskemiden hemen sonra yeniden sağlanmasına karşın, akut MIR'a bağlı ölüm oranlarının %9 ve kardiyak iskemi ve reperfüzyon hasarını takiben bir yıl içinde bu hastalarda kalp yetmezliği gelişiminin %10 oranında olduğu vurgulanmaktadır (Wan Ab Naim ve ark., 2021). İskemi, koroner arter tıkandığında meydana gelir ve tıkanma bölgesinin distalindeki miyokardiyal bölgeye kan akışının azalmasına neden olur ve doku hasarına veya bazen ölüme neden olur (Wan Ab Naim ve ark., 2021). Fakat, reperfüzyon süreci de ayrıca ek hasara neden olur ve MIR hasarı olarak bilinen kardiyak disfonksiyonu şiddetlendirir. MIR hasarı, doğrudan iskeminin yanı sıra hipoksi ve ardından perfüzyon hasarını içerir (Wu ve ark., 2021). İskemi ve reperfüzyonu her ikiside reaktif oksijen türleri (ROT) üretmini arttırır. MIR'ın meydana gelmesinde en önemli mekanizma ROT üretiminin artmasıdır. MIR'da süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin ve hücresel glutatyon-glutatyon disülfit oranının azaldığı bilinmektedir. Fakat lipit peroksidasyonun artması süperoksit radikal üretimin arttığı ve hücresel endojen antioksidan kapasitenin aşmasına aracı olduğu belirilmektedir (Raedschelders ve ark., 2012). Hücre içi artan ROT, mitokondriyal DNA'ya hasar verebilir ve hücre ölümüne neden olabilir. Bu nedenlerden dolayı, oksidatif stresi iyileştirmek, MIR hasarına karşı hayati bir stratejidir (Wu ve ark., 2021).

Genellikle sol ventrikülde (LV) görülen miyokard hasarı, kontraktil işlevselliğin kaybına neden olabilir ve LV yeniden şekillenmesi olarak bilinen, giderek artan bir şekilde (progresif olarak) genişleyebilir. Sol ventrikül yeniden şekillenmesi, MI sonrası uzun vadeli sonuçların ana belirleyicisidir ve uzun vadeli takipte kalp yetmezliği ve kardiyovasküler ölüm ile ilişkilendirilmiştir (Wan Ab Naim ve ark., 2021).

MIR hasarının oluşumunda, oksidatif stres, mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneklerinin (mPTP) açılması, hücre içi kalsiyumun aşırı yüklen-

mesi, iltihaplanma, apoptoz, otofaji, nekroptoz, piroptoz ve ferroptoz dahil olmak üzere birçok mekanizma önerilmektedir. Altta yatan birçok mekanizma ve ilgili diğer hücre çeşitleri göz önüne alındığında, yalnızca bir mekanizmayı hedeflemek, KKH ve MIR hasarına karşı yeterince güçlü koruyucu etkiler üretmeyebilir (Peng ve ark., 2021). Literatürde MIR hasarının patogenezinde aşırı ROT birikiminin rol oynadığı konusunda birçok çalışma mevcuttur (Carpi ve ark., 2009; Raedschelders ve ark., 2012; Taskin ve ark., 2016). Normal fizyolojik koşullarda ROT az miktarda oluşur. İskemi sırasında oluşan ROT seviyeleri düşüktür fakat reperfüzyon ile oksijenin yeniden sağlanmasıyla dramatik olarak artar. Aşırı ROT, kardiyomiyositte yaygın oksidatif hasara yol açarak hücre kaybına ve miyokardiyal hasara neden olabilir. Yapılan bazı çalışmalar, antioksidanların veya ROT temizleyicilerin uygulanmasının, infarktüs boyutunda önemli bir azalmaya neden olabileceğini ve MIR hasarını hafifletebileceğini bildirmektedir (Shen ve ark., 2021).

2.4. DAMP

Hasarla ilişkili moleküler modeller (**D**amage-**A**ssociated **M**olecular **P**atterns, DAMP) ilk olarak 1990'lı yıllarda "Tehlike Teorisi"nin bir parçası olarak, steril inflamasyona yanıt olarak ortaya çıkan güçlü inflamatuvar yanıtın ilk açıklaması olarak önerildi. DAMP'ler doğal bağışıklık sisteminden gizlenmektedir. Steril veya infeksiyöz kaynaklı doku hasarından sonra, bağışıklık sistemini ve sonuçta ortaya çıkan proinflamatuvar yolakları aktive etmek için hücre dışına salınırlar. DAMP'lar, bu nedenle, infeksiyöz olmayan bir inflamatuvar tepkiyi başlatabilen ve güçlendirebilen endojen moleküller olarak tanımlanır (Denning ve ark., 2019).

DAMP, iskemik hasar sonrası hasarlı hücrelerden salınır, patern tanıma reseptörlerine (PRR'ler) bağlanarak çeşitli inflamatuvar yolları ve sitokin salgılanmasını indükler. DAMP'lar, nekrotik ölüm nedeniyle, hücre dışı ortama salınan sitoplazmik ve nüklear bileşenlerdir. DAMP'lar arasında ATP, mitokondriyal DNA (mtDNA), RNA, ısı şok proteinleri (HSP'ler) ve HMGB1 bulunur. Bunların reseptörleri arasında TLR'ler, Nod benzeri reseptörler (NLR'ler), RAGE reseptörü bulunur ve doğal bağışıklık sistemini aktive ederek proinflamatuvar moleküllerin üretimini indükler (Vadivel ve ark., 2020).

DAMP'lar, bağışıklık hücrelerinde PRR'lerin bağlanmasına aracılık eden, efektör organdaki etkileri başlatan bir faktör olarak tanımlanabilir. İmmün infiltratın polarizasyonu, DAMP'lar dâhil olmak üzere hasarlanma bölgesinde mevcut olan ipuçlarına ve ayrıca redoks durumuna dayanır. DAMP'lar arasında ısı şoku proteinleri (HSP), histonlar ve sitokinler gibi proteinler bulunur, ancak protein olmayan bazı moleküller ATP, hücre dışı DNA veya RNA ve mitokondriyal DNA gibi "tehlike sinyalleri" olarak da

hareket edebilir (Yang ve ark., 2020). Yapılan tez çalışmanın odak noktası, genişletilmiş HMG kutusunun bir üyesi olan ve DAMP üyesi olarak değerlendirilen HMGB1 proteinidir. Hücre dışı HMGB1, hayati bir DAMP molekülü olarak önerilmektedir (Vadivel ve ark., 2020).

2.5. HMG Ailesi

Ökaryotik DNA, kritik işlevlerini yerine getirmek için yüksek oranda yoğunlaştırılır ve çekirdek içine paketlenir. Bu sıkıştırma, ağırlıklı olarak histonlar olmak üzere bir grup mimari protein ile elde edilir. Histonların yanı sıra, DNA'ya, sekansa özgü olmayan bir şekilde bağlanan, yüksek mobilite grubu (HMG) süper ailesi olan, histon olmayan bir grup mimari protein daha vardır. Bu proteinler, isimlerini poliakrilamid jellerdeki karakteristik yüksek hareketliliğinden alır. DNA yapısına bağlı etkileşimleri oldukça dinamiktir ve hem DNA hem de kromatin yapılarını, dolayısıyla DNA replikasyonu, transkripsiyon ve DNA onarımı gibi süreçleri etkiler (Mandke ve Vasquez, 2019). HMG proteinleri, içerdikleri DNA bağlanma alanları referans alınarak üç alt-aileye (HMGA, HMGB ve HMGN) ayrılır. Her ailenin üyeleri yapısal olarak farklıdır, fakat önemli işlevsel benzerlikleri paylaşırlar. Herhangi bir intrinsik transkripsiyonel aktiviteye sahip değildirler, fakat kromatin yapısını modifiye etme yetenekleri nedeniyle promoter ve güçlendirici sekanslarda transkripsiyon faktörlerinin (TF'ler) bağlanmasına izin verirler. Sonuç olarak, genellikle mimari TF'ler olarak kabul edilirler (Mallik ve ark., 2018).

1. HMGA proteinleri, küçük olukta AT bakımından zengin DNA uzantılarını bağlayan dokuz amino asit segmenti olan AT kancaları içerir (Mallik ve ark., 2018).

2. HMGB proteinleri, sınırlı veya hiç sekans spesifikliği olmadan DNA'nın küçük oluğuna bağlanan 80 aminoasit alanı olan HMG-kutuları içerir (Mallik ve ark., 2018).

3. HMGN proteinleri, DNA kuleleri ve histon oktameri arasında nükleozomların içinde bağlanır (Mallik ve ark., 2018).

Hücrelerde HMGB proteinlerinin düzeyi oldukça fazladır; örneğin, memeli çekirdeklerinde on nükleozom başına yaklaşık bir HMGB1 molekülü olabileceği rapor edilmektedir. Bu proteinler, DNA'nın küçük oluğunu bağlar. Yapı olarak, Kutu A *N*-terminal alanı ve Kutu B merkezi alanı kapsar. *C*-terminal asidiktir ve bu şekilde karakteristik yapı ortaya çıkar. Kutu A alanının DNA'yı bağladığı, Kutu B alanının DNA'nın bükülmesine bağlandığı ve kolaylaştırdığı ve *C*-terminal kuyruğunun HMGB proteinlerinin DNA bağlanma ve bükülme özelliklerinde düzenleyici bir rol oynadığı gösterilmiştir (Mandke ve Vasquez, 2019).

2.6. HMG Proteinlerinin Keşfinin Tarihçesi

Resmi olarak yüksek hareketli grup protein 1 (HMGB1) veya amfoterin olarak bilinen HMGB1, ilk olarak 1973'te kromozomal histon olmayan bir protein olarak keşfedildi (Xue ve ark., 2021). Londra'daki Chester Beatty Araştırma Enstitüsü'nden Ernest Johns, HMG araştırmalarının öncüsüdür. 1973'te Ernest Johns ve meslektaşları Graham Goodwin ve Clive Sanders ilk olarak buzağı timus kromatininden 0.35M NaCl ekstraksiyonu ile iki grup protein izole ettiler. Bir grup protein,% 10 trikloroasetik asitte kolayca çözündüğünü ve poliakrilamid jel elektroforezde hiçbir toplanma belirtisi olmadan hızla hareket ettiklerini farkettiler (Kang ve ark., 2014). Poliakrilamid jellerdeki bu hızlı hareketlerinden dolayı, bunlara "yüksek mobilite grubu" proteinleri (Xue ve ark., 2021) yani HMG proteinleri adını verdiler (Kang ve ark., 2014). Bu HMG proteinlerinin jel filtrasyon yöntemiyle ile kısmi parçalanarak, protein 1 (HMG-1) ve protein 2 (HMG-2) olmak üzere en az iki protein içerdiğini ortaya çıkarıldı. Bu iki protein, hücre çekirdeği başına yaklaşık 10^5 HMG-1 ve -2 molekülü ile % 55'in üzerinde asidik/bazik aminoasitten oluştuğunu buldular. Buna karşılık, diğer protein grubu çok daha az bazik aminoasit içerdiğini ve poliakrilamid jel elektroforez sistemlerinde daha yavaş hareket ettiğini belirlediler. Bu nedenle bunlara "düşük mobilite grubu" proteinleri adını verdiler. HMG1 ve 2'ye ek olarak, Ernest Johns ve meslektaşları diğer HMG proteinlerini perklorik asit özütleriyle ayırdı ve HMG'yi daha yüksek (örneğin, HMG-1 ve HMG-2) ve daha düşük (örneğin, HMG-14, HMG- 17 ve HMG-Y) moleküler ağırlıklı proteinler olarak iki gruba ayırdı. Şu anda, aşağıdaki özelliklere sahip birkaç türde bir dizi HMG proteini keşfedilmiştir. Bunlar : (1) 0.35 M NaCl içinde çözünür; (2)% 5 perklorik asit veya trikloroasetik asit içinde çözünür; (3) yüksek yüklü aminoasit içeriği ile moleküler ağırlık olarak <30 kDa; (4) poliakrilamid jellerde hızla hareketlidir; (5) fosforilasyon, asetilasyon ve poli-ADP-ribosilasyon gibi kapsamlı translasyon sonrası değişikliklere duyarlı; ve (6) dokuya ve gelişime bağlı ifade olmak üzere bir çok farklı protein keşfedilmiştir (Kang ve ark., 2014). Genel olarak HMG'ler, yalnızca özel gen transkripsiyonunu değil, aynı zamanda nükleotidler, histonlar, transkripsiyon faktörleri ve diğer kromozomal veya nükleer proteinlerle etkileşime girerek global genomik stabiliteyi düzenleyen mimari transkripsiyon faktörleri olarak hizmet eder (Kang ve ark., 2014). H. Wang ve arkadaşları ilk olarak 1999'da HMGB1'in farklı rollerinin olabileceğini düşündüren çalışmalarıyla bu protein ve etkilerinin araştırılmasında yeni bir dönüm noktası olmuştur. Bahsi geçen çalışmada lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan makrofajlardan HMGB1'in salındığını ve sepsisin proinflamatuar sitokini gibi davranarak hücre dışı görevlerinin olabileceğini konusunda dikkatleri çekmektedir (Xue ve ark., 2021).

2.7. HMGB1

HMGB1 proteini, ilk olarak 1973'te dana timüsünde DNA bağlayıcı nüklear protein olarak keşfedildi (Tripathi ve ark., 2019). HMGB1, sitoplazma ve çekirdeklerde lokalizedir; tüm omurgalı hücrelerinde, maya, bitkiler ve bakterilerde eksprese edilir. Proteinin miktarı timusta (10^6 molekül / hücre) ve farklılaşmamış dokularda yüksektir. Evrimsel olarak iyi korunmuştur ve tüm memeliler arasında %99 benzerliğe sahiptir. Hayvan ve bitki âlemleri arasındaki bölünmeden muhtemelen 500 milyon yıl önce ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (Martinotti ve ark., 2015).

HMGB1, HMGB ailesinin tanımlanmış ilk üyesidir. HMGB ailesi HMGB1, -2 ve -3'ü içerir. HMGB4, başlangıçta ailenin yeni bir üyesi olarak tanımlandı. Fakat daha sonra HMGB3 ile aynı olduğu anlaşıldı ve bu nedenle HMGB3 olarak yeniden adlandırıldı. Tüm HMGB proteinlerinin yapısı, alt-aile içerisinde yüksek oranda korunmuştur (>% 80 sekans benzerliği). HMGB1 ekspresyonu incelenen hemen hemen tüm hücre tiplerinde ölçülürken, HMGB2 ekspresyonu yetişkin hayvanlarda lenfoid dokular ve testis ile sınırlıdır. HMGB3 ekspresyonu ise embriyolar ve hematopoietik kök hücreler ile sınırlıdır. Üç HMGB proteini arasında, HMGB1 en bol bulunan histon olmayan nüklear proteindir ve çekirdekten ileri geri hareket ederken bir dereceye kadar sitoplazmik olarak da ifade edilir (Yang ve ark., 2013).

İlk keşfinin ardından sitozolik rolleriyle ilgili, otofajiyi ve inflamasyonu teşvik eden diğer birçok etkileri belirlendi. HMGB1, iki adet lizin rezidüsünce zengin DNA bağlanma bölgesi, A ve B kutuları ve büyük ölçüde aspartik ve glutamik asit kalıntılarından oluşan sıra dışı bir C terminali asidik kuyruğu içeren histon olmayan bir nükleer proteindir (Yang ve ark., 2020)

HMGB1, çekirdekte transkripsiyon, replikasyon, DNA onarımı ve nükleozom montajı dâhil olmak üzere birçok aktiviteye katılan ve bir DNA şaperonu görevi gören nüklear bir proteindir. Çekirdekteki rollerinin yanı sıra, HMGB1, otofajiyi aktive etmek üzere sitoplazmadan hücre dışı ortama geçebilir ve burada bir DAMP molekülü olarak işlev görür. Yakındaki hücreleri ve bağışıklık sistemini acil tehlikeye karşı uyararak inflamasyonu tetikler. HMGB1'in fizyoloji ve patolojideki önemi iki çalışma ile gösterilmiştir (Venereau ve ark., 2016):

1. HMGB1'in memelilerde HMGB2 ve HMGB3 ve olmak üzere paralogları (önemli dizi benzerliğini paylaşan proteinler) vardır, ancak HMGB1 geni susturulmuş (HMGB1 -/-) fareler, gebeliğin sonlarında veya doğumdan sonraki 24 saat içinde ölür (Venereau ve ark., 2016).

2. Çok hücreli hayvanlar, HMGB1 ile yakından ilişkili en az bir gene

(yani evrimsel atalarla ilişkili ortolog bir gen) sahiptir. Tek hücreli ökaryotlar ve bitkiler ise daha uzak ilişkili genlere ve proteinlere sahiptir. Özellikle, hücre dışı HMGB1'in DAMP işlevleri evrimsel olarak korunmuştur ve yumuşakçalarda dahi belgelenmiştir (Venereau ve ark., 2016).

HMGB1 orijinal olarak, nükleozomların stabilizasyonu, DNA onarımı ve rekombinasyonu ve transkripsiyon gibi nüklear homeostazı korumak için kromozomal protein olarak çekirdekte yer alır. HMGB1, pasif veya aktif salınma olmak üzere iki farklı yol üzerinden hücreden çıkabilir (Mori ve ark., 2018). Çözünür proteinler, zar bütünlüğünü kaybeden ölü hücrelerden pasif olarak sızar; bu nedenle HMGB1, apoptotik hücreler haricinde tüm ölü hücreler (Venereau ve ark., 2016) tarafından veya pasif olarak nekrotikten veya hasarlı hücrelerden salınabilir (H. Lu ve ark., 2019). Pasif salınımının yanı sıra HMGB1, patojenle ilişkili moleküler modellere (PAMP'lar) veya proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak şiddetli stres altındaki hücreler tarafından veya inflamatuvar hücreler tarafından aktif olarak salgılanabilir (Venereau ve ark., 2016). Aktif HMGB1 salınımı yapabilen hücreler arasında makrofajlar, monositler, doğal öldürücü hücreler (NK), dendritik hücreler (DC'ler), endotel hücreleri, fibroblastlar, kardiyomiyositler, kanser hücreleri ve trombositler dâhil olmak üzere birden çok hücre tip yer alabilir (H. Lu ve ark., 2019). Pasif salınım, daha fazla zaman gerektiren aktif sürecin aksine hızla gerçekleşir. Bu, HMGB1'in aktif olarak salgılandığı hastalıklarda geç bir aracı, ancak travma gibi majör nekroz veya hücre hasarı ile ilişkili durumlarda erken bir aracı olmasına yol açar. Hücre dışı ortamda, HMGB1'in birden fazla (ve bazen zıt) işlevi vardır. İlk olarak, HMGB1, inflamatuvar hücrelerin hasarlanma bölgesine alınmasında rol oynar. İkincisi, proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini teşvik ederek inflamatuvar yanıta katkıda bulunur. HMGB1'in doku onarımına ve iyileşmeye katkıda bulunması çok daha az araştırılan bir bulgudur. HMGB1, çok sayıda inflamatuvar hastalıkta bir biyolojik belirteç ve terapötik hedef olarak tanımlanmıştır (Venereau ve ark., 2016).

İster aktif ister pasif olsun her iki mekanizma da önemli miktarlarda HMGB1 salınımına aracılık edebilir. Apoptotik hücreler, nekrotik hücrelere kıyasla önemli ölçüde daha az HMGB1 salmasına karşın, apoptotik hücrelerin makrofajlar tarafından fagositozunda önemli miktarda aktif HMGB1 salınımını indükleyebilir. Kaspaz-1 tarafından başlatılan programlanmış nekrotik hücre ölümü olan piroptozun, çift sarmallı RNA'ya bağımlı protein kinaz (PKR, EIF2AK2 olarak da bilinir (B. Lu ve ark., 2012) ve inflamazomlar tarafından yönlendirilen aktif HMGB1 salınımı için önemli bir yol olduğu gösterilmiştir (Yang ve ark., 2013). İnflamazom kaynaklı kaspaz-1 aktivasyonu, piroptoza ve IL-1β, IL-18 ve HMGB1'in salınmasına aracılık eder (Yang ve ark., 2013).

Sisteinlerin redoks durumu, hücre dışı kemokin veya sitokin indükleyici özelliklerini belirler. Spesifik olarak, fr-HMGB1, CXCL12'ye bağlanır ve sinerjistik bir şekilde CXCR4 reseptörü aracılığıyla immün hücre infiltrasyonunu uyarır. D-HMGB1, TLR4 reseptörü aracılığıyla sitokinler/kemokin üretmek için bağışıklık hücrelerini aktive eder. Sülfonil HMGB1, kemotaktik ve sitokin aktivitelerinden yoksundur. Mevcut literatür, HMGB1'in aktive olmuş immün hücrelerden aktif olarak ya da ölmekte olan hücrelerden pasif olarak salındığında farklı post-translasyonel modifikasyonlara sahip birkaç izoformunun bir karışımı halinde bulunduğunu göstermektedir (Yang ve ark., 2015).

2.8. HMGB1'in İşlevleri

HMGB1'in işlevini ve aktivitesini belirleyen üç kritik faktör şunlardır (Deng ve ark., 2019):

1. HMGB1'in post-translasyonel modifikasyonlarının yeri (asetilasyon, fosforilasyon, metilasyon ve sisteinlerin redoks durumu);

2. HMGB1'in hücre içindeki yeri (çekirdek veya sitoplazma) veya hücre dışında salınması;

3. Hücre (ör. makrofajlar, nötrofiller) veya doku ve organ (ör. barsak) çeşidi. (Tablo 1)

Her faktör, HMGB1'in çok faktörlü etkilere sahip olmasına izin verir ve her konum (veya konum grubu) arasındaki HMGB1 hareketi, HMGB1'in sepsis ve travma dahil olmak üzere birçok hastalıkta inflamasyon üzerindeki genel etkilerini değiştirir (Deng ve ark., 2019).

2.8.1. HMGB1'in Çekirdekteki İşlevleri

HMGB1, hücrelerin içinde ve dışında ayrı rollere sahiptir. HMGB1, kromatin yapısını ve gen transkripsiyonunu düzenlediği çekirdekte yüksek oranda ifade edilir (Venereau ve ark., 2016). Normal koşullar altında, hücrelerin çekirdeğindeki HMGB1, DNA ile gevşek bir şekilde ilişkilidir. Bu bölgedeki HMGB1, DNA'nın replikasyonuna, transkripsiyonuna, rekombinasyonuna, onarımına ve genel stabilitesine aracılık eder (Tripathi ve ark., 2019). Örneğin, HMGB1, iyonlaştırıcı radyasyon, platin veya diğer DNA'ya zarar veren kemoterapiyi takiben hasarlı DNA'ya bağlanır ve p53 gibi DNA onarımında yer alan diğer proteinleri uyarabilmek ve bunlarla doğrudan etkileşime girmek için post-translasyonel değişikliklere uğrar. Ek olarak, DNA üzerindeki transkripsiyonel komplekslerine erişmek için HMGB1, p53/p73 ile çekirdekte etkileşime girer. p53, HMGB1'in hücresel kompartmanlardaki lokalizasyonunu düzenler, sitoplazmaya translokasyonunu inhibe eder, bazı durumlarda bunun tersi geçerlidir. Bunun, sonraki apoptotik ve otofajik süreçleri dengelemek için çok önemli bir

mekanizma olduğu kanıtlanmıştır. HMGB1, p53'ü çekirdekten sitoplazmaya geçirerek (otofajik bozunmaya uğradığı yer) kemoresistansa katkıda bulunur. HMGB1, çekirdekteki tüm DNA onarım enzimleri için önemlidir (Gorgulho ve ark., 2019).

Kromatin yapısının korunması ile ilişkili olarak histonların aksine, HMGB1 kromatini hem sıkıştırabilir hem de istikrarsızlaştırabilir ve aynı zamanda çok sayıda transkripsiyon faktörüne erişimi kolaylaştırabilir. HMGB1 hücre ölümü, hormonal ve bağışıklık yanıtları ile ilgili transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, mitokondriyal kalite kontrolü, sonuçta metabolik homeostazın sürdürülmesi için gerekli olan HSP beta-1/HSP27'nin transkripsiyonunu da kontrol eder (Yang ve ark., 2020). Ayrıca, inflamazom aktivasyonu ve otofajide rol aldığı sitozolde de bulunur (Venereau ve ark., 2016).

2.8.2. HMGB1'in Sitoplazmadaki İşlevleri

Genellikle, HMGB1 çekirdekte bulunur, ancak hücre aktivasyonu, yaralanma veya ölüm sırasında sitoplazmaya ve hücre dışı mikro ortama da yer değiştirebilir (H. Lu ve ark., 2019). Sitoplazmik HMGB1, kanserli hücrelerde otofaji regülasyonunda rol oynar. Sitoplazmik HMGB1-Beclin1 kompleksinin ekspresyon seviyesini radyasyona dirençli oral skuamöz hücreli karsinomda (oral SSC), radyasyona tabi tutulmamış oral SSC'ye kıyasla artırdığı belirtilmektedir. Bununla birlikte, hücrelerin içindeki toplam HMGB1 ekspresyon seviyesinin sabit kalmasına rağmen, kategorik olarak HMGB1-Beclin1 kompleksinin oral SSC'de birincil otofaji düzenleyicisi olduğu bildirilmektedir. Sitosolik HMGB1 birikiminin, HMGB1'in çekirdek içine yeniden geçişini önleyen asetilasyon ve fosforilasyon ile sağlandığı ifade edilmektedir (Tripathi ve ark., 2019).

2.8.3. HMGB1' in Hücre Dışındaki İşlevleri:

HMGB1'in ayrıca sitozolden hücre dışı sıvıya salındığı bildirilmektedir (Tripathi ve ark., 2019). Hücre dışında HMGB1 ya tek başına ya da diğer moleküller ile kompleks oluşturarak immün yanıtlara aracılık eder (Tripathi ve ark., 2019). Hücre dışı HMGB1, nörit büyümesi, trombosit aktivasyonu ve sitokin ve kemokin benzeri aktivite dahil olmak üzere çeşitli immün yanıtlarda yer aldığından, bu alanda bir odak haline gelmiştir (Venereau ve ark., 2016). Hücre dışına salınan HMGB1, hücresel nekroz, karaciğer hasarı, akciğer hasarı ve farklı inflamatuvar süreçler gibi patolojik semptomlarla ilişkilidir (Tripathi ve ark., 2019). Hücre dışı HMGB1, bir alarm veya proinflamatuvar sitokin/kemokin olarak işlev görür ve sepsis ve travma dahil çok çeşitli patolojilerde inflamatuvar yanıtları sürdürür. Farklı HMGB1 izoformları, meydana gelen patolojilerin türü hakkında mekanik bilgi sağlayan yeni biyobelirteç adaylarıdır (Venereau ve ark., 2016). Dolaşımdaki HMGB1 seviyelerinin deneysel sepsis modellerinde

ve septik hastalarda önemli ölçüde yükseldiği belirtilmektedir. Dolaşımdaki HMGB1 seviyeleri de çekal ligasyon hem de delinme ile indüklenen sepsisten sonra haftalarca yüksek kalmaktadır ve hastalarda sepsis sırasında mortalitenin geç bir belirteci olarak değerlendirilebilmektedir (Deng ve ark., 2019). Ayrıca farklı HMGB1 izoformları, meydana gelen patolojilerin türünü belirlemede kullanılabileceği düşünülmektedir. (Venereau ve ark., 2016). Gerçekte, toplam HMGB1 hem hücre ölümü hem de bağışıklık hücresi aktivasyonunun göstergesidir, ancak asetilasyon ve oksidasyon durumlarının karakterizasyonu önemli bilgiler sağlar. Örneğin serumdaki tamamen indirgenmiş HMGB1 formunun hepatik nekroz seviyeleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Oysa serum asetillenmiş HMGB1 düzeyinin, karaciğerdeki inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Buna göre, kolestazlı hastalarda yüksek seviyelerinde fr- ve asetillenmiş HMGB1'in sırasıyla nekrotik hücre ölümü ve steril inflamasyonun başlaması ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Venereau ve ark., 2016).

Çizelge 2.1. *HMGB1'in Bulunduğu Hücre Bölümüne Özgü İşlevleri (Yang ve ark., 2013)*

Bulunduğu Yer	İşlevi
Çekirdek	DNA bağlanması: transkripsiyon düzenlemesi Kromatini stabilize etme Kromozom montajı Hücre replikasyonu DNA onarımı
Sitoplazma	PKR / inflamazom aktivasyonu Otofaji: C106 otofaji indüksiyonu için gereklidir. Otofaji indüksiyonu için disülfid bağlı sisteinler gereklidir. Salgılanmada Vezikül oluşumunda
Ekstraselüler	Membrana bağlı: Nörit büyümesi Trombosit aktivasyonu
	Hücre dışı: Proanjiyojenik Antibakteriyel Sülfonil formu: inflamatuvar, kemokin benzeri, kemotaksi Sülfonil formu: inflamatuvar olmayan D-formu: inflamatuvar, sitokin benzeri, sitokin indükleyen Hiperasetillenmiş lizinler: inflamatuvar, sitokin indükleyici

2.12. İSKEMİ ve HMGB1 Etkileşimi

Nüklear bir protein olan HMGB1'in, MIR hasarda IL-6 ve TNF-α salınımını destekleyen yeni bir proinflamatuvar sitokin olduğu kanıtlanmıştır (Wu ve ark., 2021). HMGB1, I/R ya da kimyasal toksisite sonrası hasarlı hücrelerden pasif olarak salınmaktadır (Yang ve ark., 2015). Miyokardiyumda baskın natriüretik peptid olan B-tipi natriüretik peptid (BNP) kullanılarak yapılan post-koşullandırmada, HMGB1 ekspresyonunun, IL-6 ve TNF-α'nın salınımının inhibeederek MIR hasarını azalttığı gösterilmiştir. BNP'in bu etkisinin PI3K üzerinden P-AKT ekspresyonunun artması yoluyla HMGB1 ekspresyonunu azaltarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti olan eksendin-4 ile iskemi sonrası koşullamada, HMGB1 ekspresyonunun inhibisyonu yoluyla inflamasyonun ve MIR hasarının azaldığı belirlenmiştir. (Wu ve ark., 2021).

Nekrotik dokudan pasif salınım ve infiltre hücrelerden salgılanması nedeniyle, stresli kalp hücrelerinde dokuda ve dolaşımdaki HMGB1 seviyelerinin arttığı belirlenmiştir. Kalp stresi modeline ve rekombinant protein veya inhibitörlerinin uygulama moduna, zamanlamasına ve miktarına bağlı olarak HMGB1'in hem yararlı hem de zararlı etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (Di Maggio ve ark., 2017). MIR hasarında HMGB1'in rolünü araştıran tüm çalışmalar, HMGB1'in her zaman apoptoz ve otofajiye neden olduğunu ve bu nedenle kalp üzerinde zararlı etkiler yarattığını göstermiştir. Büyük olasılıkla, bu bulgular, reperfüzyon sırasında ortaya çıkan inflamatuar yanıtın hem akut hem de geç fazda kalıcı ligasyondan çok daha şiddetli olması gerçeğiyle açıklanabilir. Bu bağlamda, hem endojen hem de eksojen HMGB1 oksitlenir ve ventriküler fonksiyonun kötüleşmesine katkıda bulunan apoptozu ve otofajiyi destekler. Sonuç olarak, inflamasyon devam ettiğinde, yani MI'dan sonraki ilk 2-3 gün içinde veya I/R sırasında, HMGB1'in oksitlenmiş formunda mevcut olduğunu ve hem apoptozu hem de otofajiyi kötüleştiren kardiyak fonksiyonu indüklediğini varsayılmaktadır (Foglio ve ark., 2019). HMGB1-TLR4 yolağı, MIR hasarı sırasında kardiyomiyosit apoptozunun başlamasının ana nedeni olarak gösterilmektedir. TLR-4'e HMGB1 bağlanması, IFN-α ekspresyonunu indükler ve kardiyomiyosit apoptozunu şiddetlendirir (Vadivel ve ark., 2020). Miyokardiyal nekroz, şiddetli proinflamatuvar etkilerle birlikte miyokardda HMGB1 salınımının artmasına neden olur. Bu bulguya paralel olarak, HMGB1 birikimi, kalp miyositleri ve miyosit olmayan hücreler tarafından ifade edilen RAGE ve TLR4 yoluyla kalpte inflamatuar yanıtlarla ilişkilendirilmiştir. Hafif ROT üretimi, HMGB1'in çekirdekten sitoplazmaya translokasyonunu ve ardından kültürlenmiş fare embriyonik fibroblastlarında otofajinin aktivasyonunu uyarmak için önemlidir olduğu belirtilmetedir. Bu nedenle HMGB1, oksidatif strese yanıt olarak otofajinin aktivasyonu için gereklidir ve bir redoks sensörü görevi görür (Janko ve ark., 2014).

HMGB1 düzeyleri, akut MIR durumundaki insanlarda yüksek bulunmuştur. HMGB1, MIR'da hem olumlu hem de olumsuz etkilere sahiptir. HMGB1 kardiyomiyositlerde apoptozu, hipertrofiyi indükler ve kardiyak kontraktiliteyi azaltır. Aynı zamanda, kardiyak kök hücre farklılaşmasını ve çoğalmasını teşvik eder (Vadivel ve ark., 2020). Farelerde yapılan bir çalışmada, I/R modelinde, HMGB1 uygulaması inflamasyonu şiddetlendirmekte ve infarkt boyutunu artırmaktadır. Hücre dışı HMGB1'in farmakolojik inhibisyonu, doksorubisinin kaynaklı miyokardiyal apoptozu, kardiyak disfonksiyonu ve kardiyak troponin I (Tn-I) ile indüklenen miyokarditi azaltır. Aksine, akut MI'lı fare modelinde, rekombinant fr-HMGB1'in kardiyak enjeksiyonu, endojen kök hücre proliferasyonunu ve kardiyomiyositlerde farklılaşmayı teşvik ederek rejenerasyonu artırır ve bu da kardiyak işlevin önemli ölçüde korunmasına neden olur. Bu bulgulara paralel olarak, sıçanlarda MI sonrası bir anti-HMGB1 antikorunun enjeksiyonu, infarktüs skarında belirgin bir incelmeye ve kalp işlevinde kötüleşme ile birlikte aşırı bir sol ventrikül yeniden şekillenmesine neden olmaktadır (Di Maggio ve ark., 2017). Benzer şekilde, inflamasyonun düşük dereceli olduğu bir ortamda, yani MI'dan hemen sonra ve kalp yetmezliği sırasında, HMGB1, indirgenmiş olarak diğer redoks formlarında da bulunur ve bir anti-apoptotik ve (akut MI sonrasında)-kalp onarımını destekleyebilir (Foglio ve ark., 2019).

KAYNAKLAR

Balbay, Y., Gagnon-Arpin, I., Malhan, S., Oksuz, M. E., Sutherland, G., Dobrescu, A., Villa, G., Ertugrul, G., Habib, M. 2018. Modeling the burden of cardiovascular disease in Turkey. Anatol J Cardiol, 20-4, 235-240.

Bracey, A., Meyers, H. P. (2021). Posterior Myocardial Ischemia. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).

Bruck, E., Svensson-Raskh, A., Larsson, J. W., Caravaca, A. S., Gallina, A. L., Eberhardson, M., Sackey, P. V., Olofsson, P. S. 2021. Plasma HMGB1 levels and physical performance in ICU survivors. Acta Anaesthesiologica Scandinavica.

Carpi, A., Menabo, R., Kaludercic, N., Pelicci, P., Di Lisa, F., Giorgio, M. 2009. The cardioprotective effects elicited by p66(Shc) ablation demonstrate the crucial role of mitochondrial ROS formation in ischemia/reperfusion injury. Biochimica et Biophysica Acta, 1787-7, 774-780.

Deng, M., Scott, M. J., Fan, J., Billiar, T. R. 2019. Location is the key to function: HMGB1 in sepsis and trauma-induced inflammation. Journal of Leukocyte Biology, 106-1, 161-169.

Denning, N. L., Aziz, M., Gurien, S. D., Wang, P. 2019. DAMPs and NETs in Sepsis. Frontiers in Immunology, 10, 2536.

Di Maggio, S., Milano, G., De Marchis, F., D'Ambrosio, A., Bertolotti, M., Palacios, B. S., Badi, I., Sommariva, E., Pompilio, G., Capogrossi, M. C., Raucci, A. 2017. Non-oxidizable HMGB1 induces cardiac fibroblasts migration via CXCR4 in a CXCL12-independent manner and worsens tissue remodeling after myocardial infarction. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 1863-11, 2693-2704.

Foglio, E., Pellegrini, L., Germani, A., Russo, M. A., Limana, F. 2019. HMGB1-mediated apoptosis and autophagy in ischemic heart diseases. Vasc Biol, 1-1, H89-H96.

Gorgulho, C. M., Romagnoli, G. G., Bharthi, R., Lotze, M. T. 2019. Johnny on the Spot-Chronic Inflammation Is Driven by HMGB1. Frontiers in Immunology, 10, 1561.

Huang, S., Chen, M., Yu, H., Lin, K., Guo, Y., Zhu, P. 2021. Coexpression of tissue kallikrein 1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 improves myocardial ischemiareperfusion injury by promoting angiogenesis and inhibiting oxidative stress. Mol Med Rep, 23-2, 1.

Janko, C., Filipovic, M., Munoz, L. E., Schorn, C., Schett, G., Ivanovic-Burmazovic, I., Herrmann, M. 2014. Redox modulation of HMGB1-related signaling. Antioxid Redox Signal, 20-7, 1075-1085.

Kang, R., Chen, R., Zhang, Q., Hou, W., Wu, S., Cao, L., Huang, J., Yu, Y., Fan, X. G., Yan, Z., Sun, X., Wang, H., Wang, Q., Tsung, A., Billiar, T. R., Zeh,

H. J., 3rd, Lotze, M. T., Tang, D. 2014. HMGB1 in health and disease. Molecular Aspects of Medicine, 40, 1-116.

Kayikcioglu, M., Oto, A. 2020. Control and Management of Cardiovascular Disease in Turkey. Circulation, 141-1, 7-9.

Klegeris, A. 2021. Regulation of neuroimmune processes by damage- and resolution-associated molecular patterns. Neural Regeneration Research, 16-3, 423-429.

Kwak, M. S., Rhee, W. J., Lee, Y. J., Kim, H. S., Kim, Y. H., Kwon, M. K., Shin, J. S. 2021. Reactive oxygen species induce Cys106-mediated anti-parallel HMGB1 dimerization that protects against DNA damage. Redox Biol, 40, 101858.

Lu, B., Nakamura, T., Inouye, K., Li, J., Tang, Y., Lundback, P., Valdes-Ferrer, S. I., Olofsson, P. S., Kalb, T., Roth, J., Zou, Y., Erlandsson-Harris, H., Yang, H., Ting, J. P., Wang, H., Andersson, U., Antoine, D. J., Chavan, S. S., Hotamisligil, G. S., Tracey, K. J. 2012. Novel role of PKR in inflammasome activation and HMGB1 release. Nature, 488-7413, 670-674.

Lu, H., Zhang, Z., Barnie, P. A., Su, Z. 2019. Dual faced HMGB1 plays multiple roles in cardiomyocyte senescence and cardiac inflammatory injury. Cytokine and Growth Factor Reviews, 47, 74-82.

Mallik, R., Kundu, A., Chaudhuri, S. 2018. High mobility group proteins: the multifaceted regulators of chromatin dynamics. The Nucleus, 61-3, 213-226.

Mandke, P., Vasquez, K. M. 2019. Interactions of high mobility group box protein 1 (HMGB1) with nucleic acids: Implications in DNA repair and immune responses. DNA Repair (Amst), 83, 102701.

Martinotti, S., Patrone, M., Ranzato, E. 2015. Emerging roles for HMGB1 protein in immunity, inflammation, and cancer. Immunotargets Ther, 4, 101-109.

McMahan, S., Taylor, A., Copeland, K. M., Pan, Z., Liao, J., Hong, Y. 2020. Current advances in biodegradable synthetic polymer based cardiac patches. Journal of Biomedical Materials Research: Part A, 108-4, 972-983.

Mensah, G. A., Roth, G. A., Fuster, V. 2019. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. Journal of the American College of Cardiology, 74-20, 2529-2532.

Mokhtari-Zaer, A., Marefati, N., Atkin, S. L., Butler, A. E., Sahebkar, A. 2018. The protective role of curcumin in myocardial ischemia-reperfusion injury. Journal of Cellular Physiology, 234-1, 214-222.

Mori, H., Murakami, M., Tsuda, T., Kameda, K., Utsunomiya, R., Masuda, K., Shiraishi, K., Dai, X., Tohyama, M., Nakaoka, H., Sayama, K. 2018. Reduced-HMGB1 suppresses poly(I:C)-induced inflammation in keratinocytes. Journal of Dermatological Science, 90-2, 154-165.

Mui, D., Zhang, Y. 2021. Mitochondrial scenario: roles of mitochondrial dynamics in acute myocardial ischemia/reperfusion injury. Journal of Receptor and Signal Transduction Research, 41-1, 1-5.

Onat, A. 2001. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. Atherosclerosis, 156-1, 1-10.

Peng, K., Liu, H., Yan, B., Meng, X. W., Song, S. Y., Ji, F. H., Xia, Z. 2021. Inhibition of cathepsin S attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing inflammation and apoptosis. Journal of Cellular Physiology, 236-2, 1309-1320.

Raedschelders, K., Ansley, D. M., Chen, D. D. 2012. The cellular and molecular origin of reactive oxygen species generation during myocardial ischemia and reperfusion. Pharmacology and Therapeutics, 133-2, 230-255.

Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A. Z., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J., Catapano, A. L., Chugh, S. S., Cooper, L. T., Coresh, J., Criqui, M., DeCleene, N., Eagle, K. A., Emmons-Bell, S., Feigin, V. L., Fernandez-Sola, J., Fowkes, G., Gakidou, E., Grundy, S. M., He, F. J., Howard, G., Hu, F., Inker, L., Karthikeyan, G., Kassebaum, N., Koroshetz, W., Lavie, C., Lloyd-Jones, D., Lu, H. S., Mirijello, A., Temesgen, A. M., Mokdad, A., Moran, A. E., Muntner, P., Narula, J., Neal, B., Ntsekhe, M., Moraes de Oliveira, G., Otto, C., Owolabi, M., Pratt, M., Rajagopalan, S., Reitsma, M., Ribeiro, A. L. P., Rigotti, N., Rodgers, A., Sable, C., Shakil, S., Sliwa-Hahnle, K., Stark, B., Sundstrom, J., Timpel, P., Tleyjeh, I. M., Valgimigli, M., Vos, T., Whelton, P. K., Yacoub, M., Zuhlke, L., Murray, C., Fuster, V., Group, G.-N.-J. G. B. o. C. D. W. 2020. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. Journal of the American College of Cardiology, 76-25, 2982-3021.

Shen, S., He, F., Cheng, C., Xu, B., Sheng, J. 2021. Uric acid aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury via ROS/NLRP3 pyroptosis pathway. Biomedicine and Pharmacotherapy, 133, 110990.

Tang, L. J., Luo, X. J., Tu, H., Chen, H., Xiong, X. M., Li, N. S., Peng, J. 2021. Ferroptosis occurs in phase of reperfusion but not ischemia in rat heart following ischemia or ischemia/reperfusion. Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology, 394-2, 401-410.

Taskin, E., Tuncer, K. A., Guven, C., Kaya, S. T., Dursun, N. 2016. Inhibition of Angiotensin-II Production Increases Susceptibility to Acute Ischemia/Reperfusion Arrhythmia. Medical Science Monitor, 22, 4587-4595.

Tripathi, A., Shrinet, K., Kumar, A. 2019. HMGB1 protein as a novel target for cancer. Toxicol Rep, 6, 253-261.

Vadivel, S., Vincent, P., Sekaran, S., Visaga Ambi, S., Muralidar, S., Selvaraj, V., Palaniappan, B., Thirumalai, D. 2020. Inflammation in myocardial injury-

Stem cells as potential immunomodulators for myocardial regeneration and restoration. Life Sciences, 250, 117582.

Venereau, E., De Leo, F., Mezzapelle, R., Careccia, G., Musco, G., Bianchi, M. E. 2016. HMGB1 as biomarker and drug target. Pharmacological Research, 111, 534-544.

Wan Ab Naim, W. N., Mohamed Mokhtarudin, M. J., Chan, B. T., Lim, E., Ahmad Bakir, A., Nik Mohamed, N. A. 2021. The study of myocardial ischemia-reperfusion treatment through computational modelling. Journal of Theoretical Biology, 509, 110527.

Wu, Y., Liu, H., Wang, X. 2021. Cardioprotection of pharmacological postconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury. Life Sciences, 264, 118628.

Xue, J., Suarez, J. S., Minaai, M., Li, S., Gaudino, G., Pass, H. I., Carbone, M., Yang, H. 2021. HMGB1 as a therapeutic target in disease. Journal of Cellular Physiology, 236-5, 3406-3419.

Yang, H., Antoine, D. J., Andersson, U., Tracey, K. J. 2013. The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis. Journal of Leukocyte Biology, 93-6, 865-873.

Yang, H., Wang, H., Andersson, U. 2020. Targeting Inflammation Driven by HMGB1. Frontiers in Immunology, 11, 484.

Yang, H., Wang, H., Ju, Z., Ragab, A. A., Lundback, P., Long, W., Valdes-Ferrer, S. I., He, M., Pribis, J. P., Li, J., Lu, B., Gero, D., Szabo, C., Antoine, D. J., Harris, H. E., Golenbock, D. T., Meng, J., Roth, J., Chavan, S. S., Andersson, U., Billiar, T. R., Tracey, K. J., Al-Abed, Y. 2015. MD-2 is required for disulfide HMGB1-dependent TLR4 signaling. Journal of Experimental Medicine, 212-1, 5-14.

Zhang, D. Y., Zhang, A. X., Zhou, Y. H., Wang, L. H., Yao, H. C. 2015. Protection of intravenous HMGB1 on myocardial ischemia reperfusion injury. International Journal of Cardiology, 184, 280-282.

Bölüm 23

KEDİ VE KÖPEKLERDE ŞOK VE TEDAVİ PRENSİPLERİ

Süleyman KOZAT[1]

1 Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, skozat@hotmail.com

Giriş

Şok; kalp debisinin (kardiyak output) düşmesi veya etkin dolaşan kan hacminin azalması sonucu vital organ ve dokuların iyi beslenememesi ile karakterize bir akut dolaşım yetmezliğidir. Şok veya kardiyovasküler kollapsın patogenezisi belirlendikten sonra kısa sürede tedavi edilmesi önemlidir. Sıvı tedavisi; dehidratasyon tedavisinde, hipovolemide ve anesteziye bağlı olarak ortaya çıkabilen hipovolemi durumlarında hacim desteği sağlamak amacıyla veteriner hekimlikte önemli bir yere sahiptir. Günümüzde sıvı kayıplarında rehidratasyonu sağlamak için kristalloidler ve sentetik kolloid solüsyonları yaygın olarak kullanılmaktadır. Kedi ve köpeklerde şok tedavisinde sıvı sağaltımı büyük önem teşkil etmektedir. Bu bölümde kedi ve köpeklerde şok çeşitleri ve tedavi prensipleri hakkında detaylı bilgi verilecektir.

Şok ve Çeşitleri

Şok, hücresel metabolik gereksinimleri yeterince karşılayamayan perfüzyona bağlı ortaya çıkan yetersiz hücresel enerji üretimi olarak tanımlanır. Şok, öncelikle hipovolemik (tuz ve su kaybına veya tam kan kaybına bağlı olarak azalmış intravasküler hacim), travmatik, obstrüktif, kardiyojenik ve distribütif şok (sepsis veya anafilaksi) olarak sınıflandırılabilir (Tablo1). Şok oluşumlarına göre basit olarak sınıflandırılsa da hücresel düzeyde çok sayıda karmaşık ve etkileşimli süreçler meydana gelmektedir.

Tablo 1.: Şok çeşitleri

	Hipovolemik şok		Travmatik Şok	Obstrüktif Şok	Kardiyojenik Şok	Distribütif Şok	
Sebep	Tuz ve su Kaybı	Kan Kaybı	Travma	Kalbe venöz dönüşün engellenmesi	Kalbin pompalamada yetersiz kalması	Sepsis	Anafilaksi
Vazomotor tonu	Konstriksiyon	Konstriksiyon	Konstriksiyon	Konstriksiyon	Konstriksiyon	Dilatasyon	Dilatasyon
Kardiyak çıkış	Azalış	Azalış	azalış	azalış	azalış	Artış	Artış
Sistemik vasküler direnç	Artış	Artış	artış	artış	artış	Azalış	Azalış
Hücre hasarının ilk mekanizması	İşemi	işemi	işemi	işemi	işemi	Yangı mediyatörleri	Yangı mediyatörleri

Hipovolemik Şok

Hipovolemik şok, dolaşımdaki kan hacmi azaldığında meydana gelir. Bu durum kanama, gastrointestinal sıvı veya kan kayıpları, üçüncü vücut boşluklarında aşırı sıvı birikimi (abdominal + toraks), yanıklar veya şiddetli yumuşak doku yaralanması olan hastalıklarda meydana gelebilir. Azalan kan hacmi, kalbe venöz dönüşün azalmasına yol açar, bu da kalp debisinin azalmasına ve dolaşım hacmini iyileştirmek ve hayati organların

perfüzyonunu en üst düzeye çıkarmak için birlikte hareket eden çeşitli homeostatik mekanizmaların aktivasyonuna neden olur. Hipovolemik şokun etiyolojik faktörleri Tablo 2 de özetlenmiştir. Hipovolemik şoklu hastalarda sıvı kaybı intravasküler kompartmanda meydana gelirken, dehidrasyonlu hastalarda ise sıvı kaybı hücrelerarası kompartmanda şekillenmektedir. Hipovolemik şoklu hastalarda genellikle kompanzatör vazokonstriksiyon şekillenir. Bu durumun değerlendirilmesinde kalp frekansı, kapillar dolum zamanı, ekstremitelerin ısı durumu ve mukoz membranların rengi gibi parametreler önem taşır (Tablo 2). Dehidrasyonlu hastalarda ise klinik olarak deri elastikiyetinde azalma, mukoza membranlarda kuruluk ve göz küresinin göz çukurluğu içine çekik durumda olması (enoftalmus) dikkat çekicidir. Ancak, dehidrasyona eşlik eden hipovolemi tablosu ile karşılaşma olasılığı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 2.: Hipovolemik şokun nedenleri

1. Hipovolemi	**2. Göreceli veya fonksiyonel hipovolemi**
a. Harici kristalloid kayıplar (kusma, ishal, diürez) b. Dahili kristalloid kayıplar (karın, göğüs boşluğunda fazla sıvı toplanması) c. Albümin kayıpları (Harici ve dahili) d. Tam kan kaybı (harici, iç travmalar)	a. Artan hacim kapasitesi veya vazodilatasyon 1) Anafilaksi 2) Vazodilatör ilaçlar 3) Nörojenik b. Mevcut kan hacminin yanlış dağılımı veya kaybı (travma)

Tablo 3. Klinik Bulgularla Hipoperfüzyonun Dehidratasyondan Ayrımı

Hipoperfüzyon ile Uyumlu Bulgular	Dehidratasyon ile Uyumlu Bulgular
• Kalp frekansında artış	• Kuru mukoza membranlar
• Hiperdinamik veya hipodinamik nabız atımı	• Uzun süreli deri gerginliği
• Hipotermi veya bacakların distalinde soğuma	• Normal nabızlar
• Kapillar dolum zamanında uzama	• Çökük göz küresi
• Soluk mukoz membranlar	

Kan kaybına bağlı hemorajik kanamalar dört kategoride sınflandırılmaktadır (Tablo 4). Hemorajik şok; (1) damar içi hacim kaybı ve (2) oksijen taşıyan bileşenlerin kaybı gibi iki acil önemli sorunu var.

Tablo 4. *Kanamanın sınıflandırılması.*

Sınıf	% Volüm kaybı	Klinik Bulgular
I	15	Her hangi bir klinik bulgu veya herhangi bir kardiyovasküler bulgu yok
II	20-25	Hayvan ayakta durduğunda kan basıncında azalma. Sırtüstü yatarken kan basıncında normal veya hafif düşüş
III	30-40	Hipotansiyon ve oliguri
IV	>40	Potansiyel olarak derin hipotansiyon ve kardiyovasküler kollaps

Hipovolemik Şokun Patofizyolojisi

Hipovolemik şok ya mutlak ya da göreceli (varlığı başka bir şeyin varlığına bağlı bulunan) bir hipovolemiye bağlı olarak oluşur. Mutlak hipovoleminin potansiyel etiyolojileri; travma, koagülopati, gastrointestinal kanama veya rupture olmuş neoplazi dahil olmak üzere herhangi bir kanama nedeni olabilir. Göreceli hipovolemi mide-bağırsak kaybından kaynaklanan dehidratasyon veya yanıklar sonucunda aşırı plazma kaybı veya periton boşluğu, uterus veya gastrointestinal sistem gibi üçüncü bir vücut boşluğunda sıvı birikmesinden dolayı oluşan sıvı kayıplarını kapsamaktadır. Hipovolemik şokun en yaygın nedeni kanamadır. Hayvanda kanama başladığında, kan hacminde bir azalma ve kalbin sağ tarafına venöz dönüşte azalma olur. Bu durumda kalbin sol tarafına dönüşte de bir azalmaya ve dolayısıyla kalp debisinde bir azalmaya neden olur. Hipovolemi durumunda kan basıncı, bir arteriyelin ortalama basıncının altına düşer. Şiddetli hipovolemide kan basıncı yani ortalama arteriyel basıncı 60 mm Hg'nin veya sistolik basınç 90 mm Hg'nin altına düşer. Kardiyovasküler sistemde hacim değişikliklerine cevaben periferik basınç reseptörleri olan arteriyel aortik ark ve karotid sinüs baroreseptörleri ile atriyumların ve ventriküllerin duvarında bulunan kalpteki baroreseptörler kalp debisindeki azalışı tespit eder. Bu durumda medulla oblongata'daki vazomotor merkeze bir sinir sinyali gönderilerek vagal parasempatik merkezin inhibisyonu ve sempatik merkezin uyarılması gerçekleşir. Periferik dolaşım sistemi boyunca damarların ve arteriyollerin vazokonstriksiyonu şekillenir ve kalbin atış hızı ve kasılma gücünü artar. Hümoral yanıt olarak adrenal dolaşımdaki katekolaminlerdeki bir artış ve jukstaglomerüler aparatın (afferent arteriyollerde özel düz kas hücreleri) hücreleri üzerindeki adrenerjik reseptörler aracılığıyla renin salınımını uyarılır.

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Plazma suyu, plazma ozmolalitesini, kan basıncını ve vasküler hacmi normalleştirmek için birlikte hareket eden osmoreseptörler, baroreseptörler ve hacim reseptörleri tarafından düzenlenir. Osmoreseptörler hipotalamusta bulunur ve plazma ozmolalitesindeki değişikliklere aşırı duyarlıdır. Plazma ozmolalitesi arttıkça, ozmoreseptörler susuzluğu uyarır ve ADH salınımına neden olur. Serbest suyun böbrek tarafından yeniden emilmesine izin verir. Tersine, plazma ozmolalitesindeki bir düşüş, hem susuzluğun hem de ADH salınımının baskılanmasına neden olarak serbest suyun atılmasına izin verir. Kalbin sol atriyumun duvarında bulunan baroreseptörler kan hacmindeki akut değişikliklere ilk yanıt verenlerdir. Baroreseptörler, böbreklerdeki jukstaglomreular hücrelerden renin salınımını uyarır. Renin, anjiyotensini hepatik anjiyotensin I'e aktive eder. Anjiyotensin I daha sonra akciğer epitelyumunda bulunan bir anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından anjiyotensin II'ye aktive edildiği akciğerlere göç eder. Anjiyo-

tensin II, bilinen en güçlü vazokonstriktörlerden biridir ve kan basıncında artışa neden olur. Anjiyotensin II, kan basıncında artışa neden olan güçlü bir vazokonstriktördür. Ayrıca adrenal korteksten aldosteron salınımını da uyarır. Aldosteron, sodyum klorürü yeniden absorbe etmek için kortikal toplama kanallarına etki eder. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinden antidiüretik hormon salınımını da uyarır. Vazopressin veya antidiüretik hormon (ADH) arka hipofizden depolanır ve ordan salınır. Vazopressin böbreklerde bulunan V2 reseptörleri aracığıyla renal toplama kanalları tarafından su emiliminin artmasına neden olur. İntravasküler sıvı volümünü eski haline getirmeye yardımcı olur. Şokun bu devresi kompanze edilen şok diye tanımlanır. Özellikle vasküler düz kas üzerinde bulunan Vj- reseptörleri vazokonstriksiyona yol açar. Eğer sıvı kayıpları devam ederse, böbreklere, gastrointestinal sisteme, deriye ve kaslara giden kan akışında bir azalma olur. Dokulara taşınan oksijen miktarı dokuların oksijen ihtiyacını karşılayamaz ve dokuda oksijen yetersizliği şekillenerek doku anaerobik metabolizmaya bağımlı hale gelir ve bu da laktik asidoza neden olur. Anaerobik metabolizma aerobik metabolizmadan daha az etkilidir, çünkü aerobik metabolizmadaki glikoz molekülü 38 adenozin trifosfat (ATP) molekülü üretir ve anaerobik metabolizma yalnızca 2 ATP molekülü üretir. Aerobik metabolizmadaki son ürün, ise respirasyon ile dışarı atılabilen karbondioksittir. Anaerobik metabolizmada, tampon sistemlerinin tükenmesinden sonra metabolik asidoza yol açan laktik asit ve hidrojen iyonlarının üretimi vardır. Asidoz, hücrelere hücre dışı sıvı hacminin kaybı ile hücresel şişmeye yol açar. Laktik asidozun ilerlemesi ile hücre bütünlüğü kaybolduğunda çoklu organ disfonksiyonu gelişir. Bu dönem erken kompanze edilmeyen şok olarak bilinir. Geri dönüşümsüz hipovolemik şok, nöroendokrin kompensatuar yanıtlar doku perfüzyonunu geri kazanmada ve sürdürmede başarısız olduğunda meydana gelir. Damar içi hacmin % 40'ı kaybedildiğinde (kuş türlerinde % 60), hipovolemiye nöroendokrin yanıtlar etkisiz hale gelir ve geri dönüşü olmayan organ yetmezliği başlar. Uzamış ve şiddetli doku hipoksisi, sempatik aracılı vazokonstriksiyonu geçersiz kılan lokal (içsel) tepkilere neden olur. Bu klinik tabloda oksijenin dokulara verilmesi ATP üretim taleplerini karşılayamamaktadır. Dolaşım kollapsı, beyne ve kalbe yetersiz arteriyel akışla kendini gösterir. Bu aşamada, içsel telafi edici mekanizmalar artık dokulara oksijen verilmesini sağlamaz. Kalp ve beyin şiddetli hipoksi ile yetmezlik bulguları gözlenir. Beyne giden kan akışının azalması, solunum ve sempatik sinir merkezlerini baskılar. Kalp hızı yavaşlar, vazodilatasyon meydana gelir ve kan hacmini ve kalp debisini azaltır. Miyokard artık artan iş yüküne ayak uyduramaz, bu da kalp debisini ve beyne kan akışını daha da azaltır. Oluşan hasarın vücudun doğal koruyucu mekanizmalarını aşması sonucu çoklu organ yetmezliğine meydana gelir. Kinik belirtiler, düşük kalp debisi, şiddetli hipotansiyon, soluk veya siyanotik mukoza zarları, kılcal yeniden

doldurma süresinin olmaması, zayıf veya eksik nabızlar, hipotermi, oligüri ile anürik böbrek yetmezliği, pulmoner ödem ve koma görülür.

Kardiyojenik Şok

Kardiyojenik şok, hayvanda yeterli intravasküler hacim varlığı olduğu halde kardiyak disfonksiyonun bir sonucu olarak, normal aerobik hücresel metabolizması için gerekli oksijen taşınmasının bozulması veya aksamayla ilişkilidir. Kardiyojenik şok, klasik olarak hipoperfüzyon ve uç (periferik) organ disfonksiyonu ile birlikte sistemik hipotansiyon olarak tanımlanır. Kardiyojenik şok, diyastolik dolum basıncı ve hacminin yükselmesi ile kardiyak kasılma kaybı olduğunda ortaya çıkar. Bu durum, doğrudan konjestif kalp yetmezliğine (KKY) yol açmasa da KKY, kardiyojenik şok hastalarında gözlenebilir. Köpeklerde akut olarak ortaya çıkan perikardiyal efüzyon kardiyojenik şokun en yaygın nedenidir. Ayrıca miyokarditite neden olan bulaşıcı organizmalar, travma, bağışıklık aracılı hastalıklar ve toksinlerin gibi durumlarda kardiyojenik şok nedenidir. Kardiyojenik şok bulunan hayvanlarda tespit edilen en önemli bulgular kollaps veya senkoptur. Kardiyak kontraktiliteyi (pozitif inotroplar) artıran ilaçlar, sistolik disfonksiyonu neden olabilir (Tablo 5).

Tablo 5.: Kardiyojenik şokun nedenleri	
1. Dilate kardiyomiyopati (zayıf kasılma) 2. Hipertrofik kardiyomiyopati (gevşeme bozukluğu) 3. Geri akış yetersizliği (kapak yetersizliği) 4. İleri akış tıkanıklığı (darlık) 5. Perikard tamponadı veya fibroz (bozulmuş dolgu)	6. Şiddetli bradikardi, taşikardi veya ventriküler aritmiler 7. Miyokardiyal depresyon (genel anestezikler, sepsis) 8. Miyokardiyal hasar (travmatik çarpıcı, adriamisin)

Obstrüktif Şok

Obstrüktif şok yoğun pulmoner emboli, yaygın pnömotoraks veya dolaşımda fiziksel bir tıkanıklık olduğunda diyastolik dolum ve artmış yükün artmasına neden olan perikard tamponadın bir sonucu olarak oluşabilir.

Distributif Şok

Distributif şok genellikle değişen vazomotor tonu, özellikle uygun olmayan vazodilatasyon (örn., Sepsis, sistemik inflamatuar yanıt sendromu), aşırı vazokonstriksiyon (örn., Travma veya anafilaksi sonrası) veya normal kan akışındaki anormallikler (örn., Mide dilatasyonu gibi obstrüktif hastalıklar) ile ilişkili herhangi bir durumu tanımlamada kullanılan bir terimdir. Dağıtımsal şoktan kaynaklanan hipovolemi oldukça heterojen ve mikrosirkülasyonu hedefler. Bu durum normal sistemik hemodinamiğinde ve oksijen taşınmasında bozulmalar sonucunda meydana gelir. Değişen hemo-

dinamiklerine bağlı olarak mikrodolaşım değişiklikleri ve hipoksi ortaya çıkar. Distributif şok özellikle sepsis ve reperfüzyon hasarı gibi enfeksiyon koşulları altında ortaya çıkar. Yangı mediyatörleri ve hipoksemi anormal kan akışı dağılımları ve parankim hücreleri tarafından oksijen verilmesi ve oksijen ihtiyacı ile heterojen hipoksemi ve organ disfonksiyonu arasında bir uyumsuzluğa yol açan şantla sonuçlanır. Sıvı resüsitasyonu, bölgesel ve mikro dolaşımdaki oksijenasyonu ve perfüzyonu yetersiz kalırken sistemik dolaşımda belirgin bir iyileşmeye neden olabilir. Yeterli mikrosirkülasyon, mikrosirkülasyonun farklı bileşenlerinin işlevine dayanır. Eritrosit ve lökosit kan hücreleri, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri, oksijeni dokulara taşımak için yeterli mikro dolaşıma kan akışı sağlamak amacıyla sıkı bir uyum içinde çalışırlar. Bu hücrelerin her birinin işlevi ve subselüler sistemler hipovolemiden etkilenmektedir. Hipovolemiyi düzeltmek için sıvıların uygulanması, çeşitli mekanizmalarla mikrodolaşım fonksiyonunu modüle eder. Bunların en önemlisi, vasküler yapının daha fazla doldurulmasıyla sıvı akışını arttırmak, böylece mikrodolaşım perfüzyonunu teşvik eden tetikleyici sıvı basıncı oluşturmaktır. Sıvılar kan akışını teşvik eden ve viskoziteyi azaltarak kanın hemoreolojisini değiştirir. Sıvının bileşimine bağlı olarak sıvıların kan viskozitesi üzerinde farklı etkileri vardır; mikrosirkülasyon bu etkilerle iyileştirilebilir veya bozulabilir. Aşırı hemodilüsyon mikrosirkülasyonun şant edilmesine neden olabilir ve bölgesel doku oksijenlenmesini bozabilir. Bu etki farklı organ sistemleri arasında farklılık gösterebilir. Asit-baz dengesinin sıvıların uygulanmasından etkilendiği gösterilmiştir. Asit-baz durumundaki değişiklikler organ fonksiyonu üzerinde zararlı etkilere neden olabilir (örn. böbrek fonksiyonu). Tuz çözeltisi (mikro) dolaşım üzerinde en olumsuz etkiye sahiptir. Çok miktardaki sodyum ve klor infüzyonu plazma klor konsantrasyonunu arttırır ve iyon farkında güçlü bir azalmaya neden olur, bu da serbest hidrojen iyonlarında bir artışa neden olur.

Septik şok

Septik şok, distributif şokun bir türü olmasına rağmen, septik hastalar sıklıkla hipovolemik ve kardiyojenik şokla görülmesi ve bu durumda sıvı tedavisi kararlarını daha da karmaşık hale getirmektedir. Veteriner hekimlikte sepsis prevalansı ve insidansı hakkında yeterli düzeyde veri olmamasına rağmen mevcut verilere göre sepsis, köpek ve kedilerde yüksek ölüm oranları ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar köpeklerde septik peritonit ile ilişkili ölüm oranın % 21 ile % 68 arasında değiştiğini göstermektedir. Bazı araştırmalarda ise organ yetmezliği yaşayan köpeklerde ölüm oranın % 70 olduğu ve sepsisli kedilerde ölüm oranın % 40 olduğu rapor edilmiştir.

Sepsiste hipovoleminin patogenezisi

Sepsis, endotelyal glikokaliks tabakasının bozulmasına ve mikrovaskülatürde hasara yol açarak, sıvının interstisyel kompartmanda birikmesine ve ardından ödem ile sonuçlanır. Sepsis kaynaklı hipovolemi, kusma, ishal, terleme, ödem, peritonitis veya diğer eksojen kayıpların bir sonucu olabilir. Hastada vazodilatasyon, periferik kan toplanması ve sıvının interstisyel boşluğa ekstravazasyonu ve artmış kılcal endotelyal geçirgenlik ile karakterize kötü distributif hasarlardan kaynaklanabilir. Tüm bu mekanizmalar, intravasküler hacimde bir azalmaya neden olur ve bu da ventriküler ön yükte, ventriküler diyastolik basınçta, atım hacminde, CO ve sistemik oksijen dağıtımında kritik bir azalmaya yol açar. Dolaşımdaki kan hacminin azalmasına bir reaksiyon olarak telafi edici yanıtlara, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu aracılık eder ve bu kapsamda aşağıda belirtilen durumlar meydana gelir.

1) Kalbe ve beyne hayati organlardan kan akışını desteklemek için iskelet kası yataklarından ve splanknik iç organlardan uzaklaşan kan akışının yeniden dağıtımı sağlanır. Sıvının intravasküler aralığın içine veya dışına hareketi, mikrovasküler ve interstisyel boşluklar arasındaki hidrostatik ve onkotik basınç gradyanları ile belirlenir. Prekapiller vazokonstriksiyon mikrovasküler kan basıncını düşürerek sıvının interstisyel kompartmanından vasküler kompartmana hareketini destekler. Bu faktörler nedeniyle, uygulanan sıvının türü (kristalloid ve kolloid) ilk resüsitasyonun önemli ve tartışmalı bir bileşeni haline gelir.

2) Miyokardiyal kontraktilite artışı, atım hacmini artırır. Eğer hastada önceden var olan kalp hastalığı bu yanıtı ve klinik tabloyu değiştirebilir. Antihipertansif ilaçların ve diüretiklerin kullanımı bu yanıtı değiştirebilir.

3) Kortizol, aldosteron ve epinefrin gibi katekolaminler gibi adrenokortikomedüller hormonların sürekli salınımı meydana gelir. Konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı ve adrenal disfonksiyon, bu tuz ve su homeostazını değiştirerek hem sıvı gereksinimlerini hem de eliminasyonunu değiştirebilir.

4) Renin-anjiyotensin ekseninin aktivasyonu, aldosteron'u adrenal korteksten serbest bırakır. Serum ozmolaritesindeki değişiklikler, arka hipofizden arginin-vazopressin (AVP) salınımına yol açar. Her ikisi de sıvı tutulmasını artırır.

5) Asidoz, pireksi, eritrosit sayısında artış ve 2,3-difosfogliserat gibi mikro dolaşım değişiklikleri meydana gelir. Mikrovasküler değişikliklere, eritrosit reolojisi ve viskozitesinde değişiklikler (lokal hematokrit) ve en-

dotel hücrelerine lökosit yapışması, endotel disfonksiyonu ve interstisyel ödem gibi birçok faktör katkıda bulunabilir.

Telafi edici mekanizmaların büyüklüğü, zamanlamasına, hareketlerin ciddiyetine ve hastanın temel organ işlevi durumuna bağlıdır. Telafi edici mekanizmalar, şok sırasında bir süre doku perfüzyonunu eski haline getirmede etkilidir. Eğer başlangıç süreci tersine çevrilmezse, telafi edici olmayan patogenez devam eder ve aşağı yönde komplikasyonlara yol açar. Bu patojenik mekanizmalar arasında endotelyal hasar, proinflamasyon ve antiinflamasyon oluşumu, mikro dolaşım bozukluğu, global doku hipoksisi, organ disfonksiyonu ve ölümü gerçekleşir.

Sıvı tedavisi erken inflamasyonu modüle eder. İnsan endotoksemi modelinde, izotonik ön hidrasyon proinflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-8 ve IL-1b) konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltırken, anti inflamatuar sitokin IL-10'un konsantrasyonu daha yüksek konsantrasyonlara doğru bir eğilim gösterir. Ön hidrasyon, anti-inflamatuar sitokin modeline doğru bir kaymaya neden olur. Bu etki, endotoksinin tetiklediği semptomlar ve ateşte azalma ile ilişkiliyken, hemodinamik parametrelerde endotoksinin tetiklediği değişiklikler değişmeden kalır. En önemlisi, enflamatuar tepkinin pik aktivitesi 1 ila 6 saat arasında olup, farklı terapötik varlıklar olarak erken ve geç resüsitasyon kavramına yol açar.

Anafilaktik şok

Anafilaksi terimi, Yunanca ana (karşı) ve filaksi (koruma) sözcüklerinden türetilmiştir. Anafilaksi, bir antijen-antikor reaksiyonundan kaynaklanır. Hastanın duyarlı olduğu bir antijenin dolaşıma girmesinden hemen sonra meydana gelir. Anafilaktik şok, venöz kapasitansı artıran ve azaltan venöz genişleme ile karakterizedir. Venöz dönüş; arteriyel basıncı azaltan arteriolar genişleme ve dokulara plazma kaybına bağlı olarak hipovolemiyle sonuçlanan artan kılcal geçirgenlik. Ürtiker, anjiyoödem, laringeal ödem ve bronkospazm da mevcut olabilir.

Tedavi Prensipleri

1-Antibakteriyel tedavi

Septik odağın tanısını koymak amacıyla radyografiler; ultrasonik tanısal görüntüleme tekniklerinin yanı sıra peritoneal lavaj, bronkoalveoler lavaj; idrar kültürü, kan, aspirasyon sitolojisi/apse kültürü kitlelerin bakteriyolojik ve laboratuvar analizlerinden yararlanılır. Septik şokun sağaltımında sıvı desteği ve sepsise neden olan etkenlerin arayışı ile birleştiğinde antibiyotikler, sepsis için başarılı tedavide hayati öneme sahiptir. Bakteri kültürü ve duyarlılık testi sonuçları beklenirken, zaman kaybedilmeden geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi başlanılmalı ve sepsis kontrol altına alınmalıdır. Antibiyotikler; gram pozitif, gram negatif ve anaerobik orga-

nizmalara karşı etkili olmalıdır. Yaygın olarak kullanılan kombinasyonlar arasında ampisilin-gentamisin veya sefazolin enrofloksasin-metronidazol uygulanmalıdır. Etken identifikasyonu yapıldıktan sonra tedavi için en uygun antimikrobiyal ajan veya ajanların seçimi yapılmalıdır. Gram negatif organizmalara karşı etkili, geniş spektrumlu ve bakterisid antibiyotik kombinasyonları olarak; enrofloksasin, 5 mg/kg /gün 5 gün süreyle, gentamisin, 6 mg/kg/gün 3-4 süreyle, amikasin: 10 mg/kg 3- 4 süreyle tobramisin: 2-4 mg/kg/gün 3-4 süreyle uygulanmalıdır. Gram pozitif organizmalara karşı etkili olanlar ampisilin: 20-40 mg/kg/gün 5 gün süreyle, sefazolin: 1 mg/kg/ gün aşırı 3 gün süreyle kullanılmalıdır. Anaeroblara karşı etkili klindamisin:11 mg/kg/ gün 4 gün süreyle, metronidazol: 10 mg/kg/gün 3 gün süreyle kulanılması tercih edilir.

Vazopresörler

Yeterli ve agresif sıvı uygulamasına rağmen hipotansiyon devam ettiğinde, sentral venöz basınç (CVP) > 8-10 cmH_2O bir vazopresör eklenmelidir. Dopamin veya dobutamin; kardiyojenik şok ve ciddi kalp yetmezliğinin tedavisinde miyokardiyal fonksiyonu, oksijen iletimini, vazomotor tonu ve doku perfüzyonunu desteklemek için bazen kullanılır. Geleneksel olarak dopamin, yoğun bakım ünitesinde hipotansiyonun tedavisi için kullanılan ilk basamak baskılayıcı ajan olmuştur. Dopamin 5–10 µg/kg/dk dozunda uygulandığında, β1 reseptörlerini uyarır ve pozitif bir inotrop görevi görür. Dobutamin hafif bir vazodilatör ve daha iyi akışlı bir ilaç olup, sepsise ikincil kardiyojenik şok veya miyokardiyal depresyon için tercih edilir. Dobutamin uygulamasında arteriyel kan basıncı genellikle çok fazla değişmez. Köpekler 5-15 µg/kg/dk ve kediler 2.5-5 µg/kg/dak dozlarda kullanılmalıdır.

Anaflaktik şokun tedavisi

Hayvanda huzursuzluk, kusma, ishal, şok, ürtiker ve yüz ödemi gibi klinik belirtiler antijene maruz kaldıktan birkaç dakika sonra ortaya çıkar. Olası nedenler arasında; antibiyotikler (özellikle penisilin, sülfalar, sefalosporinler), aşılar, yabancı proteinler (antitoksinler), eksojen ACTH veya TSH, prokain, benzokain, lidokain, salisilatlar, antihistaminikler, sakinleştiriciler, böcek veya yılan zehiri, vitaminler, heparin, iyotlu kontrast madde ve kan nakilleridir. Tedavi olarak etiyolojik faktörlerin en kısa sürede uzaklaştırılması ve ortadan kaldırılması gerekmektedir. Perakut şokta: 1 ml 1: 1000 epinefrin 9 ml salin (1: 10.000 seyreltme) eklenmeli ve 0.1 ml/kg intravenöz (IV) verilir. Şiddetli hipotansiyon; 9.9 ml NaCl (1: 100.000 seyreltme) 0.1 ml 1: 1000 epinefrin eklenmeli ve 0.1 ml/lkg IV verilmelidir. Hipotansiyon devam ederse, kolloid infüzyon (5-10 ml/kg), epinefrin damla (1-10 µg/kg/min) veya dopamin infüzyonu (5-10 µg/kg/min) düşünülmeli ve en kısa sürede hipotansiyon düzeltildikten sonra kesilmelidir.

Difenhidramin: 1 mg/kg kas içi ve intravenöz, prednizolon sodyum süksinat 5-10 mg/kg intravenöz verilmelidir. Bozulmuş pıhtılaşma fonksiyonu düzeltmek amacıyla heparin, 150-250 U/kg derialtı ile inkübe edilmiş taze dondurulmuş plazma 30 dakika boyunca heparin ile birlikte uygulanmalıdır.

Glukokortikoid Kullanımı

Şok tedavisinde glukokortikoidlerin kullanımı tartışmalıdır. Bu ilaçların immunsupresyon ile birlikte enfeksiyon riskini arttırması, hiperglisemi ve mide ülseri gibi yan etkilerinden dolayı kullanımını sınırlandırmaktadır. Özellikle kanama kaynaklı hipovolemide kullanımı önerilmemektedir. Tablo 6'de özetlenen bazı avantaj ve dezavantajlı durumlarından dolayı tartışmalı bir genel bakış sunmaktadır.

Tablo 6.: Glukokortikoid Kullanımın Avantaj ve Dezavantajları

Antienflamatuar	1. Tamamlayıcı kaskatın aktivasyonunu azaltır 2. Nitrik oksit sentazını engeller 3. Trombosit agregasyonunu inhibe eder 4. Lökoaktivasyonu inhibe eder. 5. Trombosit aktive edici faktör ve tümör nekroz faktörünün plazma seviyelerini azaltır 6. Fosfolipaz A ve prostaglandin/lökotrien üretimini engeller
Geliştirilmiş membran stabilitesi	1. Endotoksinin bağırsaktan emiliminde azalmalara neden olur. 2. Lizozomal enzimlerin sızıntısında artış. 3. Trombosit ve kırmızı kan hücresi agregasyonunda azalma 4. Vasküler sıvı boşluğundan intersitiyel alana sıvı geçişinde azalış (kılcal geçirgenliği azaltır).
Geliştirilmiş mikrosirkülasyon	1. Geliştirilmiş RBC, endotelyal hücre, trombosit ve lökosit hücre zarı bütünlüğünde mikrosirkülasyon artış. 2. Vazomotor tonu düzenler ve normalleştirir (vazokonstriksiyonu azaltır) 3. Kardiak çıkışı artırır.
Geliştirilmiş ara metabolizma	1. Glukoneogenezi artırır. 2. Laktat metabolizmasını artırır ve laktat üretimini azaltır. 3. Oksijen tüketimini artırır. 4. ATP üretimini arttırır. 5. Sola kayan oksijen-hemoglobin ayrışma eğrisini normalleştirir.

Antiprostaglandinlerin kullanımı

Şok sırasında sistemik dolaşıma salınan prostaglandinler, azalmış kardiyak debi, sistemik hipotansiyon, pulmoner hipertansiyon ve artmış vas-

küler geçirgenlik dahil belirgin hemodinamik değişikliklere neden olur. Bu değişiklikleri düzeltmek için antiprostaglandin kullanılmalıdır. Antiprostaglandinler kardiyovasküler değişiklikleri iyileştirir ve sağ kalımı artırır, ancak genellikle septik şok sırasında gelişen lökopeni, trombositopeni, asidoz veya koagülopatileri etkilemez. Ancak kortikosteroidlerin birlikte uygulamalarından gastrointestinal sistemde kanama ve ülserasyonu neden olabilir. Köpeklerde septik şokta ibuprofen uygulamalarına ek olarak antiprostaglandin uygulamalarında renal afferent vazokonstriksiyona neden olur. Dar spektrumlu yararlı etkileri olmasına rağmen, gerçek ve ciddi dezavantajlı etkilerden dolayı antiprostaglandinların şok tedavisinde etkinliğini sınırlamaktadır.

Gastrointestinal sistem koruması

Gastrointestinal kanalın mukozal ülserasyonu ve kanama septik şokun yaygın sonuçlarıdır. Mukozal hasar mekanizmaları nedenleri: a) Doku hipoksisi ve azalmış organ perfuzyonu, b) Oksijen radikalinin neden olduğu lipit peroksidasyonu, c) Luminal hidrojen iyonlarının mukozal hücrelere difüzyonu, d) Mukoza bariyerinin etkinliğinin bozulması, e) Safra asitleri ve pankreatik proteazların yıkıcı etkisi.

Gastrointestinal kanalın mukozal bariyerin korumasının temel dayanağı, etkili bir dolaşımdaki kan hacminin restorasyonu, yeterli doku perfüzyonu ve oksijenlenmesinin tekrar sağlanmasıdır. Bu amaçla aşağıda belirtilen tedavi prensipleri uygulanmalıdır.

Sükralfat kullanımı

Sükralfat (Carafate®), ülserlerde proteinli eksüdatlara bağlanan ve bölgeyi pepsin, asit veya safranın daha fazla zarar görmesine karşı koruyan bir kompleks oluşturmak için hidroklorik asit ile reaksiyona girer. Önerilen doz: 0.25-1 g/kg oral 8-12 saat arayla uygulanmalıdır. Sükralfat, diğer ilaçların biyoyararlanımını ve emilimini azaltır ve böylece kabızlığa neden olabilir.

Histamin H_2-reseptörü antagonisti ilaç kullanımı

Simetidin, ranitidin ve famotidin midenin parietal hücrelerinin bazolateral membranındaki H_2 reseptörünü bloke eder. Bu ajanlar, mide sıvısı pH'ının arttırılması nedeniyle, mide ve ağzın potansiyel olarak patojenik organizmalarla yeniden çoğaltılmasına izin verebilir ve bu da nozokomiyal pnömoniye yol açabilir. Simetidin: 5-10 mg/kg peros (PO), intravenöz veya intramusküler 8 saat arayla 6 gün süreyle, Ranitidin: 0.5-2 mg /kg PO, IV veya IM 12 saat arayla 8 gün süreyle ve famotidin: 0.5-1 mg/kg PO, SC 24 saat arayla 12 gün süreyle uygulanmalıdır.

Gastrik proton pompası inhibitör kullanımı

Bir asit ortamında, parietal hücrelerin salgı yüzeyleri üzerinde H^+/K^+ değişim ATPaz enzimine geri döndürülemez şekilde bağlanan bir sülfonamide aktive edilir. Omeprazol 0.5-1 mg / kg PO q 24h. Misoprostol gastrik parietal hücre asidi sekresyonunu doğrudan inhibe eder ve gastrik mukoza ve bikarbonat sekresyonunu artırarak sitoprotektif etki gösterir. Dozaj: 1-5 µg/kg PO 8 arayla bir gün.

Enteral beslenme

Enteral beslenme, bağırsak mukozal kitlesini, bağırsak geçirimsizliğini ve mukozal bağışıklığı koruduğu için intravenöz beslenmeye göre tercih edilebilir; bulaşıcı komplikasyonları ve sitokin salınımını azaltır: Kritik bir hastalık ile ilişkili enflamatuar aracılar ve intravenöz beslenme ile hayatta kalmayı geliştirir. Kritik birçok hasta bu yolla beslenmenin etkinliğini sınırlayan bir gastrik staz geliştirir. Simetidin, 5-10 mg/kg intravenöz 8 saat arayla 6 gün, ranitidin 2 mg/kg intravenöz 12 saat arayla 8 gün, sükralfat, 0.25-1 gr peros 8 saat arayla 4 gün uygulanır. Hayvanda yeterli hacim değişimine rağmen oligüri mevcutsa, düşük doz dopamin, mannitol ve glukokortikoidleri veya NSAIDS kullanılır. Eğer hasta hipoglisemik ise glikoz ihtiyacını gidermek amacıyla 0.25-0.5 g/kg olacak şekilde % 50 dekstroz solüsyonunda 5-10 damla uygulanmalı. Glikoz-insülin-potasyum (glikoz 3 g+insülin 1 U+KCI 0.5 mEq ve 4-6 saatten fazla verilen kg başına) infüzyonunu yapılmalı ve hayvanda asit-baz ve elektrolit dengesizliği oluşmaması için KCI infüzyonun 0.5 mEq/kg aşılmamalıdır. Ayrıca hastanın kalori gereksinimi= 30xCanlı ağırlık (kg)+70 şeklinde hesaplanmaldır.

2-Sıvı Sağaltımı

Sıvı ve oksijenin kan damarlarından kılcal damarlara taşınmasına perfüzyon denir. Doku perfüzyonu doğrudan yeterli intravasküler hacme ve normalde işleyen bir kardiyovasküler sisteme bağlıdır. Şokta sıvı sağaltımı yapılırken hayvanın hidrasyon durumu belirlendikten sonra perfüzyon değerlendirilmesi yapılmalıdır. Perfüzyonun etkileri, kan basıncının yanı sıra mukoza rengini, kapiller dolum süresini ve dinlenme kalp atış hızını içeren perfüzyon parametreleriyle ve fiziksel muayeneler ile birlikte yapılmalıdır. İnterstisyel hidrasyon ve yeterli hidrasyon hücreler için destek ve moleküller için taşıma ortamı sağlar. İnterstisyel hidrasyon değerlendirmesi sırasında değerlendirilen klinik parametreler arasında mukoz membran nemi, oküler kürenin pozisyonu ve deri turgoru yer alır. Dehidrasyonun %8' den fazla olduğu durumlarda, ozmotik sıvı kaymalarından kaynaklanan bir intravasküler hacim açığı oluşur.

Sıvı Resüsitasyon Amacı

Bir sıvı tedavisi planı, uygulanacak sıvının türünü, miktarını ve oranını içerir. Birincil amaç, istenen resüsitasyon uç noktalarına ulaşmak için mümkün olan en az miktarda sıvıyı vermektir. Sıvı resüsitasyonu ve bakımı, hacmin aşırı yüklenmesini önlerken perfüzyon ve hidrasyonun yenilenmesine yardımcı olur. Bu uç noktalara ulaşmak ve bunları sürdürmek için özenle hastanın izlenmesi gereklidir. İdeal olarak herhangi bir terapötik müdahalenin istenen bir son noktası olmalıdır. Resüsitasyon çabaları bu bakımdan farklı değildir. Kritik bakım uygulamasının temel zorluklarından biri, neyin ölçüleceğini ve hangi değerlerin klinisyen tarafında harekete geçmesi gerektiğini belirlemektir. Klinik belirteçler, resüsitasyonun en sık kullanılan uç noktalarıdır. Kullanılan kriterler kapillar dolum süresinde uzama, zayıf nabız/hipotansiyon, taşikardi/bradikardi, taşipne, soğuk ekstremiteler, zayıflık, azalmış idrar çıkışı ve soluk mukoza zarları göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bulgular, dekompanse şok durumu için tipik değerlendirme parametreleridir. Şokun şekli ne olursa olsun, resüsitasyonun uç noktaları, hastanın başlangıçta şokta olduğunu belirten bu bulguların normalleşmesidir. Şokta sıvı tedavisinde başarılı yönetimin anahtarı erken müdahale ve en uygun sıvı solüsyonunun verilmesidir.

Sıvı Tedavisinin Planlanması

Sıvıların verilmesi, neredeyse her zaman perioperatif dönemde ve herhangi bir şok nedeninden muzdarip hastaların tedavisi için tek ve en önemli tedavi olarak düşünülmektedir. Sıvı uygulamasının yararlı etkileri, sırasıyla vasküler ve interstisyel sıvı bölmelerinden mutlak kan ve sıvı kayıpları nedeniyle hemoraji veya travma geçirmiş hastalarda en belirgindir. Bu hastalarda bazen sıvı uygulamalarında sıvıların gerekliliği tartışılsa da, sıvının türü, miktarı ve sıvı uygulama hızları ve yeterli sıvının ne zaman ve nasıl uygulanacağına ilişkin birçok farklı görüş vardır. Bu ikilemlerin temeli, mevcut sıvı türlerindeki (su içeren, kristaloidler, kolloidler, oksijen taşıyan) bariz farklılıklar ve sıvı hacmi kayıplarının etkileri ve bunların çeşitli nedenlerinden (kardiyojenik, hemorajik, travmatik, septik) kaynaklanmaktadır. Vücudun sıvı kompartmantları (hücre içi (intrasellüler) sıvı, hücre dışı (ekstrasellüler) sıvı [interstisyel sıvı+intravasküler sıvı] arasında vücut hidrasyonun dengeden tutulması için kompartmanları arası akış durumu mevcuttur. Şokta sıvı tedavisinin amacı; bu sınırlamalardan bağımsız olarak vasküler hacmi optimize etmek, dolaşım fonksiyonunu ve doku perfüzyonunu geri kazanmak ve nihayetinde dokulara yeterli düzeyde oksijen taşımaktır. Sıvı tedavisi planında tipik olarak bir resüsitasyon (perfüzyon eksikliklerinin düzeltilmesi), rehidrasyon (interstisyel açıkların düzeltilmesi) ve bakım aşaması bulunur. Resüsitasyon, doku perfüzyonunun ve oksijenasyonunun yeniden sağlanması için acil bir ihtiyacı ifade eder. Tedavinin başlangıcında eksilen intravasküler hacim düzeltilmelidir.

Resüsitasyonda istenilen son noktalarına ulaşılması şokun tipi ve altta yatan hastalık süreci belirlenmeli ve gerekli olan sıvının türüne, miktarına ve hızına bağlıdır. Özellikle rehidrasyon aşamasını planlamadan önce kedi ve köpeklerin hidrasyon durumunun yeniden değerlendirilmesi gereklidir. Hasatlık sürecinde bakım aşaması önemli olup, eğer devam eden kayıplar varsa yerine yeniden konulmalı ve metabolik ihtiyaçlar karşılanmalıdır. Gerekirse hücre içi su dengesini yeniden sağlayacak sıvılar ve elektrolitler uygulanmalıdır.

İnterstisyel sıvı kayıpları tipik olarak deri turgorunda ve kuru mukoz membranlarda bir azalma ile karakterizedir. İnterstisyel kompartmanın rehidrasyonu en iyi şekilde izotonik bir replasman sıvısı kullanılarak sağlanmalıdır. Sıvı uygulama hızı, fiziksel muayene ve laboratuvar parametreleri ile gösterildiği gibi, esas olarak sıvı kayıplarının hızına ve hayvanın klinik durumuna bağlıdır. İnterstisyel hacim hızla eksilirse (1-4 saat içinde), interstisyel sıvı açığı hızla giderilmelidir. İzotonik replasman sıvıları, hastanın tahmini dehidrasyonuna, bakım ihtiyaçlarına, beklenen ve devam eden kayıplarına göre uygulanır.

Sıvı Seçimi

İntravenöz (IV) sıvının bolus uygulamasıyla intravasküler hacmin hızlı restorasyonu, hücresel perfüzyonu yeniden sağlamak için hipovolemik şok tedavisinin temel ilkesidir. Sıvı türünün seçimi, beklenen dağılımının ve kan hacmini genişletme etkilerinin değerlendirilmesine dayanır. Mevcut sıvıların içerik özellikleri, uygulanan sıvının dozunu, türünü ve hacmini etkiler. Resüsitasyon aşamasında kristalloid solüsyonları kolloidlerle birlikte kullanılabilir. Kristalloid solüsyonlar sıvı tedavisinin rehidrasyon ve idame aşamalarının temelini oluşturur. Sıvı sağaltımında kristalloidler, sentetik kolloidler ve hemoglobin bazlı oksijen taşıyıcıları olmak üzere üç temel grupta sınıflandırılmaktadır. Hastanın sıvı sağaltımına ihtiyacının olup olmadığına hastanın annamezi, fiziksel bulgular ve rutin laboratuvar testleri değerlendirilerek karar verilmelidir. Bu değerlendirme kriterlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Bir hastanın sıvı uygulamasına ihtiyaç duyabileceğini düşündüren klinik ve biyolojik faktörler
Statik değerlendirme
Dehidrasyon belirtileri
• Azalan deri turgoru
• Susuzluk
• Ağızda kuruluk
• Koltuk altında kuruluk
• Hipernatremi, hiperproteinemi, yüksek hemoglobin / hematokrit
Hipovolemi ilgili Dolaşım Bulguları
• Taşikardi
• Arteriyel hipotansiyon (ağır vakalar)
• Serum laktat seviyesinde artış (ağır vakalar)
• Azalan parmak arası ısısı
Azalmış renal perfüzyon
• Konsantre idrar (düşük idrar sodyum konsantrasyonu, yüksek idrar ozmolaritesi)
• Kreatinin konsantrasyonuna göre artmış kan üre nitrojeni
• Kalıcı metabolik alkaloz
Dinamik değerlendirme
• Ortostatik hipotansiyon
• Arteriyel basınç veya atım hacmindeki solunum varyasyonları (mekanik ventilasyon sırasında,
• Ventilasyon disenkroni veya aritmilerin olmaması)
• Pasif bacak kaldırma
• Sıvı mücadelesine olumlu yanıt

Kristalloidler

Kristalloidler (hacim değiştirme sıvıları olarak da adlandırılır), tüm vücut sıvısı kompartmanlarına dağılabilen sodyum klorür ve diğer çözünen maddeler içeren sıvılardır (Tablo 8). Bu sıvılar hücre dışı sıvıya benzeyen elektrolit konsantrasyonlarına sahipken, idame sıvıları çok daha az sodyum (40-60 mEq/L) ve daha fazla potasyum (15-30 mEq/L) içerir. En yaygın kullanılan ikame sıvıları % 0,9 NaCl, laktatlı Ringer solüsyonu ve Normosol-R (®CEVA) veya Plasma-lyte-A (® Baxter) dır. Tamponlu solüsyonlar genellikle şokta hastaları yeniden canlandırmak için endikedir. Bu çözeltiler genellikle laktat, glukonat veya asetat içerir. Vücuttaki birçok hücre asetat ve glukonatı metabolize ederken, laktat karaciğerde metabolize edilir. Bu nedenle, karaciğer hastalığı veya rahatsızlığı (karaciğer laktatı metabolize edemez) olan vakalarda sıvı tedavisi yapılırken laktat içeren sıvılar içermeyen çözeltilerin uygulanması en doğru tercih olmalıdır. Hayvanlarda sıvı kayıplarına bağlı oluşan osmolalitedeki hızlı deği-

şiklikleri önlemek için en yüksek sodyum içeren izotonik kristalloid olan %0.9 sodyum klorürün kullanımını önerilmektedir. Ayrıca normal tuz çözeltileri hiperkalemiye (ör., üriner tıkanma ve oligürik böbrek yetmezliği), hiperkalsemiye ve hipokloremik metabolik alkaloza neden olan durumları tedavi etmek için de kullanılabilir. % 7.5 hipertonik NaCl (2600 mOsm/L), hipovoleminin resüsitasyonu için kullanılan hiperozmolar kristaloid bir sıvıdır. Hiperosmolarite, sıvıları interstisyel ve hücre içi boşluktan intravasküler alana çekerek hızlı intravasküler hacim genişlemesine yol açar. Küçük hacimlerde, 5 ml/kg'da 5-10 dakikada uygulanır. En büyük yararı, kolloidlere eşdeğer bir intravasküler hacim genişlemesi üretebilmeleridir. Hipertonik NaCl uygulamasından sonra oluşan ozmotik diürez ve sodyum katyonlarının hızlı yeniden dağılımı nedeniyle intravasküler hacim geçicidir (<30 dakika) ve etkin bir resusitasyon sağlamak için hipertonik NaCl solüsyonu birlikte kolloid solüsyonu ek sıvı tedavisinde kullanılmalıdır. Hipertonik kristalloidler yalnızca kısa bir plazma genişlemesi üretir ve bu nedenle, etki sürelerini uzatmak için bir kolloid (örn.% 7,2 NaCl +% 6 HES- 200 veya% 7,5 NaCl +% 6 dekstran 70) ile karıştırılırlar. Şiddetli hipovolemide (örn. travma, yanıklar) 4 ml/kg infüzyon önerilir. Dehidreli hastalarda hipertonik NaCl tedaviden önce ekstravasküler sıvı bölmesinin hacmi azalmıştır. Hücre dışı sıvının yaklaşık %80'i interstisyel boşlukta olduğundan, kristalloidler hızla yeniden dağılır ve yaklaşık olarak hücre dışı sıvının yaklaşık %80'i interstisyel boşlukta olduğundan, kristaloidler hızla yeniden dağılır ve yaklaşık bir saat sonra, uygulanan hacmin yalnızca %20'si dolaşımda kalır. Kısa sürede kristalloidler damar içi boşluğu genişletecek, ancak bu etki kısa süreli olacaktır. Bu nedenle, kristalloidler intravasküler hacim genişleticiler değil, interstisyel hidratlar olarak düşünülmelidir. İnterstisyel sıvıdaki bu artış doku ödemine neden olabilir (böylece oksijenin hücrelere yayılma kabiliyetini azaltır). Serebral ödem ve pulmoner ödem vakalarında interstisyel ödem son derece zararlı olabilir. Mutlak veya bağıl hipovolemi agresif sıvı tedavisi ile tedavi edilmelidir. İzotonik kristalloidlerin bir şok dozunun dörtte biri ila üçte biri (şok dozu köpeklerde 80-90 ml/ kg, kedilerde 50-60 ml/ kg) tipik olarak tekrarlanan kristalloid ve/veya sentetik kolloid dozları (köpek: 10–20 ml/ kg ve kedi: 5–10 ml/kg) ve/veya % 7–7.5 hipertonik NaCl 4–6 ml/kg dozlarında intravenöz yolla uygulanır. Kalsiyum içeren sıvılar, sitrat ile antikoagüle edilmiş kan ürünleriyle aynı hattan aynı anda uygulanmamalı, çünkü kalsiyum ile sitrat bileşiminde ortaya çıkan çökelti hasta için zararlı olabilir.

Septik şokta dokularda oksijen iletimini en üst düzeye çıkarmak için ek oksijen takviyesi yapılmalı ve hematokrit değerin ≥ %30 olması sağlanmalıdır. Kan pH'sını optimize etmek için kan gazları kontrol edilmelidir. Yeterli doku perfüzyonu sağlamak plazma volumu artırıcıları uygulanmalıdır. Resusitasyonu sağlamak için laktatlı Ringer solüsyonu 90 ml/kg uy-

gulanır. Gerekirse kolloidal solüsyonlarında hetastarch veya dekstran-70: 7 ml/kg başlangıç bolusu ile laktatlı Ringer karışımı 15 ml/kg LRS; sonra 20 ml/kg/gün dozunda uygulanmalıdır.

Tablo 8. Yaygın olarak kullanılan kristalloidlerin bileşimi

Kristalloid	Tonisite	Na^+ (mEq/L)	Cl^- (mEq/L)	K^+ (mEq/L)	Ca^{+2} (mEq/L)	Mg^{+2} **(mEq/L**	Tampon	Glikoz	Osmolalite (mOsm/L)	pH
Laktatlı Ringer solüsyonu	İzotonik	130	109	4	3		Laktat28		273	6.7
Plasma-Lyte-A	İzotonik	140	103	5	0	3	Asetat27 Glukonat 23		294	7.4
Plasma-Lyte-M+ % 5 Dekstroz	İzotonik	40	40	15	5	3	Asetat 12 Laktat 12	100g/L	377	7.2
Normosol-R	İzotonik	140	98	5	0	3	Asetat27 Glukonat 23		292	7.4
% 0.9 Tuzlu su	İzotonik	154	154	0	0				308	5.7
Ringer asetate	İzotonik	130	112	5	1	1	Asetat 27	0	276	6.0–8.0
Dekstroz (% 0.45 NaCl + % 2.5 Dekstroz)	İzotonik	77	77	0	0			25 g/L	280	4.5
Su içinde %5 Dekstroz	izotonik							50g/L	252	
% 7.5 NaCl	Hipertonik	1232	1232	0	0	0	0	0	2464	5.2
% 3 NaCl	hipertonik	513	513						1026	5.2
Normosol-M+ %2.5 Dekstroz	Hipertonik	40	40	13	0	3	Asetat 16	50g/L	363	5.2
% 8.4 Sodyum Bikarbonat	Hipertonik	100	0	0	0				2000	

Kolloidler

Kolloidal solüsyon; albumin gibi etki göstererek plazmanın korunmasını sağlayan, molekül ağırlığının yüksek olmasına bağlı olarak organizmada geç metabolize olan ve onkotik basıncı artırarak ekstraselüler ve intraselüler kompartmandan intravasküler bölüme sıvı çekmesiyle plazma volümünü arttırıcı etki gösteren solüsyon olarak tanımlanmaktadır. Kolloidler, doğal (albümin) veya yapay (nişastalar, dekstranlar ve oksipolijelatinler) olarak gruplandırılır. Bu solüsyonlar genellikle izosmolar olup, kılcal membranlardan geçemeyen büyük moleküler ağırlıklı olmalarından dolayı intravasküler hacim genişleticiler olarak şokta sıklıkla sıvı resüsitasyonunda kullanılmaktadır. Ancak tüm sentetik kolloidler, dilüsyonel

koagülopatiye neden olma potansiyeline sahip olmasına rağmen tam kan kayıpları durumlarında canlandırma için kullanılmaktadır. Eğer kanama şiddetli ve hematokrit oldukça düşük olursa hücrelere yeterli oksijen iletimini sağlamak amacıyla taze tam kan veya donmuş plazma (çözüldürüldükten sonra) vermek en doğru tercihdir. Yaygın olarak kullanılan hidroksietil nişasta amilopektin olup mısır veya sorgumdan elde edilen sentetik kolloid sıvıdır. Bu sentetik kolloid sıvı, tek başına kan ürünü infüzyonu ile elde edilebilmenin ötesinde intravasküler kolloid onkotik basıncı etkili bir şekilde artırır. Sahip oldukları negatif yüklerinden dolayı intersellüler kompartmandaki sodyum ve suyu (Gibbs-Donnan etkisi) intravasküler alana çekerek intravasküler alanda daha büyük hacim oluştururlar. İntravasküler hacim infüze edilen kolloidal sıvı intravasküler hacmi yaklaşık 1.4 katı kadar genişletir. Hidroksietil nişasta solüsyonları von Willebrand faktöre bağlanmasından dolayı 40 ml/kg'dan daha fazla uygulandığında pıhtılaşmaya neden olacağı düşünülerek bu klloid uygulandığı zaman dikkatli olunması gerekir. Sentetik kolloidler, interstisyel hacim tükenmesini ve koagulopati etkilerini azaltmak için izotonik kristalloidlerle birlikte verilir. Kan hacminin % 20'sini aşan akut kanama genellikle ilk sıvı resüsitasyonuna ek olarak transfüzyon tedavisi gerektirir. Transfüzyon tedavisi gerektiren akut kan kaybı olan hayvanlarda, şokun klinik belirtilerini stabilize etmek ve hematokriti % 25'in üzerinde tutmak ve pıhtılaşma sürelerini normal aralıkta tutmak amacıyla taze tam kan veya paketlenmiş kırmızı kan hücreleri kullanılmalıdır. Paketlenmiş eritrosit kan hücreleri ve taze donmuş plazma, 10 ila 15 ml/kg dozunda ve taze tam kan 20 ila 25 ml/kg dozunda uygulanır. Bir transfüzyon reaksiyonunu izlemek ve aşırı hacim yüklenmesini önlemek için tüm kan ürünlerinin 2 ila 4 saat içinde uygulanması gerekmesine rağmen, hayatı tehdit eden durumlarda genellikle bu ürünlerin boluslanması gereklidir. Şoklu hayvanlar genellikle kısa bir sürede ve büyük miktarlarda acil sıvı tedavisine ihtiyaç duyulur. Sıvı uygulama protokolü; 5-6 ml/kg hipertonik NaCl (%7.5) ve ardından aynı miktarda bir kolloid solüsyon uygulamasını kapsayacak şekilde olmalıdır.

Tablo 9.: Sıvı sağaltımında kullanılan solüsyonların avantaj ve dezavantajları

Normal NaCl	Normal salin, 154 mEq/L hem sodyum hem de klorür içeren hafif hiperozmolar bir çözeltidir. Nispeten yüksek klor konsantrasyonu nedeniyle, normal tuz, büyük miktarlarda verildiğinde hiperkloremik metabolik asidiozu indükleme riski taşır.
Laktatlı Ringer	Laktatlı Ringer (LR), normal saline göre avantajlı bir şekilde asideminin tamponlamasına neden olur. LR'nin çok az da olsa potasyum içermesi nedeniyle, böbrek yetmezliği veya böbrek yetmezliği olan hastalarda hiperkalemiye neden olma riski küçüktür. LR kullanmanın teorik bir sorunu, önemli immün aktivasyonu ve laktatlı Ringer'ın D izomerinin neden olduğu hücresel hasarın indüksiyonu nedeniyle vardır.

Hipertonik NaCl	Hipertonik NaCl, nötrofil aktivasyonunun baskılanmas, proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinlerin modülasyonu ve modülasyonu yoluyla immünomodülatör etkiler gösterir. Invitro deneyleri, hipertonik salinin endotoksin kaynaklı TNF-α üretimini azalttığını, buna karşılık IL-10 üretiminin artırıldığını ve bu nedenle proinflamatuar/antiinflamatuar dengeyi yeniden sağlamaya yardımcı olduğunu göstermektedir. Hipertonik NaCl, sepsisin deneysel modellerinde hızlı plazma hacmi genişlemesine, miyokardiyal kontraktilite ve performansta iyileşmeye, endotel ve miyokardiyal ödemde azalmaya ve bağışıklık fonksiyonunun artmasına yol açar.
Albümin	Albümin, insan plazmasından elde edilen bir proteindir. % 4 ile % 25 arasında hacim değiştirici güce sahiptir. Bununla birlikte, albümin ile resüsite edilen sepsis ve akut akciğer hasarı olan hastalarda mortalitede bir azalma sağlarken, kafa travması olan travma hastalarında mortalitede önemli bir artış neden olmaktadır.
Hidroksietil nişasta	Hidroksietil nişasta (HES), önerilen dozlarda böbrek yetmezliğine neden olduğu ve yüksek dozlarda uzun süreli kullanımı sağkalımı bozmaktadır. Ayrıca HES azalmış faktör VIII ve von Willebrand faktör seviyelerinin yanı sıra bozulmuş trombosit fonksiyonundan kaynaklanan koagülopatiye ve kanama komplikasyonlarına da neden olabilir. HES, sepsisli hastalarda akut böbrek yetmezliği riskini artırır ve hayatta kalma olasılığını azaltır. Sepsiste HES'den kaçınılmalıdır.
Dekstranlar	Dekstranlar, hızlı plazma genişlemesi amacıyla sıklıkla kullanılmaz, bunun yerine kan viskozitesini düşürmek için kullanılır. Yüksek dozda kullanıldığında renal disfonksiyona ve anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir.
Jelatinler	Jelatinler sığır kollajeninden üretilir. Çok daha küçük moleküler ağırlığa sahip oldukları için, plazma hacmini genişletmek kadar etkili değildirler; ancak, daha ucuzdur. Bunların da böbrek yetmezliğine ve ayrıca kaşıntıdan anafilaksiye kadar değişen alerjik reaksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir.

Hemorajik şokta tedavinin temel amacı yeterli vasküler hacmi ve doku oksijenasyonu sağlamaktır. Hasta hem intravasküler hacmi hem de oksijen taşıma kapasitesini kaybettiğinden dolayı dokulara oksijen iletimini tamamen eski haline getirmek için hastanın kalp debisi ve hemoglobin içeriği ele alınmalıdır. İntravenöz olarak uygulanacak kristalloidler veya kolloidler, kalp debisini artırmalı, doku perfüzyonunu ve dokulara potansiyel oksijen iletimini artırmalıdır. Bunun için hemoglobin içeriğini ve oksijen taşıma kapasitesini iyileştiren kan ürünleri kapsayan solüsyonlar uygulanmalıdır. Hipovolemik, travma ve septik şokta dolaşımın etkinliğini sağlamak için kan hacminin restorasyonu birinci önceliktir. Özellikle kanama, yanıklar, travma ve dehidrasyona bağlı hipovolemi, tek başına veya kombinasyon halinde vasküler hacmi eski haline getirmek ve venöz dönüşü, kardiyak çıkışı ve kan basıncını normalleştirmek için sıvı tedavisi zorunludur. Akut, yaşamı tehdit eden kanama ve kan hacminin azaldığı olduğu olgularda kan ürünleri hızlı tedavi dozunda uygulanmalıdır. Tam kan transfüzyonu uygulama miktarı köpeklerde tranfüzyon miktarı (ml)= Canlı

ağırlık x 40 X (istenilen Hct- Hasta Hct) / Donör Hct x [Canlı ağırlık(kg) x 18.1] ve kediler için transfüzyon miktarı (ml)= Canlı ağırlık x 40 X (istenilen Hct-Hasta Hct)/Donör Hct x [Canlı ağırlık(kg) x 13.1].Veteriner acil hekimliğinde kullanılan kan ürünleri; paketlenmiş eritrosit (pRBC), dondurulmuş taze plazma, taze plazma, kriyopresipitat ve oksiglobulin ürünleri kanama kontrol altına alınana ya da devam eden albümin kaybı durana kadar 10 ml/kg miktarda uygulanması gerekir. Vasküler hacmi geri kazanmak ve total hücre hacmini, kolloid onkotik basıncı ve hemostazı korumak için (vasküler ve interstisyel sıvı eksikliklerini düzeltmek için) kristalloid ve kolloidlerin miktar kombinasyonları belirlenmelidir. Belirli bir hasta için sıvı uygulamasının son noktası, periferik vazokonstriksiyonun hafifletilmesi, kabul edilebilir bir nabız kalitesinin restorasyonu ve idrar çıkışının geri dönüşüdür. Artış CVP'de yüksek normal seviyeye (8-10 cm H_2O) kalbe yeterli hacim yükünün sunulduğunu gösterir. Kardiyojenik şokta özellikle kardiyomiyopati ve perikardi fibroz durumlarında agresif sıvı tedavisi ve şokta kontrendikedir. Tam hemostazı sağlamak amacıyla uygulanacak RBC miktarı ise aşağıdaki formülle belirlenebilinir: Kan miktarı (ml)= canlı ağırlık (kg) x istenilen Hb artışı x 70/ Donör Hb.

Tablo 10.: Komplike ve komplike olmayan şoklar için sıvı dozları

Sıvı	İlk bolus Komplike olmayan	Kafa Travması	Pulmoner Kontuzyonlar	İntra-abdominal Kanamalar	Sıvı Kaybı	Septik Şok
İzotonik Kristalloid Solusyonlar	60-90 ml/kg (Köpek) 45-60 ml/kg (kedi)	60-90 ml/kg (Köpek) 45-60 ml/kg (kedi)	20-30 ml/kg	60-90 ml/kg (Köpek) 45-60 ml/kg (kedi)	60-90 ml/kg (Köpek) 45-60 ml/kg (kedi)	60-90 ml/kg (Köpek) 45-60 ml/kg (kedi)
Kolloid Solusyon	15-20 ml/kg (Köpek) 10-15 ml/kg (Kedi)	15-20 ml/kg (Köpek) 10-15 ml/kg (Kedi)	4-6 ml/kg	15-20 ml/kg (Köpek) 10-15 ml/kg (Kedi)	15-20 ml/kg (Köpek) 10-15 ml/kg (Kedi) sonra kristaloidlere ekleyin veya değiştirin Kullanılmamalıdır	15-20 ml/kg (Köpek) 10-15 ml/kg (Kedi)
Hipertonik NaCl solusyonu	5 ml/kg	5 ml/kg	2-3 ml/kg	5 ml/kg	5 ml/kg	5 ml/kg

Sıvı solüsyon dozlar; kristaloidler, kolloidler veya hipertonik tuz solüsyonlarının kullanımı içindir. Kolloid sıvı tedavisine kristaloid solüsyonlar eklenirse, kristaloid solüsyonun dozu % 40-60 azaltılmalıdır.

Vücut boşlıuklarında sıvı birikimleri sonucu oluşan hipovolemik (periferik ödem) şoku tedavi etmek için % 6 Dekstran -70, 5 ml /kg IV içinde % 7 NaCl yavaşça plazma, hetastarch, dekstran -70, 10-20 mI/kg IV. Reperfüzyon hasarı için (deneysel dozlar) Allopurinol, 15-25 mg/kg IV Mannitol, 0.5-2 g/kg (% 20 çözelti) IV yavaş yavaş deferoksamin, 5 dakika içinde 25-50 mg/kg IV Dimetil sülfoksit (DMSO), 1 g/kg IV üzeri 45 dakika süperoksit dismutaz 5 mg/kg IV uygulanır.

Hemoglobin Bazlı Oksijen Taşıyıcılar

Hemoglobin bazlı oksijen taşıyıcıları (HBOC), kolloidler olmasının yanısıra resüsitasyon sırasında dokulara oksijen taşıma gibi ek bir avantaja sahiptirler. Bu solusyonlar değiştirilmiş laktatlı bir ringer solüsyonunda bulunan, saflaştırılmış, polimerize edilmiş bir sığır hemoglobinidir. İzoozmotiktir ve ortalama 200.000 moleküler ağırlığa sahip olup ve bu onu çok etkili bir kolloid yapar. Plazma benzer bir COP'ye (20-25 mm Hg) sahiptir. Oksijen afinitesi, 2,3-difosfogliserat (2, 3-DPG) konsantrasyonuna değil klorür iyon konsantrasyonuna bağlıdır. Bu durum 1 haftadan daha uzun süre depolanan kana göre belirgin bir avantaj sağlar ve 2, 3-DPG düzeylerini önemli ölçüde tüketerek doku düzeyinde oksijen bağlanmasının artmasına ve oksijen dağıtımının azalmasına neden olur. Ek olarak, hemoglobin bazlı oksijen taşıyıcıları (HBOC) solusyonları, normal oksijen afinitesi, dokulara oksijenin verilmesini artıran normal köpek kanından daha düşüktür. Köpek kanından daha düşük viskoziteye sahiptir ve mikrovasküler akışı iyileştirebilir. Bu solüsyonların içerikleri kırmızı hücrelerden daha küçük bir molekül olduğu için, eritrosit hücrelerin ulaşamayacağı doku yataklarını geçebilir. Bu solusyonlar standart intravenöz uygulama setleri aracılığıyla uygulanabilir ve doğum için standart intravenöz infüzyon pompaları kullanılabilir. Oksiglobulin 1998 yılında köpeklerde kullanım için onay alınan hemoglobin ürünüdür (Oxyglobin®). Antijen içermediğinden, çapraz eşleştirme gerekli değildir ve transfüzyon reaksiyonu olasılığı yoktur. Oda sıcaklığında saklanabilmekte ve 3 yıllık raf ömrüne sahip olması, kan ürünlerini hazır bulunduramayan hastaneler için kullanışlıdır. Torba açıldıktan sonra methemoglobin üretimi nedeniyle 24 saat içinde atılmalıdır. Hemoglobin bazlı oksijen taşıyıcıları (HBOC) solusyonları, hemorajik şokta hayvanlara sıvı resüsitasyonu sırasında verildiğinde kandan 10 kata kadar daha etkilidir. Bu nedenle, hemorajik şoku tedavi etmek için düşük hacimlerde etkili bir şekilde kullanılabilir. Bu solüsyonların yarı ömrü kısa (30 ila 40 saat) olup, birincil etkileri yaklaşık 24 saat sürmekte ve solüsyonun %90'ı 5-7 gün içinde yok olmaktadır. Yan etkiler, hasta takibini etkileyen mukoz membranlar, sklera ve idrarda renk değişikliği içerir. Ayrıca kan transfüzyonuna ihtiyaç duyan herhangi bir türe veya kan hacminde ve oksijen taşıma kapasitesinde akut bir artışın gerekli olduğu akut ve kritik durumlarda herhangi bir zamanda uygulanabilir. Travma veya cerrahi işlemlere bağlı olarak akut kan kaybından muzdarip hayvanlarda kullanmak için mükemmel bir sıvıdır. Hemodilüsyon (PCV < % 15- 18) olan hastalara uygulanır. PCV değerleri %10'dan az olan kronik anemiden muzdarip hastalara da uygulanabilir. Uygun şekilde kullanıldığında hasta mortalitesini azaltma fırsatı sunar. Bu, damar içi boşluğu en azından kendi hacmi kadar genişleteceği anlamına gelir. İmmun aracılı hemolitik anemi, pire anemisi, kancalı kurda bağlı anemi ve aşırı kanamalarda hemoglobin

bazlı oksijen taşıyıcıları (HBOC) uygulamaları yapılmalı ve köpeklere 10-30 ml/kg doz aralığında verilmelidir. Diğer sıvı uygulamalarında olduğu gibi bu sıvı uygulanmasında da sıvı uygulanan hasta mutlak izlenmeli ve aşırı sıvı yüklenmesinde kaçınılmalı. Klinisyenler sıvı aşırı yüklenmesinin önüne geçmesi için juguler ven distansiyonunda, merkezi venöz basınç, solunum hızı veya eforunda artışlar ve akciğer ödemi sonucu oskültasyonda çıtırtılı sesler alınması gibi klinik belirtileri gözden bulundurmalıdır.

Bikarbonat Kullanımı

Şiddetli metabolik asidozun düzeltilmesinin en önemli yöntemi, hücre dışı sıvı pH'ını artırarak pH'ı yükseltmeyi amaçlamaktadır. Laktat, asetat ve glukonat içeren kristalloid sıvılar (yani Plazma-Lyte, Normasol R, LRS), hücre dışı sıvının alkalinitesini artırmanın önemli bir yolu olarak kabul edilir. Asideminin düzeltilmesi, başlangıçta sıvı tedavisi kullanılarak hastanın perfüzyon ve hidrasyon durumunun düzeltilmesiyle başlar. Laktik asidozdan kaynaklanan şiddetli asidemi ile karşı karşıya kaldığında ve oksijen iletimini iyileştirmek ve doku hipoksisini tersine çevirmek için agresif önlemler iyileştirme olmaksızın başlatıldığında (yani, optimal sıvı resüsitasyonu) kullanılabilir. Şiddetli asideminin mevcut olduğu doğrulanmalıdır. pH 7.10'dan az ve HCO_3<8 mmol/L'den az ve bikarbonat dozu 1 ila 2 mEq/30 dakikadan fazla bir infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Baz veya bikarbonat ihtiyacı ve uygulanacak bikarbonat miktarı (mEq) = Baz açığı x 0.3 x vücut ağırlığı (kg) formülü ile hesaplanmalıdır. Metabolik asidozun şiddeti ölçülemezse ve klinik bulgulara göre orta veya şiddetli dehidrayonlarda, hayvanın vücut ağırlığının kg'ı başına 1-2 mEq bikarbonat yavaşça (20 dakikadan fazla) uygulanmalıdır.

Hacim değişiminin etkileri nasıl izlenebilir?

Sıvı sağaltımının temel amacı; olguda hacim değişiminin uç noktalarının belirlenmesi ve sistemik hemodinamik değişkenlerdeki değişiklikleri düzeltmeyi amaçlamaktadır. Bunun için hastaya uygun sıvı bolusu uygulanmalı ve venöz basınç gibi sistemik hemodinamik değişkenlerde meydana gelen değişimleri en kısa sürede eski duruma getirilmesi sağlanmalıdır. Sıvı resüsitasyonu, bölgesel ve mikro dolaşımdaki oksijenasyonu ve perfüzyonu düzelterek sistemik dolaşımda belirgin bir iyileşmeye neden olabilir. Hipovolemide sekonder yangı mediyatörlerinin salınması, mikrodolaşım bozukluğuna katkıda bulunan bir diğer önemli faktördür. Hacim değiştirme stratejisi, yangı aktivasyonu, reaktif oksijen oluşumunu ve mikro dolaşım endoteline lökosit yapışmasını modüle edebilir. Ancak tuz çözeltileri pro-enflamatuvar sıvı gibi göründüğünde, enflamatuvar süreci kontrol altına almak bu çözeltiler bazı kolloid solüsyonlarla kombine edilerek uygulanmaları daha faydalı olabilir. Hacim replasmanı olarak kristalloid solüsyonlarının yüksek miktarda kullanımları mikrosirkülasyo-

nu bozduğu ve interstisyel boşluğa sıvı kaymasına neden olan vasküler sızıntıya neden olduğu gösterilmiştir. Oksijen taşıma yolları üzerindeki olumsuz etkiler, difüzyon yolun uzunluğunun artması ve sulu çözeltilerdeki oksijen çözünürlüğünün azalması ve oksijen mevcudiyetinin azalmasına ve hücresel solunumun bozulmasına neden olur. Glikokaliks, intrakapiller lümen ile endotelyal hücreler arasındaki arayüzü oluşturan jel benzeri bir yapıdır ve bütünlüğü oksidatif strese karşı oldukça duyarlıdır. Hipovolemi ve reperfüzyon hasarından kaynaklanan endotelyal disfonksiyon ve mikro dolaşım bozukluğunun endotelyal glikokaliks kaybından kaynaklanması olasıdır. Bu bariyerin tükenmesi lökosit adezyonlarına ve endotel bariyer fonksiyonunun kaybına neden olur. Bu durumda, doku ödemini destekleyen Starling kuvvetlerinde değişikliklere neden olur. Mikrosirkülasyonun bu önemli hücre dışı bölmesinin kaybı kolloidlerin kullanımı için önemli bir gerekçe oluşturabilir. Nişastalı kolloidlerin glikokaliks bariyerini koruduğu, moleküler ve farmakolojik özelliklerindeki modifikasyonları glikokaliks ve böylece mikrosirkülasyon için ek koruma sağlayadığı belirtilmektedir.

Sıvı uygulama etkileri nasıl izlenebilir?

Yeterli sıvı tedavisini değerlendirmek ve yönlendirmek hala zor olduğu için intravenöz sıvı uygulanan kedi ve köpekler gözlem altında tutulmalıdır. Hastanın yakinen izlenmesinin amacı yetersiz sıvı infüzyonunu veya aşırı sıvı yüklenmesini önlemektir. Sıvı uygulamaların temel amacı, dolaşımdaki plazma hacmini hızla geri yükleyerek stabil hemodinamiği garanti etmektir. Özellikle interstisyel dokuda aşırı sıvı birikiminden kaçınılmalıdır. Kolloid onkotik basıncın (COP) manipülasyonu dolaşımdaki yeterli damar içi hacmini garanti etmek için yararlıdır. Rehidrasyon etkisinin büyüklüğü ve süresi, plazma ikamesinin spesifik su bağlama kapasitesine ve infüze edilen çözeltinin ne kadarının intravasküler boşlukta kaldığına bağlıdır. Tercih edilen sıvı replasmanları kolloid onkotik basıncından artış gibi hacim etkileri ve intravasküler kompartmanda kalış süreleri önemlidir. Sıvı resüsitasyonu belirgin bir şekilde ortaya çıkan sistemik dolaşım bozukluğunun düzeltilmesini sağlayarak bölgesel ve mikrodolaşım perfüzyonu ve oksijenasyonu sağlamaktır. Vücudun çeşitli bölgelerine ve çeşitli parametrelere uygulanarak dolaşım fonksiyonu ve doku ile ilgili oksijenasyon ölçülmelidir. İntravenöz sıvı uygulamalarının mikrosirkülasyon üzerindeki etkisini değerlendirmek için ve rehidratasyon etkinliği için yakın kızıl ötesi spektroskopisi (NIRS) kullanılarak izlenebilen mikro dolaşımlı Hb'nin oksijene bağlı optik özelliklerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Dehidreli vakaya sıvı uygulamadan önce dehidrasyonun ne kaynaklı olduğu (kanama yoğunluğu ve süresi, ishal, kusma, vb.) ve hastanın mental durumu deri elastikiyeti, mukoza membranlarının rengi ve nemi, kapillar dolum süresi (CRT), gözün orbitadaki çöküşü, nabzın frekansı ve kalitesi, solunum

frekansı ve kalitesi, EKG ve kan gazları değerleri belirlenmelidir. Çünkü sıvı tedavisi öncesi bu parametrelerin belirlenmesi tedaviye verilen yanıtın seyrinin izlenmesinde önemlidir. Ayrıca, ilk altı saatte tahmini eksikleri, ilk 24 saatte dörtte üçü ve ilk 48 saatte tamamen düzeltme stratejisinin arkasındaki gerekçe; bu, tedaviye verilen yanıt ışığında ilk değerlendirmeyi yeniden değerlendirmek ve gerekli sıvı miktarını değerlendirme fırsatlarını sağlar. Resüsitasyon değerlendirmede sentral venöz basıncın (CVP) belirlenmesi önemli bir parametredir. CVP ölçümleri teorik olarak hastanın damar içi hacim durumunu yansıtmakta ve sıvı terapisi için güvenilir bir rehber olarak düşünülebilir. CVP kateterleri dış juguler (femoral, sefalica) damara yerleştirilir. CVP iki farklı şekilde ölçülebilir. Bir su manometresi ve cmH_2O olarak ölçülür. İkinci yöntemi bir elektronik basınç aktarımı içerir cm H_2O'yu mmHg'ye dönüştürmek için 1.36 faktörü çarpan olarak kullanılır. Sağlıklı hidrasyonlu normal hayvanlarda CVP: 0-5 cm H_2O arasında olup, damar içi sıvı hacminde bir azalma ya da kan damrında bir genişlemede CVP < 0 cm H_2O düşük ve damar içi hacmindeki artış ya da plöral sıvıda önemli miktarda artış ve/veaya sağ kalp yetmezliğinde CVP: 10-12 cm H_2O'den daha yüksek bir değeri gösterir. Ayrıca kolloidal ozmotik basıncın (COP) düzeyinin belirlenmeli ve sağlıklı köpeğin COP değeri 16-24 mm Hg ve kediler COP 24.7±3.7 mm Hg arasındadır. Ancak kritik hasta köpeklerin COP değeri 13.9 den 3.1 mm Hg'ye kadar düşmektedir. Düşük COP durumlarında sentetik kolloid trombosit sayısı ve pıhtılaşma bozuklukları yakın takibe alınmalı ve zorunluluk durumlarında transfüzyon tedavisine başvurulmalıdır. Kritik hastalarda, doku perfüzyonunun değerlendirilmesinde, sıvı tedavisi alan hayvanın asit-baz durumunun ve laktat konsantrasyonunun yakından izlenmesi gerekir. Dokulara oksijen perfüzyonunun belirlenmesinde pulse oksimetreden de yararlanılabilmektedir.

Sonuç

Optimal sıvı resüsitasyonunun birincil amacı, aşırı hemodilüsyon yoluyla oksijen taşınımından ödün vermeden yeterli perfüzyon sağlamak olmalıdır. İdeal hacim replasman stratejisi hipovolemiyi ve sistemik hemodinamiği düzeltmeli ve aynı zamanda mikro dolaşım perfüzyonunu ve doku oksijenasyonunu da iyileştirmelidir.

KAYNAKLAR

Arkilic¸ C, Taguchi A, Sharma N, Ratnaraj J. (2003) Supplemental perioperative fluid administration increases tissue oxygen pressure. *Surgery* 133: 49–55.

Bentley AM, Otto CM, Shofer FS. (2007). Comparison of dogs with septic peritonitis: 1988–1993 versus 1999–2003. *J Vet Emerg Crit Care*. 17: 391– 8.

Boldt J, Ince, C (2010). The impact of fluid therapy on microcirculation and tissue oxygenation in hypovolemic patients: a review *Intensive Care Med*, 36: 1299–1308.

Boldt J, Heesen M, Muller M, Pabsdorf M, Hempelmann G. (1996) The effects of albumin versus hydroxyethyl starch solution on cardiorespiratory and circulatory variables in critically ill patients. *Anesth Analg*, 83: 254–261.

Boldt, J. (2000). Volume replacement in the surgical patient-does the type of solution make a difference?. *British Journal of Anaesthesia*, 84(6): 783-793.

Byers CG. (2017). Fluid Therapy, options and rational selection. *Vet Clin North Small Anim Pract*. 47(2): 359-71

Chan, D.L., Freeman, L.M., Rozanski, E.A., Rush, J.E. (2001). Colloid osmotic pressure of parenteral nutrition components and intravenous fluids. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care,* 11(4): 269-273.

Chang, R., Holcomb, J.B. (2016). Choice of fluid therapy in the initial management of sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Shock,* 46(1): 17–26

Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. (2008). A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 109: 723–740.

Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA (2003) Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 1541–1547.

Çelik, Ö. Y., Hasan, İ. Ç. E. N., Şimşek, A., Koçhan, A. (2018). Veteriner Hekimlikte Kan Transfüzyonu. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11(1): 39-47.

Funk W, Baldinger V. (1995). Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology*, 82: 975–982.

Garvey, M. S. (1989). Fluid and electrolyte balance in critical patients. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 19(6): 1021-1057.

Guo X, Xu Z, Ren H, Luo A, Huang Y, Ye T (2003) Effect of volume replacement with hydroxyethyl starch solution on splanchnic oxygenation in patients undergoing cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Chin Med J* 116: 996–1000.

Hagman, R., Reezigt, B. J., Ledin, H.B., Karlstam, E. (2009). Blood lactate levels in 31 female dogs with pyometra. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 51(1): 1-9.

Harjola, V. P., Lassus, J., Sionis, A., Køber, L., Tarvasmäki, T., Spinar, J. (2015). Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*, 17(5): 501-509.

Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Schildberg FW, Menger MD (2002) Hydroxyethyl starch (130 kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia. *Anesthesiology* 97: 460– 470.

Hohenhaus, A. E. (2012). Blood transfusion and blood substitutes. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*, 585.

Ince C (2005) The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 9(4): 13–19.

Jobsis FF (1977) Noninvasive, infraredmonitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198:1264–1267.

Karagiannis, M. H., Reniker, A.N., Kerl, M.E., Mann, F.A. (2006). Lactate measurement as an indicator of perfusion. *Compendium*, 28(4): 287-298.

Kellum JA, Song M, Almasri E (2006). Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 130: 962–967.

Kenney, E.M., Rozanski, E.A., Rush, J.E., DeLaforcade-Buress, A.M., Berg, J.R., Silverstein, D.C., Shaw, S.P. (2010). Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003–2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(1): 83-87.

Kirby, R. (1995). Transfusion therapy in emergency and critical care medicine. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *25*(6), 1365-1386.

Kozat, S. (2018). Sıvı tedavisinde kolloidal solüsyonların önemi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 12(2): 210-217.

Kozat, S. (2020). Metabolic acid-base disorders and fluid therapy in cats and dogs. *Academic Studies in Health Sciences-II*, 391-410.

Kramer, G.C., Kinsky, M.P., Prough, D.S., Salinas, J., Sondeen, J.L., Hazel-Scerbo, M.L., Mitchell, C. E. (2008). Closed-loop control of fluid therapy for treatment of hypovolemia. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 64(4): 333-341.

Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G (2001) Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg*, 93: 405–409.

Lichtenberger, M (2004). Principles of shock and fluid therapy in special species. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 13(3):142-153.

Macintire, D.K., Drobatz, K.J., Haskins, S.C., Saxon, W.D. (2012). Shock in Manual of small animal emergency and critical care medicine. United States of America, John Wiley & Sons. Pp.28-37.

Mandell, D.C., King, L.G. (1998). Fluid therapy in shock. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 28(3): 623-644.

Marik PE, Iglesias J, Maini B (1997) Gastric intramucosal pH changes after volume replacement with hydroxyethyl starch or crystalloid in patients undergoing elective abdominal aortic aneurysm repair. *J Crit Care,* 12: 51–55.

Marshall, K., Thomovsky, E., Johnson, P., Brooks, A. (2016). A review of available techniques for cardiac output monitoring. *Topics in Companion Animal Medicine*, 31(3), 100-108.).

Matharu NM, Butler LM, Rainger GE, Gosling P, Vohra RK, Nash GB (2008) Mechanisms of the anti-inflammatory effects of hydroxyethyl starch demonstrated in a flow-based model of neutrophil recruitment by endothelial cells. *Crit Care Med,* 36: 1536–1542.

Mazzaferro, E., Powell, L.L. (2013). Fluid therapy for the emergent small animal patient: crystalloids, colloids, and albumin products. *The Veterinary clinics of North America. Small Animal Practice*, 43(4): 721-734.

McCahon, R., Hardman, J. (2007). Pharmacology of plasma expanders. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 8(2): 79-81.

McDermid, R.C., Raghunathan, K., Romanovsky, A., Shaw, A.D., Bagshaw, S. M. (2014). Controversies in fluid therapy: Type, dose and toxicity. *World Journal of Critical Care Medicine*, *3*(1), 24.

Michell, A.R. (1994). Small animal fluid therapy 2. Solutions and monitoring. *Journal of Small Animal Practice,* 35(12): 613-619.

Montealegre, F., Lyons, B.M. (2021). Fluid therapy in dogs and cats with sepsis. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 147.

Mulivor AW, Lipowsky HH (2002) Role of glycocalyx in leukocyte endothelial cell adhesion. *Am J Physiol Heart,* 283: 1282–1291.

O'Brien, C., Beaubien-Souligny, W., Amsallem, M., Denault, A., Haddad, F. (2020). Cardiogenic shock: reflections at the crossroad between perfusion, tissue hypoxia, and mitochondrial function. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(2): 184-196.

Öcal, N. (2020). Kritik hastalıklı kedi ve köpeklerde sıvı sağaltımının planlanması ve monitörizasyonu. *Türkiye Klinikleri* 1. Baskı. Ankara, p.22-7.

Peterson, N., Barr, J. W. (2020). Cardiogenic Shock. *Clinical Small Animal Internal Medicine*, 413-420.

Reece, W.O. (2008). Dukes Veteriner Fizyolojisi Medipres Matbaacılık yayıncılık Ltd. Şti Malatya.

Rehm, M., Zahler, S., Lo¨tsch, M., Welsch, U., Conzen, P., Jacob, M., Becker, B. (2004) Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6 % hydroxyethyl starch or 5% albümin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology,* 100: 1211–1223.

Reilly, P.M., Wilkins, K.B., Fuh, K.C., Haglund, U., Bulkley, G.B. (2001). The mesenteric hemodynamic response to circulatory shock: an overview. *Shock,* 15(5): 329-343.

Rivers, E.P., Jaehne, A.K., Eichhorn-Wharry, L., Brown, S., Amponsah, D. (2010). Fluid therapy in septic shock. *Current Opinion in Critical Care*, 16(4): 297-308.

Rozanski, E., de Laforcade, A.M. (2004). Transfusion medicine in veterinary emergency and critical care medicine. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 19(2): 83-87.

Rubio-Gayosso, I., Platts, S.H., Duling, B.R. (2006) Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290, 2247–2256.

Shmuel, D.L., Cortes, Y. (2013). Anaphylaxis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(4): 377-394.

Silverstein, D. C., Aldrich, J., Haskins, S.C., Drobatz, K.J., Cowgill, L.D. (2005). Assessment of changes in blood volume in response to resuscitative fluid administration in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15(3): 185-192.

Silverstein, D. C., Kleiner, J., Drobatz, K. J. (2012). Effectiveness of intravenous fluid resuscitation in the emergency room for treatment of hypotension in dogs: 35 cases (2000–2010). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *22*(6), 666-673.

Silverstein, D. C., Santoro-Beer, K. (2015). Daily intravenous fluid therapy. In Small Animal Critical Care Medicine, WB Saunders, pp. 316-321.

Silverstein, D.C., Aldrich, J., Haskins, S. C., Drobatz, K. J., Cowgill, L. D. (2005). Assessment of changes in blood volume in response to resuscitative fluid administration in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15(3): 185-192.

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8): 801-810.

Stanzani, G., Chan, D.L. (2014). Controversies in fluid therapy. *European Journal of Companion Animal Practice*, 24(2): 14-23.

Stump, D.C., Strauss, R.G., Henriksen, R.A., Petersen, R.E., Saunders, R. (1985). Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particularly factor VIII. *Transfusion*, 25(4): 349-354.

Taguchi, K., Yamasaki, K., Maruyama, T., Otagiri, M. (2017). Comparison of the pharmacokinetic properties of hemoglobin-based oxygen carriers. *Journal of Functional Biomaterials*, 8(1): 11-29.

Troìa R, Mascalzoni G, Calipa S, Magagnoli I, Dondi F, Giunti M. (2019). Multiorgan dysfunction syndrome in feline sepsis: prevalence and prognostic implication. *J Feline Med Surg.* 21: 559–65.

Vincent JL, Weil MH (2006) Fluid challenge revisited. *Crit Care Med,* 34: 1333–1337.

Zersen, K. M., Mama, K., Mathis, J.C. (2019). Retrospective evaluation of paired plasma creatinine and chloride concentrations following hetastarch administration in anesthetized dogs (2002–2015): 244 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 29(3): 309-313.

Bölüm 24

HER YÖNÜYLE BRUSELLOZ

Özlem AYDIN[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi Özlem AYDIN

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü
ORCID ID: 0000-0002-5645-3792

1.GİRİŞ:

Bir kargo, 23 Eylül 1905 yılında, 60 keçi ile Malta'dan New York'a geldi. Yolculuk sırasında meydana gelen birkaç ölüm nedeniyle sürü karantinaya alındı. Mürettebat, bu taşımadan sorumlu olan ABD Hayvan Endüstrisi Bürosu ve sütü içen ve karantina istasyonundan "kaçan" bir kadın "Akdeniz ateşi" karakteristik semptomlarını gösterdi. Malta'da ikamet eden enfekte olmuş Britanyalı askerlerde, 1887'de *"Micrococcus melitensis"*i keşfeden Kraliyet Ordusunun bir doktoru olan Yarbay David Bruce, Amerikan sanitasyon otoritelerini Malta'dan ithal edilecek keçiler için "Akdeniz ateşi" riskine karşı önceden uyarmıştı. Kasım 1906'da "*M. metitensis*" izolasyonundan sonra keçiler yok edildi. Bu bölümden neredeyse 100 yıl sonra *Brucella melitensis'in (David Bruce'dan sonra yeniden isimlendirildi)* genom dizisi *çözüldü* (DelVecchio vd., 2002). Bu çalışma patojenin biyolojisini anlamak için yeni bir ışık olmuştur. Bruselloz olarak bilinen bu hastalık, özellikle düşük gelirli ülkeleri etkilemekte olup tüm kıtalarda bulunmaktadır. Ayrıca Brusella suşları günümüz zamanının biyolojik savaş endişesini oluşturmaktadır (Moreno ve Moriyón, 2002).

Bruselloz, dünya çapında oldukça bulaşıcı ve yaygın bir epizoonoz olup, brusella cinsine ait bir grup mikroorganizmanın neden olduğu bir hastalıktır (D'anastasio vd., 2011). Brusella cinsinin üyeleri patojenik bakterilerdir ve konaklarına son derece iyi adapte olurlar. Bakteri, aynı konak türü içindeki doğrudan temas yoluyla veya tesadüfen insanlar gibi ikincil konaklara bulaşır (Moreno, 2014). Bazı ülkeler kökünü kurutmayı başarmış olsalar bile, bazı ülkelerde yaygınlığını halen korumaktadır. Enfekte olmuş hayvan dokularıyla temas ile bu hayvan dokularının (et, süt vb.) tüketilmesiyle insana geçmekte ve büyük sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Tedavisi güçtür, herhangi bir aşısı bulunamamıştır. Hayvanlarla yakın temasta olan kişiler (hayvan sahipleri, veterinerler, zooteknistler vb.) ile bu hayvanlara ait et ve et ürünleri ile süt ve süt ürünlerinin çiğ veya yeterli ısıl işleme tabi tutulmaksızın tüketilmesi sonucu bu ürünleri tüketen her birey eşit olarak risk altındadır. Bu sebeple, tüketicilerin çiğ olarak satın aldıkları gıda maddelerini ısıl işleme tabi tutmadan kesinlikle tüketmemeleri gerekmektedir. Ayrıca çiğ sütten yapılmış peynir gibi süt ürünlerini de satın almamaları gerekmektedir.

2. TARİHÇE: *Brucella* ve Brusellozun Keşfi

Bruselloz, *Brucella* cinsinin fakültatif hücre içi hücre dışı patojenlerinin neden olduğu şiddetli bir hastalıktır (Moreno ve Moriyón, 2002). Hastalığın yayılması gelişmiş ülkeler tarafından hayvancılık testleri, aşılama ve kesim programları yoluyla kontrol altına alınsa da, bruselloz Asya'nın bazı bölgeleri, Akdeniz'de, Afrika ve Latin Amerika'da önemli bir sorundur ve ciddi ekonomik kayıplara neden olumuştur. Bruselloz evcil ve vahşi

hayvanlarda düşüğe, insanlarda ise Malta veya dalgalı ateşe sebebiyet veren önemli bir zoonotik hastalıktır. Hastalık, insanlara pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri vasıtasıyla veya enfekte hayvanlara yada karkasa direkt temas ile bulaşmaktadır (DelVecchio vd., 2002).

Bruselloza neden olan etkenin ufuk açıcı keşfi, "*Micrococcus melitensis*" (sonra *Brucella melitensis* olarak değiştirildi) İngiliz Cerrah Kaptan David Bruce, eşi Mary Elizabeth Steele ve Maltalı mikrobiyolog doktor Giuseppe Caruana-Scicluna tarafından ve üstün gayretleri sayesinde birçok yöntem denenmek suretiyle tespit edildi (Wyatt, 2009; Moreno, 2014). Bu bilim insanları 1887 yılında Malta'da hastalıklı askerlerin ciğerlerinden bu bakteriyi izole etmeyi başardılar. Bu buluşun arkasından, Maltalı tıp doktoru Fioravanti Temistocle Archimede Laurenzo Giuseppe Sammut ya da bilinen adıyla "Temi Zammit"; sadece bu habis illet için kullanılan birkaç isimden bahsetmek gerekirse- Malta ateşi, Akdeniz ateşi, Kıbrıs ateşi, Napoli ateşi, Cebelitarık ateşi, Kırım ateşi, Kartagena ateşi, Kaya ateşi, Barselona ateşi, Kolordu hastalığı ve dalgalı ateş'in etkeni olarak enfekte keçilerden insanlara kontamine süt yoluyla bulaştığını bulmuştur (Wyatt, 2005; Moreno, 2014). Daha sonra, Cerrah Kaptan M. Louis Hughes ve Kaptan James Crawford Kennedy, hem insanlarda hem de hayvanlarda zührevi bulaşma dahil olmak üzere, brusellozun zoonotik bulaşması hakkında önemli ayrıntılar keşfettiler (Moreno, 2014).

M. melitensis'in izolasyonundan on yıl sonra, Danimarkalı bilim adamı Bernhard Bag, sığır abort fetüslerde "*Bacillus abortus*" (daha sonra *Brucella abortus* olarak adlandırıldı) tanımladı. J. Traum (1914), *M. melitensis* (daha sonra *Brucella suis* olarak adlandırılacak) ile ilgili başka bir organizmanın Amerika Birleşik Devletleri'nde abort domuzlardan izole edildiğini bildirmiştir. Ancak bu zoonotik bakterilerin son bağı, 1918'de başarılı Amerikalı mikrobiyolog Alice Catherine Evans tarafından gerçekleştirildi. Başarıları, brusellozun epidemiyolojisinin anlaşılmasına yardımcı oldu ve önleyici tedbir olarak süt pastörizasyonunun kurulmasına katkıda bulundu. Daha sonra 1920'de Louis Meyer ve Wilbur Shaw, David Bruce'u onurlandırdılar ve bu patojenik bakterileri Brucella adlı tek bir cins içinde gruplandırmayı önerdiler (Meyer ve Shaw, 1920; Moreno, 2014).

Tüm bu ilham verici araştırmaları takip eden olaylar, evcil hayvanlarda (inekler, koyunlar, keçiler, domuzlar, develer, ren geyiği ve köpekler), vahşi kara hayvanlarında (bizon, geyik, yabani tavşan, misk sığırı, karibu, tilki ve birkaç kemirgen) ve deniz memelileri (yunus, balinalar, foklar ve morslar) bruselloza neden olan farklı *Brucella* türlerinin varlığını göstermiştir (Godfroid vd., 2011; Guzmán-Verri vd., 2012; Moreno, 2014).

Bu çeşitliliğe rağmen, insan brusellozu ile bağlantılı tek tür *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus* ve küçük ölçüde *Brucella canis*'tir (Moreno ve

Moriyón, 2006); bu son tür, köpek brusellozunun etken maddesidir (Moreno, 2014). Bu grubun dışında, insanlardan nadiren izole edilmiş başka Brucella türleri (örn., *B. inopinata*) vardır, ancak zoonotik bulaşma ile hastalık arasında bir bağlantı kurulmamıştır (De vd., 2008; Scholz vd., 2010).

2.1. Zoonotik Brusellozun Ortaya Çıkışı ve Dünyanın Durumu

Koordineli önlemler yoluyla, bruselloz, hastalığın keşfedilmesinden 90 yıl sonra Malta adasından nihayet eradike edildi (Wyatt, 2009). Ne yazık ki, hastalığın binlerce yıldır endemik olduğu ve brusellozun dünyaya yayıldığı Afrika, Doğu Akdeniz ve Ortadoğu ülkeleri başta olmak üzere Akdeniz çevresindeki diğer bölgelerin kaderi bu olmamıştır.

Arnavutluk'un Yunanistan sınırı yakınlarındaki bir Yunan antik kenti olan Butrint antik kentindeki 1260-1020 yıllarından önce tarihlenen mezarlardaki insan kalıntılarında yapılan patolojik çalışmalar ve DNA analizi bu Orta Çağ sakinlerini etkileyen hastalığın etken maddesi olarak *Brucella*'nın varlığını ortaya koymuştur (Moreno, 2014).

Arnavutluk'un yanı sıra Makedonya ve Bosna Hersek gibi diğer Balkan ülkeleri halen 1990'lardaki siyasi ve silahlı çatışmalar sırasında bu ülkelerdeki veterinerlik ve sağlık hizmetlerinin azalmasından kaynaklan hayvan ve insan brusellozu ile mücadele etmektedir (Bosilkovski vd., 2010; Puto vd., 2010).

İnsan bruselloz salgınları Yunanistan, İtalya ve Türkiye gibi Balkan komşu ülkelerinde de büyümüştür. Pompeii ve Herculaneum'da gömülü peynir kalıntıları, Roma imparatorluk döneminde brusellozun bulaşmasıyla ilişkilendirilmiştir (Moreno, 2014). Büyük olasılıkla hastalık, medeniyetin başlangıcından beri bu Akdeniz ülkelerinde endemiktir (D'Anastasio vd., 2011).

Anadolu'nun Doğu Akdeniz bölgesinde 7000 yıl öncesine ait olan süt taşıma ile yoğurt ve peynir üretme ile ilgili kullanılan tüm araçların bulunması bruselloz bulaşısına arkeolojik kanıtlar olarak gösterilmektedir (Moreno, 2014).

Filistin ve Ürdün'de Tunç Çağı'ndan (4100-3550 yıl önce) iskelet kalıntılarında olası insan brusellozu vakaları bulunmuştur (D'Anastasio vd., 2011).

Bu yerlerin Bereketli Hilal ve Toros Dağları'na yakın olması, hepsinin tercih edilen Brucella konakçısı olduğu bilinen koyun, keçi, inek ve domuzların 12000 ve 10000 yıl önce evcilleştirildiği yerler olması tesadüf değildir (Naderi vd., 2008; Pariset vd., 2011; Bonfiglio vd., 2012).

Bruselloz, Basra Körfezi, Bahreyn'de bulunan Bronz Çağı yerleşimlerinde de bulunmuştur (D'Anastasio vd., 2011). Bu takımadalar, bir başka

yaygın Brucella konukçusu olan tek hörgüçlü devenin yaklaşık 6000 yıl önce evcilleştirildiği bir bölgeye aittir. Bu alanda, deve süt ürünlerinin yenmesi yoluyla elde edilen insan brusellozu, çoğunlukla yarı göçebe Bedevi popülasyonlarında hala endemiktir (Shimol vd., 2012; Moreno, 2014). 5000-4500 yıl önce insan DNA kalıntılarının analizleri, Geç Neolitik Avrupalıların, mevcut modern popülasyonlardan daha düşük laktoz intoleransı sergilediğini ortaya çıkardı (Plantinga vd., 2012). Bu durum, çiğ süt tüketimiyle ilgili evrimsel baskılarla uyumludur ve sonuç olarak *Brucella* ile enfekte olma şansı daha yüksektir.

Bruselloz Asya'da oldukça yaygındır (Zhang ve diğerleri, 2010; Denisov ve diğerleri, 2013; Li vd., 2013). Paleopatolojik kanıtlar, Kuzey Avrasya'nın Kuzey Kutbu bölgesindeki Lapp halkının, ren geyiğini (*B. suis* biovar 4 için tercih edilen konakçı) 3000–2000 yıl veya daha önce evcilleştirdiğini ve bu sakinlerin de brusellozdan muzdarip olduğunu göstermektedir (Moreno, 2014). Sığır ve domuz Çin, Moğolistan ve Kore'de, en az 5000 yıl ya da daha önce, hatta Bereketli Hilal'de evcilleştirilmelerinden kısa bir süre sonra zaten mevcuttu (Zhang vd., 2013). Görünüşe göre manda (*Bubalus* spp.) Çin'de yaklaşık 4000 yıl önce evcilleştirildi (Moreno, 2014).

Bununla birlikte, süt ve türevleri, Doğu Asya mutfaklarında yaygın olarak bulunmaz; bu durum, bu popülasyonlardaki laktoz intoleransı dağılımı ile uyumludur (Itan vd., 2010). İki istisna olarak, halen süt ve fermente süt ürünleri tüketen Asya bozkırlarında ve Moğolistan'da yaşayan insan grupları laktoz toleransını ve insan brusellozunu korumaktadır. Brusellozun imparatorluk döneminden önce bu bölgelerde endemik olması muhtemeldir (Moreno, 2014).

İnsan brusellozu Hindistan'da oldukça yaygındır (Mantur ve Amarnath, 2008). Enfekte olmuş mandalar *Brucella*'yı süte bulaştırır; ancak bu hayvanlar, *Brucella* kaynaklı düşüklere Bos türlerine göre daha dirençlidir (Borriello vd., 2006; Adams ve Schutta, 2010). Evcilleştirme tarihlerine bakıldığında Hindistan nüfusunun % 80 kadarının laktoz intoleransına sahip olması dikkat çekicidir. Laktoz toleransı mutasyonunun daha sonra Orta Doğu'dan doğuya doğru Hindistan'a kazandırıldığı belirlenmiştir (Romero vd., 2012). Bu, süt ürünlerinin yenmesinin Hindistan'da diğer bölgelere göre daha geç başladığını ve bununla birlikte zoonotik bruselloz olduğunu düşündürmektedir.

Bir başka alternatif de Hintlilerin sütlerini nasıl hazırladıklarından gelir: Sütü genellikle lassi (yoğurt, su, şeker ile yapılan ayran benzeri bir içecek) veya paneer (sütün limon gibi asitle fermente edilip hazırlanan peynir) olarak fermente edip kullanırlar, ki bu proses laktozu parçalayan ve ayrıca *Brucella* organizmalarını öldüren süreçlerdir.

İnsan brusellozu 100 yıldan uzun bir süre önce Akdeniz Afrika ülkele-

rinde tespit edilmiştir. Brusellozun Kuzey Afrika'daki insan yerleşimlerinde 3000 yıldan beri mevcut olması ve İncil zamanlarında Mısır'da oldukça yaygın olması muhtemeldir. MÖ 750 tarihli Mısır arkeolojik alanlarında yapılan çalışmalar, bu bölgede bruselloz belirtileri olan birkaç insan kalça kemiği ortaya çıkardı. Güney Afrika'da bruselloz, 1913'ün başlarında sütçü sürülerde ve ilk insan vakaları 1921'de tespit edilmiştir. Öyle görünüyor ki, Hint ve Avrasya sığır, koyun ve keçi ırklarının Afrika'ya girişi, Bereketli Hilal'de evcilleştirilmelerinden sonra hızla gerçekleşti (Moreno, 2014).

Amerika Kıtasındaki tek yerli *Brucella* türü, ilk olarak 1957'de Amerika Birleşik Devletleri'nde çöl odunu farelerinden izole edilen *Brucella neotomae* gibi görünmektedir (Moreno, 2014). *B. neotomae*, bilinen başka bir konakçı olmadan bu kemirgenlerle sınırlıdır. Avrupa kolonizasyonundan önce evcilleştirilmiş toynaklı rezervuarların yokluğu, Yeni Dünya'da zoonotik bruselloz varlığının önüne geçmiştir. Bu, yetişkin Kızılderililer ve Eskimo insanlarında %100'e yakın laktoz intoleransı ile ortaya çıkar (Moreno, 2014). Bu nedenle, kıtada 12000 ve 4000 yıl arasından önce yaşayan Amerikalıların, bizon, misk öküzü, geyik veya karibu gibi potansiyel *Brucella* ile enfekte vahşi yaşam toynaklılarından süt almaları pek olası değildir. Bu nedenle, çeşitli zoonotik *Brucella* türleri, büyük olasılıkla, sığırların kolonilere gelişini takiben ilk İspanyol fatihler tarafından on beşinci yüzyılın son on yılında Amerika'ya yayılmıştır. O zamanlar bruselloz İber Yarımadası'nda muhtemelen oldukça endemiktir. Bu, brusellozun patolojik belirtilerini gösteren geç Orta Çağlardan kalma insan kalıntılarının keşfiyle ve İspanya'daki hastalığın tanımıyla desteklenmektedir. Örneğin, Kristof Kolomb'un Batı Yarımküre'yi Avrupa kolonizasyonuna açmasından 20 yıl sonra doğan mistik şair St. Teresa of Jesus'un çektiği "berbat ateş"in klinik tanımı bruselloz ile uyumludur (Moreno, 2014).

Diğer bulaşıcı hastalıklara gelince, brusellozun "Eski Dünya"dan "Yeni Dünya"ya yayılması, büyük olasılıkla fetihlerin önemli bir sonucuydu. Kristof Kolomb'un 1493'te Amerika Kıtası'na yaptığı ikinci sefer sırasında önemli sayıda sığır ve domuz getirdiği iyi belgelenmiştir. Büyük olasılıkla bu yollarla, bizon gibi yerli faunanın kontaminasyonu da dâhil olmak üzere, brusellozun kıtaya girmesidir (Rhyan vd., 2013). Bruselloz, bir Yellowstone Amerikan manda sürüsünde zaten 1917'de tespit edildi. Yirminci yüzyılın ilk yarısına kadar, Avrupa inekleri aynı mera arazilerini bizon sürüleriyle paylaştılar ve olası çapraz enfeksiyona neden oldular. Gerçekten de, Kuzey Amerika bizonu ve geyiğindeki bruselloz, enfekte olmuş Avrupa sığır ırklarından bakteri suşlarının (aşı suşları dahil) çapraz kontaminasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Higgins vd., 2012). Ayrıca, aynı *B. abortus* biyotipleri (1 ve 2) her iki sığır sürüsü sınıfında da bulunur. Bizonun da manda gibi *Brucella* kaynaklı düşüklere karşı bir miktar direnç gösterebileceğine inanılsa da; Amerikan mandasındaki hastalık evcil sığır-

larınkine benzer (Rhyan vd., 2001).

İnsan brusellozu Meksika, ABD ve Kanada'da yüzyıllardır yaygındır. Meksika hariç, günümüzde insan brusellozunun varlığı Amerika kıtasının kuzey yarım küresinde nadir görülen bir olay haline gelmiştir. Bu, süt ürünlerinin başarılı pastörizasyonunun ve sürülerin *Brucella* aşıları ile kapsamlı bağışıklanmasına dayalı kontrol programlarının uygulanmasının, Rose Bengal gibi tanısal testlerin ve tamamlayıcı fiksasyonun ve yirminci yüzyılın ikinci yarısında hayvan sürülerinin verimli bir şekilde ayıklanması ve yönetilmesinin sonucuydu (Moreno, 2014). Buna karşılık, eşgüdümlü kontrol programlarının yokluğu, hayvan sürülerinin kötü yönetimi ve düşük etkili aşıların kullanılması, brusellozu Meksika, Orta Amerika ve çoğu Güney Amerika ülkesinde oldukça yaygın kılmıştır (Lucero vd., 2008; Godfroid vd., 2011; Aznar vd., 2012; Román vd., 2013; Rubach vd., 2013).

Brucella canis - açıklanan son Brucella zoonotik türü - 1960'ların sonlarında Güney Amerika'da keşfedildi. Köpekler dünyada evcilleştirilen ilk hayvanlardı. Daha sonra köpeğin vahşi akrabalarında *B. canis* bulması bekleniyordu. Bununla birlikte, kurt veya çakal sürülerinde *B. canis* ile ilgili herhangi bir rapor bulunmamaktadır ve bu vahşi köpekler, yumuşak Brucella türlerine karşı bir miktar direnç gösteriyor gibi görünmektedir (Tessaro ve Forbes, 2004). Şu anda, köpek brusellozu Amerika Kıtası'na yayılmıştır (Hollett, 2006). Her durumda, *B. canis*'in zoonotik potansiyeli düşüktür ve dünyada sadece sporadik insan vakaları bildirilmiştir (Lucero vd., 2008).

2.2. Brusellozun Kökeni, Evrimi ve Paleoepidemiyolojisi

Bruselloz dünya çapında bir hastalıktır. Bazı ülkelerde eradike edilmesine rağmen birçok çiftlikte önemli bir hastalık olmaya devam etmektedir. Önceki çalışmalar, İtalya'daki Chieti Üniversitesi Müzesi tarafından toplanan antik insan kalıntılarının doğrudan analizi ve paleopatolojik ve tarihsel verileri kullanarak brusellozun antik çağdaki evrimini ve yayılmasını tanımladı. Yayımlanan en eski vaka, Orta Tunç Çağı'na tarihlenen iskeletli bir bireyde rapor edilmiştir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar neticesinde geç Pliyosen Australopithecus africanus'un kısmi iskeletinde vertebral bruselloz teşhisi konuldu ve bu bulaşıcı hastalığın 2.3-2.5 milyon yıl önce doğrudan atalarımızı etkilediğini gösterdi. Bruselloz sıklığı, hastalığın Roma toplumunda neredeyse kesin olarak endemik olacağı Roma döneminde ve Orta Çağ boyunca arttı. Paleopatolojik vakaların çoğu yetişkin erkek iskelet bireyleri içerir ve en sık lomber vertebra ve sakroiliak eklemler tutulur (D'Anastasio vd., 2011).

Bu mikroorganizmalar kokobasil, Gram negatif, spor oluşturmayan, hareketsiz, fakültatif anaeroblardır; Brucella'nın önemli bir özelliği, fakültatif hücre içi parazitler olarak hareket etmeleridir. Şu anda dokuz farklı

Brucella türü bilinmektedir: *B. melitensis, B. abortus, B. suis, B. canis, B. neotomae, B. ovis, B. ceti, B. pinnipedialis ve B. microt*i. İlk üçü insanlarda hastalığın ana nedenleridir. *Brucella* spp.'ye bağlı olarak farklı özgüllük ve yayılıma sahip sığırlar, küçükbaşlar, kapridler, devegiller, köpekgiller ve bazı kemirgenler dâhil olmak üzere diğer memelilere ek olarak insanlar olası konakçılardan sadece biridir (D'Anastasio vd., 2011).

Süt veren hayvanlarda enfeksiyon, tekrarlayan düşüklerle kronik hale gelme eğilimi gösterirken, dışkı, idrar, plasenta, düşük sonucu açığa çıkan gebelik arta kalan ürünleri ve sütte mikroorganizma konsantrasyonu yüksek kalır. İnsanlar esas olarak pastörize edilmemiş süt ve taze peynir tüketerek enfekte olurlar, ancak aynı zamanda, enfekte hayvanlarla uzun süreli temas yoluyla bulaşan bir meslek hastalığı olduğundan; özellikle eğer doğum sırasında işçiler yardımcı olmuşlarsa, onlara da bulaşmaktadır. Bu vakalarda enfeksiyon deri lezyonları yoluyla ve daha nadiren aerosollerin solunması yoluyla meydana gelir. Patojenler hematojen yayılım yoluyla retiküloendotelyal sistemin organları olan karaciğer, dalak, lenf düğümleri ve kemik iliğine yayılır. Metastatik odaklar da çok önemlidir, sinir sisteminde meydana gelen en ciddi lokalizasyonlar: menenjit, ensefalit ve nevrit ve daha nadiren endokardit, piyelonefrit, pnömoniler ve tiroidit'tir (D'Anastasio vd., 2011).

Osteoartiküler lokalizasyonlar da yaygındır, özellikle sakroiliit veya lomber spondilit. 1929 yılında patolog Pedro-Pons, lomber vertebraların anterosuperior açısının epifizitini brusellozun karakteristik bir işareti olarak tanımladı (D'Anastasio vd., 2011).

Bruselloz, önemli ve başarılı eradikasyon kampanyalarına rağmen, günümüzde tüm kıtalarda bulunan ve her yıl yarım milyon yeni insanı etkileyen en yaygın epizoonozdur (D'Anastasio vd., 2011). Avrupa'nın Akdeniz ülkeleri, kuzey ve doğu Afrika, Yakın Doğu ülkeleri, Hindistan, Orta Asya, Meksika ve Orta ve Güney Amerika özellikle etkilenir, ancak gezginler hastalığı endemik olmayan ülkelere de getirir (Memish ve Balkhy, 2004; D'Anastasio vd., 2011).

İnsan brusellozları epizoonozlardır ve insanlarda varlığı genellikle sığır, at, domuz, keçi, koyun ve köpek gibi evcil vektörlerle temastan kaynaklanır. Genel olarak, eski insan topluluklarında patosenozun varlığı, hayvanların evcilleştirilmesinin yayılmasıyla ilişkilidir. Bununla birlikte, 2009'da yapılan bir çalışma, Sterkfontein'in (Güney Afrika) geç Pliyosen hominin bölgesinden bir australopith'te (Australopithecus africanus Stw 431) olası bir enfeksiyöz patolojinin ilk vakasını tanımladı (D'Anastasio vd., 2009). İskelet yetişkin bir bireye, muhtemelen erkeğe aitti ve eksenel iskelet, pektoral kuşak, üst ekstremite ve pelvik kuşaktan türetilen, çoğunlukla tamamlanmamış 18 kemikten oluşuyordu (D'Anastasio vd., 2011).

2.3-2.5 milyon yıllık bir hominiddeki bruselloz hipotezinin, muhtemelen Homo sapiens'e yol açan soy ile ilgili olması, potansiyel olarak önemli, geniş kapsamlı çıkarımlara sahiptir. Bruselloz varlığı çoğunlukla hayvansal proteinlerin tüketimi ile ilişkilidir ve Australopithecus africanus, enfekte olmuş doğum akıntılarını, fetal zarları veya genç antilopların ve diğer Ungulataların etlerini yiyerek bruselloza yakalanmış olabilir (Godfroid 2002; D'Anastasio vd., 2011).

İnsanlarda bruselloz şu anda gelişmiş ülkelerde nispeten nadirdir. Son raporların çoğu, Kuzey Afrika ve Orta Doğu gibi bölgelerden geldi. İnsanlarda hastalık, akciğerlerin ve diğer organların kronik bir enfeksiyonu olarak ortaya çıkar ve bazı durumlarda iskelet hematojen yolla enfekte olur Brusellozlu hastalar osteoartiküler semptomlar yaşarlar. Yetişkin erkekler kadınlardan çok daha sık etkilenir. En yaygın iskelet lezyonu omurgada veya sakroiliak eklemde görülür (D'Anastasio vd., 2011).

Modern insanlarda en eski bruselloz vakaları, Ürdün, Bahreyn ve Filistin Toprakları arkeolojik alanlarından alınan iskelet kalıntılarında Erken Tunç Çağı'na kadar uzanır. Bununla birlikte, modern insanın atası olan Pliyosen hominin Australopithecus africanus'un fosil iskeletinde çok daha erken bir olası bruselloz vakasını not etmek önemlidir (D'Anastasio vd., 2009; D'Anastasio vd., 2011).

Paleopatolojik verilere göre, yayılışı Avrupa kıtası ile sınırlı gibi görünse de, bruselloz sıklığının Roma döneminde ve Orta Çağ'da arttığı görülmektedir. Amerika'dan bildirilen tek paleopatolojik bruselloz vakası, Meksika'daki Merida arkeolojik alanından gelmiştir (D'Anastasio vd., 2011).

Yine de D'Anastasio ve diğerleri (2009), Güney Afrika, Sterkfontein'den geç Pliosen Australopithecus africanus Stw 431'in kısmi iskeletinde vertebral bruselloz teşhisi koymuş ve bu, bu bulaşıcı hastalığın bazen 2.3-2.5 milyon yıl önce doğrudan atalarımızı etkilemiş olabileceğini göstermiştir. Avrupa'da bruselloz varlığı, belki de küçükbaş hayvan yetiştiriciliğinin yaygınlaşması ve alışkanlığının ardından, sonraki tarihsel dönemlerde (Roma ve Orta Çağlar) artacak gibi görünmektedir. Herculaneum antik plajının kazısı sırasında ortaya çıkarılan MS 79'a tarihli olduğu sanılan iskelet popülasyonunun incelenmesi, yetişkinlerin yaklaşık % 17,4'ünün brusella spondilitinden muzdarip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Çalışma, brusellozun Roma toplumunda neredeyse kesinlikle endemik olduğunu öne sürmektedir. Ayrıca aynı arkeolojik alandan karbonize peynirde bakteri kalıntılarının tanımlanması tarihsel verilerle birlikte Roma popülasyonunda önemli bir epizoonoz kaynağı olarak hizmet eden Brusellar kemik lezyonları ile küçükbaş hayvan sütü tüketimi arasındaki olası bir ilişkinin ilk göstergesini sağlar. Yeni Dünya'dan tek rapor Meksika'dan gelmektedir.

Brusellozun antik coğrafi dağılımı, bugün gözlemlenen aynı modeli izler. Paleopatolojik vakaların büyük çoğunluğu yetişkin iskeletli bireyleri içerir ve erkeklerin kadınlardan daha sık etkilendiği görülmektedir (D'Anastasio vd., 2011).

3. EPİDEMİYOLOJİ:

En yaygın zoonotik hastalık olan bruselloz, kırsal kesimlerde hayvancılıkla uğraşanlar, çobanlar, veterinerler, zooteknistler başta olmak kaydıyla, süt endüstrisinde çalışan personel, et endüstrisinde çalışan personel ve bu grupların yakın temasta olduğu kişilere ağırlıklı olarak bulaşmaktadır (Corbel, 2006; Öncel, 2016).

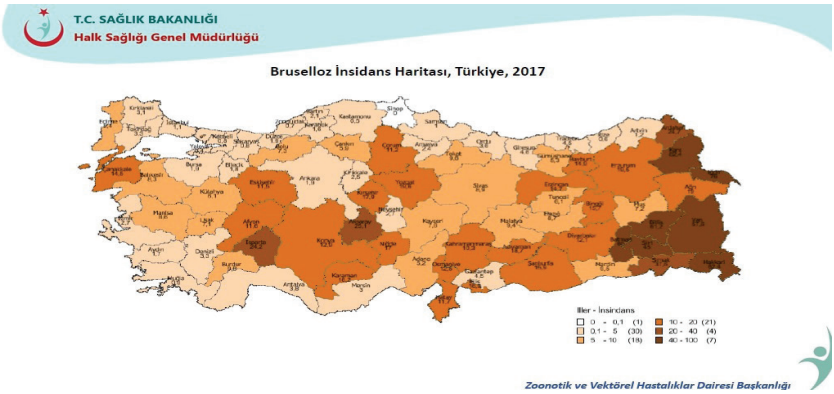
Hayvanlardan insanlara geçen hastalıklar zoonoz adını almaktadır. En yaygın zoonoz olan bruselloz yeterli kayıt altına alınmadığı, eksik bildirimler ve yanlış tanılar yüzünden bildirilenlerin 10-25 katı (veya daha fazlası olduğu sanılıyor) civarında yüksek olması ihtimal dâhilindedir (Kandemir, 2015; Öncel, 2016; Keskin ve Toroğlu, 2007). Hayvan populasyonunun artmakta olduğu dönem olan ilkbahar-yaz döneminde vakalar artmaktadır. Hastalık her yaştan insana bulaşabilir. Bu hastalığın hayvanlar arasında endemik olduğu bölgelerin halkları ile bu bölgelere gitmek durumunda kalan tüm kişiler risk altındadır (Corbel, 2006; Öncel, 2016).

Brusellozun endemik olduğu ülkeler Akdeniz havzası, Arap Yarımadası, Orta Asya, Afrika, Meksika ve Orta/Güney Amerika sayılabilir (Öncel, 2016). Türkiye de endemik ülkelerden olup İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde vakalar yoğunlaşmaktadır (Kandemir, 2015; Şimşek ve Kantürk, 2016).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'na bağlı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü bünyesinde kurulan Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı Bruselloz hastalığı ile ilgili verileri toplamaktadır. Burada Şekil 1'de 2008-2017 yılları aralığındaki vakaların yıl bazında değişme durumu görülmektedir. Bu tarihler arasındaki en düşük vaka sayısı 4173 ile 2015 yılına aittir. En yüksek vaka ise 2008 yılında görülmüştür. Buradaki verilere göre 2017 yılında 6457 vaka bildirimi yapılmıştır.

Şekil 1. *Türkiye Bruselloz vakalarının 2008-2017 yılları arasındaki dağılımı (Anonim, 2017).*

Şekil 2'de ise Türkiye haritasında iller bazında 2017 yılı verilerinin insidansı görülmektedir. Haritada insidans arttıkça renk giderek koyulaşmaktadır. Buna göre Doğu Anadolu'nun bir kısmında vakalar oldukça yüksektir. Kıyı bölgelerde ise insidans oldukça düşüktür. İnsidansın arttığı illere bakıldığında hayvancılığın ağırlıklı yapıldığı bölgeler olduğu görülmektedir.



Şekil 2. *Türkiye Bruselloz insidans haritası, 2017 yılı verileri (Anonim, 2017)***.**

4.BULAŞMA YOLLARI

Isıl işlem görmemiş (pastörize veya sterilize edilmemiş) sütün tüketilmesi, bu sütten yapılan peynir, yoğurt, dondurma vb. tüketmek, yeterli oranda pişmemiş et tüketmek sonucu bruselloz olunması mümkündür. Bunun dışında bu bakterinin endemik olduğu bölgelere seyahat etmek

vasıtasıyla da bruselloz olma riski bulunmaktadır. Meslek gereği (süt, et endüstrisi çalışanları, çobanlar, çiftçiler, kesimevi çalışanları, kasaplar, veterinerler) hayvanlarla bir arada olmak da bruselloz olma riski taşır. Solunum yoluyla ve deri vasıtasıyla yani mukoza ve hayvan salgılarına temas etme sonucunda bruselloz riski bulunmaktadır (Corbel, 2006; Öncel, 2016). Ayrıca kaza sonucu laboratuvar çalışanlarına da bulaşabilmektedir. O yüzden bu laboratuvarlarda biyogüvenlik 3 düzeyinde önlemler alınması çok önemlidir. (Kandemir, 2015).

Brusella enfeksiyonu oldukça kolay bulaşan bir enfeksiyondur. Bunun sebebi brusella etmeni bakterinin bulaşması için oldukça az sayıda bakterinin ortamda bulunması yeterlidir (Öncel, 2016). Bulaşma hayvandan insana ve bazı durumlarda insandan da insana gerçekleşebilir. İnsandan insana kan yoluyla, cinsel temas ve plasenta yoluyla ve hatta anne sütü vasıtasıyla bile bulaşabilir. Ancak bu bulaşı yollarına nadiren rastlanılmaktadır. Cittteki sıyrıklar ve kontamine olmuş havanın inhalasyonu yoluyla da bulaşmaktadır (Corbel, 2006; Öncel, 2016). En yaygın bulaşı şekli sindirim sistemi ile olan bulaşıdır. Sindirim sistemiyle olan bulaşılar genel olarak en çok sayıda insanı etkilemektedir. Çiğ süt ve çiğ sütten yapılmış peynir, krema, dondurma başlıca bulaşma kaynakları olan gıdalardır. Bunların yanı sıra et, kemik iliği, sakatat tüketilmesi öncesi yeterli ısıl işlem uygulanmaması ve çapraz kontaminasyon sonucu brusella enfeksiyonu ortaya çıkmaktadır. Enfekte hayvanların vücut sıvı, dışkı ve idrarlarının bulaştığı çiğ bitkisel gıdalar ve su da diğer bulaşma kaynaklarıdır (Xavier vd., 2010; Godfroid vd., 2011; Sağlam ve Şeker, 2016). Oldukça dayanıklı olan bu bakterilerin sütte 87 gün, tereyağ, peynir ve dondurmada aylarca, suda 60 gün canlılığını yitirmeden kalabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Memish ve Balkhy, 2004; Doganay ve Doganay, 2013). Kuluçka süresi 1 hafta-10 ay arasında değişmektedir (Öncel, 2016).

5. SINIFLANDIRMA

Brucellaceae familyasında bulunan *Brucella* cinsine ait türler, 0.6-1.5 µm boyunda Gram negatif, küçük kokoid çomak şeklinde, hareketsiz, spor oluşturmayan, aerofilik veya mikroaerofilik özellik taşıyan kokobasil bakterilerdir. *Brucella* bakterilerinin optimal üreme ısıları 37 °C olmakla birlikte bazı kaynaklara göre 10-40 °C bazılarına göre de 20-40°C'de de üreyebilirler (Young, 2006; Sağlam ve Şeker, 2016; Atay ve Metintaş, 2018).

Brucella cinsi içerisinde yer alan türler; *Brucella abortus, Brucella melitensis, Brucella suis, Brucella canis*, *Brucella ovis, Brucella neotomae, Brucella cetaceae, Brucella pinnipedialis, Brucella microti ve Brucella inopinata*'dır. *B. abortus, B. melitensis, B. suis, B. canis ve* deniz memelilerine ait *Brucella* türleri insanlar için patojen türlerdir. (Sağlam ve Şeker, 2016). *B. neotomae* (konakçı:çöl fareleri) ve *B. ovis* (konakçı:

koyunlar) insanlar için patojen değildir. *B. melitensis,* insanlarda görülen Bruselloz hastalıklarının çoğunu oluşturan suştur (Kandemir, 2015). Tablo1'de *Brucella* cinsleri, biyotipleri, konakçıları ve insan patojeni olma durumları gösterilmiştir.

İnsanlara bulaşması bakımından incelendiğinde *B. melitensis* ve *B. suis* virulansı *B. abortus* ve *B. canis*' den daha yüksektir. *B. melitensis*'in *B. abortus*'un ve *B. suis*'in farklı sayıda biyotipleri vardır. *B. pinipedialis* ve *B. ceti* deniz memelilerinde ve nadiren de olsa yani sporadik olarak insanlarda saptanmıştır (Anonim, 2012; Kandemir, 2015).

B. microti, kırmızı tilki ve tarla faresinden; *B. inopinata* ise bir insan göğüs implant yarasından izole edilmiştir. Konakçı canlı tespit edilememiştir (Pappas, 2010; Kandemir, 2015).

Tablo 1. *Brucella Cinsleri (Young, 2018).*

Tür	Biyotip	Konakçı	İnsan Patojeni
Brucella abortus	1-6,9	Sığır	var
Brucella melitensis	1-3	keçi, koyun	var
Brucella suis	1-3	domuz	var
	4	geyik, rengeyiği	var
	5	kemirgen	var
Brucella canis	yok	köpek	var
Brucella ovis	yok	koyun	yok
Brucella neotomae	yok	çöl faresi	yok
Brucella ceti	yok	yunus, balina, domuz balığı	var
Brucella pinnipedialis	yok	fok	var
Brucella microti	yok	tarla faresi	yok
Brucella inopinata	yok	bilinmiyor	var

6. PATOJENEZ

Brucella spp. bulaşma sonrası bağırsak mukozası vasıtasıyla lenfoid sisteme ve kana karışır. Sonrasında bakteriyemi ortaya çıkar. Kan yoluyla bakterinin makrofaj ve retiküloendotelyal sistem hücrelerine yerleşmesi ve bu sebeple hayatta kalması, çoğalması ve başka dokuları hedef alması nedeniyle brusella enfeksiyonlarının kronikleştiği bilinmektedir (Öncel, 2016). *B. melitensis* insanlarda akut enfeksiyona ve çeşitli komplikasyonlara yol açan virülensi en yüksek olan türdür (Xavier vd., 2010; Sağlam ve Şeker, 2016). *B. suis*'in yarattığı enfeksiyon subakut, *B. abortus* kompli-

kasyonu az, sporadik enfeksiyon ve *B. canis* ise kronikleşmeyen ancak sık nüks eden sinsi bir enfeksiyon tablosu oluşturur (Young 2006; Xavier vd., 2010; Sağlam ve Şeker, 2016).

Hastalık belirtilerine bakacak olursak dalgalı ateş en tipik özelliğidir. Onun dışındaki belirtiler daha genel belirtiler olup halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk ile baş ve sırt ağrısı olarak bilinmektedir (Godfroid vd., 2011; Sağlam ve Şeker, 2016). Hastalıkta kemik, eklem, deri, sindirim, solunum, kardiyovasküler ve sinir sistemlerinde oluşan bazı etkilerden dolayı Bruselloz olduğunun tespit edilmesi aşamasında sıkıntılar ortaya çıkar (Young 2006; Godfroid vd., 2011; Gezgen ve Şeker, 2014; Sağlam ve Şeker, 2016). Erkeklerde brusellozis steriliteye neden olurken, kadınlarda ise eritritolün plasentada bulunmaması sayesinde diğer dişi memeliler gibi abortusa neden olmaz (Young 2006). *Brucella* spp. türleri çoğalabilmek için memelilerin üreme organında bulunan eritritole ihtiyaç duyarlar. Bu da sığır, inek, keçi vb. memeli hayvanlarda düşüğe neden olmaktadır (Çelik vd., 2017).

7.BİYOTERÖRİZM AÇISINDAN BRUSELLOZ

Sahip olduğu bulaşma potansiyeli ve enfeksiyoz dozunun oldukça düşük olması sebebiyle *Brucella* spp. her zaman biyoterörizmle birlikte anılmaktadır (Şimşek ve Kantürk, 2016). Brusellozun laboratuvar kaynaklı bir enfeksiyon olabileceği yönünde Centers for Disease Control (CDC) tarafından B kategorisinde olan bir biyolojik silah olarak kayıt altına alınması da bu ihtimali kuvvetlendirici niteliktedir (Pappas vd., 2006; Kandemir, 2015). Bu çeşit bir olaya rastlanılmasa da 50 kg civarında *Brucella suis* suşunun havaya saçılması durumunda bölgede 500.000 kişinin yaşadığı varsayılırsa, bu kadar insandan 125.000'inin etkilenebileceği, bu etkilenenler arasından da 500 kişinin ölebileceği öngörülmüştür (Öncel, 2016; Doganay ve Doganay, 2013). Hastalığın önlenmesi adına hayvanlar için aşı bulunmasına rağmen insanlar için henüz etkili bir aşı bulunamamıştır. Brusellozisin etkin bir tedavisine rağmen morbidite oranı da yüksektir (Kandemir, 2015).

8. SONUÇLAR

Bruselloz eski bir hastalıktır; İlk olası vakalar Ürdün, Bahreyn ve Filistin Toprakları arkeolojik alanlarından Orta Tunç Çağı'na tarihlenen iskelet bireylerde rapor edilmiştir. Bu coğrafi bölgenin koyun ve keçilerin evcilleştirilmesinin orijinal merkezi olduğunu belirtmek yerinde olacaktır. Modern insanlarda ilk bruselloz vakaları da bu memelilerle sürekli temas ve enfekte hayvanlardan elde edilen ürünler, süt ve diyet alımıyla bağlantılı olması muhtemeldir D'Anastasio vd., 2011).

Bruselloz dünya çapında bir hastalıktır. Malta humması olarak da bilinen bu hastalık, bazı ülkelerde eradike edilmiş olsa da Akdeniz bölgesinde

(hem Avrupa hem de Afrika'da) birçok tarım alanında ve Yeni Zelanda, Asya, Orta Amerika, Meksika ve Güney Amerika 'da yer alan diğer tarım bölgelerinde önemli bir hastalık olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

Anonim, (2012). Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Human exposures to marine Brucella isolated from a harbor porpoise - Maine, 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep; 61(25):461-3.

Anonim, (2017). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı verileri-

https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-bruselloz/istatistik

Adams, G., and Schutta, C. J. (2010). Natural resistance against brucellosis: a review. *Open Vet. Sci. J.* 4, 61–71.

Atay, E. ve Metintaş, S. (2018). Bruselloz ve Ekonomik Yüzü. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*. 3(3):71-84.

Aznar, M. N., Samartino, L. E., Humblet, M. F., and Saegerman, C. (2012). Bovine brucellosis in Argentina and bordering countries: update. *Transbound. Emerg. Dis.* 61, 121–133. doi: 10.1111/tbed12018

Bonfiglio, S., Ginja, C., De Gaetano, A., Achilli, A., Olivieri, A., Colli, L., et al. (2012). Origin and spread of Bos taurus: new clues from mitochondrial genomes belonging to haplogroup T1. *PLoS ONE* 7:e38601. doi: 10.1371/journal.pone.0038601

Borriello, G., Capparelli, R., Bianco, M., Fenizia, D., Alfano, F., Capuano, F., et al. (2006). Genetic resistance to *Brucella abortus* in the water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Infect. Immun.* 74, 2115–2120. doi: 10.1128/IAI.74.4.2115-2120.2006

Bosilkovski, M., Krteva, L., Dimzova, M., Vidinic, I., Sopova, Z., and Spasovska, K. (2010). Human brucellosis in Macedonia – 10 years of clinical experience in endemic region. *Croat. Med. J.* 51, 327–336. doi: 10.3325/cmj.2010.51.327

Clutton-Brock, J. A. (1999) *Natural History of Domesticated Mammals*. Cambridge: Cambridge University Press, p. 89.

Corbel, M.J. (2006). *World Health Organization. Brucellosis in Humans and Animals* (1. Baskı). World Health Organization, Cenevre.

Çelik, Y., Halis, H., Gülaşı, S., Atıcı, A. Ve Kuyucu, N. (2017). Erkendoğan Bir Bebekte Doğumsal Bruselloz , *J Pediatr Inf*, 11(3): 145-148

D'Anastasio, R., Zipfel B., Moggi-Cecchi,J., Stanyon, R., Capasso, L. (2009). Possible brucellosis in an early hominin skeleton from Sterkfontein, South Africa. *PLoS ONE*; 4: 1–5.

D'Anastasio, R., Staniscia, T., Milia, M. L., Manzoli, L., and Capasso, L. (2011). Origin, evolution and paleoepidemiology of brucellosis. *Epidemiol. Infect.* 139, 149–156. doi: 10.1017/S095026881000097X

De, B. K., Stauffer, L., Koylass, M. S., Sharp, S. E., Gee, J. E., Helsel, L. O., et al. (2008). Novel *Brucella* strain (BO1) associated with a prosthetic breast implant infection. *J. Clin. Microbiol.* 46, 43–49. doi: 10.1128/JCM.01494-07

DelVecchio, V.G., Kapatral, V., Redkar, R. J., Patra, G., Mujer, C. et al. (2002). The genome sequence of the facultative intracellular pathogen Brucella melitensis www.pnas.org cgi/doi/10.1073/pnas.221575398 vol. 99. no. 1, 443–448

Denisov, A. A., Sclyarov, O. D., Salmakov, K. M., and Shumilov, K. V. (2013). The Russian experience in brucellosis veterinary public health. *Rev. Sci. Tech.* 32, 229–237.

Doganay, G.D. and Doganay M. (2013). Brucella as a potential agent of bioterrorism. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc*. 8(1):27–33.

Etxeberria, F. (1994). Vertebral epiphysitis: early signs of brucellar disease. *J. Paleopathol.* 6, 41–49.

Gezgen, C. ve Şeker, E. (2014). Brusellozis: Güncel Yaklaşımlar, *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi TR,* Cilt: 12 Sayı: 1 Sayfa: 28-66.

Godfroid, J. (2002). Brucellosis in wildlife. *Revue Scientifique et Technique Office International des Epizooties* 21: 277–286.

Godfroid, J., Scholz, H. C., Barbier, T., Nicolas, C., Wattiau, P., Fretin, D., et al. (2011). Brucellosis at the animal/ecosystem/human interface at the beginning of the 21st century. *Prev. Vet. Med.* 102, 118–131. doi: 10.1016/j.prevetmed.2011.04.007

Guzmán-Verri, C., González-Barrientos, R., Hernández-Mora, G., Morales, J. A., Baquero-Calvo, E., Chaves-Olarte, E., et al. (2012). *Brucella ceti* and brucellosis in cetaceans. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2:3. doi: 10.3389/fcimb.2012.00003

Higgins, J., Stuber, T., Quance, C., Edwards, W. H., Tiller, R. V., Linfield, T., et al. (2012). Molecular epidemiology of *Brucella abortus* isolates from cattle, elk, and bison in the United States, 1998 to 2011. *Appl. Environ. Microbiol.* 78, 3674–3684. doi: 10.1128/AEM.00045-12

Hollett, R. B. (2006). Canine brucellosis: outbreaks and compliance. *Theriogenology* 66, 575–587. doi: 10.1016/j.theriogenology.2006.04.011

Itan, Y., Jones, B. L., Ingram, C. J., Swallow, D. M., and Thomas, M. G. (2010). A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evol. Biol.* 10:36. doi: 10.1186/1471-2148-10-36

Kandemir, Ö., (2015). Bruselloz; Turkiye Klinikleri *J Inf Dis-Special Topics* 8(2).

Keskin, D. ve Toroğlu, S. (2007). Süt ve Ürünlerinde Brucellosis ve Önemi, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* Cilt: 16 - Sayı: 1, S.58-69

Li, Y. J., Li, X. L., Liang, S., Fang, L. Q., and Cao, W. C. (2013). Epidemiological features and risk factors associated with the spatial and temporal distribution of human brucellosis in China. *BMC Infect. Dis.* 13:547. doi: 10.1186/1471-2334-13-547

Lucero, N. E., Ayala, S. M., Escobar, G. I., and Jacob, N. R. (2008). Brucella isolated in humans and animals in Latin America from 1968 to 2006. *Epidemiol. Infect.* 136, 496–503. doi: 10.1017/S0950268807008795

Mantur, B. G., and Amarnath, S. K. (2008). Brucellosis in India – a review. *J. Biosci.* 33, 539–547. doi: 10.1007/s12038-008-0072-1

Memish, Z.A., Balkhy, H.H. (2004). Brucellosis and international travel. *J Travel Med*. 11(1):49–55.

Meyer, K. F., and Shaw, E. B. (1920). A comparison of the morphologic, cultural and biochemical characteristics of *B. abortus* and *B. melitensis* studies on the genus *Brucella* Nov. Gen. *J. Infect. Dis.* 27, 173–184. doi: 10.1093/infdis/27.3.173

Moreno, E. (2014). Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. *Front. Microbiol.* 5:213. doi: 10.3389/fmicb.2014.00213

Moreno, E. ve Moriyon, I. (2002). *Brucella melitensis*: A nasty bug with hidden credentials for virulence, www.pnas.orgcgidoi10.1073pnas.022622699 vol. 99,no. 1, 1–3.

Moreno, E., and Moriyón, I. (2006). "The genus *Brucella*," in *The Prokaryotes*, Vol. 5, Part 1, Section 31, eds M. Dworkin, S. Falkow, E. Rosenberg, K.-H. Schleifer, and E. Stackebrant (New York: Springer-Verlag), 315–456.

Naderi, S., Rezaei, H. R., Pompanon, F., Blum, M. G., Negrini, R., Naghash, H. R., et al. (2008). The goat domestication process inferred from large-scale mitochondrial DNA analysis of wild and domestic individuals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 17659–17664. doi: 10.1073/pnas.0804782105

Öncel, S. (2016). Brusella Enfeksiyonları: Değerlendirme ve Yönetim, *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, Cilt 2, Sayı 3, s.25-30

Pappas, G., Panagopoulou, P, Christou, L, Akritidis, N. (2006). Brucella as a biological weapon. *Cell Mol Life Sci*;63(19-20):2229-36.

Pappas, G. (2010). The changing Brucella ecology: novel reservoirs, new threats. *Int J Antimicrob Agents*; 36 Suppl 1:S8-11.

Pariset, L., Mariotti, M., Gargani, M., Joost, S., Negrini, R., Perez, T., et al. (2011). Genetic diversity of sheep breeds from Albania, Greece, and Italy assessed by mitochondrial DNA and nuclear polymorphisms (SNPs). *Sci. World J.* 11, 1641–1659. doi: 10.1100/2011/186342

Plantinga, T. S., Alonso, S., Izagirre, N., Hervella, M., Fregel, R., van der Meer, J. W., et al. (2012). Low prevalence of lactase persistence in Neolithic South-West Europe. *Eur. J. Hum. Genet.* 20, 778–782. doi: 10.1038/ejhg.2011.254

Puto, K., Papa, S., and Hila, N. (2010). Dynamic spread of brucellosis in humans in the area of Korca for the years 1999–2009. *J. IMAB* 16, 11–16. doi: 10.5272/jimab.1632010_11-16

Rhyan, J. C., Gidlewski, T., Roffe, T. J., Aune, K., Philo, L. M., and Ewalt, D. R. (2001). Pathology of brucellosis in bison from Yellowstone National Park. *J. Wildl. Dis.* 37, 101–109. doi: 10.7589/0090-3558-37.1.101

Rhyan, J. C., Nol, P., Quance, C., Gertonson, A., Belfrage, J., Harris, L., et al. (2013). Transmission of brucellosis from elk to cattle and bison, greater Yellowstone area, USA, 2002–2012. *Emerg. Infect. Dis.* 19, 1992–1995. doi: 10.3201/eid1912.130167

Romero, I. G., Mallick, C.B., Liebert, A., Crivellaro, F., Chaubey, G., Itan, Y., et al. (2012). Herders of Indian and European cattle share their predominant allele for lactase persistence. *Mol. Biol. Evol.* 29, 249–260. doi: 10.1093/molbev/msr190

Román, K., Castillo, R., Gilman, R. H., Calderón, M., Vivar, A., Céspedes, M., et al. (2013). A foodborne outbreak of brucellosis at a police station cafeteria, Lima, Peru. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 88, 552–558. doi: 10.4269/ajtmh.12-0606

Rubach, M. P., Halliday, J. E., Cleaveland, S., and Crump, J. A. (2013). Brucellosis in low-income and middle-income countries. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 26, 404–412. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283638104

Sağlam, D ve Şeker, E. (2016). Gıda Kaynaklı Bakteriyel Patojenler *Kocatepe Vet J* 9(2): 105-113-10.5578/kvj.23164

Scholz, H. C., Nöckler, K., Göllner, C., Bahn, P., Vergnaud, G., Tomaso, H., et al. (2010). *Brucella inopinata* sp. Nov., isolated from a breast implant infection. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 60, 801–808. doi: 10.1099/ijs.0.011148-0

Shimol, S. B., Dukhan, L., Belmaker, I., Bardenstein, S., Sibirsky, D., Barrett, C., et al. (2012). Human brucellosis outbreak acquired through camel milk ingestion in southern Israel. *Isr. Med. Assoc. J.* 14, 475–478.

Şimşek, F. Ve Kantürk, A., (2016). Bruselloz *Okmeydanı Tıp Dergisi* 32(Ek sayı):46-49, doi:10.5222/otd.2016.046

Tessaro, S. V., and Forbes, L. B. (2004). Experimental *Brucella abortus* infection in wolves. *J. Wildl. Dis.* 40, 60–65. doi: 10.7589/0090-3558-40.1.60

Wyatt, H. V. (2005). How Themistocles Zammit found Malta fever (brucellosis) to be transmitted by the milk of goats. *J. R. Soc. Med.* 98, 451–454. doi: 10.1258/jrsm.98.10.451

Wyatt, H. V. (2009). Brucellosis and Maltese goats in the Mediterranean. *J. Maltese Hist.* 1, 4–18.

Xavier, M.N., Paixao, T.A., Hartigh, A.B., Tsolis, R.M., Santos, R.L. (2010). Pathogenesis of *Brucella* spp. *The Open Veterinary Science Journal*, 4: 109-118.

Young, E.J. (2006). *Brucella* spp. 265-271. *Principles and Practice of Clinical Bacteriology*. John Wiley&Sons Ltd., England. 604.

Young, E.J. (2018). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fifth Edition)* Pages 886-889.e2 -161 - *Brucella* Species (Brucellosis)- https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00161-4.

Zhang, H., Paijmans, J. L., Chang, F., Wu, X., Chen, G., Lei, C., et al. (2013). Morphological and genetic evidence for early Holocene cattle management in northeastern China. *Nat. Commun.* 4, 2755. doi: 10.1038/ncomms3755

Zhang, W. Y., Guo, W. D., Sun, S. H., Jiang, J. F., Sun, H. L., Li, S. L., et al. (2010). Human brucellosis, Inner Mongolia, China. *Emerg. Infect. Dis.* 16, 2001–2003. doi: 10.3201/eid1612.091081