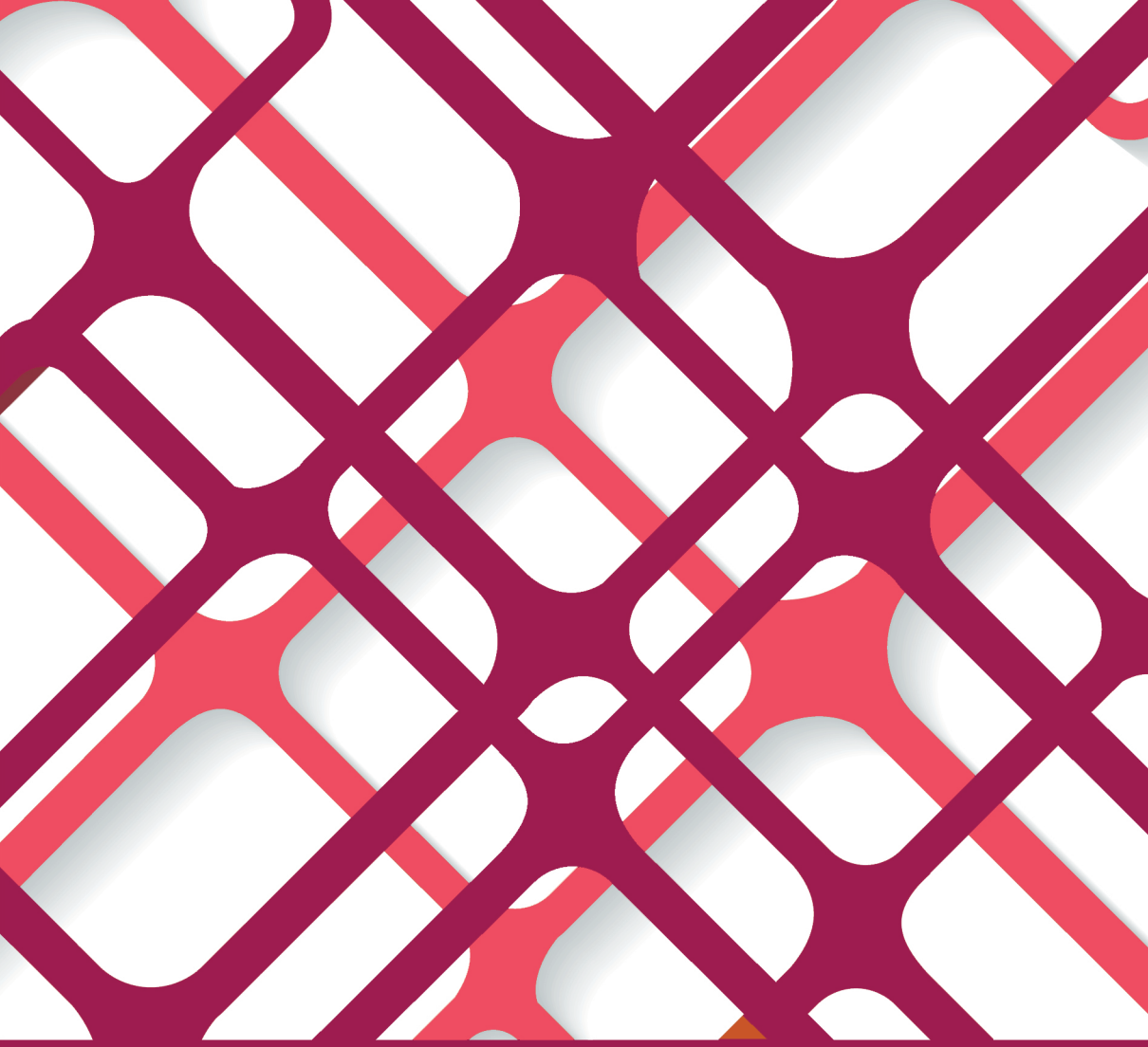


SAĞLIK BİLİMLERİNDE ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER - III

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 • 978-625-8002-25-6

© 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 - III

EDİTÖR
PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU[1]

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

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU VE MOLEKÜLER PSİKİYATRİ

Amine BAYRAKLI & Mustafa Emre ERCİN 1

Bölüm 2

PULİCARİA GAERTN. CİNSİNİN BAZI TÜRLERİ ÜZERİNDE YAPILAN GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

Hülya ÖZPINAR 23

Bölüm 3

AKNE VULGARİS PATOGENEZİ

Nazlı Dizen NAMDAR.....39

Bölüm 4

MALİGN YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİNDE; ETİYOLOJİ, SINIFLAMA, TANI VE EVRELENDİRME

Yaşar Mahsut DİNÇEL & Erdem CAN & Alper DÜNKİ & Mekkedin MORİNA.....55

Bölüm 5

BİLİMSEL ARAŞTIRMALARDA ÖRNEKLEME YÖNTEMİNE GİRİŞ

Eray YURTSEVEN 71

Bölüm 6

PROKSİMAL HUMERUS KIRIKLARINDA ANTEROLATERAL ACROMİAL YAKLAŞIM

Tarık ALTUNKILIÇ.....91

Bölüm 7

BAŞ BOYUN BÖLGESİNİN KONJENİTAL VE NEOPLASTİK KİTLELERİ

Mehtap KOPARAL.....107

Bölüm 8
COVİD-19, VARYASYONLARI VE AŞILAR
Arslan SAY & Murat ŞAHİN 135

Bölüm 9
ORTODONTİ BİTİM VE RETANSİYON PROTOKOLÜ
Meltem MUTLU.....157

Bölüm 10
ÖRGÜTSEL GÜVEN VE HEMŞİRELİK
Aysun TÜRE & Merve FINDIK 171

Bölüm 11
BİYOAKTİF MATERYALLER
Sanem SAYGIN & Hatice TEPE & Batu Can YAMAN 195

Bölüm 12
GÜNCEL DENTAL POST-KOR MATERYALİ OLARAK POLİETERETERKETON'UN KULLANIMI
Samet TEKİN.....215

Bölüm 13
RENAL CERRAHİLERDE LAPAROSKOPİNİN, DÜNÜ BUGÜNÜ VE YARINI
Resul ÇİÇEK 231

Bölüm 14
HEMŞİRELİKTE ÖRGÜTSEL BAĞLILIK
Aysun TÜRE & Yusuf SARI.....245

Bölüm 15
AKUT APANDİSİT
Bahadır ÖNDEŞ & Şule ŞIK.....269

Bölüm 16
DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE CERRAHİDE PROFİLAKTİK ANTİBİYOTİK KULLANIMININ UYGUNLUĞUNUN İNCELENMESİ
Aysun KANDEMİR TÜRE & Bayram ŞAHİN 279

Bölüm 17
OLUMSUZ ÇOCUKLUK ÇAĞI DENEYİMLERİNİN BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ
Emrullah Can YAVUZ & Taşkın TAŞTEPE.....311

Bölüm 18
PROTETİK DİŞ HEKİMLİĞİNDE 3 BOYUTLU MODELLEME
Emre MUMCU & Mirac Berke Topcu ERSÖZ 325

Bölüm 19
VÜCUT KOMPOZİSYONUNA GENEL BİR BAKIŞ
Kevser GÜRSAN.....339

Bölüm 20
HÜCRESEL YAŞLANMA VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR
Sacide PEHLIVAN & Yasemin OYACI.....363

Bölüm 21
ÜRİNER SİSTEM TAŞINDA TANI VE TEDAVİ
Hakan ÜÇOK.....391

Bölüm 22
KORONAVİRÜS ENFEKSİYONU TEDAVİSİNDE BAZI VİTAMİN, MİNERAL VE FİTOKİMYASALLARIN POTANSİYEL TERAPÖTİK ETKİLERİ
Ayşe ARSLAN.....411

Bölüm 23
LİPOPROTEİN X VE KLİNİK ÖNEMİ
Şenay BALCI.....431

Lülüfer TAMER1 431

Bölüm 1

TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU VE MOLEKÜLER PSİKİYATRİ

Amine BAYRAKLI[1]
Mustafa Emre ERCİN[2]

1 Amine Bayraklı[1], Doktora, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi/Biyoinformatik Ana Bilim Dalı, bayrakliamine@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1408-2847

2 Mustafa Emre ERCİN[2], Doç. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, drmustafaemreercin@ktu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-7340-8045

"*Her hastalık evvela ruhta başlayıp sonra vücuda sirayet etmiş bir isyandır.*"
Yalnızız, Peyami Safa

1. Genel Bilgiler

Raskolnikov, Dostoyevski'nin kült eserlerinden Suç ve Ceza'nın baş karakteridir. Hukuk fakültesinde okumasına rağmen ekonomik sebeplerle ayrılmak zorunda kalan, insanlarla duygu birlikteliği kurmakta zorlanan, ailevi ve psikolojik problemleri olan bir gençtir. Teorisine göre insanlar "sıradan" ve "üstün" olmak üzere ikiye ayrılır. Üstün insanlar, gerekli gördükleri durumlarda geçerli hukuk kurallarını ihlal edip suç işleyebilir, hatta adam bile öldürebilirler. Raskolnikov, tüm roman boyunca kendisinin "üstün" olup olmadığını sorgular, hatta bunu kendine ispatlamak için tefeci bir kadını öldürür. Fakat vicdan azabı peşini bırakmaz ve cinayet sonrasında bile her an yakalanma korkusunun getirdiği anksiyete krizleri, ailevi ilişkilerde gerginlik ve çabuk sinirlenme, kabuslar, halüsinasyonlar, uykusuzluk, kimsenin kendisini anlamadığı hissiyatı ve insanlardan uzaklaşma gibi travma sonrası stres bozukluğu hastalığının semptomlarını göstermeye başlar.

Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB), travmatik bir olaya ait rahatsız edici anıların sürekli hatırlanması, hatırlatıcı faktörlerden kaçınma tutumu, duygusal uyuşma ve aşırı uyarılmışlık gibi semptomlarla ortaya çıkar (Göğcegöz & Eryılmaz, 2015). Psikolojik problemlerin yanı sıra, düşük akademik başarı, depresyon görülme sıklığındaki artış, intihar girişimi ve yetişkinlikte madde bağımlılığı, savaş, çatışma, doğal afet gibi durumların TSSB ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (Özgen & Aydın, 1999; Warshaw vd., 1993).

Dostoyevski, son anda çıkan af kararıyla kurşuna dizilerek idam edilmekten kurtulmuş, cezası da kürek ve hapis cezasına döndürülmüştür. Zorlu hapis yıllarında, kimi zaman hastalıklarla kimi zaman da kötü muameleyle baş etmek zorunda kalmış, aynı zamanda diğer mahkumları gözlemleme imkanı da bulmuştur. Suç ve Ceza'nın ana teorisinin bu şartlarda oluştuğu düşünülmektedir. Gerek hapis hayatı boyunca yaşadığı travmatik olayların gerek sonrasında yaşadığı yoksulluk ve sefaletin, yazarlık macerasını etkilediği bir gerçektir.

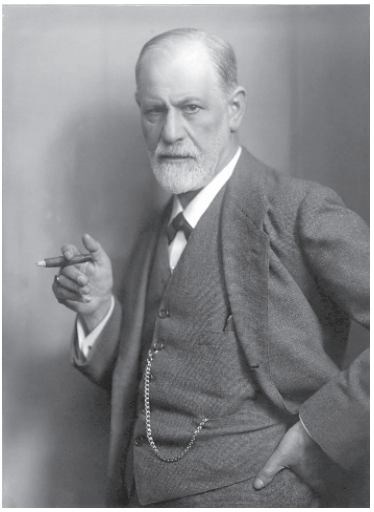
Bir yazarı, kendi yarattığı karakterlerden bağımsız düşünmek imkansız olduğundan, Raskolnikov'un yaşadığı travma, buhran ve depresif duygudurumu daha kolay anlaşılmaktadır. Raskolnikov'un "üstün insan" teorisinin aslında Dostoyevski'nin kendisine ait olup olmadığını bilmiyo-

ruz. Ama bu durumun yıllarca ölümle burun buruna yaşamış bir yazarın düşünce ve duygu dünyasına etkilerini yok sayamayız.

Şekil 1. Fyodor Dostoyevski

Travmatik yaşam olayları ile ilişkili olan bozukluklar, DSM-5'in (American Psychological Association [APA]) "Örselenme (travma) ve tetikleyici etkenle (stresörle) ilişkili bozukluklar" bölümünde yer almaktadır ve kişinin TSSB tanısı alabilmesi için semptomların, travmatik olayın ardından üç gün ile bir ay boyunca sürmesi gerektiği ifade edilmektedir (American Psychiatric Association. . Diagnostic statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author., 2013). Semptomlar çoğunlukla travmadan sonraki üç ay içinde gelişir, ancak daha sonra da ortaya çıkabilir ve genellikle aylarca ve bazen yıllarca devam edebilir ("What Is Posttraumatic Stress Disorder?", 2020).

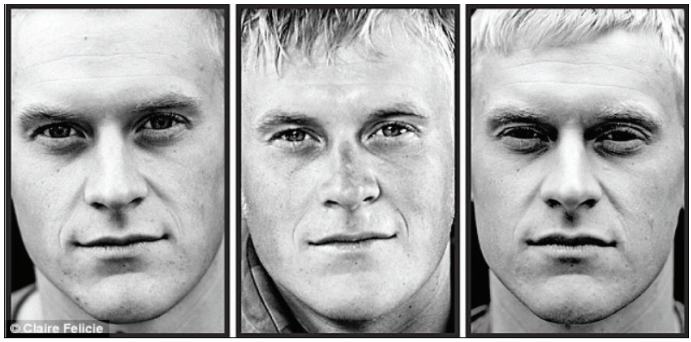
Çocukluğundan beri Shakespeare ve Goethe gibi yazarları okuyan ve "Nereye gitsem, benden önce oraya gitmiş bir şair buldum." diyen psikanalizin kurucusu Sigmund Freud, bir gün Goethe kitaplarıyla dolu bir kitaplığın önünde durur ve tüm bu kitapların, yazarın kendisi tarafından bir gizlenme aracı olarak yazıldığını söyler. Freud'a göre, şairin şiir yazma motivasyonunun arkasında saklanma arzusu vardır (Barron vd., 1991). Ayrıca, Dostoyevski için yapılan "Bilinçdışının yeraltı dünyasına doktorlardan, hukukçulardan, suç uzmanlarından ve psikopatlardan daha derin bir şekilde sokulmuştur." (Zweig, 2011) yorumu, Freud'un fikriyle birebir örtüşmektedir. İdam cezası aldıktan 17 yıl sonra yayınlamaya başladığı romanının baş kahramanı Raskolnikov, tanınmamak için kılık değiştiren Dostoyevski'den başkası değildir.



Şekil 2. Sigmund Freud

Vietnam savaşı sonrası kullanılmaya başlanan TSSB, DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) tanı sistemi içerisinde yer almıştır (Keane, Marshall, & Taft, 2006). Yine, TSSB'ye ait çalışmaların çoğu, travmaya maruz kalmış TSSB hastalarıyla, maruz kalmamış ve hasta olmayan bireylerin karşılaştırıldığı çalışmalardır. Fakat, Hollandalı fotoğrafçı Claire Felicie Ekim 2009 ve Eylül 2010 yılları arasında ilginç bir çalışmaya imza atar. Afganistan savaşının öncesi ve sonrasında, yaşadıkları deneyimden etkilenip etkilenmediklerini anlamak için 20 Amerikalı denizcinin yüzlerinin fotoğraflarını çeker (Şekil 3), (Şekil 4), (Şekil 5) (Warren, 2011).

Şekil 3. Yaş 21. Afganistan savaşı öncesi, savaş esnası, savaş sonrası



Şekil 4. Yaş 22. Afganistan savaşı öncesi, savaş esnası, savaş sonrası

Şekil 5. Yaş 20. Afganistan savaşı öncesi, savaş esnası, savaş sonrası

Bu üç askerin, ilginç bir şekilde savaş esnasında çekilen fotoğrafları diğerlerine nazaran daha pozitif görünürken, savaş sonrası çekilen fotoğraflar, askerlerin ruh halini yeterince iyi yansıtmaktadır.

Travmatik bir olayı deneyimleme veya şahit olma, kişilerin mental sağlığında uzun sürecek sonuçlara sebep olabilir (Girgenti, Hare, Ghosal, & Duman, 2017). Bazı insanlarda TSSB gelişirken, aynı travmatik olaya maruz kalmış bazı insanlarda neden TSSB gelişmediği hala tam anlaşılabilmiş değil fakat bunun altında stres duyarlılığı ve dayanıklılığını sağlayan hücresel ve moleküler mekanizmaları içeren değişiklikler olabilir (Gillespie, Phifer, Bradley, & Ressler, 2009; Hauger vd., 2012; Heim, Newport, Mletzko, Miller, & Nemeroff, 2008).

Biyoenformatik, teknolojik gelişmelere paralel olarak biyolojik olayların moleküler düzeyde açıklanmasına yardımcı olan, matematik, istatistik, bilişim teknolojilerinin entegrasyonuyla doğan interdisipliner bir alandır (Polat & Karahan, 2009). Son yıllarda genetik tanı süreçlerinin hızlandırılması ve baştan sona otomatize genetik tanı süreçlerinin yaratıl-

ması konusunda biyoenformatik çözümler oldukça popüler hale gelmişlerdir. Bunun yanında kanser tanısı ve sınıflandırılmasında biyobelirteçlerin kullanılması, erken tanı, kişiselleştirilmiş tıp ve tedavi konularında da ilerlemeler kaydedilmektedir (Kuznetsov vd., 2013). Her geçen gün artan biyolojik veriye tüm araştırmacıların, tıp hekimlerinin, biyoenformatik uzmanlarının kolaylıkla ulaşabilmesi için bu verinin saklanıp ihtiyaç halinde kullanıma hazır olması gerekmektedir. Daha çok sekans veri tabanları kullanılıyor olsa da biyomoleküllerin üç boyutlu yapıları, genom, varyant veya protein anotasyonu, yolak, protein-ilaç etkileşimleri gibi fonksiyonel verileri içeren veri tabanları da mevcuttur (Tablo 1) (Taşar & Selçukcan Erol, 2021). GSE63878, Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi'ne ait GEO veritabanında yer alan TSSB ile ilişkili verisetidir.

Tablo 1: Biyoenformatik Veritabanları

Kategori	Veri tabanı	URL
Nükleotit sekans veri tabanları	EMBL	https://www.ebi.ac.uk/
	GenBank	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/
	DDJB	https://www.ddbj.nig.ac.jp/
	RefSeq	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/
Protein sekans veri tabanları	UniProt	https://www.uniprot.org/
	PIR	https://proteininformationresource.org/
	Entrez Protein	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/
	GO/GOA	https://www.ebi.ac.uk/GOA/
Gen/Protein/Genom/ Varyant anotasyon veri tabanları	UCSC Genome Browser	https://genome.ucsc.edu/
	Pride Archive	https://www.ebi.ac.uk/pride/archive/
	Ensemble	https://www.ensembl.org/
	ClinVar	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/
	HGMD	http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/

Hastalıkların tedavisinde kullanılan ve sağlığı iyileştiren kimyasal maddeler olarak bilinen ilaçlar ilk zamanlarda bitkisel olarak kullanılmaktaydı (Siddharthan, Prabu, & Sivasankari, 2016). Bitkisel yöntemlerin yetersiz kalması ve biyoenformatik ve bilgisayar teknolojilerinin genom veri analizi yapabilecek kadar gelişmesi ilaç keşif çalışmalarını daha kolay hale getirmiştir.

TSSB'de ilaç tedavisinin amacı, TSSB'nin temel bulgularından olan; kaçınma ve aşırı uyarılmayı düzeltmek, kişinin kendisine yönelik zarar ve-

rici davranışları azaltmak, depresyonu, disosiyatif ve psikotik belirtileri tedavi etmektir (J Davidson, 1992). TSSB'nin altında yatan moleküler süreçler tam olarak tanımlanamadığı için kullanılan ilaçlar daha çok semptomları hafifletmeye yöneliktir. Farmakolojik tedaviler, genel olarak TSSB'nin en belirgin semptomları olan depresyon, uykusuzluk, madde kullanımı ve ağrı sorunlarını tedavi etmeye yöneliktir. TSSB için farmakolojik tedavinin ilk sırasında, serotonin seçiçi geri alım inhibitörleri (SSGİ veya SSRI) ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGİ veya SNRI) yer almaktadır. TSSB tedavisinde genellikle antidepresanlar ve etki arttırıcı tedavi olarak atipik antipsikotikler kullanılmaktadır (Aydın, 2015). Tüm antidepresanlar monoaminler olan dopamin, norepinefrin ve serotoninden bir veya daha fazlasının sinaptik etkisini artırır. Bu durum çoğunlukla akut olarak monoaminlerin presinaptik taşıyıcıları olan dopamin taşıyıcısı (DAT-Dopamin Transporter), norepinefrin taşıyıcısı (NET-Norepinephrin Transporter) ve/veya serotonin taşıyıcısından (SERT-Serotonin Transporter) bir veya daha fazlasının bloke edilmesiyle ortaya çıkar (Stahl, 2013).

Literatürde psikotropik etkisi tanımlanmış çok sayıda bitki vardır. Bunlardan bazıları, Lavanta (*Lavandula spp*), Gülibrişim (*Albizia julibrissin*), Altın kök (*Rhodiola rosea*), Safran (*Crocus sativus*), Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*), Acem lalesi (*Eschscholzia californica*), Alman papatyası (*Matricaria recutita*), Mabet ağacı (*Ginkgo biloba*), Kava (*Piper methysticum*), Limon otu (*Melissa officinalis*), Çarkıfelek (*Passiflora spp*), Kaside (*Scutelllaria lateriflora*), Morsalkım (*Withania somnifera*)dır. Bu bitkilerin etkinlikleri, klinik deneyler veya bitkilerin geleneksel kullanımına dayalı olarak tanımlanmıştır (Sarris, Panossian, Schweitzer, Stough, & Scholey, 2011).

Klinisyen Tarafından Uygulanan Travma Sonrası Stres Ölçeği (The Clinician-Administered PTSD Scale- CAPS), TSSB semptomlarının şiddetini ölçme değerlendirmede ve hastalığı teşhis etmede kullanılan altın standart ölçüm aracıdır (Boysan vd., 2017).

Klinik deneyler sonucu SSRI ilaçlarının (paroksetin, sertralin gibi) TSSB semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (Valerie Forman-Hoffman, Ph.D., Jennifer Cook Middleton, Ph.D. Cynthia Feltner, M.D., M.P.H. Bradley N. Gaynes, M.D., M.P.H. Rachel Palmieri Weber, Ph.D. Carla Bann, Ph.D. Meera Viswanathan, Kathleen N. Lohr, Ph.D., M.Phil., & Claire Baker Joshua Green, 2018). SSRI ilaçlardan biri olan essitalopramın, 45 TSSB hastası üzerinden yapılan denemelerde, tüm semptomlarda CAPS puanlarını %20 azalttığı klinik olarak gösterilmiştir (Qi, W., Gevonden, M., & Shalev, 2017). Benzer şekilde, 329 TSSB hastasıyla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, hastalar SNRI ilaçlarından biri olan venlafaksin uzatılmış salımı (ER) alanlar ve plasebo olmak üzere iki gruba ayrılmış ve 24 hafta boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonunda venlafak-

sin ER alan hastaların semptomlarında CAPS puanlarına göre %50.9 azalma olurken, plasebo grubunda %37.5'lik bir azalma olduğu tespit edilmiştir (Jonathan Davidson vd., 2006). Yine, ikinci kuşak antipsikotiklerden olan ketiapinin etkinliği üzerine yapılmış bir klinik çalışmada, ilaç tedavisi uygulanan TSSB hastası 80 Amerikalı savaş gazisinde, plasebo grubuna kıyasla TSSB semptomlarında hafifleme olduğu belirlenmiştir. CAPS alt ölçekleri olan yeniden yaşantılama, kaçınma ve küntleşme, aşırı uyarılmışlık puanları ile CAPS toplam puanlarının, tedavi sonunda savaş gazilerinde anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir (Villarreal vd., 2016). Alfa adrenerjik reseptör blokerlerindan biri olan prazosinin TSSB semptomlarına etkinliğini ölçmek için yapılan bir meta analizinde, çoğunluğu savaş gazilerinden oluşan 250 hastanın, tedavi sonrası uyku kalitelerinde artışa paralel olarak tüm TSSB semptomlarında iyileşme olduğu tespit edilmiştir (Khachatryan, Groll, Booij, Sepehry, & Schütz, 2016).

Yeni ilaç etken maddesi keşfinde in siliko olarak kullanılan Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı Yöntemleri (Computer Aided Drug Design) günümüzde ön plana çıkmaktadır. (Eren & Yalçin, 2020). İlaç tasarımı, biyolojik bir hedefin bilgisine dayalı olarak yeni ilaçlar bulma sürecidir. Birbirleriyle etkileşime girdikleri ve bağlandıkları zaman, şekil ve yük olarak değişkenlik gösteren moleküllerin tasarımını içerir (S. F. Zhou & Zhong, 2017). Moleküler süreçlere dayanarak, protein-protein etkileşimleri veya protein-nükleik asit etkileşimleri aracılığıyla yapılan ilaç tasarımıyla (Mandal, Moudgil, & Mandal, 2009) öncü bileşiklerin geliştirilmesi ve ilaç Araştırma Geliştirme (Ar-Ge) çalışmalarının başarısının artması amaçlanmaktadır. İlaç tasarımı esnasında sıklıkla kullanılan moleküler kenetlenme (Molecular Docking) yöntemi, küçük bir molekül ile bir protein arasındaki etkileşimi atomik düzeyde modellemek için kullanılır. Ayrıca bu yöntem, hedef proteinlerin bağlanma bölgesindeki küçük moleküllerin davranışını karakterize etmemize ve temel biyokimyasal süreçleri aydınlatmamıza izin verir (Mcconkey, Sobolev, & Edelman, 2002).

Travma sonrası stres bozukluğu hastalığı için moleküler kenetlenme yöntemlerinin kullanıldığı ilaç geliştirme çalışmaları, diğer psikiyatrik hastalıklar için yapılan çalışmalara göre nispeten azdır. Son yıllarda TSSB için de psikotropik bitkiler kullanılarak moleküler kenetlenme analizi yardımıyla ilaç geliştirme çalışmaları yapılmaktadır.

Sinir sisteminin biyolojik fonksiyonlarını ve psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisi ve moleküler süreçlerini aydınlatmayı amaçlayan moleküler psikiyatri, biyoenformatik, genetik, farmakoloji, psikoloji, moleküler patoloji, biyokimya gibi alanları da kapsayan interdisipliner bir alandır. Bu alanda çalışan başlıca üniversiteler, Iowa Nörobilim Enstitüsü Hesaplamalı ve Moleküler Psikiyatri Bölümü, Yale Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Pskiyatri Bölümü, Bonn Üniversitesi Moleküler Psikiyatri Enstitüsü,

Dublin Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Psikiyatri Bölümü, Londra Üniversitesi Ruh Sağlığı Nörobilim Anabilim Dalı Moleküler Psikiyatri Laboratuvarıdır. Türkiye'de herhangi bir üniversitede moleküler psikiyatri bölümü olmamakla birlikte, psikiyatrik hastalıkların moleküler süreçleri, biyoenformatik ve nörobilim alanında çalışan bilim insanları vardır.

2. Nörobiyolojik Çalışmalar

Son yıllarda, TSSB'nin altında yatan moleküler süreçlerin aydınlatılması ve buna bağlı tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır. TSSB'nin psikofizyolojisine ait çalışmaların çoğu, travmaya maruz kalmış TSSB hastalarıyla, maruz kalmamış ve hasta olmayan bireylerin karşılaştırıldığı çalışmalardır. Stres ve travmaya bağlı olarak beyinde fizyolojik, kimyasal ve genetik birtakım değişiklikler olduğu bilinmektedir.

Stresin moleküler sonuçları, eğer patolojik bir şekilde indüklendiyse, anksiyete, majör depresyon, travma sonrası stres bozukluğu gibi uzun süreli kronik hastalıklara sebep olabilmektedir (Heim vd., 2008). Sinir sistemindeki hassasiyet artışının kanıtı olarak, yüksek tonda uyaranlara karşı kalp atış hızının, deri iletkenliğinin artışı gösterilmektedir (Orr, Metzger, Miller, & Kaloupek, 2004).

Travmatik olayı yeniden yaşamaya bağlı olarak gelişen semptomlar TSSB'nin bir özelliğidir ve korku şartlaması olarak kavramsallaştırılabilir. Ayrıca, travmayla ilişkili işaretlerin bulunmaması durumunda bile anksiyete ve aşırı uyarılmışlık halinin yaşanması, sinir sisteminin hassaslaştığı anlamına gelebilir (Roger K Pitman vd., 1964). Amigdala, tehditin fark edilmesi, korkunun öğrenilmesi, ifade edilmesi ve duygusal olaylara ait anıların hatırlanmasında çok önemli rol oynamaktadır (Etkin & Wager, 2007). TSSB hastalarında, koşullu korkunun öğrenildiği esnada ve semptomların ortaya çıktığı zamanlarda amigdala aktivitesi daha yüksektir (J Douglas Bremner vd., 2005; Etkin & Wager, 2007).

Hayvan deneyleriyle stresin hipokampusa zarar verdiğinin gösterilmesiyle (Sapolsky, Uno, Rebert, & Finch, 1990), TSSB hastalarında yapısal manyetik rezonans görüntüleme (sMRI) çalışmalarında bu bölge önem kazanmıştır. Meta-analiz çalışmalarına göre, yetişkin TSSB hastalarında dorsal anterior singulat kortekstеki (dACC) gri maddenin, ventromedial prefrontal korteksin (vmPFC), hipokampus ve temporal lobun hacminde düşüş olduğu saptanmıştır (Kühn & Gallinat, 2013; O'Doherty, Chitty, Saddiqui, Bennett, & Lagopoulos, 2015). Kişisel travmatik anının yeniden hatırlandığı esnada vmPFC aktivasyonunuyla TSSB semptomlarının şiddeti arasında negatif bir ilişki vardır (Shin vd., 2004). TSSB hastalarında, travmaya maruz kalmış veya kalmamış ama TSSB hastası olmayanlara kıyasla, önemli derecede küçük hipokampusa sahip olduğu birçok sMRI

çalışmasıyla tespit edilmiştir (J D Bremner vd., 1995; Gurvits vd., 1996; Stein, Koverola, Hanna, Torchia, & McClarty, 1997). Hipokampus azalmasının bir risk faktörü olarak yorumlanamayacağı yönünde kanıt sunan nörogörüntüleme çalışmaları da mevcuttur (J D Bremner, 2001). TSSB'de kullanılan serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSRI) biri olan paroksetinin hipokampus hacmini artırdığı bildirilmiştir (Vermetten, Vythilingam, Southwick, Charney, & Bremner, 2003), bu da sonradan edinilmiş ve geri döndürülebilir bir anormallik olduğunu gösterdiği gibi, risk faktörü olarak biçimlendirilebileceği anlamına da gelebilir. TSSB'de daha küçük hipokampus boyutunun, travmaya maruz kalmanın bir sonucu mu yoksa hem genetik hem de çevresel faktörlerle birlikte bir risk faktörü mü olduğuna yönelik kesin bir bulgu yoktur. Tüm bu bilgiler ışığında, sonrasında TSSB gelişip gelişmediğinden bağımsız olarak travmanın hipokampus hacmini azalttığı veya azalmış hipokampus hacminin travma maruziyetine bağlı olarak bir risk faktörü olduğu söylenebilir (Roger K Pitman vd., 1964).

TSSB hastalarının insular korteks aktivasyonunun daha yüksek olduğu ve bunun da hoş olmayan görsellerin önceden canlandırılması esnasında ve travmatik anılara, acı veren uyaranlara, korkunç yüz ifadesine karşı verilen tepkilerde bedensel uyarılma halini yansıttığı belirtilmiştir (Aupperle vd., 2012; Simmons vd., 2008; Strigo vd., 2010). İnsular korteks aktivasyonunun TSSB semptomlarının şiddetiyle pozitif korele olduğu gösterilmiştir (Simmons vd., 2008). Bu artış sadece TSSB'ye özgü olmayıp diğer anksiyete bozukluklarında da gözlenmiştir (Etkin & Wager, 2007).

Travmatik bir olaya verilen oldukça güçlü adrenerjik cevabın, hastalığın karakterize olduğu süreçte sağlam travmatik anıların oluşumuna aracılık ettiği düşünülmektedir (R K Pitman, 1989). Nöropeptid Y (NPY), sempatik tepkilerin düzenlenmesi (Rasmusson vd., 2000) ve kortikotropin salıcı hormonun (CRH veya kortikotropin salıcı faktör-CRF) antagonizması aracılığıyla, stres esnasında koruyucu etki yapmaktadır (Britton, Akwa, Spina, & Koob, 2000). NPY gen varyantı taşıyan ve buna bağlı olarak gen ekspresyonu yüksek olan bireylerin, kaygı seviyelerinin ve duygusal olarak tahrik edici uyaranlar karşısında amigdala aktivasyonlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (Z. Zhou vd., 2008). Psikiyatrik hastaların anksiyete semptomları genel olarak artan noradrenalin iletimi ile ilişkilidir (Yamamoto, Shinba, & Yoshii, 2014). TSSB hastalarının beyin omurilik sıvısı içinde noradrenalin seviyesinde artış olduğu, travmayla alakalı işaretlere maruz kalındığında daha da arttığı bulunmuştur (Geracioti vd., 2001). TSSB hastalarında noradrenerjik hiperaktivasyon, travma konulu kabuslar, görüntüler, rahatsız edici anılar, duygusal ve psikolojik tepkiler gibi semptomların yeniden deneyimlenmesi ve aşırı uyarılmayla ilişkilidir (Blanchard, Kolb, Prins, Gates, & McCoy, 1991; Liberzon, Abelson, Flagel, Raz, & Young, 1999; Mellman, Kumar, Kulick-Bell, Kumar, & Nolan, 1995; Southwick vd., 1993).

Nörofamakolojik ve genetik epidemiyolojik çalışmalar, serotonin sisteminin TSSB semptomlarının akut tedavisinde ve hastalık riskinin hafiflemesinde etkili olduğunu ifade etmektedir (Roger K Pitman vd., 1964). Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) kronik kullanımının klinik yararı olduğu belirtilmiştir (Kennett vd., 1994).

Kortizol, vücudu dolaşarak korku dolu anıların hatırlanmasıyla korku tepkisinin yeniden gösterilmesi ve anıların kalıcı hale gelmesinde etkili olan metabolik faaliyetlere katılır (Skelton, Ressler, Norrholm, Jovanovic, & Bradley-Davino, 2012). Kortizol hakkında yapılan moleküler çalışmalar kortizolün etkinliğinin, TSSB'li hastalarda artan glukokortikoid reseptörü (GR) hassasiyetine bağlı olarak artabileceğini göstermiştir (Szeszko, Lehrner, & Yehuda, 2018). Fakat TSSB'nin yüksek kortizol seviyesiyle karakterize olmadığı yönünde etkili kanıtlar da sunulmuştur (Rachel Yehuda, 2002). Hücresel fonksiyonlarda kortizolun görevi, GR tarafından ayarlanır ve TSSB hastalarının lenfositlerinde çok sayıda GR olduğu belirlenmiştir (R Yehuda, Lowy, Southwick, Shaffer, & Giller, 1991). TSSB riskiyle yüksek derecede ilişkisi olan ve GR'nin ko-şaperonu olan FKBP5 gen polimorfizmi, GR'nin duyarlılığının artmasıyla ilişkilidir ve bir TSSB risk faktörüdür. CRH ve GR sinyal yolağı bağlantısının TSSB patofizyolojisinde önemli rolü vardır (Binder, 2009; Mehta vd., 2011). Kortikotropin salıcı hormon, psikolojik ve davranışsal olarak anksiyojenik etkiye sahiptir (Dunn & Berridge, 1990). TSSB hastalarının beyin omurilik sıvısı ve/ya kanlarında yüksek seviyede CRH tespit edilmiştir (Baker vd., 2005; de Kloet vd., 2008).

3. Moleküler Çalışmalar

Major depresyonda, anksiyete ve panik bozukluklarında yaygın olan genetik risk faktörleri, TSSB'nin genetik varyasyonlarının çoğu için de etkilidir. TSSB için risk faktörü olan genler diğer psikiyatrik bozukluklarda da etkilidir. Ayrıca bu durumun tam tersi de geçerlidir. Diğer mental bozukluklarda olduğu gibi (Cornelis, Nugent, Amstadter, & Koenen, 2010; Jang, Stein, Taylor, Asmundson, & Livesley, 2003; Purcell vd., 2009; Sartor vd., 2012) TSSB de poligeniktir, en az 17 gen varyantı TSSB ile ilişkilidir. Bu genler, dopaminerjik ve serotenerjik sistem, HPA (Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks) aksının düzenlenmesi, Lokus seruleus /noradrenerjik sistem ve nörotrofinlerle ilişkilidir (Roger K Pitman vd., 1964).

HPA aksı, nörotransmiter ve hormonları modüle eden beyin dahil vücut homeostazisini korumada önemli rol oynar (Charmandari, Tsigos, & Chrousos, 2005). p11 proteini, kişilerin ruh halini düzenlemede etkilidir ve depresyon hastalarının ekspresyonlarında azalması olduğu gösterilmiştir (Svenningsson vd., 2006).

TSSB'nin bir hayvan modeli olan kaçınılmaz kuyruk şoku (inesca-

pable tail shock) verilen ratların prefrontal korteksinde (PFC) p11 seviyesinde artış olduğu gözlenmiştir (Girgenti vd., 2017). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TSSB hastalarında, serum ve glukokortikoid ile indüklenebilen kinaz 1 (Sgk1) transkript seviyesinde önemli miktarda düşüş olduğu bulunmuştur. Sgk1, inflamasyon, glukokortikoid sinyal yolağı ve hücre bölünmesinde görevli çeşitli enzimler ve transkripsiyon faktörlerini regüle etmektedir (Anacker vd., 2013). TSSB hastası olan ve olmayan bireylerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmaya göre, immün fonksiyonlarını veya reaktif oksijen türlerini içeren, 19 diferansiyel olarak eksprese edilen transkript bulunmuştur. Bunlardan 5'inin ekspresyonlarında artma, 14 tanesinde de azalma olmaktadır (Zieker vd., 2007). Bazı çalışmalara göre, spesifik genetik varyantların etkisi, sadece aşırı travmatik stres koşulları altında ortaya çıkmaktadır (Kilpatrick vd., 2007).

Çevre, DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar aracılığıyla genetik etkileri düzenlemektedir. Periferal kanda bulunan hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptit tip I reseptörü (ADCYAP1R1) metilasyonu TSSB ile ilişkilidir. Bu genin korku öğreniminde önemli olduğu belirtilmiştir (Ressler vd., 2011). Genotip, metilasyon/histon deasetilasyonu ve gen ekspresyon farklılıkları TSSB gelişimini etkilemekte veya eşlik etmektedir. Yine de bütün bu bahsedilen bu genetik bilgiyi harmanlayarak analiz eden bir çalışmaya bu zamana kadar rastlanılmamıştır. (Roger K Pitman vd., 1964).

4. Sonuç

Bu çalışmada TSSB'nin halen çok iyi bilinmeyen moleküler süreçlerinin anlaşılması katkıda bulunmak için semptomları, patofizyolojisi ve genetiği incelendi. TSSB tedavisinde semptomların şiddet ve sıklığını azaltmak, aşırı uyarılmışlık yanıtını azaltmak, depresif duygudurumu düzenlemek hedeflenmektedir.

Ayrıca, insanlarda gen ekspresyonu ve epigenetik değişiklikler, periferal kan hücreleri üzerinden değerlendirilmektedir. TSSB moleküler patofizyolojisini açıklamak için hayvan modellerinden yararlanılmaktadır. TSSB tedavisinde psikoeğitim ve travma odaklı terapiyi birincil olarak kullanılsa da TSSB tedavisinde psikolojik tedavilerin yanında moleküler patofizyolojisine odaklı farmakolojik tedavilerin de kullanılmasının önemli olduğu bildirilmektedir. Bu bağlamda biyoenformatik ve moleküler kenetlenme çalışmalarını içeren moleküler psikiyatri çalışmalarının gün geçtikçe önem kazanacağı düşünülmektedir.

5. Kaynakça

American Psychiatric Association. . Diagnostic statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author. (2013).

Anacker, C., Cattaneo, A., Musaelyan, K., Zunszain, P. A., Horowitz, M., Molteni, R., … Pariante, C. M. (2013). Role for the kinase SGK1 in stress, depression, and glucocorticoid effects on hippocampal neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(21), 8708–8713. https://doi.org/10.1073/pnas.1300886110

Aupperle, R. L., Allard, C. B., Grimes, E. M., Simmons, A. N., Flagan, T., Behrooznia, M., … Stein, M. B. (2012). Dorsolateral prefrontal cortex activation during emotional anticipation and neuropsychological performance in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, *69*(4), 360–371. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1539

Aydın, Ş. (2015). *Travma Sonrası Stres Bozukluğu Tedavisinde Travma Odaklı Bilişsel Ve Davranışçı Terapiler, Göz Hareketleriyle Duyarsızlaştırma Ve Yeniden İşleme (Emdr) Ve Farmakolojik Tedavilerin Etkinliğine Yönelik Karşılaştırmalı Bir Meta-Analiz*. Haliç Üniversitesi.

Baker, D. G., Ekhator, N. N., Kasckow, J. W., Dashevsky, B., Horn, P. S., Bednarik, L., & Geracioti, T. D. J. (2005). Higher levels of basal serial CSF cortisol in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(5), 992–994. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.5.992

Barron, J. W., Beaumont, R., Goldsmıth, G. N., Good, M. I., Pyles, R. L., Rızzuto, A.-M., & Smith, H. F. (1991). Sigmund Freud: The Secrets Of Nature And The Nature Of Secrets. *International review of psycho-analysis*, *18*, 143–163.

Binder, E. B. (2009). The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, *34 Suppl 1*, S186-95. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.021

Blanchard, E. B., Kolb, L. C., Prins, A., Gates, S., & McCoy, G. C. (1991). Changes in plasma norepinephrine to combat-related stimuli among Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *179*(6), 371–373. https://doi.org/10.1097/00005053-199106000-00012

Boysan, M., Ozdemir, P. G., Yilmaz, E., Selvi, Y., Özdemir, O., & Kefeli, M. C. (2017). Psychometric properties of the Turkish version of the clinician-administered ptsd scale for diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (Turkish CAPS-5). *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, *27*(2), 173–184. https://doi.org/10.1080/24750573.2017.1326746

Bremner, J D. (2001). Hypotheses and controversies related to effects of stress on the hippocampus: an argument for stress-induced damage to the hippocampus in patients with posttraumatic stress disorder. *Hippocampus*, *11*(2), 74–75. https://doi.org/10.1002/hipo.1023

Bremner, J D, Randall, P., Scott, T. M., Bronen, R. A., Seibyl, J. P., Southwick, S. M., … Innis, R. B. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *152*(7), 973–981. https://doi.org/10.1176/ajp.152.7.973

Bremner, J Douglas, Vermetten, E., Schmahl, C., Vaccarino, V., Vythilingam, M., Afzal, N., … Charney, D. S. (2005). Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, *35*(6), 791–806. https://doi.org/10.1017/s0033291704003290

Britton, K. T., Akwa, Y., Spina, M. G., & Koob, G. F. (2000). Neuropeptide Y blocks anxiogenic-like behavioral action of corticotropin-releasing factor in an operant conflict test and elevated plus maze. *Peptides*, *21*(1), 37–44. https://doi.org/10.1016/s0196-9781(99)00169-2

Charmandari, E., Tsigos, C., & Chrousos, G. (2005). Endocrinology of the stress response. *Annual Review of Physiology*, *67*, 259–284. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816

Cornelis, M. C., Nugent, N. R., Amstadter, A. B., & Koenen, K. C. (2010). Genetics of post-traumatic stress disorder: review and recommendations for genome-wide association studies. *Current Psychiatry Reports*, *12*(4), 313–326. https://doi.org/10.1007/s11920-010-0126-6

Davidson, J. (1992). Drug therapy of post-traumatic stress disorder. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *160*, 309–314. https://doi.org/10.1192/bjp.160.3.309

Davidson, Jonathan, Baldwin, D., Stein, D. J., Kuper, E., Benattia, I., Ahmed, S., … Musgnung, J. (2006). Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, *63*(10), 1158–1165. https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.10.1158

de Kloet, C. S., Vermetten, E., Geuze, E., Lentjes, E. G. W. M., Heijnen, C. J., Stalla, G. K., & Westenberg, H. G. M. (2008). Elevated plasma corticotrophin-releasing hormone levels in veterans with posttraumatic stress disorder. *Progress in Brain Research*, *167*, 287–291. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)67025-3

Dunn, A. J., & Berridge, C. W. (1990). Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Research. Brain Research Reviews*, *15*(2), 71–100. https://doi.org/10.1016/0165-0173(90)90012-d

Eren, D., & Yalçin, I. (2020). The aim of implementation of the molecular mechanic and the molecular dynamic methods in rational drug design. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, *44*(2), 334–355. https://doi.org/10.33483/jfpau.688351

Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *The American Journal of Psychiatry*, *164*(10), 1476–1488. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030504

Geracioti, T. D. J., Baker, D. G., Ekhator, N. N., West, S. A., Hill, K. K., Bruce, A. B., … Kasckow, J. W. (2001). CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(8), 1227–1230. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1227

Gillespie, C. F., Phifer, J., Bradley, B., & Ressler, K. J. (2009). Risk and resilience: genetic and environmental influences on development of the stress response. *Depression and Anxiety*, *26*(11), 984–992. https://doi.org/10.1002/da.20605

Girgenti, M. J., Hare, B. D., Ghosal, S., & Duman, R. S. (2017). Molecular and Cellular Effects of Traumatic Stress: Implications for PTSD. *Physiology & behavior*, *176*(10), 139–148. https://doi.org/10.1007/s11920-017-0841-3.Molecular

Göğcegöz, I., & Eryılmaz, G. (2015). TSSB Nörobiyolojisi : Bir Gözden Geçirme. *Klinik Psikiyatri*, *18*, 71–79.

Gurvits, T. V, Shenton, M. E., Hokama, H., Ohta, H., Lasko, N. B., Gilbertson, M. W., … Pitman, R. K. (1996). Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *40*(11), 1091–1099. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00229-6

Hauger, R. L., Olivares-Reyes, J. A., Dautzenberg, F. M., Lohr, J. B., Braun, S., & Oakley, R. H. (2012). Molecular and Cell Signaling Targets for PTSD Pathophysiology and Pharmacotherapy. *Bone*, *23*(1), 1–7. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.11.007.Molecular

Heim, C., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(6), 693–710. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.03.008

Jang, K. L., Stein, M. B., Taylor, S., Asmundson, G. J. G., & Livesley, W. J. (2003). Exposure to traumatic events and experiences: aetiological relationships with personality function. *Psychiatry Research*, *120*(1), 61–69. https://doi.org/10.1016/s0165-1781(03)00172-0

Keane, T. M., Marshall, A. D., & Taft, C. T. (2006). Posttraumatic stress disorder: etiology, epidemiology, and treatment outcome. *Annual Review*

of Clinical Psychology, *2*, 161–197. https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.2.022305.095305

Kennett, G. A., Lightowler, S., de Biasi, V., Stevens, N. C., Wood, M. D., Tulloch, I. F., & Blackburn, T. P. (1994). Effect of chronic administration of selective 5-hydroxytryptamine and noradrenaline uptake inhibitors on a putative index of 5-HT2C/2B receptor function. *Neuropharmacology*, *33*(12), 1581–1588. https://doi.org/10.1016/0028-3908(94)90133-3

Khachatryan, D., Groll, D., Booij, L., Sepehry, A. A., & Schütz, C. G. (2016). Prazosin for treating sleep disturbances in adults with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *General Hospital Psychiatry*, *39*, 46–52. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.10.007

Kilpatrick, D. G., Koenen, K. C., Ruggiero, K. J., Acierno, R., Galea, S., Resnick, H. S., … Gelernter, J. (2007). The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *The American Journal of Psychiatry*, *164*(11), 1693–1699. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06122007

Kühn, S., & Gallinat, J. (2013). Gray matter correlates of posttraumatic stress disorder: a quantitative meta-analysis. *Biological Psychiatry*, *73*(1), 70–74. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.029

Kuznetsov, V., Lee, H. K., Maurer-Stroh, S., Molnár, M. J., Pongor, S., Eisenhaber, B., & Eisenhaber, F. (2013). How bioinformatics influences health informatics: usage of biomolecular sequences, expression profiles and automated microscopic image analyses for clinical needs and public health. *Health Information Science and Systems*, *1*(1), 2. https://doi.org/10.1186/2047-2501-1-2

Liberzon, I., Abelson, J. L., Flagel, S. B., Raz, J., & Young, E. A. (1999). Neuroendocrine and psychophysiologic responses in PTSD: a symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *21*(1), 40–50. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00128-6

Mandal, S., Moudgil, M., & Mandal, S. K. (2009). Rational drug design. *European Journal of Pharmacology*, *625*(1–3), 90–100. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.065

Mcconkey, B., Sobolev, V., & Edelman, M. (2002). The performance of current methods in ligand-protein docking. *Current Science*, *83*.

Mehta, D., Gonik, M., Klengel, T., Rex-Haffner, M., Menke, A., Rubel, J., … Binder, E. B. (2011). Using polymorphisms in FKBP5 to define biologically distinct subtypes of posttraumatic stress disorder: evidence from endocrine and gene expression studies. *Archives of General Psychiatry*, *68*(9), 901–910. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.50

Mellman, T. A., Kumar, A., Kulick-Bell, R., Kumar, M., & Nolan, B. (1995). Nocturnal/daytime urine noradrenergic measures and sleep in combat-related PTSD. *Biological Psychiatry*, *38*(3), 174–179. https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00238-X

O'Doherty, D. C. M., Chitty, K. M., Saddiqui, S., Bennett, M. R., & Lagopoulos, J. (2015). A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, *232*(1), 1–33. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2015.01.002

Orr, S. P., Metzger, L. J., Miller, M. W., & Kaloupek, D. G. (2004). *Psychophysiological Assessment of PTSD*. Assessing psychological trauma and PTSD. The Guilford Press.

Özgen, F., & Aydın, H. (1999). Travma Sonrası Stres Bozukluğu. *Klinik Psikiyatri*, *1*, 34–41.

Pitman, R K. (1989, Temmuz). Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biological Psychiatry*, C. 26, ss. 221–223. United States. https://doi.org/10.1016/0006-3223(89)90033-4

Pitman, Roger K, Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Scott, P., Gilbertson, M. W., … Arbor, A. (1964). Biological Studies of Posttraumatic Stress Disorder Roger. *Journal of Range Management Archives*, *17*(1), Entire Issue. https://doi.org/10.1038/nrn3339.Biological

Polat, M., & Karahan, A. G. (2009). Multidisipliner yeni bir bilim dalı: biyoinformatik ve tıpta uygulamaları. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, *16*(3), 41–50.

Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., & Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, *460*(7256), 748–752. https://doi.org/10.1038/nature08185

Qi, W., Gevonden, M., & Shalev, A. (2017). Efficacy and Tolerability of High-dose Escitalopram in Posttraumatic Stress Disorder. *Physiology & behavior*, *37*(1), 89–93. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000626.Efficacy

Rasmusson, A. M., Hauger, R. L., Morgan, C. A., Bremner, J. D., Charney, D. S., & Southwick, S. M. (2000). Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biological Psychiatry*, *47*(6), 526–539. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00185-7

Ressler, K. J., Mercer, K. B., Bradley, B., Jovanovic, T., Mahan, A., Kerley, K., … May, V. (2011). Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor. *Nature*, *470*(7335), 492–497. https://doi.org/10.1038/nature09856

Sapolsky, R. M., Uno, H., Rebert, C. S., & Finch, C. E. (1990). Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in

primates. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *10*(9), 2897–2902. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-09-02897.1990

Sarris, J., Panossian, A., Schweitzer, I., Stough, C., & Scholey, A. (2011). Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *21*(12), 841–860. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.04.002

Sartor, C. E., Grant, J. D., Lynskey, M. T., McCutcheon, V. V, Waldron, M., Statham, D. J., … Nelson, E. C. (2012). Common heritable contributions to low-risk trauma, high-risk trauma, posttraumatic stress disorder, and major depression. *Archives of General Psychiatry*, *69*(3), 293–299. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1385

Shin, L. M., Orr, S. P., Carson, M. A., Rauch, S. L., Macklin, M. L., Lasko, N. B., … Pitman, R. K. (2004). Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Archives of General Psychiatry*, *61*(2), 168–176. https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.2.168

Siddharthan, N., Prabu, M., & Sivasankari, B. (2016). Bioinformatics in Drug Discovery a Review. *International Journal of Research*, *2*, 11–13.

Simmons, A. N., Paulus, M. P., Thorp, S. R., Matthews, S. C., Norman, S. B., & Stein, M. B. (2008). Functional activation and neural networks in women with posttraumatic stress disorder related to intimate partner violence. *Biological Psychiatry*, *64*(8), 681–690. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.027

Skelton, K., Ressler, K. J., Norrholm, S. D., Jovanovic, T., & Bradley-Davino, B. (2012). PTSD and gene variants: new pathways and new thinking. *Neuropharmacology*, *62*(2), 628–637. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.013

Southwick, S. M., Krystal, J. H., Morgan, C. A., Johnson, D., Nagy, L. M., Nicolaou, A., … Charney, D. S. (1993). Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, *50*(4), 266–274. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820160036003

Stahl, S. M. (2013). *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*.

Stein, M. B., Koverola, C., Hanna, C., Torchia, M. G., & McClarty, B. (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychological Medicine*, *27*(4), 951–959. https://doi.org/10.1017/s0033291797005242

Strigo, I. A., Simmons, A. N., Matthews, S. C., Grimes, E. M., Allard, C. B., Reinhardt, L. E., … Stein, M. B. (2010). Neural correlates of altered pain

response in women with posttraumatic stress disorder from intimate partner violence. *Biological Psychiatry*, *68*(5), 442–450. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.034

Svenningsson, P., Chergui, K., Rachleff, I., Flajolet, M., Zhang, X., El Yacoubi, M., … Greengard, P. (2006). Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states. *Science (New York, N.Y.)*, *311*(5757), 77–80. https://doi.org/10.1126/science.1117571

Szeszko, P. R., Lehrner, A., & Yehuda, R. (2018). Glucocorticoids and Hippocampal Structure and Function in PTSD. *Harvard Review of Psychiatry*, *26*(3), 142–157. https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000188

Taşar, O., & Selçukcan Erol, Ç. (2021). BİYOENFORMATİK. Içinde *Tıp Bilişimi* (ss. 171–185).

Valerie Forman-Hoffman, Ph.D., M. P. H., Jennifer Cook Middleton, Ph.D. Cynthia Feltner, M.D., M.P.H. Bradley N. Gaynes, M.D., M.P.H. Rachel Palmieri Weber, Ph.D. Carla Bann, Ph.D. Meera Viswanathan, P. D., Kathleen N. Lohr, Ph.D., M.Phil., M. A., & Claire Baker Joshua Green, B. A. (2018). Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder : A Systematic Review Update. *Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US)*, (May), 616. Tarihinde adresinden erişildi https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER207.%0Ahttps://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER207.%0Ahttps://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-207-ptsd-update-2018-rev.pdf

Vermetten, E., Vythilingam, M., Southwick, S. M., Charney, D. S., & Bremner, J. D. (2003). Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *54*(7), 693–702. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00634-6

Villarreal, G., Hamner, M. B., Cañive, J. M., Robert, S., Calais, L. A., Durklaski, V., … Qualls, C. (2016). Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The American Journal of Psychiatry*, *173*(12), 1205–1212. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15070967

Warren, L. (2011). The eyes that reveal the trauma of war: Haunting portraits show Marines before, during and after service in Afghanistan. Tarihinde adresinden erişildi https://www.dailymail.co.uk/news/article-2077117/Afghanistan-trauma-war-Portraits-Marines-service.html

Warshaw, M. G., Fierman, E., Pratt, L., Hunt, M., Yonkers, K. A., Massion, A. O., & Keller, M. B. (1993). Quality of life and dissociation in anxiety disorder patients with histories of trauma or PTSD. *The American Journal of Psychiatry*, *150*(10), 1512–1516. https://doi.org/10.1176/ajp.150.10.1512

What Is Posttraumatic Stress Disorder? (2020). Tarihinde 25 Ağustos 2021, adresinden erişildi https://www.psychiatry.org/patients-families/ptsd/what-is-ptsd

Yamamoto, K., Shinba, T., & Yoshii, M. (2014). Psychiatric symptoms of noradrenergic dysfunction: a pathophysiological view. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *68*(1), 1–20. https://doi.org/10.1111/pcn.12126

Yehuda, R, Lowy, M. T., Southwick, S. M., Shaffer, D., & Giller, E. L. J. (1991). Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *148*(4), 499–504. https://doi.org/10.1176/ajp.148.4.499

Yehuda, Rachel. (2002). Post-traumatic stress disorder. *The New England Journal of Medicine*, *346*(2), 108–114. https://doi.org/10.1056/NEJMra012941

Zhou, S. F., & Zhong, W. Z. (2017). Drug design and discovery: Principles and applications. *Molecules*, *22*(2), 1–6. https://doi.org/10.3390/molecules22020279

Zhou, Z., Zhu, G., Hariri, A. R., Enoch, M.-A., Scott, D., Sinha, R., … Goldman, D. (2008). Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature*, *452*(7190), 997–1001. https://doi.org/10.1038/nature06858

Zieker, J., Zieker, D., Jatzko, A., Dietzsch, J., Nieselt, K., Schmitt, A., … Gebicke-Haerter, P. J. (2007, Şubat). Differential gene expression in peripheral blood of patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Molecular Psychiatry*, C. 12, ss. 116–118. England. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001905

Zweig, S. (2011). *Üç büyük usta: Balzac, Dickens, Dostoyevski* (24. baskı). İstanbul: Türkiye İş Bankası Yayınları.

Bölüm 2

PULİCARİA GAERTN. CİNSİNİN BAZI TÜRLERİ ÜZERİNDE YAPILAN GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

Hülya ÖZPINAR [1]

1 Hülya Özpınar, Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, ORCID: **0000-0001-8154-0874**

Genel Bilgiler

Pulicaria cinsi Asteraceae familyası içerisinde yer almaktadır ve ilk kez 1791 yılında Gaertner tarafından tanımlanmıştır. Asya, Avrupa, Afrika ve Arap yarımadasında dağılım göstermektedir (Anderberg, 2009).

Yeryüzünde 1000' e yakın cins ve 20.000 kadar tür ile temsil edilen, çiçekli bitkilerin en zengin familyası olan Asteraceae familyası, Türkiye' de 130 kadar genus, 1100' den fazla türü içermektedir. Bitkilerin çoğu otsu formda olup, çalı veya ağaç formunda olanların sayısı oldukça azdır. Yaprakların dizilişi alternan veya oppozit dizilişlidir veya da yaprakların tamamı bitkinin taban kısmında bulunmaktadır. Çiçek durumu kapitulum olup, kapitulumun taban kısmında braktelerden meydana gelmiş bir involukrum bulunmaktadır. Familya üyelerinin çoğunluğu, Compositae tipi salgı tüyü ve örtü tüyleri taşımaktadır. Bu familyada inülin, uçucu yağ ve lateks en sık rastlanan bileşikler arasında yer almaktadır. Kimyasal içeriklerinden dolayı familya bitkilerinin büyük bir kısmı, gıda sanayiinde ve eczacılıkta, lateksinden dolayı da farklı sanayi alanlarında kullanılmaktadır. Bu familya Tubuliflorae ve Liguliflorae olmak üzere iki alt familyaya ayrılır. *Pulcaria* cinsi Tubuliflorae alt famiyası içerisinde yer almaktadır (Tanker ve ark., 2014).

Güncel Araştırmalar

Pulicaria cinsinin farklı türlerinin farklı biyolojik aktivitelere sahip olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Örneğin *Pulicaria crispa* ve *Pulicaria orientalis*' in sitotoksik aktivite gösterdiği *Pulicaria undulata* ve *Pulicaria dysenterica*' nın antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu *Pulicaria glutinosa'* nın ise antispazmodik aktivite gösterdiği, *Pulicaria dysenterica* türü ile yapılan farklı bir çalışmada ise bu türün antihistaminik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Ezoubeiri ve ark., 2005).

Sharifi-Rad ve ark. (2014), tarafından yapılan bir çalışmada *Pulicaria vulgaris* Gaertn.'in çiçeklenme aşamasında olan toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşimi GC-MS ile incelenmiştir. Daha sonra uçucu yağın Gram-pozitif bakterilere (*Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus*), Gram-negatif bakterilere (*Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*) ve mantarlara (*Aschergillus niger* ve *Candida albicans*) karşı antimikrobiyal ve antifungal aktivitesi ile iki hücre hattına (MCF-7, Hep -G2) karşı antitümör aktivitesi test edilmiştir. Toplamda 23 bileşiğin uçucu yağın % 98.08'ini oluşturduğu kabul edilmiştir. Uçucu yağ içindeki ana bileşikler thymol (% 50.22), carvotan aseton (*p*-menth-6-en-2-on, %20.2), thymol izobütirat (% 16.88), menthan-2-on (% 4.31), 1-methyl-1,2-propandion (% 4.13), 2, 5-dimetoksi- *p*- symen (% 4.01), myrtenol (% 1.22), linalool (% 1.1) ve β-myren (% 1.9) olarak bulunmuştur. *P. vulgaris* esansiyel yağının antimikrobiyal testlerinin sonuçlarına göre

kullanılan tüm bakteri ve mantar suşlarının büyümelerinin önemli ölçüde inhibe olduğu görülmüştür. *P. vulgaris'* in uçucu yağının sitotoksisite analizinin sonuçları ise esansiyel yağın her iki hücre hattına karşı önemli bir sitotoksik aktivite sergilediği görülmüştür. Esansiyel yağın güçlü antimikrobiyal ve sitotoksik aktivitelerinin, yüksek thymol, carvotan aseton ve thymol izobutirat içeriğine bağlı olabileceği öngörülmüştür.

Nickavar ve ark. (2002), tarafından yapılan farklı bir çalışmada *Pulicaria dysenterica* türünün su, metanol ve kloroform ektreleri hazırlanmış ve bu ekstrelerin *Shigella disenteriea, Salmonella typhi, Escherichia coli, Vibro cholera, Staphylococcus aureus, Bacillus cereus* mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir. Deney sonuçlarına göre, üç ekstrenin de *Vibrio cholera* üzerinde önemli derecede etkili olduğu görülmüştür. Yine, *Bacillus cereus'* un, su ve metanol ektrelerinden , *S. aureus*'un ise metanol ve kloroform ekstrelerinden etkilendiği tespit edilmiştir. Genel olarak gram pozitif bakteri suşlarının gram negatif bakteri suşlarına göre daha hassas olduğu görülmüştür.

Fawzy ve ark. (2013), yapmış oldukları başka bir çalışmada, *Pulicaria jaubertii* türünün yaprak(**P-1**) ve kök**(P-2)** kısımlarının ayrı ayrı esansiyel yağları elde edilmiş ve bu yağların GC-MS analizleri yapılmıştır. Ayrıca bu esansiyel yağların *in vitro* antimikrobiyal ve sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır. Antimikrobiyal aktivite testi için *Bacillus subtilis* ATCC 26633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 bakteri suşları ve bir mantar suşu olan *Candida albicans* ATCC 10231 suşu kullanılmıştır. Amoksisilin, Gentamisin antibiyotikleri ile Nystatin antimikotik pozitif kontrol olarak kullanılmış ve incelenen yağların antimikrobiyal aktivitesi, iki Gram pozitif ve iki Gram negatif bakteri ile bir mantar suşuna karşı MİK değerleri belirlenerek değerlendirilmiştir. Sonuçlar, yağların Gram pozitif suşlara ve *C. albicans'a* karşı değişen derecelerde büyüme inhibisyonuna sahip olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, Gram negatif bakterilere karşı etki görülmemiştir. **P-1**, *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus'a* karşı **P-2'den** daha yüksek bir antibakteriyel aktivite göstermiştir. **P-1**, 1 mg / ml' de *C. albicans'a* karşı antifungal aktivite gösterirken, **P-2**'nin herhangi bir antifungal aktivitesi görülmemiştir. GC-MS analizleri sonucunda, her iki yağda da küçük yüzdelerde monoterpen, seskiterpen ve seskiterpenlerin oksijenli türevlerinin varlığı tespit edilmiştir. (Fawzy ve ark., 2013). Bazı esansiyel yağlar içinde tespit edilen monoterpenlerin oksijenli türevlerinin, antimikrobiyal aktiviteye sebep olabileceği tahmin edilmektedir (Carson ve Riley, 1995). Ayrıca, **P-1** yağında yüksek oranda tespit edilen Carvotan acetone (% 98.59)'nun, **P-1** de gözlenen antimikrobiyal aktiviteye sebep olabileceği düşünülmektedir. Yine bu çalışmada, **P-1** ve **P-2** esansiyel yağlarının sitotoksik etkisini incelemek için MCF-7

ve HEPG-2 hücre hatları kullanılmıştır. Deney sonuçları; her iki esansiyel yağın, sitotoksik etki gösterdiğini ancak **P-1**'in sitotoksik bir ajan olarak **P-2'**den daha güçlü olduğunu, **P-1**'in her iki hücre hattına karşı önemli bir sitotoksik aktivite sergilediğini göstermiştir (Fawzy ve ark., 2013).

Pulicaria jaubertii türünün geleneksel olarak bir ilaç ve gıda baharatı olarak kullanıldığından da bahseden farklı bir çalışmada bu türün toprak üstü kısımları kullanılmıştır. *P. jaubertii'* nin toprak üstü kısımları daha önce bu türde hiç çalışılmamış süperkritik karbondioksit ekstraksiyon işlemine(SFE-CO_2) tabi tutulmuştur. Elde edilen ekstraktın toplam fenolik içeriği, DPPH·ile antioksidan aktivitesi, ABTS ile antioksidan kapasitesi ve antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bu ekstraktın önemli ölçüde daha yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu ve Gram pozitif bakterilere karşı daha etkili olduğu belirtilmiştir. En duyarlı bakteri *B. subtilis*, en dirençli bakteri ise *P. aeruginosa* olarak tanımlanmıştır. Genel olarak, bu çalışmanın sonucunda, *P. jaubertii* türünün total fenolik içeriğinin oldukça yüksek olduğu tespit edilirken, antioksidanlar ve antibakteriyel bileşikler için de iyi bir kaynak olabileceği belirtilmiştir (Al-Maqtari ve ark., 2021).

Shehata ve ark. (2020), tarafından yapılan bir çalışmada; *Pulicaria jaubertii* türünün yapraklarından etanol, kloroform ve petrol eteri ekstraktları elde edilmiş ve bu ekstraktların *Aedes aegypti* L. sivrisinek türü üzerinde ovisidal aktivite ve pulpa ve larvaların büyüme gelişme süreci üzerindeki etkileri test edilmiştir. En yüksek ovisidal aktivite ethanol ekstraktında gözlemlenmiştir. Çalışma sonucunda; *P. jaubertii*' nin bir sivrisinek kontrol ajanı olarak daha fazla değerlendirilme potansiyeline sahip olduğu ve etki şekli, diğer ürünlerle sinerjisi ve gerçek saha koşullarındaki etkinliği hakkında ek çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşüne varılmıştır.

Pulicaria mauritanica türü ile yapılan farklı bir çalışmada, elmalarda hasat sonrası bozunma meydana getiren fitopatojen mantarlara karşı Fas'tan toplanan *Pulicaria mauritanica* türünün esansiyel yağı test edilmiştir. *P. mauritanica* esansiyel yağının antifungal aktivitesi üzerinde iki fenolik izomerin, thymol ve carvacrol'un, küçük bileşenler olarak bile, sinerjitik bir etki ile katkısının olabiliceği düşünülmektedir. Genellikle carvacrol, thymol ve eugenol gibi fenolik bileşiklerin uçucu yağların biyolojik özellikleri üzerinde etkileri olduğu tespit edilmiştir(Ultee ve ark., 2002). Bu çalışma sonucunda, *P. mauritanica* esansiyel yağının, elmanın fitopatojenik mantarlardan korunması için sentetik mantar öldürücülere karşı potansiyel bir alternatif olarak kullanılabileceği ve aynı zamanda, bu esansiyel yağların düşük memeli toksisitesine sahip olduğu, biyolojik olarak parçalanabildiği için, diğer gıda maddelerinin bozulmasını da önlemek için kullanılabileceği öne sürülmüştür (Znini ve ark., 2013).

Pulicaria crispa türü ise, Suudi Arabistan'da yerel halk tarafından lokal inflamasyon tedavisinde ve böcek kovucu olarak kullanılmaktadır (Farnsworth, 1966). *Pulicaria* cinsinin farklı bir türü olan *Pulicaria arabica*' nın alkol ekstraktlarıyla ratlarda yapılmış olan bir çalışma sonucunda, *P. arabica'nın* önemli hepatik ve nefritik koruyucu etkisinin yanında, güçlü analjezik, antipiretik ve anti-enflamatuar etkisinin de olduğunu gösterilmiştir (Yusufoğlu, 2014).

Pulcaria crispa türünün toprak üstü kısımlarının ethanol ekstrelerinin kullanıldığı farklı bir çalışmada, bu ekstrelerin ratlarda ülsere karşı terapötik etkisi araştırılmıştır. Raniditin (100 mg/kg) kontrol amaçlı kullanıldığı deneyde, bitki ekstraktları (500 mg/kg) aç karnına günlük doz olarak uygulanmıştır. Çalışma sonucunda; *P. crispa* ekstrelerinin iyileştirici gücünün içerdiği glikozitler, kumarinler, flavonoidler, tanenler, steroller ve triterpenler ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Fahmi ve ark., 2019).

Pulicaria crispa ve *P. incisa* türleriyle yapılan bir çalışmada; UPLC/MS yöntemiyle kimyasal içeriği araştırılmıştır. *P.crispa* ve *P. incisa* türlerinde, flavonoidler (37), fenolik asitler (22), seskiterpenler (17), diterpenler (7) ve yağ asitleri (27) dahil olmak üzere 122 metabolit tanımlanmıştır. *P.crispa* ve *P. incisa* metanol özütleri için antioksidan aktivite, DPPH ve ABTS analizlerine dayalı olarak *in vitro* ve *invivo* olarak çalışılmıştır. Sonuç olarak; *P. incisa* ekstraktının hem DPPH hem de ABTS serbest radikallerini inhibe etmede *P.cripa*' dan daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca, her iki özütün de karaciğer fonksiyonlarının serum biyobelirteçlerinin seviyelerindeki iyileşmeyle ortaya konan bir hepatoprotektif etki gösterdiği tespit edilmiştir (El-Sabagh ve ark., 2021).

Yapılan farklı bir çalışmada; *Pulicaria stephanocarpa* türünün yapraklarından hidrodistilasyon yöntemi ile elde edilen esansiyel yağın kimyasal bileşimi GC-MS analizi yöntemiyle belirlenmiş ve bu esansiyel yağın; antimikrobiyal, antioksidan ve antikolinesteraz (AChE) aktiviteleri değerlendirilmiştir. Toplam yağın % 97.2' sini oluşturan seksen üç bileşik tanımlanmış ve bu bileşikler içerisindeki ana bileşenlerin caryophyllene % 13.4, nerolidol % 8.5, caryofillen oxide % 8.5, α-cadinol % 8.2, spathulenol % 6.8 ve cadinol % 4.7 oranında olduğu tespit edilmiştir. Disk difüzyon ve Broth seyreltme yöntemleri kullanılarak değerlendirilen esansiyel yağın antimikrobiyal aktivitesi, Gram-pozitif bakteriler ve *Candida albicans*' a karşı en yüksek duyarlılığı göstermiştir. Esansiyel yağın serbest radikal süpürme kabiliyeti DPPH yöntemi ile değerlendirilmiştir. Antioksidan aktivite değerlendirilmesinde IC_{50}' nin 330 µg/mL olduğu görülmüştür. Ellman metodu kullanılarak esansiyel yağın 200 ug / mL konsantrasyonda asetilkolinesteraz (AChE) inhibitör aktivitesi tespit edilmiştir (Ali ve ark., 2012).

Alghaithy ve ark. (2011), tarafından yapılan farklı bir çalışmada çeşitli deney modellerinde *Pulicaria guestii'* nin potansiyel anti-enflamatuar etkisi araştırılmıştır. *P. guestii'nin* toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol ekstresinden, petrol eteri, kloroform ve n-bütanol fraksiyonları elde edilmiştir. Metanol ekstraktı ve $CHCl_3$ fraksiyonu ratlarda carrageenan ile oluşturulmuş pençe ödemi ve kroton yağı uygulaması ile oluşturulan kulak kepçesi ödemine karşı incelenmiştir. Metanolik ekstrat ve metanolik ekstraktan elde edilmiş olan kloroform fraksiyonu, carrageenan kaynaklı sıçan pençesi ödemini önemli ölçüde azaltırken, yine aynı model üzerinde, kloroform fraksiyonunun topikal uygulaması, kroton yağının neden olduğu sıçan kulak ödeminde de önemli ölçüde azalmaya neden olmuştur.

Yapılan bir çalışmada; *Pulicaria inoloides*'in toprak üstü kısmından su buharı distilasyonu ile esansiyel yağı elde edilmiş ve daha sonra bu esansiyel yağın bileşimi GC-MS yöntemi ile analiz edilmiştir. *P. inoloides* (Şekil 1) esansiyel yağının antimikrobiyal aktivitesini test etmek için; *Staphylococcus aureus* 6538, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Shigella dysenteriae* 51302, *Salmonella typhimurium* 50013 ve *Candida albicans* ATCC 10231 mikroorganizmaları kullanılmış ve uçucu yağın MİK değerleri yorumlanarak; bu mikroorganizmalardan *Salmonella typhimurium* 50013 ve *Shigella dysenteriae* 51302 bakterileri dışında hepsinde etkili olduğu görülmüştür. *P. inuloides* esansiyel yağının kimyasal bileşiminde ise 2-cyclohexen-1-one, 2-methyl-5- (1-methyl) (55.1 %) and benzene, methyl- (20.6 %) bileşiklerine rastlanılmıştır. Çalışma sonucunda bu türün önemli derecede antimikrobiyal ve antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Al-Hajj ve ark., 2014).

Şekil 1. *Pulicaria inoloides (Al-Hajj ve ark., 2014)*

Pulicaria inoloides türü ile yapılan farklı bir çalışmada bu türün köklerinden hazırlanan kloroform, etil asetat ve n-butanol ekstrelerinin antioksidan aktivite ve bu aktivite ile ilişkili, toplam fenolik ve flavanoid içeriği çalışılmıştır. Ayrıca bu ekstreler; *Leishmania amazonensis* and *Leishmania donovani* suşları üzerinde test edilmiştir. Çalışma sonucunda; kloroform ekstresinin her iki *Leishmania* türü için antileishmanial aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. En yüksek antioksidan aktivite ise etilasetat ekstresinde görülmüştür (Fadel ve ark., 2019).

Asghari ve ark. (2014), tarafından yapılan farklı bir çalışmada *Pulicaria gnaphalodes uçucu* yağının kimyasal bileşimi ve antileishmanial aktivitesi incelenmiştir. Bitkinin toprak üstü kısımlarının uçucu yağı clevenger aparatı ile elde edilerek ve GC-MS ile analiz edilmiş. *P. gnaphalodes* esansiyel yağının ana bileşenlerinin geraniyol, 1,8-sineol, krizantenon, α-pinen, α-terpineol ve filifolon olduğu rapor edilmiştir. Antileismanial aktivitesi, *Leismania majör'* ün promastigotlarına karşı değerlendirilmiş ve uçucu yağın 1.06 µL / mL konsantrasyonunda antileishmanial aktivite gösterdiği ve 24 saat içinde tüm parazitleri yok ettiği tespit edilmiştir.

Yine *Pulicaria gnaphalodes* ile yapılan farklı bir çalışmada, bu türün esansiyel yağı; metanol, etanol ve su ektreleri ile bitkinin antibakteriyel ve antifungal özelliği incelenmiştir. Disk difüzyon yöntemi ile *Listeria monocytogenes* ATCC 19112, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 ve *Salmonella typhimurium* bakterileri incelenip daha sonra mikrodilüsyon yöntemi ile minimum inhibasyon konsantrosyon(-MİK) değerleri araştırılmıştır. Uçucu yağ ve tüm ekstraktların önemli ölçüde antibakteriyel etki gösterdiği tespit edilmiş ve özellikle alkol ektraktlarının su ekstraktına göre daha büyük bir inhibasyon zonu geliştirdiği gözlemlenmiştir. Test edilen *Aspergillus flavus, A. parasiticus, A. niger, Penicillium citrinum ve P. chrysogenum* mantar suşlarına karşı da etkili bir antifungal aktivite sergilediği bu çalışmada rapor edilmiştir (Gandomi ve ark., 2015).

Şekil 2.' de arazi görüntüsü görünen *Pulicaria odora* türünün ve *Pulcaria* cinsinin farklı üyelerinin Fas'ta yaygın olarak yetiştiği ve farklı kullanım amaçlarının olduğu tespit edilmiştir. Fas'ta kadınların doğum sonrası komplikasyonları önlemek için doğumdan sonra antiseptik ve antienflamatuar bir ilaç olarak geleneksel bir şekilde kullandığı bildirilmiş ve yine bu türün geleneksel tıpta bel ağrısı, bağırsak bozuklukları ve menstrüal krampları tedavi etmek için yaygın olarak kullanıldığı görülmüştür (Ezoubeiri ve ark., 2005).

Şekil 2. *Pulicaria odora'* nın arazi görüntüsü (https://www.turkiyebitkileri.com/tr/foto%C4%9Fraf-galerisi/view-photo/1387/5381.html)

Hanbali ve ark. (2005), tarafından yapılan bir çalışmada *Pulicaria odora* köklerinden elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşimi GC-MS ile analiz edilmiştir. Tablo 1.' de görüldüğü gibi yirmi yedi bileşen tespit edilmiş ve thymol (% 47.83) ve thymol izobütirat (% 30.05) yağdaki ana bileşenler olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, bu çalışmada elde edilen uçucu yağ farklı konsantrasyonlarda yedi bakteriye karşı test edilmiş ve önemli bir antibakteriyel aktivite tespit edilmiştir. Analiz sonuçları, bu uçucu yağın % 93.77' sinin oksijenli bileşikler açısından zengin olduğunu göstermiştir. Uçucu yağın karakteristik yoğun kokusunun da oksijence zengin bileşiklerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir.

Zefzoufi ve ark. (2020) tarafından yapılan farklı bir çalışmada *Pulicaria odora* türünün köklerinden elde edilen uçucu yağın antioksidan etkisinin yanında allelopatik etkisi de vurgulanmıştır. *Medicago sativa* and *Medicago falcata* türlerinin tohumlarının çimlenme ve büyüme kapasitesi üzerindeki inhibasyon etkileri incelenmiştir ve tıbbi ve aromatik bir bitki

olan *P. odora* türünün çevre dostu iyi bir biyoherbisit olabileceği önerisi sunulmuştur.

Tablo 1. *Pulicaria odora (Asteraceae) esansiyel yağının bileşimi (Hanbali ve ark,2005).*

Bileşik	RI [a]	Yüzde
Methylpropanoic acid	648	4.46
Methylbutanoic acid	730	0.712
α -Pinene	939	0.02
Camphene	954	Eser miktarda
Benzaldehyde	960	Eser miktarda
5-Methyl furfural	964	Eser miktarda
6-Methy-5-hepten-2-one	986	Eser miktarda
β-Myrcene	992	Eser miktarda
α-Phellandrene	1006	Eser miktarda
α-Terpinene	1017	Eser miktarda
p -Cymene	1026	Eser miktarda
β-Phellandrene	1030	0.01
1,8-Cineole	1031	0.01
Benzylalcohol	1032	Eser miktarda
Artemesia ketone	1062	0.02
Cresol	1076	0.02
Linalool	1100	0.01
Camphor	1149	0.03
p-Cymene-8-ol	1189	0.03
α-Terpineol	1192	0.02
Thymol	1293	47.83
Carvacrol	1302	2.78
Modhephene	1384	0.05
Epi-β-Santalene	1447	0.11
β-Santalene	1460	0.02
Thymol isobutyrate	1513	30.05
Caryophyllene oxide	1583	0.24

Aynı çalışmada, *Pulicaria odora* L. köklerinden elde edilen uçucu yağ, *Bacillus cereus* (IPL 58605), *Streptococcus C* (IPT 2-035), *Proteus vulgaris* (CIP 58605), *Enterococcus faecalis* (CIP 103214), *Escherichia coli* (CIP 54127) ve *Pseudomonas aeroginosa* (CIP A 22) mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal aktivite testi, disk difüzyon yöntemi ile yapılmış ve *P. odora*' nın uçucu yağının çalışmada kullanılan tüm bakterilerilerin üremelerini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Çalışmada *P. odora*' dan elde edilen uçucu yağın, *Streptococcus C*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus*

faecalis ve *Pseudomonas vulgaris'* e karşı güçlü bir antibakteriyel aktivite gösterdiği ve bu aktivitenin çalışmada kullanılan standart antibiyotiklere göre daha yüksek çıktığı gözlemlenmiştir. Hanbali ve ark. (2005)' ın yapmış olduğu bu çalışmadaki sonuçlar *Pulicaria odora* uçucu yağının muhtemelen bu bakterilere karşı iyi bir terapötik ajan olacağını göstermektedir. Tablo 2.' de *Pulicaria odora* esansiyel yağının ve standart antibiyotik disk tarafından oluşturulan inhibisyon bölgesinin invitro bakteriyostatik aktivitesi görülmektedir.

P. odora uçucu yağının bakteriyostatik özelliklerinin, daha önce test edilmiş ve önemli bir antibiyotik aktiviteye sahip olan yüksek thymol içeriği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Pellecuer ve ark., 1979; Gergis ve ark., 1990; Panizzi ve ark., 1993; Sivropoulou ve ark., 1996).

Tablo 2. *Pulicaria odora esansiyel yağının antibakteriyel aktivitesi ve standart antibiyotik (Penisilin G) (Hanbali ve ark., 2005).*

Mikroorganizma	İnhibisyon zonu (mm) Standart antibiyotik		
	5 µg / disk	**10 µg / disk**	**P10**
Bacillus cereus	30	40	13
Streptococcus C	70	75	19
Enterococcus faecalis	14	16	13
Escherichia coli	10	12	16
Klebsiella pneumoniae	12	12	18
Proteus vulgaris	14	20	9
Pseudomonas aeroginosa	9	10	9

Khan ve ark. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada, *Pulicaria undulata* türünün kloroform fraksiyonunun, antitoxoplasmal ve antileishmanial aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışma invitro olarak *Leishmania major* promastigot ve amastigot formlarının yanısıra ve *Toxoplasma gondii* protozoonları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda bu fraksiyonun iyi bir antiparaziter ajan olabileceği araştırmacılar tarafından belirtilmiştir.

Sonuç olarak *Pulicaria* cinsi içerisinde yer alan birçok türle yapılan çalışmalar sonucunda; genel olarak farklı yöntemlerle türlerden elde edilen ekstrakt ve esansiyel yağların içerikleri incelenmiştir. *Pulicaria* cinsine ait türlerde daha çok antimikrobiyal ve antioksidan aktivite çalışılmış ve genel olarak, Gram pozitif bakterilerin Gram negatif bakterilere göre daha duyarlı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu türlerde yapılan çalışmalar

içerisinde; antileishmanail, antitoxoplasmal, antifungal, antitümör, anti-enflamatuar, anti-ülser aktivite çalışmaları ve bu türlerin hepatik ve nefritik koruyucu etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

Alghaithy, A. A., El-Beshbishy, H. A., AbdelNaim, A. B., Nagy, A. A., & Abdel-Sattar, E. M. (2011). Anti-inflammatory effects of the chloroform extract of Pulicaria guestii ameliorated the neutrophil infiltration and nitric oxide generation in rats. *Toxicology and industrial health*, *27*(10), 899-910.

Al-Hajj, N. Q. M., Wang, H. X., Ma, C., Lou, Z., Bashari, M., & Thabit, R. (2014). Antimicrobial and antioxidant activities of the essential oils of some aromatic medicinal plants (Pulicaria inuloides-Asteraceae and Ocimum forskolei-Lamiaceae). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, *13*(8), 1287-1293.

Al-Hajj, N. Q. M., Rashid, H. A. N. A., Al-Hashedi, S. A. L. L. A. H., Thabit, R. I. Y. A. D. H., & Wang, H. X. (2014). Total Phenolic Content and Antioxidant, antimicrobial Activity from Some Yemani Plants. *European Academic Research II (8)*, 10196-10215.

Ali, N. A. A., Crouch, R. A., Al-Fatimi, M. A., Arnold, N., Teichert, A., Setzer, W. N., & Wessjohann, L. (2012). Chemical composition, antimicrobial, antiradical and anticholinesterase activity of the essential oil of Pulicaria stephanocarpa from Soqotra. *Natural product communications*, *7*(1), 1934578X1200700137.

Al-Maqtari, Q. A., Mahdi, A. A., Al-Ansi, W., Mohammed, J. K., Wei, M., & Yao, W. (2021). Evaluation of bioactive compounds and antibacterial activity of Pulicaria jaubertii extract obtained by supercritical and conventional methods. *Journal of Food Measurement and Characterization*, *15*(1), 449-456.

Anderberg AA (2009) Inuleae. In: Funck VA, Susanna A, Stuessy TF, Bayer RJ (eds) Systematics evolution and biogeography of compositae. Sheridan Books Inc, Ann Arbor, Michigan, pp 667–679.

Asghari, G., Zahabi, F., Eskandarian, A., Yousefi, H., & Asghari, M. (2014). Chemical composition and leishmanicidal activity of Pulicaria gnaphalodes essential oil. *Research Journal of Pharmacognosy*, *1*(4), 27-33.

Carson, C. F., & Riley, T. V. (1995). Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of Melaleuca alternifolia. *Journal of applied bacteriology*, *78*(3), 264-269.

El-Sabagh, O. A., El-Toumy, S. A., Mounir, R., Farag, M. A., & Mahrous, E. A. (2021). Metabolite profiles of Pulicaria crispa and P. incisa in relation to their in-vitro/in-vivo antioxidant activity and hepatoprotective effect: A comparative mass spectrometry-based metabolomics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *194*, 113804.

Ezoubeiri, A., Gadhi, C. A., Fdil, N., Benharref, A., Jana, M., & Vanhaelen, M. (2005). Isolation and antimicrobial activity of two phenolic compounds from Pulicaria odora L. *Journal of ethnopharmacology*, *99*(2), 287-292.

Fadel, H., Sifaoui, I., López-Arencibia, A., Reyes-Batlle, M., Jiménez, I. A., Lorenzo-Morales, J., ... & Bazzocchi, I. L. (2019). Antioxidant and leishmanicidal evaluation of Pulicaria inuloides root extracts: a bioguided fractionation. *Pathogens*, *8*(4), 201.

Fahmi, A. A., Abdur-Rahman, M., Aboul Naser, A. F., Hamed, M. A., Abd-Alla, H. I., & Nasr, M. I. (2019). Pulicaria crispa mitigates gastric ulcer induced by ethanol in rats: role of treatment and auto healing. *Biomarkers*, *24*(3), 286-294.

Farnsworth, N. R. (1966). Biological and phytochemical screening of plants. *Journal of pharmaceutical sciences*, *55*(3), 225-276.

Fawzy, G. A., Al Ati, H. Y., & El Gamal, A. A. (2013). Chemical composition and biological evaluation of essential oils of Pulicaria jaubertii. *Pharmacognosy Magazine*, *9*(33), 28.

Gandomi, H., Abbaszadeh, S., Rahimikia, E., & Shariatifar, N. (2015). Volatile organic compound from Pulicaria gnaphalodes and the antibacterial and antifungal properties of its essential oil and aqueous, ethanolic and methanolic extracts. *Journal of Food Processing and Preservation*, *39*(6), 2129-2134.

Gergis, V., Spiliotis, V., & Poulos, C. (1990). Antimicrobial activity of essential oils from Greek Sideritis species. *Pharmazie*, *45*(1).

Hanbali, F. E., Akssira, M., Ezoubeiri, A., Mellouki, F., Benherraf, A., Blazquez, A. M., & Boira, H. (2005). Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of Pulicaria odora L. *Journal of ethnopharmacology*, *99*(3), 399-401.

https://www.turkiyebitkileri.com/tr/foto%C4%9Fraf-galerisi/view-photo/1387/5381.html

Khan, T. A., Al Nasr, I. S., Mujawah, A. H., & Koko, W. S. (2021). RESEARCH ARTICLE Assessment of Euphorbia retusa and Pulicaria undulata activity against Leishmania major and Toxoplasma gondii. *Tropical Biomedicine*, *38*(1), 135-141.

Nickavar, B., Amin, G., & Ghavamian, P. (2002). Antimicrobial Activity of Pulicaria dysenterica L. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, (1), 31-32.

Panizzi, L., Flamini, G., Cioni, P. L., & Morelli, I. (1993). Composition and antimicrobial properties of essential oils of four Mediterranean Lamiaceae. *Journal of ethnopharmacology*, *39*(3), 167-170.

Pellecuer, J., Jacob, M., Simeon de Buochberg, M., & Allegrini, J. (1979, July). Therapeutic value of the cultivated mountain savory (Satureia montana L.: Labiatae). In *II International Symposium on Spices and medicinal Plants 96* (pp. 35-40).

Sharifi-Rad, J., Miri, A., Hoseini-Alfatemi, S. M., Sharifi-Rad,M., Setzer,W.N., Hadjiakhoondi,A.(2014). Chemical Composition and Biological Activity of *Pulicaria vulgaris* Essential Oil from Iran. Natural Product Communications,Vol.9 ,No.11 ,1633-1636.

Shehata, A. Z., El-Sheikh, T. M., Shaapan, R. M., Abdel-Shafy, S., & Alanazi, A. D. (2020). Ovicidal and Latent Effects of Pulicaria jaubertii (Asteraceae) Leaf Extracts on Aedes aegypti. *Journal of the American Mosquito Control Association*, *36*(3), 161-166.

Sivropoulou, A., Papanikolaou, E., Nikolaou, C., Kokkini, S., Lanaras, T., & Arsenakis, M. (1996). Antimicrobial and cytotoxic activities of Origanum essential oils. *Journal of agricultural and Food Chemistry*, *44*(5), 1202-1205.

Tanker,N.,Koyuncu,M.,Coşkun,M.,2014,Farmasötik Botanik.Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:105.Ankara, s.307-309.

Ultee, A., Bennik, M. H. J., & Moezelaar, R. J. A. E. M. (2002). The phenolic hydroxyl group of carvacrol is essential for action against the food-borne pathogen Bacillus cereus. *Applied and environmental microbiology*, *68*(4), 1561-1568.

Yusufoglu, H. S. (2014). Analgesic, antipyretic, anti-inflammatory, hepatoprotective and nephritic effects of the aerial parts of Pulicaria arabica (Family: Compositae) on rats. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, *7*, S583-S590.

Zefzoufi, M., Fdil, R., Bouamama, H., Mouzdahir, A., Sraidi, K., & Abouzaid, A. (2020). Pulicaria odora essential oil: a potential source of eco-friendly antioxidants and allelochemicals. *Mediterranean Journal of Chemistry*, *10*(6), 608-618.

Znini, M., Cristofari, G., Majidi, L., Paolini, J., Desjobert, J. M., & Costa, J. (2013). Essential oil composition and antifungal activity of Pulicaria mauritanica Coss., against postharvest phytopathogenic fungi in apples. *LWT-Food Science and Technology*, *54*(2), 564-569.

Bölüm 3

AKNE VULGARİS PATOGENEZİ

Nazlı DİZEN NAMDAR[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji ABD., Kütahya, Türkiye, nazli.dizen@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-9116-5489, Nazlı Dizen Namdar

Giriş

Akne vulgaris, pilosebase üniteyi etkileyen kronik inflamatuar bir deri hastalığıdır. Dünya çapında bütün ırklarda sık görülmektedir. Sıkılıkla adolesanlarda görülen hastalığın, adolesan ve genç erişkinlerin yaklaşık %85'ini etkilediği bildirilmektedir (1, 2). Ayrıca yenidoğan, süt çocukluğu, prepubertal dönem ve ileri yaşlar da görülebilmektedir (2, 3). Son yıllarda pubertenin daha erken başlaması nedeniyle aknenin daha küçük yaşlarda da görülmeye başladığı bildirilmiştir. Akne 12 yaş ve altında, kızlarda daha sık, 15 yaş ve üzerinde ise erkeklerde biraz daha fazla görüldüğünü belirtilmiştir (4). Etnik köken ve genetik yatkınlık akne prevalansını ve kliniğini etkileyen faktörler arasındadır. Akne başlangıç yaşı ve klinik özellikleri farklı etnik kökene sahip hastalar arasında farklılık gösterebilir. Ailede akne öyküsü olan çocuklarda ergenlik ve yetişkinlik döneminde akne görülme sıklığı artmıştır (2).

Klinik olarak akne vulgaris, açık komedonlar (siyah nokta), kapalı komedonlar (beyaz nokta) ve nodül, püstül ve papül gibi inflamatuar lezyonlardan oluşmaktadır. Lezyonlar atrofik veya hipertrofik skatris ve pigmentasyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Klinik tablo değişken seyretmektedir, bazı hastalarda sadece hafif komedonal akne izlenirken bazı hastalarda şiddetli nodulokistik akne olarak gözlenmektedir Lezyonların dağılımı özellikle sebase bezlerin yoğun olarak bulunduğu yüz, göğüs, sırt ve üst kol bölgelerini etkilenmektedir (5, 6).

Aknenin klinik semptomlarından kaynaklanan rahatsızlığın yanı sıra, hastalar başka olumsuz etkiler de yaşayabilmektedir. Akne vulgaris gibi özellikle görünür bölgedeki dermatolojik hastalıklar psikososyal durumu etkilemektedir. Akneli hastalar beden algısında bozulma, düşük benlik saygısı, utanma, sosyal fobi, depresyon ve anksiyete gibi pek çok psikiyatrik sorun yaşayabilmektedir (7).

Patogenez

Akne vulgaris patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamakla beraber, gelişiminden sorumlu olan 4 ana faktör bildirilmektedir. Bu faktörler aşırı sebum üretimi, anormal foliküler keratinizasyon (follikülер hiperkeratoz), Propionibacterium acnes (P. acnes) kolonizasyonu ve inflamasyondur (5, 8).

Aşırı Sebum Üretimi

Akne oluşumunda en önemli faktörlerden birisi sebum üretiminin artışıdır. Sebum salgılanmasından sorumlu olan sebase bezler, holokrin bezlerdir ve vücutta yoğun olarak yüz ve saçlı deride bulunmaktadır. Sebum; trigliseridler, serbest yağ asitleri, balmumu esterleri, skualen, kolesterol ve kolestrol esterlerinin karışımından oluşmaktadır (1, 9). Sebum sekresyo-

nunun temel görevi epidermal bariyer oluşturarak deriyi korumak ve nemlendirmektir (10). Akne patogenezinde sebum önemli bir görev almasına rağmen tek başına akne oluşumunda yeterli değildir. Puberteyle beraber artan androjenler sebase bezlerdeki androjen reseptörleri üzerinden etki göstererek, sebase bezin büyümesini ve sebum salgısının artmasına neden olurlar (3, 11). Trigliseridlerin, P. acnes tarafından hidrolizi sonucu oluşan serbest yağ asitleri P. acnes kolonizasyonuna, inflamasyona ve komedon oluşumuna neden olduğu saptanmıştır (6, 12).

Sebum lipid içeriğindeki bazı değişikliklerinde akne patogenezinde rol aldığı bildirilmiştir. Sebum içindeki linoleik asitin akneli hastalarda düşük olduğu saptanmıştır. Düşük linoleik asitin foliküler hiperkeratozu indüklediği bildirilmektedir (12). Sebumdaki skualen hafif komedejeniktir, esas olarak skualenin oksidasyonuyla oluşan skualen peroksitin oldukça komedojenik etkisi saptanmıştır (12).

Anormal Foliküler Keratinizasyon

Akne lezyonlarının gelişimindeki en önemli başlangıç olaylarından biri foliküler infundibulum ve sebase kanalda mikrokomedonlarla sonuçlanan anormal foliküler keratinizasyondur. Komedogenezis de saptanan temel değişiklikler duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve keratinositler arasındaki yapışıklığın artması bulunmaktadır. Hücrelerin hem sayısındaki hem de yapışkanlığındaki artış, foliküler kanalda tıkaç oluşumuna neden olur. Bu tıkacın gerisinde biriken sebum ve keratin folikülü genişleterek mikrokomedonu oluşturur. Mikrokomedonlar daha sonra açık veya kapalı komedonlara dönüşmektedir (3, 13). Foliküler hiperkeratozu neyin başlattığı tam olarak bilinmemekle beraber sebum içeriğindeki değişiklikler, androjenler, lokal sitokin üretimi ve bakteriler üzerinde durulmaktadır (14).

Duktal keratinositler tarafından sitokin üretimi de komedon oluşumunda rol almaktadır. IL1-α'nın in vitro ve in vivo olarak foliküler infundibulumda hiperkeratinizasyonu indüklediği bildirilmiştir. İnvitro yapılan bir çalışmada IL1-α etkisi ile komedon oluşumu gözlenmiş ve IL1-α reseptör antagonisti eklenerek oluşan lezyonların gerilediği saptanmıştır (13, 14).

Komedogenezis başlangıcında bakterilerin olaya dahil olmadığı ileri sürülmüştür ancak antibakteriyel tedavi ile komedon sayısında azalma gözlenmesi mikroorganizmaların özellikle de P. acnes'in geç dönem komedogenezisse rol oynadıklarını düşündürmektedir (14, 15).

Androjenik hormonların keratinosit hiperproliferasyonu tetiklediği bildirilmektedir. Akne patogenezinde rol alan adrojenlerden en önemlisi dihidrotestosteron (DHT)'dur. 17-β hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD)

ve 5-α redüktaz dihidroepiandrosteron sülfatın (DHEA-S) DHT'na dönüştüren enzimlerdir. Foliküler keratinositlerde bu enzim düzeylerinin arttığı ve bu yüzden DHT üretiminin burada daha fazla olduğu bildirilmektedir (3).

Propionibacterium acnes kolonizasyonu

Sebase folikül ile komedonlarda bulununa mikroflora birbirine benzerdir. Bu mikroorganizmalar; koagülaz negatif stafilokoklar (Staphylococcus epidermidis); anaerobik difteroitler (P. acnes ve Propionibacterium granulosum) ve lipofilik mayalardır (Pityrosporum türleri) (5). Bu mikroorganizmaların içinde akne patogenezinde anahtar rolü oynayan P. acnes'dir. P. acnes'in normal mikroflorada olmasından dolayı akne patogenezindeki rolü tartışmalıdır ancak akne vulgarisli hastalarda P. acnes'i baskılayan antibiyotiklerin (eritromisin ve klindamisin gibi) akneyi klinik olarak iyileştirdiği, P. acnes'e karşı direnç gelişen durumlarda klinik yanıtın alınamaması etyolojide P. acnes rolünü gösteren en önemli kanıttır (16). Anaerobik, gram pozitif bir mikroorganizma olan P. acnes yüz, göğüs ve sırt gibi sebase bezlerden zengin olan bölgelerde daha yaygın olarak bulunmaktadır. Akneli hastalarda P. acnes sayısı kontrollere göre yüksek olarak saptanmış, ancak P. acnes sayısı ile akne şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır (3).

P. acnes, ürettiği lipaz ile sebum trigliseridlerini serbest yağ asitlerine hidroliz eder. Serbest yağ asitleri irritasyona, inflamasyona ve foliküler keratinizasyona neden olur (3). P. acnes, lipazlar, proteazlar, hiyalüronidazlar ve nötrofil kemotaktik faktörleri üreterek doku hasarına ve inflamasyona neden olurlar (3, 16). P. acnes'in TNF-α, IL-1α ve IL-1β gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırdığı, ayrıca monositlerdeki TLR-2'ye bağlanarak IL-12 ve IL-8 üretimini indüklediği bildirilmiştir (16). Ayrıca P. acnes hücre duvarı antikor gelişimini ve antimikrobiyal peptitlerin (AMP) sekresyonunu indükleyerek inflamasyona neden olur (3).

İnflamasyon

Akne patogenezinde en önemli basamaklardan biri inflamasyondur. Anormal foliküler keratinizasyon ve komedon oluşumundan sonra başlamaktadır. Ancak halen inflamasyonu hangi mekanizmaların tetiklediği net olarak bilinmemektedir, bu konuyla ilgili farklı görüşler bildirilmektedir. İnflamasyon sürecinde başlıca rol alan hücreler sebositler, lenfositler, keratinositler, makrofajlar, nötrofiller ve Langerhans hücreleri olduğu bilinmektedir. Sebositler inflamasyon sürecinde IL-1α ve serbest yağ asitleri üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca TLR2, TLR4, TLR6 ve CD14 eksprese ederek P. acnes'in tetiklediği inflamasyonda rol aldığı bildirilmektedir (1, 17-20).

Uzun yıllar boyunca, aknede inflamasyonun başlangıcında nötrofillerin rol aldığı düşünülmekteydi. Daha sonra yapılan çalışmalarda erken inflamasyon döneminde özellikle CD4 (+) T lenfositlerinin temel rol oynadığını gösterilmiştir. Bu lenfositik infiltrasyonun spesifik antjenik yanıt mı veya nonspesifik bir yanıt mı olduğu hala bilinmemektedir. İnflamasyonun geç dönemlerinde ise P. acnes TNF-α, IL-1β ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarmaktadır, böylece nötrofillerin kemotaksisi gerçekleşir. Nötrofiller daha sonra sebase folikül içindeki P. acnes'i fagosite eder ve foliküler duvarın bozulmasına katkıda bulunabilecek hidrolazların salınmasına neden olur. P. acnes ayrıca doku hasarına katkıda bulunan lipazlar, proteazlar ve hiyalüronidazlar da salgılar. Bunların sonucunda açığa çıkan folikül içeriği inflamasyona katkıda bulunur (16, 18, 21).

Toll like reseptörler (TLR), farklı hücrelerde antimikrobiyal yanıtların indüklenmesinde çok önemli roller oynarlar. P.acnes, sebositler gibi keratinositleride TLR yoluyla aktive edebilir. Keratinosit TLR2 ve TLR4, cildin patojenik mantarlara, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı korunmasında önemli işlevlere sahip olduğu düşünülmektedir (22). Makrofajlarda olduğu gibi, keratinosit TLR'lerinin P. acnes tarafından aktivasyonu ile proinflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-1, IL-8) ve matriks metalloproteinazların salınımını indükleyebilir, böylece inflamatuar reaksiyonun pilosebase folikül etrafına yayılmasını sağlamaktadır (23). Keratonositler ayrıca antilökoproteazlar ve nitrik oksit üreterek patojenlerin öldürülmesinde görev alırlar (22).

Deride üretilen antimikrobiyal peptitler, patojen mikroorganizmaların yok edilmesinde önemli rol oynar. Antimikrobiyal peptid ailesinden olan defensinler alfa ve beta olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Alfa-defensinler, nötrofil granüllerinde veya ince bağırsağın Paneth hücrelerinde bulunurken, 3 alt gruba ayrılan beta defensinler çeşitli epitellerde bulunmaktadır (24). Yapılan bir çalışmada akne lezyonlarında ve saç foliküllerinde human beta defensin 1 ve 2 (hBD 1ve 2) ekspresyonlarında belirgin yükseklik olduğu bildirilmiştir. Bu yüzden hBD 1 ve 2'nin pilosebase birimi mikroorganizmalara karşı korumada önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür (25). Keratinositlerin, aknede beta defensinler gibi önemli bir antimikrobiyal peptit kaynağı olduğu bildirilmektedir. Akne vulgarisde beta defensinlerin IL-1β, TNF-α gibi inflamatuvar sitokinler ve bakteriyel lipopolisakkaritler ile ekspresyonunun arttığı bilinmektedir. Bu yüzden β-defensinlerin perilezyonel infiltrata sekonder arttığı düşünülmektedir (16, 18, 24). P. acnes, TLR2 ve TLR4 yoluyla keratinositlerde IL-8 ve b-defensin-2 ekspresyonunu indüklediğini ve bu moleküllerin aynı zamanda lökosit ve nötrofil infiltrasyonu için güçlü kemotaktik faktörler olduğu bildirilmiştir (26). Sebum yapısında bulunan palmitik asit, laurik asit ve

oleik asit gibi serbest yağ asitlerinin de hBD-2 ekspresyonunu arttırarak P. acnes'e karşı oluşan antimikrobiyal aktiviteyi arttırdığı saptanmıştır (27).

Aknede rol alan diğer etkenler

Diyet

Akne ve diyet arasındaki ilişki tarih boyunca tartışılan bir konu olmuştur. 1930'lardan 1960'lara kadar diyetin akne gelişiminde rol oynadığı düşünülerek akneli hastalarda birçok besin kısıtlanmasına gidilmiştir. Sonraki senelerde akne ve diyet arsında ilişki olmadığı düşünülmüştür, bu yüzden uzun yıllar boyunca diyet kısıtlamalarının gereksiz olduğu düşünülmüştür. Son zamanlarda ise akne ile beslenme ilişkisi tekrar gündeme gelmiştir (28, 29).

Akne patogenezinde özellikle süt ürünleri ve glisemik indeksi yüksek olan besinler üzerinde durulmaktadır. Glisemik indeksi yüksek bir diyetin veya süt ürünlerinin (özellikle süt) tüketiminin androjenler ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) yoluyla aknenin patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (29, 30). Akne ile süt ürünleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, 47355 kadın hastada akne ile süt tüketimi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (31). 2489 ergen hastayı içeren başka bir çalışmada artan süt ürünleri alımıyla orta ve şiddetli akne arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (32). Yapılan bir çalışmada düşük glisemik indeksli diyet uygulanması sonrasında akne şiddetinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (33). Yetişkin akne hastalarında diyet alışkanlıklarını değerlendiren bir çalışmada süt tüketimi, yağlı ve şekerli ürünler ve şekerli içecekler ile akne arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir (34).

Omega-6'nın omega-3 poliansatüre yağ asitlerine göre daha fazla tüketimi inflamasyonda rol alan önemli bir faktördür. Omega -3 poliansatüre yağ asitlerinden zengin beslenme inflamatuar sitokinleri baskılayarak akne gelişiminin azaltılmasında faydalı olabilmektedir. Omega-3 yağ asitleri lökotrien B4 sentezini inhibe etmektedir, bu besinden zengin beslenme inflamatuar akneyi azaltabileceği öne sürülmektedir. Ek olarak omega-3 yağ asitlerinin IGF-1'i düşürerek de etki ettiği bildirilmektedir (35).

Günümüzde diyet ile akne arasında hala net ilişki saptanmadığından akne hastalarına glisemik indeksi yüksek olan besinlerin ve süt ürünlerinin olası rolü üzerine gerekli uyarıda bulunulmalı ve lezyonları artırdıklarını düşündükleri besinlerden uzak durmaları önerilmelidir (18, 29).

Hormonlar

Pilosebase birimin aktivitesinin düzenlemesinde seks hormonları önemli bir faktördür. Saç folikülünün keratinositleri ve sebositler doğrudan ve dolaylı olarak androjenler için bir hedeftir. Androjenler, keratino-

sitlerin proliferasyonunu, sebase bezlerin büyümesini ve sebum sekresyonunu uyararak akne patogenezinde rol alır. Akne lezyonları endojen androjenlerin yanı sıra, hormon benzeri lipidler, diyetteki androjenler ve nöropeptidler tarafından da indüklenebilir. Dolaşımdaki androjenlerin çoğu adrenal bez ve gonadlar tarafından üretilir (9, 36). Sebase bezlerde dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) testosteron ve dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülmektedir. 5-alfa redüktaz enzimi, sebase bezlerde testosteronu daha potent olan DHT'ye dönüştürmektedir (37).

Akne patogenezinde androjenlerin önemli rolü olduğu bilinse de akne hastalarının çoğunda kandaki androjen düzeylerinin normal olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda pilosebase ünitedeki reseptörlerin adrojenlere karşı artmış duyarlılığı olabileceği ve/veya 5-alfa redüktaz enzim aktivitesinin artmasına bağlı daha potent bir androjen olan DHT düzeyinde artış olduğu düşünülmektedir (37, 38). Hiperandrojenizm semptomları gösteren akne vulgaris hastalarında (amonore, oligomenore, akontozis nigrikans, hirsutismus, ses kalınlaşması, androjenik alopesi gibi) nedene yönelik araştırma yapılmalıdır (37). Polikistik over sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, androjenlerin artmasına neden olan adrenal ve ovarian hormonal tümörlerde akne daha fazla gözlenmektedir (36).

Puberte sürecinde akne vulgarisin başlaması androjenlerdeki artış ile ilişkilidir. Sebase bez bazal tabakasındaki hücrelerde ve kıl folikülü dış kök kılıfında yoğun olarak androjen reseptörleri bulunmaktadır. Androjenler sebase hücrelerin proliferasyonu ve diferansiasyonu ile sebum üretimini etkilemektedir. Sebum üretiminde en etkili androjenler testosteron ve DHT' dur (3).

Birçok akneli kadın hastanın muzdarip olduğu premenstrüel dönemlerinde akne şiddetinde artış, siklus boyunca gelişen androjen östrojen dengesindeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (37).

Sebum salgılanmasına etki eden başka hormonlar da vardır. Bunlar arasında büyüme hormonu (Growt hormon), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), alfa-melanosit uyarıcı hormon, adrenokortikotropik hormon (ACTH), insülin, prolaktin, östrojen, tiroid hormonları, hidrokortizon, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) bulunmaktadır (9, 39).

Glisemik indeksi yüksek besinler hiperinsülinemi ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) aktivitesinin artışına neden olur. IGF-1'in keratinosit proliferasyonu, sebosit proliferasyonu ve lipogenez dahil olmak akne patogenezinde yer alan önemli faktörleri uyarmaktadır. İnsülin ve IGF-1 gonadal ve adrenal androjenlerin sentezini artırırken, seks hormon bağlayan globülinin (SHGB) karaciğerde sentezini azaltır (1, 40).

Genetik

Çalışmalarda Akne vulgaris patogenezinde ailesel yatkınlık olduğu saptanmasına rağmen halen hastalığın genetik temeli aydınlatılamamıştır. Birçok genin akne vulgaris patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Aile hikâyesi olan akne hastalarında, hastalığın daha erken ortaya çıktığı ve daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (41).

Yapılan bir çalışmada orta-şiddetli aknesi olan hastalarda, hafif hastalığı olanlara göre, ailede akne öyküsü anlamlı olarak daha fazla saptanmış ayrıca aile öyküsü pozitif olan öğrencilerde, aile öyküsü olmayanlara göre orta ve şiddetli akne prevalansı daha yüksek saptandığı bildirilmiş. Bu çalışmada özellikle aile üyelerinden annenin etkisinin önemli olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, etkilenen aile üyelerinin sayısı arttıkça, öğrencilerde orta ila şiddetli akne riski arttığı bildirilmiştir (42). Yaş ortalması 46 olan, bayanlardan oluşan 458 homozigot ve 1099 heterozigot ikiz ile yapılan büyük bir ikiz çalışmasında, genetik ve çevresel faktörlerin akneye etkisi araştırılmış. Bu çalışmada hastalık varyansının %81'i genetik nedenlere ve %19'u çevresel faktörlere bağlanabileceği bildirilmiştir (43).

Stres

Yapılan çalışmalarda stresin akne de tetikleyici faktör olarak rol aldığı bildirilmektedir. Stres CRH salınımına neden olur, buda lipid sentezini ve steroidogenezi indükleyerek akne lezyonlarının gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca stresle artan substans P'de sebase bezlerin proliferasyonu ve differansiyasyonunu uyardığı düşünülmektedir (12, 44). 1236 hastayı içeren bir anket çalışmasında Akneli hastaların %82'sinin stresli koşulların akneyi alevlendirdiğine inandığını buldu. Ankete dayalı diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (45, 46).

Akne patogenezinde stresin rolü ile ilgili nispeten az sayıda çalışma yapılmıştır. Akne ve stres ilişkisi üzerine yapılan çalışmaların çoğu; akne sonrasında ortaya çıkan stres ve psikolojik sorunlar üzerine olmuştur (46).

Sigara

Akne ile sigara arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır (46). Bazı çalışmalarda sigaranın akneyi şiddetlendirdiği bildirilmiştir (47), bazı çalışmalarda ise bu ilişki saptanmamıştır (42, 48). Ayrıca bazı çalışmalarda sigaranın akne üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu bildirilmiştir (49, 50). Önceden yapılan bir çalışmada akne ve sigara içme arasında ters bir ilişki olduğunu bildirilmiş bu durumun sigaradaki bazı bileşenlerin muhtemelen nikotinin antiinflamatuar etkisine bağlı olduğunu düşünülmüştür (49). Daha sonra yapılan 896 kişiyi içeren başka bir çalışmada ise, akne prevalansı ile günlük içilen sigara sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ve tüketim ile şiddet arasında

doza bağımlı bir ilişki saptandığı bildirilmiştir (47). 27083 genç erkekten oluşan geniş ölçekli bir anket çalışmasında, aktif sigara içenlerde akne prevalansının daha düşük olduğu ve şiddetli akne prevalansı ile günde 21 sigara ve daha fazla sigara tüketimi arasında doza bağlı ters bir ilişki olduğu saptanmıştır (50).

Güneş Işığı

Geleneksel olarak aknenin güneşe maruz kalmanın daha fazla olduğu yaz aylarında iyileşme eğiliminde olduğu savunulmaktadır (51). Ancak çalışmalarda ultraviyolenin ya da görünür ışığın akne vulgaris üzerine etkileri tartışmalı bir konudur. Yedi çalışmanın sistematik incelemesini içeren bir çalışmada doğal güneş ışığının akneyi iyileştirdiğine dair ikna edici bir kanıtın bulunmadığını bildirmişlerdir (52). Bazı çalışmalarda akneli hastalarda ışığa dayalı tedavilerin ve güneş ışığının faydalı etkilerinin olduğu bildirilse de cilt kanseri gibi olası yan etkilerinden dolayı dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir (46).

Hijyen

Kötü hijyen seviyelerinin akne vulgarisin gelişmesine veya alevlenmesine yol açtığına dair yaygın bir algı vardır (46). Akne vulgaris tanılı hastalara yapılan bir anket çalışmasında, hastaların %29'unun sivilcenin kötü cilt hijyeninden kaynaklandığını ve %18'inin enfeksiyondan kaynaklandığına inandığını ve hastaların %62'inin kirin akneyi şiddetlendiren bir faktör olarak düşündüğünü göstermiştir (53). Ancak kanıta dayalı çalışmalarda halen akne ile yüz yıkama arasındaki ilişki net değildir.

Rutin temizlik ile kir, fazla sebum, mikroorganizmalar, ter, eksfoliye keratinositler deri yüzeyinden uzaklaştırılır (54). Ayrıca yıkama cildi topikal tedavi için hazırlar. Yeterli bilimsel kanıtın olmamasına rağmen, yaygın olarak önerilen yüzün günde 2 defa cilt tipine uygun hafif bir temizleyici ile temizlenmesidir (55).

Akneli hastaların çoğu ciltlerini kirli, yağlı hissederler ve yıkamanın tedavi edici olduğuna inanır. Ayrıca cildini günde birkaç kez sabun ve suyla agresif bir şekilde ovmanın cildinin yağlılığını azaltabileceğine inanırlar (54, 56). Aşırı temizlik, cilt bariyerinin bozulmasına, transepidermal su kaybının artmasına, bakteri kolonizasyonunun artmasına, komedon oluşumuna, cildin tahriş olmasına, sekonder irritan kontakt dermatite, yanma ve batmaya neden olabilir. Bu olumsuz etkiler, hastanın topikal ilaçları tolere edememesine ve akne tedavisinde hasta uyumunun bozulmasına neden olabilmektedir (54).

Kozmetikler ve Nemlendiriciler

Bayanlarda özellikle uzun süre kozmetik kullanımına bağlı akne oluşabilir. Akne kozmetika veya akne venenata olarak adlandırılmaktadır, lezyonlar atipik lokalizasyonlarda ve komedon ağırlıklıdır. İzopropil miristat, lanolin, butil stearat, oleik asit, stearil alkol gibi komedojenik maddeler içeren ve yağlı ya da oklüziv özellikte olan kozmetikler akne lezyonlarına neden olabilmektedir. Ayrıca pomad ve saç jöleleri kullanımından sonrada akne lezyonları oluşabilir (1, 57).

Travma

Akne patogenezinde travma da suçlanan faktörler arasındadır. Sürtünme, basınç veya aşırı ovarak yıkama gibi travmalar mikrokomedonların yırtılmasına neden olarak mevcut akneyi şiddetlendirebileceği ve inflamatuar bir reaksiyonun başlamasına sebep olabileceği bildirilmiştir (12, 3).

Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, proteinlere, lipidlere ve nükleik asitlere zarar verebilmektedir. Organizmada ROS ile bunların ortadan kaldırılmasında rol alan anti-oksidan savunma mekanizmaları arasında bir denge vardır. Artan ROS düzeyleri ve/veya azalan antioksidan düzeyleri dengenin bozulmasına neden olarak oksidatif strese yol açabilir (58). Literatürdeki bazı çalışmalarda akne patogenezinde oksidatif stresin rol alabileceği öne sürülmüştür (58 - 60).

Sonuç

Akne vulgaris adelosanlarda ve genç erişkinlerde en sık görülen dermatozlardan biri olmasına rağmen patogenezi halen tam olarak açıklanamamıştır. Patogeneze yönelik daha kapsamlı moleküler, immünolojik, genetik çalışmalara ihtiyaç vardır. Patolojik temel anlaşıldıkça tedaviye yönelik yeni gelişmelerin olacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Elibüyük Aksaç, S., Güneş Bilgili, S., Yavuz, İ. H., & Özaydın Yavuz, G. (2018). Etiopathogenesis of Acne Vulgaris. Van Medical Journal, 25(2), 260-267.
2. Knutsen-Larson, S., Dawson, A. L., Dunnick, C. A., & Dellavalle, R. P. (2012). Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. Dermatologic Clinics, 30(1), 99-106.
3. Soyuduru, G., Adışen, E., & Aksakal, A. B. Akne Vulgaris Patogenezi Güncel. (2017). Dermatoz. 1-9.
4. Adebamowo, C. A., Spiegelman, D., Berkey, C. S., Danby, F. W., Rockett, H. H., Colditz, G. A., & Holmes, M. D. (2008). Milk consumption and acne in teenaged boys. Journal of the American Academy of Dermatology, 58(5), 787-793.
5. Fox, L., Csongradi, C., Aucamp, M., Du Plessis, J., & Gerber, M. (2016). Treatment modalities for acne. Molecules, 21(8), 1063.
6. Emin, Ö. Z. L. Ü., BAYKAN, A., & ERTAŞ, R. (2018). Akne Vulgaris Etiyopatogenezine Genel Bakış. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 8(1), 44-51.
7. Öztürk, A. (2014). Akne vulgaris' in psikiyatrik etkileri. Kocatepe Tıp Dergisi, 15(3), 360-364.
8. Gollnick, H., Cunliffe, W., & Berson, D. (2003). Ledelse av akne: En rapport fra en global allianse for å forbedre resultatene i akne. J. AM. Akad. Dermatol, 49, S1-37.
9. Bergler-Czop, B. (2014). The aetiopathogenesis of acne vulgaris–what's new?. International journal of cosmetic science, 36(3), 187-194.
10. Lavers, I. (2014). Diagnosis and management of acne vulgaris. Nurse prescribing, 12(7), 330-336.
11. Kalkan, G. (2020). Akne Etiyopatogenezi. Turkish Archives of Dermatology & Venerology/Turkderm, 2020; 54(1): 1-3.
12. Morohashi, M., & Toyoda, M. (2001). Pathogenesis of acne: medical electron microscopy. Med Electron Microsc, 34(1), 29-40.
13. Kurokawa, I., Danby, F. W., Ju, Q., Wang, X., Xiang, L. F., Xia, L., ... & Zouboulis, C. C. (2009). New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Experimental dermatology, 18(10), 821-832.
14. Cunliffe, W. J., Holland, D. B., & Jeremy, A. (2004). Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. Clinics in dermatology, 22(5), 367-374.
15. Forssman, T. (1995). Antibiotic resistance in acne patients under antibiotic treatment in comparison to an untreated control group with retrospective

assessment of therapy. In Exogenous Dermatology Karger Publishers, 22, 91-97.

16. Dessinioti, C., & Katsambas, A. D. (2010). The role of Propionibacterium acnes in acne pathogenesis: facts and controversies. Clinics in dermatology, 28(1), 2-7.

17. Holland, D. B., & Jeremy, A. H. (2005, June). The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. In Seminars in cutaneous medicine and surgery, 24(2), 79-83.

18. Yüksek J. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisinin CD 3 (+), CD 4(+) T hücre ve ICAM-1 üzerine etkisi. (2007). Uzmanlık tezi, Ankara Gazi Üniversitesi.

19. Georgel, P., Crozat, K., Lauth, X., Makrantonaki, E., Seltmann, H., Sovath, S., ... & Beutler, B. (2005). A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram-positive bacteria. Infection and immunity, 73(8), 4512-4521.

20. Oeff, M., Bornstein, S. R., & Zouboulis, C. C. (2006). Differential regulation of Toll-like receptor and CD14 pathways by retinoids and corticosteroids in human sebocytes. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 114(S 1), P12_155.

21. Farrar, M. D., & Ingham, E. (2004). Acne: inflammation. Clinics in dermatology, 22(5), 380-384.

22. Pivarcsi, A., Bodai, L., Réthi, B., Kenderessy-Szabó, A., Koreck, A., Széll, M., ... & Kemény, L. (2003). Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. International immunology, 15(6), 721-730.

23. Jugeau, S., Tenaud, I., Knol, A. C., Jarrousse, V., Quereux, G., Khammari, A., & Dreno, B. (2005). Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes. British Journal of Dermatology, 153(6), 1105-1113.

24. Philpott, M. P. (2003). Defensins and acne. Molecular immunology, 40(7), 457-462.

25. Chronnell, C. M., Ghali, L. R., Quinn, A. G., Bull, J. J., McKay, I. A., Philpott, M. P., ... & Cunliffe, W. J. (2001). Human β defensin-1 and-2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. Journal of Investigative Dermatology, 117(5), 1120-1125.

26. Nagy, I., Pivarcsi, A., Koreck, A., Széll, M., Urbán, E., & Kemény, L. (2005). Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human β-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. Journal of Investigative Dermatology, 124(5), 931-938.

27. Nakatsuji, T., Kao, M. C., Zhang, L., Zouboulis, C. C., Gallo, R. L., & Huang, C. M. (2010). Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating β-defensin-2 expression. Journal of Investigative Dermatology, 130(4), 985-994.

28. Bowe, W. P., Joshi, S. S., & Shalita, A. R. (2010). Diet and acne. Journal of the American Academy of Dermatology, 63(1), 124-141.

29. Dizen-NAMDAR, N. Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Değerlendirmeler. (2021). Dermatolojik hastalıkların beslenme ile ilişkisi. 239-255.

30. Ismail, N. H., Manaf, Z. A., & Azizan, N. Z. (2012). High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. BMC dermatology, 12(1), 1-8.

31. Adebamowo, C. A., Spiegelman, D., Danby, F. W., Frazier, A. L., Willett, W. C., & Holmes, M. D. (2005). High school dietary dairy intake and teenage acne. Journal of the American Academy of Dermatology, 52(2), 207-214.

32. Ulvestad, M., Bjertness, E., Dalgard, F., & Halvorsen, J. A. (2017). Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 31(3), 530-535.

33. Smith, R. N., Mann, N. J., Braue, A., Mäkeläinen, H., & Varigos, G. A. (2007). A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. The American journal of clinical nutrition, 86(1), 107-115.

34. Penso, L., Touvier, M., Deschasaux, M., Hercberg, S., Ezzedine, K., & Sbidian, E. (2020). Association between adult acne and dietary behaviors: findings from the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. JAMA dermatology, 156(8), 854-862.

35. Aydoğan, K. Yazici, S. Akne ve diyet. Türkiye Klinikleri J Dermatol, Special Topics. (2016). 9(2), 15-19.

36. Kalkan, G. Metin, A. Akne patogenezinde yenilikler. Turkiye Klinikleri J Dermatol, Special Topics. (2016). 9(2), 1-9.

37. Saral, S. Şanlı, H. Aknede hormonal tedavi. Türkiye Klinikleri J Dermatol, Special Topics. (2016). 9(2), 77-82.

38. Şikar Aktürk, A. Aknede Hormonal Tedavi. TURKDERM-Turkish Archives of Dermatology and Venereology, 54(Supp: 1), 41-44.

39. Clayton, R. W., Langan, E. A., Ansell, D. M., de Vos, I. J., Göbel, K., Schneider, M. R., ... & Paus, R. (2020). Neuroendocrinology and neurobiology of sebaceous glands. Biological Reviews, 95(3), 592-624.

40. Bronsnick, T., Murzaku, E. C., & Rao, B. K. (2014). Diet in dermatology: Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer. Journal of the American Academy of Dermatology, 71(6), 1039-e1.

41. Zhang, M., Qureshi, A. A., Hunter, D. J., & Han, J. (2014). A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans. Human genetics, 133(3), 259-264.

42. Ghodsi, S. Z., Orawa, H., & Zouboulis, C. C. (2009). Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. Journal of investigative Dermatology, 129(9), 2136-2141.

43. Bataille, V., Snieder, H., MacGregor, A. J., Sasieni, P., & Spector, T. D. (2002). The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. Journal of Investigative Dermatology, 119(6), 1317-1322.

44. Ganceviciene, R., Graziene, V., Fimmel, S., & Zouboulis, C. C. (2009). Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. British Journal of Dermatology, 160(2), 345-352.

45. Suh, D. H., Kim, B. Y., Min, S. U., Lee, D. H., Yoon, M. Y., Kim, N. I., ... & Kim, K. J. (2011). A multicenter epidemiological study of acne vulgaris in Korea. International journal of dermatology, 50(6), 673-681.

46. Bhate, K., & Williams, H. C. (2013). Epidemiology of acne vulgaris. British Journal of Dermatology, 168(3), 474-485.

47. Schäfer, T., Nienhaus, A., Vieluf, D., Berger, J., & Ring, J. (2001). Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. British journal of dermatology, 145(1), 100-104.

48. Firooz, A., Sarhangnejad, R., Davoudi, S. M., & Nassiri-Kashani, M. (2005). Acne and smoking: is there a relationship?. BMC dermatology, 5(1), 1-3.

49. Mills, C. M., Peters, T. J., & Finlay, A. Y. (1993). Does smoking influence acne?. Clinical and experimental dermatology, 18(2), 100-101.

50. Klaz, I., Kochba, I., Shohat, T., Zarka, S., & Brenner, S. (2006). Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. Journal of investigative dermatology, 126(8), 1749-1752.

51. Gfesser, M., & WORRET, W. I. (1996). Seasonal variations in the severity of acne vulgaris. International journal of dermatology, 35(2), 116-117.

52. Magin, P., Pond, D., Smith, W., & Watson, A. (2005). A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, face-washing and sunlight. Family practice, 22(1), 62-70.

53. Tan, J. K., Vasey, K., & Fung, K. Y. (2001). Beliefs and perceptions of patients with acne. Journal of the American Academy of Dermatology, 44(3), 439-445.

54. Goodman, G. (2009). Cleansing and moisturizing in acne patients. American journal of clinical dermatology, 10(1), 1-6.

55. Choi, J. M., Lew, V. K., & Kimball, A. B. (2006). A single-blinded, randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of face washing on acne vulgaris. Pediatric dermatology, 23(5), 421-427.

56. Hastuti, R., Mustifah, E. F., Alya, I., Risman, M., & Mawardi, P. (2019). The effect of face washing frequency on acne vulgaris patients. Journal of General-Procedural Dermatology and Venereology Indonesia, 35-40.

57. Degitz, K., Placzek, M., Borelli, C., & Plewig, G. (2007). Pathophysiology of acne. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 5(4), 316-323.

58. Al-Shobaili, H. A., Alzolibani, A. A., Al Robaee, A. A., Meki, A. R. M., & Rasheed, Z. (2013). Biochemical markers of oxidative and nitrosative stress in acne vulgaris: correlation with disease activity. Journal of clinical laboratory analysis, 27(1), 45-52.

59. Sarici, G., Cinar, S., Armutcu, F., Altınyazar, C., Koca, R., & Tekin, N. S. (2010). Oxidative stress in acne vulgaris. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 24(7), 763-767.

60. Arican, O., Kurutas, E. B., & Sasmaz, S. (2005). Oxidative stress in patients with acne vulgaris. Mediators of Inflammation, 2005(6), 380-384.

Bölüm 4

MALİGN YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİNDE; ETİYOLOJİ, SINIFLAMA, TANI VE EVRELENDİRME

Yaşar Mahsut DİNÇEL[1]
Erdem CAN[2]
Alper DÜNKİ[3]
Mekkedin MORİNA[4]

1 Doç. Dr. Yaşar Mahsut DİNÇEL:Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, ORCID ID: 0000-0001-6576-1802, ymd61@hotmail.com
2 Arş. Gör. Dr. Erdem CAN, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, ORCID ID: 0000-0003-1467-1633, erdemcan@nku.edu.tr
3 Arş. Gör. Dr. Alper DÜNKİ, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, ORCID ID: 0000-0001-6577-3491, alperdunki93@yahoo.com
4 Arş. Gör. Dr. Mekkedin MORİNA, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, ORCID ID: 0000-0003-0287-9138, mekkedin.morina@gmail.com

Malign yumuşak doku tümörleri (MYDT) kavramı, embriyonel gelişim sırasında mezanşimal hücrelerden kaynaklanan; kas, yağ, bağ veya sinir dokusunda görülen kötü huylu tümörleri kapsamaktadır. MYDT, tüm malignitelerinin yaklaşık %1'ini oluşturur. Erişkinlerde daha sık görülmekle birlikte her yaşta görülebilir. Vakaların %50 'si 50 yaş üzerindedir (1). Cinsiyetle anlamlı ilişki bulunmamaktadır. İleri yaş ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır.Yumuşak doku sarkomları bütün kanser mortalitesinin %2 'sini oluşturmaktadır.

Bu tümörlerin 50'ye yakın altgrubu bulunmaktadır. MYDT'nin; histolojik alt grubu ,büyüklüğü, grade'i ve derinliği davranışını belirler. Altgruplar içinde malign fibröz histiyositom ileri yaşlarda, sinovyal sarkom daha genç yaşlarda, rabdomyosarkom çok büyük çoğunlukla adelösanlarda ve genç erişkinlerde görülür (1).

Vücutta yerleşim yeri olarak yarısı ekstremitelerde, %40 gövde ve retroperitonda bulunur. %10'luk bir kısmı ise baş/boyun yerleşimlidir. Tüm vakaların üçte biri subkutan yerleşimlidir.5 yıllık sağkalım uzuvlarda yerleşenler için ortalama %50-90, retroperitoneal yerleşimli olanlar için %25-50 oranındadır (1). Tüm vakaların üçte biri subkutandır.

En sık görülen türü %25 ile Malign Fibröz (undiferansiye yüksek grade pleomorfik sarkom) Histiyositom'dur.Liposarkom (%15), Leimyosarkom (%10), Rabdomyosarkom (%7), Malign Periferik Sinir Kılıfı tümörü %5 oranında görülür. Çocuklarda en sık görülen malign yumuşak doku tümörü Rabdomyosarkom'dur ve en sık baş boyun bölgesinde görülür (2).

Yumuşak doku sarkomlarında metastaz genellikle hematojen yolla akciğere olur. Lenf bezi metastazları nadirdir. Ancak sinoviyal sarkom, epiteloid sarkom, berrak hücreli sarkom, anjosarkomda %25'lere lenf nodu metastazı olabilir (3).

Radyasyona maruz kalma, yumuşak doku sarkomu görülme olasılığını artırır. Karlsson ve arkadaşları, meme kanseri tanısı ile radyoterapi alan 122.991 vakayı incelemiş ve 116 vakada yumuşak doku sarkomu geliştiğini bildirmişlerdir (4). Travma, kimyasal maruziyeti, yanık skarları ve osteomyelit fistül alanlarında yumuşak doku sarkomu daha sık görülür (5).

İlk bulgu ağrısız hızlı büyüyen şişliktir. Bu şişlik, çevre nörovasküler yapı ve organlardan uzak olması durumunda uzun zaman gizli kalabilir. Fasya invazyonu yapmadan, 5cm'e ulaşmadan bulgu vermeyebilir.

İlk belirti ağrısız, hızla büyüyen bir şişliktir. Bu şişlik fasya invazyonu olmadan 5 cm'ye ulaşmadan belirti vermeyebilir çevredeki nörovasküler yapı ve organlardan uzaktaysa uzun süre gizli kalabilir.

Çok değişik histolojik, radyolojik ve klinik görünümleri ve geniş anatomik bölgelerde ortaya çıkmaları nedeniyle yumuşak doku sarkomlarına multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Ayrıca benign yumuşak doku lezyonları sarkomlar ile karışabilir. Tanı konulması çok önemlidir.

Ülkemizde yumuşak doku sarkomlarının insidansı ile ilgili çok merkezli kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. ABD'de yaklaşık yıllık ortalama 6000 yeni vaka bildirilmektedir (4).

ETİYOLOJİ

Genetik faktörler, immünolojik faktörler, onkovirüs gibi enfeksiyöz ajanlar, travma, bazı kimyasal ajanlara maruziyet, yanıklar, lenfödem, HIV-1 (kaposi sarkom), immün yetmezlik, radyasyon ve hormonlar suçlanmaktadır.

Çoğu vaka sporadiktir, ancak genetik değişikliklerin de hastalığın gelişiminde rol aldığı bilinmektedir. Bu genetik değişiklikler 2 major grup olarak incelenebilir. Birinci grupta spesifik genetik değişiklikler; örneğin translokasyonlar, spesifik onkojenik mutasyonlar ve ikinci grupta ise nonspesifik genetik değişiklikler; örneğin dengesiz karyotip, genetik kayıp vb. Rb 1 ve p 53 gen değişiklikleri de sarkom gelişimde rol oynamaktadır. Sarkomlara predispozan olan birçok genetik sendrom bildirilmiştir. Bunlardan en iyi bilinenleri p53 tümör supresyon geninde mutasyon ile karakterize, yumuşak doku sarkomlarında artış ile seyreden Li Fraumeni Sendromu, özellikle periferik sinir kılıfı tümörleri ile seyreden Nörofibromatozis Tip I, fibrosarkom ve desmoid tümör gelişimi ile seyreden Gardner Sendromu örnek verilebilir.

Onkojenik virüslerin yumuşak doku sarkomu gelişimdeki rolleri yeterli anlaşılamamıştır; bununla birlikte Human Herpes Virus Tip 8'in (HHV 8) Kaposi Sarkomu yaptığına ait önemli kanıtlar mevcuttur (6,7). AIDS salgını başlamadan önce Kaposi sarkomu, başlıca yaşlı erkekleri etkileyen nadir bir tümördü (8). Günümüzde bu tümör, insan immün yetmezlik virüsü 1 (HIV-1) ile enfekte hastalarda, yaşa ve popülasyona uygun kontrollere kıyasla 70.000 kata kadar daha fazla riskle yaygındır (8).

Ebstein Barr virüsünün, düz kas tümörlerinin patogenezinde rol alabileceği ile ilgili olarak; immun yetmezlik sendromları ile ilgili geniş bir literatür desteği mevcuttur (9). Doksin, herbisid ilaçlar, klorofenonlar ile yapılan deneysel çalışmalarda yumuşak doku sarkomu gelişmesinin 7 kat arttığı gösterilmiştir(10).

Lenfödem; kalıtsal lenfödemin yanı sıra, örneğin meme kanseri tedavisinden sonra lenfanjiosarkom gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir (11).

Çeşitli mesleki ve çevresel risk faktörleri; yumuşak doku sarkomu ris-

kinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Fenoksiasetik asit türevleri olan herbisitler ile bunların oldukça toksik kirletici 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-paradioksin (dioksin) ve herbisitler arasında iyi kurulmuş bir ilişki vardır. Yumuşak doku sarkomlarının gelişimi (12,13). Birkaç çalışma, fenoksiasetik herbisitlere ve klorfenollere (12,13) maruz kalan tarım ve ormancılık işçilerinde, en duyarlı sarkom alt tiplerini temsil eden malign fibröz histiositoma ve leiomyosarkom ile aşırı yumuşak doku sarkomlarını göstermiştir (12). Tahta ve testere tozuna maruz kalmanın artmış leiomyosarkom riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (12). Mesleki risk faktörleri vinil klorür ile inorganik arsenik ve hepatik anjiyosarkom arasındaki ilişki iyi belgelenmiştir (13-15). Mezbaha ve et paketleme işçilerinin yüksek yumuşak doku sarkomu riski altında olduğu bulundu (12,13). Bu fenomeni açıklamak için çeşitli hipotezler (paketlemeyle ilişkili kimyasallar, zoonotik onkojenik virüsler) tartışılmıştır (13). Dermatofibrosarkom protuberans ve leiomyosarkom, bir et paketleme tesisinde çalışma ile ilişkili bulunan sarkom alt tipleridir (12).

Uzun latent dönem sonrası termal veya asit yanığı bağlı olarak gelişen skarlarda ve cerrahi skarlarda yumuşak doku sarkomu gelişimi ile ilgili sınırlı rapor bulunmaktadır (16,17). (Resim 1) Epidemiyolojik çalışmalar, kalça protezi ve silikon meme implantını takiben yumuşak doku sarkomu riskinin arttığını göstermese de (18,19), bazı argümanlar kronik onarım süreçleri ile yumuşak doku sarkomu arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Birkaç implant, hayvan modelinde yumuşak doku sarkomunun etkili indükleyicileriydi ve malign fibröz histiyositoma en yaygın alt tipti (20). Kemirgen modellerinde, çeşitli polimerler, silikon, titanyum, nikel-krom, alüminyum oksit (20.21), silikon elastomer, geçirimsiz selüloz asetat filtreler (22), metilklorantren (23) ve dimetil hidrazin (24) implantasyonundan sonra sarkomlar gözlendi. Sarkoma neden olan materyallerin geniş çeşitliliği göz önüne alındığında, tümörijenik etkinin, kimyasal özelliklerden ziyade esas olarak implantların fiziksel özellikleri ile bağlantılı olduğu varsayılmıştır (20). İnsanlarda, malign fibröz histiyositom, çok çeşitli kronik onarım süreçlerinden sonra bireysel vakalarda bulunmuştur ve bu ortamda en sık gözlenen alt tiptir (25,26). İlgili kanserojen yollar tam olarak anlaşılamamıştır. Hekimlerin ve hastaların, literatürde tümörlerin önceki travma veya inflamatuar lezyonlara atfedilmesini etkileyebilecek tümör büyümesi için açıklamalar aramaya yönelik makul bir eğilimine rağmen, kronik onarım süreçleri ile yumuşak doku sarkomu gelişimi arasındaki ilişkinin daha fazla olduğu görülmektedir (25,26).

Radyasyon en çok öne sürülen risk faktörüdür. Ancak radyoterapi sıklığı dikkate alındığında yumuşak doku sarkomu gelişimi yine de nadirdir (27). Radyoterapi sonrası sarkom insidansının %0.03 ile %0,8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (28,29). Uzun süredir devam eden bir

inflamasyon öyküsü ile ilişkili bulunan sarkomlar arasında olduğu gibi, malign fibröz histiyositoma, radyasyona bağlı sarkomlar arasında en sık görülen alt tiptir (13,28-30). Sarkomlar kesinlikle radyasyona bağlı tüm neoplazmaların yalnızca bir azınlığını temsil etse de (31), sarkomların yaklaşık %5'inin önceki ışınlamaya bağlanabileceği tahmin edilmektedir (32). Işınlamanın neden olduğu bir sarkom tanısı için, ışınlamadan önce böyle bir tümör kanıtı olmayan ışınlanmış bir alanda uygun uzun bir latent dönemden (3-5 yıl) sonra bir sarkom gelişiminin histolojik olarak kanıtlanmış olması gerekir (29). Düşük doz ışınlama, yumuşak doku sarkomu riskini önemli ölçüde artırmadığı için (28, 33), ışınlamanın neden olduğu DNA hasarının yanı sıra, ışınlamanın neden olduğu sarkomların tümörijenezinde kronik onarım süreçlerinin de rol oynayabileceği tahmin edilebilir. 1950'lere kadar radyoaktif bir kontrast madde olan Thorotrast uygulamasından sonra başta hepatik anjiyosarkomlar olmak üzere çeşitli sarkomlar gözlenmiştir (13).

Hormonlarla ilgili bir çalışmada, 4 karaciğer anjiyosarkomu vakası, androjenik anabolik steroidlerin 15 ay ile 23 yıl arasında ve tedavinin başlangıcından itibaren 2-35 yıl latent periyodla kullanımına bağlanmıştır (15). Bir erkekte uzun süreli östrojen tedavisini takiben bir hemanjioperisitom vakası gözlenmiştir (34). Birkaç epidemiyolojik ve hayvan deneyi ve moleküler veri, leiomyosarkomun tümörijenezinde hormonal stimülasyonun rol oynadığını düşündürmektedir. Genel olarak sarkomun aksine, leiomyosarkom kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (13). Hormon reseptörleri sadece uterus leiomyosarkomunda değil, aynı zamanda kan damarlarının leiomyosarkomlarında da bulunmuştur (35-36). Östrojenler gibi gonadal hormonlar uterus leiomyomlarının büyümesini uyarır. Akciğere metastaz yapan düşük dereceli düz kas tümörlerinin ooferektomiden sonra gerilediği gösterilmiştir (37). Bir çalışma, oral kontraseptif ilaçlar alan kadınlarda aşırı uterin leiomyosarkom ve stroma sarkomu gösterdi (38). Altın Suriye hamsterlarında, östrojenlerle (testosteron propionat / dietilstilbestrol) birleştirilmiş androjenlerle yapılan bir tedavi, %100'e varan bir başarı oranıyla uterus, spermatik kord ve epididimde leiomyosarkomları indüklemiştir (39). Transplantasyondan sonra, bu tümörler başlangıçta hormonlara yanıt verir (39). Hudson et al. (40), testosteron propiyonat ve dietilstilbestrol uygulamasının, Altın Suriye hamsterlerinin vas deferenslerinde bir glutatyon S-transferaz enziminin ekspresyonunu azalttığını göstermiştir. Testosteronun tek başına uygulanması, malign değişiklik olmaksızın sadece hamsterlerin vas deferens hiperplazisi ile sonuçlandığından ve çoğalan hücrelerin, detoksifikasyon enzimlerinin bir süper ailesine ait olan daha düşük glutatyon S-transferaz seviyelerini ifade ettiği bilindiğinden, yazarlar, düz kas hücreleri üzerindeki androjenik proliferatif etki, onların genotoksik etkilere karşı kırılganlığını artırabilir (40).

Resim 1. (Geçirilmiş alt ekstremite cerrahisi sonrası malign yumuşak doku tümörü)

SINIFLANDIRMA

MYDT'ler, morfolojik olarak taklit ettikleri normal yapılar temelinde sınıflandırılır. Bir sonraki adım lezyonları "beingn / (varsa) ara grup/ malign" olarak ayırt etmektir. Tedaviye yön vermede tümörün sınıflamadaki yeri kadar histolojik derecesi de önemlidir. Tedavi için belirleyici olan evrelemede, çoğu tümör için histolojik tip değil, derece (grade) dikkate alınır.

Hücre atipisi ve farklılaşma kaybının arttığı malign tümörlede doku tiplendirmesi zordur. Histokimyasal ve imnunohistokimyasal boyama ile, elektron mikroskopisi ve/veya genetik çalışmalarada gerek duyulur. Tecrübeli patologların gelişmesi ile tanısal güçlükler azalmıştır. Yumuşak doku sarkomlarında doğru tanıya gidebilmek için klinik, radyolojik ve histolojik tüm veriler multidisipliner olarak değerlendirilmesi gerekir.

İmnunohistokimyasal olarak; vimentin, desmin ve sitokeratin gibi markerlarla sarkomların tiplendirilmesi yapılabilmektedir. Vimentin tüm yumuşak doku sarkomlarında; desmin rabdomiyosarkom, leiomyasarkom ve desmoplastik küçük hücreli sarkomda; aktin rabdomyosarkomda; S

100, schwannomada; myoglobin çizgili kas tümörlerde; alfa aktin, düz kas tümörlerinde; epitelyal mebran antijeni, epiteloid sarkomda ve sitokeratin, anjiosarkom, epiteloid sarkomda belirleyici marker olarak kullanılmaktadır (2).

1972 yılında dünya sağlık örgütünün ilk kez yayınladığı sınıflandırma günümüzde revize edilerek kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmada her histolojik kategori benign ve malign olarak ikiye ayrılmaktadır. Buna ek olarak birçok tümör kategorisinde intermediate (düşük malignite potansiyeli) grubunu eklenmiştir. Bu grubun özelliği yüksek lokal rekürrens yapmasına karşın düşük metastaz riski olmasıdır (41). Malign Yumuşak Doku tümörleri Tablo 1'de lokalizasyon ve tiplerine göre sunulmuştur (41, 42).

Tablo 1. *Malign Yumuşak Doku Tümörleri*

Fibröz	Adipöz	Düz Kas	Çizgili Kas
Fibrosarkom	Liposarkom	Leiyomiyosarkom	Rabdomiyosarkom
	- İyi Diferansiye		- Embriyonel
	- Pleomorfik		- Bortroid
	- Miksoid		- Alveoler
	- Yuvarlak Hücreli		- Pleomorfik

Vasküler	Periferik Sinir	Fibro – Histiyositik	Histogenezi Belirsiz
Hemanjiyoendoteliyom	Nörofibrosarkom	Malign Fibröz Histiyositom	Hemanjiyoperisitom
Anjiyosarkom	Malign Schwannom		Sinoviyal Sarkom
Kaposi Sarkom			Alveoler Yumuşak Doku Sarkomu
Lenfanjiyosarkom			

TANI

Klinik, radyolojik, makroskopik ve mikroskopik verilerin hepsi birlikte değerlendirilip multidisipliner bir yaklaşım uygulanmalıdır. Ancak altın standart histopatolojik çalışmalardır.

Tanıda kısıtlı bilgi verse de öykü ve fizik muayene her zaman ilk basamak olarak dikkatle ve ayrıntılı olarak yapılmalıdır. Klinik başlangıç genellikle asemptomatik, ağrının eşlik etmediği, hızlı büyüyen kitledir. Sessiz ve nonspesifik seyretmeleri nedeni ile hastaların bir kısmı metastazlar ile kliniklerde görülebilirler. Büyüyen kitle, nörövasküler yapı ve organlardan uzakta ise uzun süre gizli kalabilir. Sinovyal sarkomda ve nörolojik bulgularında eşlik ettiği sinir kılıfı tümörlerinde ağrı görülür. Malign yumuşak doku tümörleri genellikle 5 cm 'ye ulaştığında ve fasyaya in-

vazyon yaptığında semptom vermeye başlarlar. Başlangıçta benign olarak düşünülen yumuşak doku tümörleri belli aralıklarla takipte kalmalıdırlar.

Yumuşak doku sarkomları genellikle akciğer metastazı yaptığı için ayrıntılı akciğer değerlendirilmesi yapılmalıdır. Yumuşak dokuda bir kitle tespit edildiği zaman mutlaka boyutu, kıvamı, şekli hassasiyeti, hareketliliği, yerleşim yeri, lokal ısı değişikliği, pozisyon ile ilişkisi not edilmelidir. İskandinav tümör kayıt çalışmalarına göre, çapı 5 cm'den büyük ve derin yerleşimli kitlelerde malignite riski, cilt altı yerleşimli olanlara göre daha yüksektir. Ancak unutulmamalıdır ki, yumuşak doku sarkomlarının üçte biri cilt altı yerleşimli ve küçük boyutludur.

Laboratuvarda özel bir durum bulunmamaktadır. LDH (Laktik dehidrogenez), CK (Creatin Kinaz) gibi laboratuvar parametrelerini arttırabilir.

Radyolojik olarak tanıda; röntgenografi, ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR), PET (Pozitron Emisyon Tomografi), Anjiografi, Sintigrafi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır.

Görüntüleme yöntemlerinden ilk basamağı radyolojik inceleme röntgenografidir. Basit grafi yumuşak doku kalsifikasyonunu, komşu kemik yapıda meydana gelen litik lezyonu, periosteal reaksiyonu gösterebilmektedir. Yumuşak doku lezyonlarına yönelik yapılan radyografi işlemi, düşük kilovoltaj tekniği (15-30 kV) ile yumuşak doku detayını gösterecek şekilde olmalıdır. Sinovyal sarkom, malign histiyositomlar, rabdomyosarkomlarda kalsifikasyonlar görülebilir. Sinovyal sarkomda yumuşak doku şişliği ile beraber %30 oranında periferal olan amorf kalsifikasyon görülür. Olguların %5-20'sinde kemik invazyon ya da erozyon izlenebilir (43).

MR, yumuşak doku patolojilerinde oldukça yüksek sensitivitesi ve düşük sensivitesi vardır. Yumuşak doku sarkomlarının tarama, tanı ve evrelemede tedavi takibinde MR oldukça faydalıdır. MR'da belirgin düzenli kontur, homojen sinyal intensitesi benignite özelliği olarak değerlendirilmekle birlikte bazı yüksek greydli malign tümörler belirgin düzenli konturlu, ödem ve kemik destrüksiyonu göstermeyen tarzda izlenebilirler. MR ayrıca kemik içine yayılımın incelenmesinde de yardımcıdır. MR kontrastı rutin olarak kitle araştırmalarında kullanılmaz. İntravenöz kontrast verilmesini takiben alınan spin eko MR'lar , nekrotik ve canlı dokuların ayırımına yardımcıdır ve perkutan biyopsi için uygun alan seçiminde yardımcıdır. Dinamik kontraslı MR ile kemoterapi sonrası kalan canlı tümörü statik MR'a göre daha iyi gösterir. Ayrıca son yıllarda MR ve BT 'deki gelişmeler MYDT'nin perfüzyon ve diffüzyonlarını da tespit edebilmektedir. Tümörün vasküleritesini değerlendiren Anjiografi artık ikinci plana düşmüştür. Tümörü besleyen vasküler yapıların embolizasyonuna ve intraarteriyel kemoterapiye olanak sağlayan girişimsel radyoloji yöntemleri ile

anjiyografi tanıdan tedaviye doğru evrilmiştir.

USG, noninvaziv ve ucuz bir yöntemdir. İlk değerlendirilmede kitlenin solid veya sıvı içeriği ve damarlanmasının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Derin yerleşimli kitlelerde kılavuz yöntem olarak ultrasonografi eşliğinde biyopsi de yapılabilir. Sarkomlar USG'de düzensiz sınırlı hipoekoik kitleler şeklinde görülürler.

BT, lezyonun kemik doku ile ilişkisinin tespit edilmesinde faydalıdır. BT mediastenum ve retroperitonel bölgelerdeki metastazların değerlendirilmesinde etkilidir. BT yumuşak doku değişikliklerini göstermede MR kadar hassas değildir.

Sintigrafi, yakın kemik komşuluğundaki invazyon varlığı ve metastazların tespitinde kullanılmaktadır. Malign tümörlerin çoğunda radyofarmasötik ajan tutulumu oluşturabilirler.

BİYOPSİ

Yumuşak doku sarkomlarında; evrelendirmede, tedavi planının uygulanmasında ve olgunun izlenmesinde altın standart her zaman patolojik tanıdır.

Biyopsiden önce yeterli inceleme-değerlendirme tanının daha doğru yapılmasına katkı sağlar. Biyopsi öncesi değerlendirme tam yapılmalıdır. Biyopsi sonrası dokularda oluşacak değişiklikler radyolojik tetkiklerde tümörün lokal yayılımı ile ilgili yanlış bilgilere yol açacaktır. Mevcut lezyon derinde yerleşimli, ağrılı veya büyüyor ise biyopsi yapılmalıdır. Ağrılı olmayan ve büyüyen lezyonlarda radyolojik ve klinik olarak tanı teke indirilemiyorsa biyopsi yapılmalıdır. Ayrıca küçük lezyonlarda radyolojik ve klinik olarak tanı konulamıyorsa biyopsiye gidilmelidir.

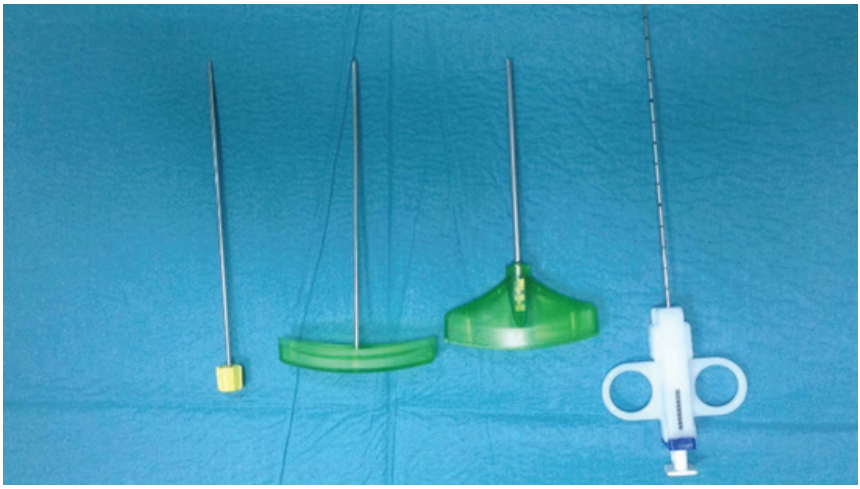
Biyopsinin amacı, tedaviyi etkilemeden doğru histolojik tanı ve cerrahi evreleme sağlamak için yeterli materyal sağlamaktır. Biyopsi lezyon içi bir işlem olduğundan normal dokuların da bu işlemle kontamine olabileceğinin hesaplanması gerekir. Ana ameliyat sırasında biyopsi traktı tümörle birlikte blok halinde çıkarılmalıdır. Biyopsi öncesi cerrah olası tanıyı ve sonrasında uygulanacak tedaviyi bilmelidir. Mankin ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda biyopsinin cerrahi tedavinin yapılacağı yerde yapılması gerektiği belirtilmektedir (44).

Doğru şekilde yapılmayan biyopsi hastanın tedavisini ve prognozu etkileyerek yarardan çok zarara neden olur. Sarkomların iç yapısındaki heterojendir. Tanı için çoklu örnekleme gereklidir.

Biyopsinin açık ve kapalı olmak üzere iki tipi vardır. Kapalı biyopsi bir iğne ya da trokal (Resim 2) yardımı ile cilt insizyonu olmaksızın yapılabilirken, açık biyopsiler yeterli büyüklükte bir insizyondan yapılır. Özel-

likle derin yerleşimli kitlelerde USG ve BT eşliğinde uygulanabilmektedir. Kapalı biyopsi ile alınan biyopsi materyali ile tanıya ulaşmakta sıkıntı olursa açık biyopsiye geçilmelidir.

Resim 2.



EVRELENDİRME

AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve MTS (Musculoskeletal Tumor Society) evrelendirmeleri kullanılmaktadır. MTS, sistemi geliştiren cerrahın adıyla "Enneking" sistemi olarak adlandırılır. Tedavi öncesi, cerrahiye yardımcı tedavilerden sonra ve cerrahi sonrası ortak kabul edilen bir sistem ile evrelendirme yapılması için bu sistemler kullanılmaktadır. Evrelendirme ile adjuvan tedavi seçimi, cerrahi yöntemin belirlenmesi ve prognoz tayinleri yapılabilmektedir. Her durumda, evrelendirme için patolojik inceleme gereklidir. Evrelendirmeyi etkileyecek tüm bulgulara patoloji raporunda yer verilmelidir (45).

1.**American Joint Committee for Cancer Staging and Results Reporting (AJCC) Evreleme Sistemi:**

AJCC evreleme sisteminde; T, N, M sistemi kullanılmaktadır. T:lokal tümör yayılımı (genellikle tümör boyutu olarak kullanılır),N:Bölgesel lenf nodu tutulumu , M:metastaz varlığını tanımlamaktadır. Bu sisteme anatomik lokalizasyonun fasiyaya göre yüzeyel ve derin olması şekli eklenmiş ve derecelendirme sayısı üçten ikiye (yüksek /düşük grade) indirilmiştir. Tümör çapı, AJCC evrelendirmesinde, evrelendirmeyi etkileyen değişkenlerden biridir (45). (Tablo 2)

Tablo 2. *AJCC Evreleme sistemi. (T, N, M- Anatomik evre prognostik)*

	Primer Tümör (T)
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	En büyük boyutu 5 cm veya daha küçük tümör
T1a	Yüzeyel tümör
T1b	Derin tümör
T2	En büyük boyutu 5 cm'den büyük tümör
T2a	Yüzeyel tümör
T2b	Derin tümör

	Bölgesel Lenf Nodları
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var

	Uzak Metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Anatomik Evre/Prognostik Gruplar				
Evre IA	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
Evre IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1, GX
Evre IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
Evre IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
Evre III	T2a, T2b	N0	M0	G3
	Herhangi T	N1	M0	Herhangi G
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi G

2. **Enneking Evreleme Sistemi:**

1980 yılında, tariflenen ve günümüzde en çok kabul gören evreleme sistemidir (46). Tedavinin belirlenmesinde ve prognoz taininde en ideal sistem olarak görülmektedir. Cerrahi evre tümör grade'i (G), lokal yayılım (T) ve bölgesel nodüler (N) veya uzak metastaz (M)varlığının değerlendirilmesine dayalı bir sistemdir. Özellikle ekstremite sarkomaları için kullanışlı olan bu sistemde tümörün boyutları değil bir anatomik kompartmana sınırlı olup olmadığı önemlidir. Enneking sisteminde çap doğrudan değerlendirmeye alınmaz (45, 46). (Tablo 3)

Cerrahi evre (Grade G): Biyolojik agresiflik göstergesidir. Düşük ev-

reliler koruyucu yöntemlerle tedavi edilirken, yüksek evreliler için daha agresif işlemler uygulanmaktadır.

G1: Klinik olarak yavaş seyirlidir. Metestaz olarak düşük riske sahiptir.

G2: Klinik olarak hızlı seyir gösteren aktif lezyonlardır. Metastaz oranı yüksektir.

Lokal tümör yayılımı (T): cerrahi işlemin seçimi istenilen güvenli cerrahi sınırın hangi şekilde elde edileceğinin belirlenmesinde kullanılır.

T0: İntrakapsüler, T1: İntrakompartmantal ve T2: Ekstrakompartmantal olarak üç gruba ayrılır. Kompartmanların tümör yayılımlarına karşı doğal bariyerleri vardır.

Bölgesel (N) veya uzak yayılım (M): Sarkomlarda en sık uzak metastaz yolu hematojen metastaz yolla olan Akciğer metastazlarıdır (%75). Daha az sıklıkla karaciğere metastaz görülmektedir. Sinovyal sarkom, rabdomyosarkom ve epiteloid sarkom gibi bazı sarkomlarda lenf nodlarına bölgesel yayılım %5 görülmektedir (45, 46).

Tablo 3. *Enneking Evrelemesi*

Enneking Evresi	**Derece**	**Lokal Yayılım**	**Uzak Metastaz**
1a	Düşük	İntrakompartmantal	Yok
1b	Düşük	Ekstrakompartmantal	Yok
2a	Yüksek	İntrakompartmantal	Yok
2b	Yüksek	Ekstrakompartmantal	Yok
3	Yüksek	Yok	Var

KAYNAKÇA

1. Jones NB, Iwenofu H, Scharschmidt T, Kraybill W. Prognostic factors and staging for soft tissue sarcomas: an update. Surg Oncol Clin N Am. 2012 Apr;21(2):187-200.
2. John R. Goldblum,Sharon W. Weiss,Andrew L. Folpe. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors.6th.Ed. 2014.
3. Demiralp B.Yumuşak doku sarkomları.Türkiye Klinikleri J.Surg.Med. Sci.2006;2(52):49-57.
4. Karlsson P, Holmberg E, Samuelsson A ;Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer – a Swedish population based study. Eur. J. Cancer (34) 1998; 2068 – 2075
5. Pukkala E. Kaprio J, Koskenvio M: Cancer incidanse of Finnish world cross male athletes. Int. Sports Med. 21 pp 216 – 220, 2000.
6. Jenner RG, Boshoff C: The molecular pathology of Kaposi's sarcomaassociated herpesvirus. Biochim Biophys Acta 2002; 1602:1
7. Schalling M, Ekman M, Kaaya EE, et al: A role for a new herpes virus (KSHV) in different forms of Kaposi's sarcoma. Nat Med 1995; 1:707.
8. Blattner WA: Human retroviruses: Their role in cancer. Proc Assoc Am Phys 1999;111:563–572
9. Deyrup AT, Lee VK, Hill CE, et al: Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumors are distinctive mesenchymal tumors reflecting multiple infection events: a clinicopathologic and molecular analysis of 29 tumors from 19 patients. Am J Surg Pathol 2006; 30:75
10. Eriksson M, Hardell L, Adami HO: Exposure to dioxins as a risk factor for soft tissue sarcoma: a population-based case-control study. J Natl Cancer Inst 1990; 82:486
11. Froehner M, Wirth MP: Etiologic favtors in soft tissue sarcomas. Onkologie 2001; 24; 139-142
12. Hoppin JA, Tolbert PE, Flanders WD, Zhang RH, Daniels DS, Ragsdale BD, Brann EA: Occupational risk factors for sarcoma subtypes. Epidemiology 1999;10:300–306
13. Zahm SH, Fraumeni JF: The epidemiology of soft tissue sarcoma. Semin Oncol 1997;24:504–514.
14. Olsson H:A review of the epidemiology of soft tissue sarcoma. Acta Orthop Scand 1999;70(suppl 285): 8–10
15. Falk H, Thomas LB, Popper H, Ishak KG: Hepatic angiosarcoma associated with androgenic-anabolic steroids. Lancet 1979;2(8152):1120–1123.

16. Lavelle SM, Walton PW, Iomhair MM: Effect of irradiation, asbestos and chemical cocarcinogens on incidence of sarcoma on implants. Technol health Care 2004; 12:217

17. Aboulafia AJ, Brooks F, Piratzky J, et al: Osteosarcoma arising from heterotopic ossification after an electrical burn. A case report. J. Bone joint of surgery 1999; 81:564

18. Nyren O, McLaughlin JK, Gridley G, Ekbom A, Johnell O, Fraumeni JF, Adami HO: Cancer risk after hip replacement with metal implants: A population-based cohort study in Sweden. J Natl Cancer Inst 1995;87:28–33

19. Engel A, Lamm SH, Lai SH: Human breast sarcoma and human breast implantation: A time trend analysis based on SEER data (1973–1990). J Clin Epidemiol 1995;48:539–544

20. Kirkpatrick CJ, Alves A, Kohler H, Kriegsmann J, Bittinger F, Otto M, Williams DF, Eloy R: Biomaterial-induced sarcoma: A novel model to study preneoplastic change. Am J Pathol 2000;156:1455–1467.

21. Nakamura T, Shimizu Y, Okumura N, Matsui T, Hyon SH, Shimamoto T: Tumorigenicity of poly-Llactide (PLLA) plates compared with medical-grade polyethylene. J Biomed Mater Res 1994;28:17–25.

22. James SJ, Pogribna M, Miller BJ, Bolon B, Muskjelishvili L: Characterization of cellular response to silicone implants in rats: Implications for foreignbody carcinogenesis. Biomaterials 1997;18:667–675.

23. Wolf RF, Ng B, WekslerB, Burt M, Brennan MF: Effect of growth hormone on tumor and host in an animal model. Ann Surg Oncol 1994;1:314–320.

24. Madernas P, Dube M, Rola-Pleszczynsky M, Nigam VN: An animal model of Kaposi's sarcoma. II. Pathogenesis of dimethyl hydrazine induced angiosarcoma and colorectal cancer in three mouse strains. Anticancer Res 1992;12:113–117.

25. Inoshita T,Youngberg GA: Malignant fibrous histiocytoma arising in previous surgical scars. Report of two cases. Cancer 1984;53:176–183.

26. Routh A, Hickman BT, Johnson WW: Malignant fibrous histiocytoma arising from chronic ulcer. Arch Dermatol 1985;121:529–531.

27. Beck A. : Zur frage des Rontgensarkoms, zugleich ein Beitrag zur pathogenese des sarcoms. Muench med Wochenschenschr 69; 623625, 1922

28. Patel SG, See AC, Williamson PA, Archer DJ, Evans PH: Radiation induced sarcoma of the head and neck. Head Neck 1999;21:346–354

29. Lagrange JL, Ramaioli A, Chateau MC, Marchal C, Resbeut M, Richaud P, Lagarde P, Rambert P, Tortechaux J, Seng SH, de la Fontan B, RemeSaumon M, Bof J, Ghnassia JP, Coindre JM for the Radiation Therapist and Pathologist Groups of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer: Sarcoma after radiation therapy: Retrospective

multiinstitutional study of 80 hisologically confirmed cases. Radiology 2000;216:197–205.

30. Laskin WB, Silverman TA, Enzinger FM: Postradiation soft tissue sarcomas. An analysis of 53 cases. Cancer 1988;62:2330–2340

31. Feigen M: Should cancer survivors fear radiationinduced sarcomas? Sarcoma 1997:1:5–15

32. Souba WW, McKenna RJ, Meis R, Raymon K, Moutain CF: Radiation induced sarcoma of chest wall. Cancer 1986;57:610–615

33. Pinkston JA, Wakabayashi T, Yamamoto T, Asano M, Harada Y, Kumagami H, Takeuchi M: Cancer of the head and neck in atomic bomb survivors: Hiroshima and Nagasaki, 1957–1976. Cancer 1981;48: 2172–2178.

34. Ham JM, Pirola RC, Crouch RL: Hemangiopericytoma of the liver associated with long-term estrogen therapy. Diges Dis Sci 1980;25:879–883.

35. Oliai BR,Tazelaar HD, Lloyd RV, Doria MI,Trastek VF: Leiomyosarcoma of the pulmonary veins. Am J Surg Pathol 1999;23:1082–1088

36. Rao UNM, Finkelstein SD, Jones MW: Comparative immunohistochemical and molecular analysis of uterine and extrauterine leiomyosarcomas. Mod Pathol 1999;12:1001–1009.

37. Abu-Rustum NR, Curtin JP, Burt M, Jones WB: Regression of uterine low-grade smooth muscle tumors metastatic to the lung after oophorectomy. Obstet Gynecol 1997;89:850–852

38. Schwartz SM, Weiss NS, Daling JR, Gammon MD, Liff JM, Watt J, Lynch CF, Newcomb PA, Armstrong BK, Thompson WD: Exogenous sex hormone use, correlates of endogenous hormone levels, and the

39. Kirkmen H, Kempsen R: Tumors of the testis and the accessory male sex glands. IAPC Sci Publ 1982;34:175–90

40. Hudson CE,Kelly MM, Schwartz DA, Schofield DA, DeHaven JE, Schulte BA, Norris JS: Glutathione S-transferase in hormonal carcinogenesis. Chem Biol Interact 1998;24:111–112:334–350.

41. Fletcher CDM: The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. Histopathology 2006; 48:3.

42. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel Patoloji 6. Baskı. Nobel-Yüce Yayınları, İstanbul 2000; 691-696

43. Rsnick D.Bone and Joint Imaging. 2.ed.Philadelphia:W.BSaunders Company,1996.

44. Yıldız Y , Sağlık Y. Kemik ve Yumuşak Doku Tümörlerinde Biyopsi. TOTBİD Dergisi 2003 • Cilt: 2 - sayı: 1-2.

45. Clin Orthop Relat Res. 2010 Jul; 468(7): 2000–2002. Published online 2010 Mar 24. doi: 10.1007/s11999-010-1315-7

46. Totbid,Multidisipliner yaklaşımla kemik ve yumuşak doku tümörleri.2013.

Bölüm 5

BİLİMSEL ARAŞTIRMALARDA ÖRNEKLEME YÖNTEMİNE GİRİŞ

Eray YURTSEVEN[1]

1 Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı.

Doğruluk ve Hassasiyet

Doğruluk ve kesinlik arasındaki ayrımın vurgulanması başlangıçta uygundur. Bu kelimeler bazen gevşek bir şekilde kullanılır ve hatta örnek anketler bağlamında birbirinin yerine kullanılabilir olarak kabul edilir. Ancak, bunlar oldukça farklı kavramlardır ve araştırmacıların dikkatli olmaları gerekir. Özellikle, örnek bir anketin yürütülmesinin hangi yönlerinin anket sonuçlarının doğruluğunu, hangilerinin kesinliği ve hangilerinin her ikisini de etkileyeceğinin farkında olmalıdırlar (1).

Ankete dayalı tahminlerde belirsizliğin tek kaynağının örnekleme hataları olmadığı unutulmamalıdır. Sonuçlar, soruların ifadesi veya sırası, yanıtlayanın konuya tepkisi (suçluluk, prestij), yanıtlayanın yorgunluğu ve hatta ekonomik durum veya hava durumu gibi dış etkiler gibi diğer faktörlerden etkilenebilir. Bunlar, örnekleme hatalarından daha büyük ve daha az öngörülebilir bir etkiye sahip olabilir. Bir tahminin 'doğruluğu', gerçek gerçeğe ne kadar iyi karşılık geldiğini gösterir. Çoğu anket, doğal olarak, gerçek değeri bilinmeyen şeyleri ölçmek için yapılır. Anket, mevcut tek tahmini sağlayabilir. Bununla birlikte, anketler genellikle, örneklem üyelerinin yaşı ve cinsiyeti gibi yalnızca temel gerçekler olsa bile, nüfus için gerçek değerin bilindiği ölçümleri de içerir ve bu tür sonuçların bilinen, gerçek değerlerle karşılaştırılması bazı sonuçlar verebilir. Diğer sonuçların olası doğruluğuna rehberlik eder (2).

Popülasyon değerinin bilindiği bazı ölçüler, daha sonra açıklanacak olan tabakalaşma sonrası ve ağırlıklandırma sürecinde kullanılır. Ağırlıklandırma, normalde, anket tasarımının bir parçası olarak kasıtlı olarak veya örnekleme sürecindeki kusurların bir sonucu olarak tesadüfen, bilinen önyargılara karşı koymak için kullanılır. Ağırlıklandırmayı belirlemek için kullanılan değişkenler bu nedenle zorla gerçekle aynı çizgiye getirilir. Bu nedenle, diğer değişkenler için popülasyon değerleriyle karşılaştırmalar genellikle herhangi bir ağırlıklandırma yapıldıktan sonra yapılmalıdır. Tabakalandırma sonrası için kullanılan değişkenler yalnızca 'ham' örnek kalitesinin bir ölçüsü olarak, ağırlıklandırılmamış hallerindeki gerçek popülasyon değerleriyle, yalnızca kasıtlı olarak orantısız bir örnek tasarımıdır (3). Doğruluk, gerçeğe yakınlıkla ilgilidir ve büyük ölçüde ilgili önyargının derecesine bağlıdır. Kesinlik ise sonuçların tekrarlanabilirliği ile ilgilidir. Bir tahminin kesinliği büyük ölçüde numune boyutuna veya daha kesin olarak etkin numune boyutuna (kısaca açıklanacak olan bir terim) bağlıdır. Etkin örneklem büyüklüğünün bilinmesiyle, aynı şekilde ve aynı ölçekte yapılması şartıyla, anketin tekrarının mevcut sonuca ne kadar yakın olacağını tahmin etmek mümkündür. Daha spesifik olarak, anketin birçok kez tekrarlanması durumunda tahminlerin ne kadar değişken olacağını tahmin edebiliriz. Bu nedenle kesinlik, doğruluktan daha kolay ölçülebilir veya tahmin edilebilir. Örneklemeyi yalnızca birkaç kez tekrarlamak (veya örneği

eşleşen kopyalara bölmek), tahminlerde beklenen varyasyon miktarına ve dolayısıyla, hakkında hiçbir şey bilmesek bile, herhangi bir bireysel tahmine uygulanması muhtemel kesinliğe dair bir miktar gösterge verecektir. Gerçek nüfus değeri. Tek bir örneklemden elde edilen bir tahmin ile tüm örneklerdeki bu tahminin ortalaması arasındaki farkların boyutunu inceleyebiliriz. Bununla birlikte, başka bir kaynaktan gerçek popülasyon değerinin ne olduğunu bilmiyorsak, ister tek bir numuneden isterse bir dizi kopyalanmış numuneden olsun, numune tahminimizin ondan ne kadar uzak olduğunu tahmin etmenin hiçbir yolu yoktur. İstatistiksel teori, tek bir örneklemden elde edilen kanıtları kullanarak örnek tahminleri arasındaki olası varyasyonu tahmin etmenin yollarını sağlar, ancak bu tür herhangi bir örnek tahmininin gerçek (ancak bilinmeyen) değerden ne kadar uzak olduğunu tahmin etmede yardımcı olmaz. Bunun için, olası ölçüm hatası kaynaklarının yargısal bir şekilde tanımlanmasından ve (mümkün olduğunda) bunların olası yönlerine ve büyüklüklerine ve yalnızca deneyim, mantığa ve sağduyuya dayalı olarak göreceli önemlerine ilişkin eşit derecede yargısal bir değerlendirmeden başka bir yolumuz olmayabilir. Kesinlik ağırlıklı olarak bir ölçek meselesi olduğundan, bir tahminin çok kesin olması mümkündür, ancak örneklemdeki veya veri toplama yöntemindeki önyargılar nedeniyle de çok yanlış olabilir. Tersine, küçük, kötü tasarlanmış ve kötü uygulanmış bir anketle tesadüfen güvenilir olmasa gerçek sonuca çok yakın olmak da mümkündür. Bazen doğruluktan çok kesinliğe ihtiyaç duyulabilir. Bir anketteki temel ölçüler "yumuşak" ise, örneğin müşteri memnuniyeti ("memnun" aslında ne anlama geliyor?), o zaman sonucun "doğru" olup olmadığını değerlendirmenin bir yolu yoktur. Bununla birlikte, bir anket zaman içinde tekrarlanacaksa, önemli olan, ölçümün tutarlılığını sağlamaktır, böylece "memnuniyet" ne anlama gelirse gelsin, onu her seferinde aynı şekilde ölçtüğümüzden emin olabiliriz. Bir anketten diğerine gözlemlenen değişiklikler, tekrarlanan örneklemeden beklenen doğal varyasyonun sadece bir parçası olmaktan ziyade, popülasyondaki gerçek değişikliklerin göstergesi olma olasılıklarının ne kadar muhtemel olduğunu belirlemek için değerlendirilebilir. Bunu yapmak için, anketten ankete hangi düzeyde varyasyonun beklendiğini bilmemiz gerekir ve bu ideal olarak, gözlemlenen değişikliklerin büyüklüğüne göre düşük olmalıdır. Burada yeterli numune boyutları ve hepsinden önemlisi metodolojinin tutarlılığı, numune tasarımının katı saflığından daha alakalı olabilir. Diğer zamanlarda doğruluk çok önemli olabilir. Örneğin, yaklaşan bir seçimde oylamayı tahmin etmek, tutarlılığın yanı sıra doğruluk da gerektirir, çünkü nihai rakamın %49 mu yoksa %51 mi olduğu gerçekten önemlidir. Anket araştırmacıları, doğru ya da yanlış, ancak çok açık bir şekilde, bu sayıları doğru alma yetenekleri konusunda yargılanır. Bir müşteri memnuniyeti anketinde yüzde beşlik tutarlı bir fark kabul edilebilir, ancak böyle bir oylama niyeti anketinde kabul edilemez (4).

Tasarım etkisi ve örnek boyutu

Numuneye dayalı herhangi bir tahminin kesinliği, hem numunenin boyutu hem de numunenin seçilme şekli ile belirlenir. Kullanılan örnek, eşdeğer büyüklükteki basit bir rastgele örnekten daha az veya (bazen) daha kesin bir tahmin sağlayabilir. Örnek tasarımının etkisini değerlendirirken, gerçek örnekten bir tahminin varyansı, eşit büyüklükteki basit bir rastgele örnekten bir tahminin varyansı ile karşılaştırılır. Etkili örnek boyutu, sahip olduğumuzla aynı kesinlikte bir tahmin verecek olan basit bir rastgele örneğin boyutudur. Tasarım etkisi, gerçek tahminin varyansının aynı büyüklükteki basit bir rastgele örnekten gelen bir tahminin varyansına oranıdır. Gerçek örneklem büyüklüğünün etkin örneklem büyüklüğüne oranı açısından düşünmek daha faydalı olabilir (5).

Başka yerlerde ara sıra karşılaşılabilecek bir başka terim de tasarım faktörüdür. Bu, bir tahminin standart hatasının, eşit büyüklükteki basit bir rastgele örnekle elde edilecek olana oranıdır. Bu nedenle, tasarım etkisinin kareköküdür. Adın benzerliği, herhangi bir büyük fayda sağlamadan kafa karışıklığına neden olur. Tasarım etkisi, bireysel bir tahminin kesinliğinin bir ölçüsüdür. Bir örnekten üretilen tüm tahminlerin kesinliğinin genel bir ölçüsü değildir: bir örnek tarafından üretilen her tahminin kendi tasarım etkisi vardır ve bunlar tek bir anket veri seti içinde büyük ölçüde değişebilir. Tasarım etkisi mutlaka bir numunenin "kalitesinin" bir ölçüsü olarak görülmemelidir. Yüksek tasarım etkileri sağlayan numuneler, belirli hedeflere ulaşmak için karmaşık bir tasarım gerektiğinden bunu yapabilir. Bununla birlikte, basit bir örnek tasarımın yüksek tasarım etkileri ürettiği ortaya çıktığında, bunun neden olabileceğini sormak için bir durum vardır. Tasarım etkisi, bireysel bir tahminin varyansının tahmin edilmesiyle belirlenir (6).

Hedeflerin Tanımlanması

Numunenin tasarlanması, bir anketin yürütülmesindeki en önemli işlemlerden biridir. Temel kararlar, planlama sürecinde çok erken bir aşamada alınmalıdır. Numune tasarlamak için tek bir kurallar dizisi yoktur ve herhangi bir durumda benimsenen tasarım, genellikle birbiriyle çelişen bir dizi talebin uzlaştırılmasının bir sonucu olacaktır (7).

Tasarım, anketin amaçlarına göre belirlenir (veya belirlenmelidir). Önceden üzerinde anlaşmaya varılmış açık bir hedef beyanına sahip olmak ve bunların gerçekçi ve uygun olmasını sağlamak esastır. Anketler için proje özetleri genellikle örneklemenin karmaşıklığını anlamayan kişiler tarafından yazılır. Yeterince spesifik olmayabilirler, temel bilgilerden yoksun olabilirler veya ima edilen beklentilerde gerçekçi olmayabilirler. Bu mutlaka bir eleştiri değildir: özetin yazarı, bir araştırmacıdan ziyade konuya ve sorunlara ve politika oluşturma veya bir işletmenin yönetimi

süreçlerine çok aşina olan biri olabilir. Ancak asıl gereklilik, bir anketin neden yapıldığını ve sonuçlardan ne şekilde yararlanılmasının beklendiğini belirtmektir. Araştırmacıya bunun ne işi olduğu sorulabilir; araştırmacının ihtiyaç duyduğu tek şey, anketten hangi bilgilerin gerekli olduğunun söylenmesidir. Ancak, araştırmacı, anketin projeyi başlatan kişinin ihtiyacını ne ölçüde karşılayabileceğini değerlendirebilecek konumda olmalıdır. Projenin arka planı, hedefler, kısıtlamalar ve hedeflere ulaşmak için kullanılacak araçlar hakkında önceden net ve üzerinde anlaşmaya varılmış bir beyan, tüm tarafların pratik konuları anlamasını ve net bir şekilde düşünmesini sağlayacaktır. Ayrıca, farklı tarafların farklı yorumlara ve dolayısıyla farklı beklentilere sahip olduğu alanları da aydınlatabilir ve bunların anket yapıldıktan sonra değil, daha önce çözülebilmesi herkes için yararlıdır (8).

Bir ankete başlamadan önce, özetin örnekleme hakkında doğru kararların alınmasını sağlayacak net bir plan olarak düzenlenmesini veya tercüme edilmesini sağlamak araştırmacının görevidir. Böyle bir plan şunları belirtmelidir:

- Anketin amaçları ve etkilenmesi muhtemel kararlar;
- Araştırma sonuçlarının temsil etmesi amaçlanan popülasyonun tanımı;
- Numune seçme yöntemi ve uygun olduğunda, kullanılacak numune alma çerçevesi/çerçeveleri;
- Numunenin planlanan büyüklüğü;
- Zamanlama ve bütçe kısıtlamaları, bunlardan biri veya her ikisi bir dereceye kadar pazarlık konusu olabilir;
- Özellikle olması gereken popülasyondaki herhangi bir önemli alt grubun doğası temsil edilen;
- Anketin konusu;
- Bir yanıtlayıcının görüşmeyi tamamlaması için gerektirebileceği muhtemel süre veya anket;
- Temel önlemlerde gerekli olan doğruluk veya kesinlik derecesi;
- Bu anketin geçmişte veya eş zamanlı olarak başka bir yerde gerçekleştirilen veya gelecek için planlanan herhangi bir anketle ilgili olup olmadığı (9).

Bu hususların bir kısmının, sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi süreci bir yana, örnek tasarımıyla hiçbir ilgisi olmadığı düşünülebilir. Ancak anketin konusu, örneğin, bazı veri toplama yöntemlerini gösterebilir veya engelleyebilir (böylece örnekleme seçeneklerini sınırla-

yabilir). Hem konu hem de muhatap tarafından üstlenilecek iş yükü, yaklaşılanlardan elde edilen işbirliğinin derecesini etkileyebilir, ayrıca bir örnek tasarım konusudur. Anketten elde edilen herhangi bir tahminin kesinliği değerlendirilirken bu hususların birçoğunun akılda tutulması gerekir. Numunenin tasarımı, özellikle numune seçimi yöntemi, bu tahminlerin varyansını hesaplamak için kullanılabilecek yöntemler üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (5).

Birden fazla hedefin olduğu durumlarda, öncelikler de belirlenmelidir. Bazen ilk proje özetinde belirtilen farklı hedefler, farklı örnekleme yaklaşımlarını gösterebilir. Eğer öyleyse, bazı hedeflerin terk edilmesi veya öncelikli olarak düşürülmesi gerekebilir. Bazen gözden kaçan önemli bir faktör, genel örnek 'kalite' sorusudur. Ne kadar iyi bir örneğe ihtiyacımız var? En iyisi dışında her şeyi kabul etmemizi, hatta hedeflememizi önermek kulağa sapkın gelebilir, ancak pratikte mükemmellik için çabalamak her zaman gerekli değildir. Bu, özensiz veya yetersiz çalışmaya göz yumma değil, diğer faktörlerin en yüksek kalite gereksiniminden daha ağır basabileceğinin kabulüdür. Önemli olan, örneklemenin kalitesini görevin diğer yönleriyle eşleştirmektir. Topladığımız temel bilgiler doğası gereği kesin değilse (örneğin, soru ifadesinin yorumuna bağlı olarak), o zaman örnekleme sürecinde orantısız doğruluk için çabalamak bazı durumlarda örnek boyutunu maksimize etmekten daha az önemli olabilir (10).

Kaba ve hazır bir numunenin doğrulandığı zamanlar vardır. Bir pilot ankette, ana kaygılar genellikle anketin 'işe yarayıp yaramadığını', yanıtlayıcıların soruları anlayıp anlamadıklarını, bunları alakalı ve yanıtlaması kolay bulup bulmadıklarını ve ne tür geniş yanıtlar verildiğini görmektir. Burada kaliteli bir örnek almak, çok çeşitli insanlarla görüşülmesini sağlamaktan daha az alakalı olabilir. Öte yandan, önerilen örnekleme yönteminin uygulamada ne kadar iyi çalıştığını görmek için bazen bir pilot anket kullanılabilir. Diğer durumlarda, bazı niteliklerin görülme sıklığının yalnızca kaba bir tahmini gerekli olabilir; popülasyonda bir özelliğin görülme sıklığının, göz ardı edilebilecek veya iskonto edilemeyecek kadar düşük veya yapamayacak kadar yüksek olduğunu tespit etmek yeterli olabilir. Bir anketin, sonuçların karşılaştırılabilmesi ve değişimin derecesinin tahmin edilebilmesi için geçmişte yapılan benzer bir çalışmayı tekrar etmesi amaçlanıyorsa, o zaman önceki örnekleme yöntemini eşleştirmek, onu 'doğru' yapmaktan daha önemli olabilir. Karşılaştırmalar her zaman ilk anketin boyutuyla sınırlı olacaktır. Bu gibi durumlarda, hedeflere ulaşmak için seçilen yöntem, önceden anket yapılmamış olsaydı seçilecek olandan farklı olabilir (11).

Ancak bazı amaçlar için doğru tasarlanmış, dikkatle planlanmış ve titizlikle yürütülen bir numune alma prosedürü esastır. Önemli yatırım veya politika kararlarının sonuçlara bağlı olduğu veya sonuçların kamu

veya düşmanca incelemeye tabi olacağı durumlarda, sonuçlara güvenmeliyiz ve bu güven, anketin yüksek düzeyde gerçekleştirildiğini bilmeye dayanmaktadır. Örnekleme büyük ölçüde bizim kontrolümüz altındadır ve bunun zincirdeki en zayıf halka olmasına izin veremeyiz. Örneklemede 'olasılık' ve 'olasılık dışı' örnekleme yöntemleri arasında temel bir ayrım vardır. Bölme, bir örnek üyenin seçilme olasılığının tahmin edilmesinin mümkün olup olmadığına odaklanır. 'Olasılık' yöntemleri, popülasyonun her üyesinin eşit bir seçim olasılığına sahip olmasını gerektirmez, bunun yerine her üyenin seçilme olasılığının veya göreceli olasılığının önceden veya seçim yapıldıktan sonra bilinmesini gerektirir. Birçok biçim alabilen gerçek seçim süreci ne olursa olsun, seçim olasılığını bilmek, sonuçların istatistiksel olarak ele alınmasında bize daha fazla güven sağlar. İstatistiksel teori, bilinen olasılıklara dayanır ve sağlam bir teori temelli yaklaşım, yalnızca olasılıkların en azından makul bir kesinlikle bilindiği veri kümeleri için mümkündür (12).

Olasılık dışı yöntemler elden kaçırılmamalıdır. Çoğu zaman pratik bir alternatif olmayabilir. Bir anketin amaçları, bir olasılık örneğini imkansız kılan bir veri toplama yöntemini belirlerse, o zaman olasılık dışı bir örneklemin yapması gerekir ve genellikle çok iyi sonuç verir. Nem içeriğini belirlemek için buğday numunesi alan bir çiftçi, her bir tahılı tek tek seçme zahmetine girmez, hatta ahırdaki yığının tüm parçalarından numune alınmasını sağlamaz. Koyunlar üzerinde deney yapan bir bilim adamı, koyun grubunu tedavi ve kontrol grupları arasında rastgele dağıtabilir, ancak bu koyun grubunun toplam koyun popülasyonundan nasıl seçildiği konusunda çok az söz sahibi olabilir. Bir olasılık örneğinin maliyeti ile pragmatik bir olasılık dışı alternatif arasındaki (para, kaynak veya zaman açısından) fark, ilkini kabul edilemez kılacak kadar büyük olabilir. Tüm saha çalışmasını kritik ve çok dar bir zaman aralığında gerçekleştirme gerekliliği, tam olasılıklı örnekleme yöntemlerini engelleyebilir (7).

Kesinlikle doğru olan şey, olasılık dışı örneklerden elde edilen sonuçların yorumlanmasında daha fazla özen ve dikkatin gerekli olduğu ve bunlardan türetilen tahminlerin kesinliğinin tahmin edilmesinin daha zor olduğudur. En iyi olasılık örneğinden bile elde edilen sonuçlar, yorumlamada özen ve örneklerin yanılabilir olduğuna dair sürekli bir farkındalık gerektirir. Bir örneklem tamamen rastgele bir örneklem olduğu için temsil ettiği popülasyonun doğru bir temsili olduğunu varsaymak büyük bir tehlikedir. Araştırmacı, rastgele olmayan etkilerin oluşmamasını sağlamak için mümkün olan her şeyi yapmış olabilir, ancak bu nedenle sonuçların kalitesi konusunda kayıtsız olmamalıdır. En dikkatli bir şekilde çizilmiş örnek, yine de, tamamen kötü şans nedeniyle fark edilir bir şekilde önyargılı olabilir. Aynı şekilde çizilmiş iki rastgele örnek, her zaman farklı sonuçlar verecektir, bu nedenle bunlardan en az biri 'yanlış 'tır (12).

Örnekleme Yöntemine Önemli Tanımlar

Önerilen bir çalışma için temel bir araştırma tasarımı seçildikten sonra, çalışma başlatılmadan önce bir takım detaylar belirlenmelidir. Bu, tüm çalışma protokolünün geliştirilmesini (yani protokolün ete kemiğe büründürülmesini) içerir. Araştırmanın temelleri serisindeki bu durum, örnekleme ve çalışma konularını kaydetme ve randomize etme ile ilgili kararları içermektedir. Bu alan karmaşık olabileceğinden, belgede kullanılan bazı yeni terimler:

a) Nüfus: araştırma için araştırmacının ilgilendiği tüm konulardır.

b) Örnek: çalışmaya katılmak için seçilen popülasyonun küçük bir kısmıdır.

c) Örnekleme: popülasyondan bir örnek seçmek için kullanılan süreçtir.

d) Basit rastgele örnekleme: her bir öznenin bilinen ve hesaplanabilir bir seçilme olasılığına sahip olduğu popülasyondan bir örneğin rastgele seçildiği bir süreçtir.

e) Tabakalı rastgele örnekleme: bir popülasyonun alt gruplara ayrıldığı ve numunenin önceden belirlenmiş bir bölümünün her bir alt gruptan rastgele seçildiği bir süreçtir.

f) Sistematik rastgele örneklem: Popülasyondaki başlangıç noktası rastgele seçilmelidir. Daha sonra belirlenen bir "n" sayısı kadar her seferinde arttırılarak oluşturulur.

g) Küme örneklemesi: ana popülasyondan rasgele daha küçük alt gruplar seçilerek örneğin seçildiği bir süreçtir.

h) Kolayda örnekleme: uygun şekilde mevcut konulardan bir örneğin alındığı bir süreçtir.

i) Kartopu örneklemesi: ilk deneklerin kolaylıkla çizildiği ve bu deneklerin daha sonra katılmaları için tanıdıkları kişileri ve tanıdıkları kişileri vb. dahil edildiği bir süreçtir.

j) Kota örneklemesi: belirli bir alt grup için belirlenen sayıda özneye ulaşılana kadar öznelerin uygunluk açısından seçildiği bir süreçtir.

k) Amaçlı örnekleme: deneklerin belirli bir amacı karşılamak için araştırmacı tarafından seçildiği bir süreçtir (13).

Çalışma Popülasyonunun Tanımlanması

Tam bir çalışma protokolü geliştirmenin ilk adımı, cevaplanacak araştırma sorusunun net bir şekilde anlaşılmasıdır. Bir sonraki adım, çalışmada ilgilenilen bağımsız ve bağımlı değişkenlerin açık tanımlarına sahip

olmaktır. Daha sonra hedef popülasyon tanımlanabilir (yani, çalışmaya kim hak kazanacak?). Bu süreç, potansiyel çalışma konuları için bir dahil etme ve hariç tutma kriterleri listesinin oluşturulmasını içerir.

Dahil Etme Kriterleri Hedefleri

1. Spesifik ve hedef kitleye odaklanmış
2. Demografik parametreler
3. Klinik özellikler
4. Coğrafi hususlar
5. Bilgilendirilmiş onay yeteneği

Hariç Tutma Kriterleri Hedefleri

1. Analiz problemlerini tahmin etmeye ve ortadan kaldırmaya çalışmak
2. Muhtemel karıştırıcı değişkenler
3. "Takipten çıkma" riski yüksek
4. İyi veri sağlayamama
5. Etik kısıtlamalar

Dahil edilme kriterleri, araştırmacının araştırma ihtiyaçlarını karşılayan konu türlerini tanımlar. Ortak dahil etme kriterleri, demografik parametreleri, klinik özellikleri, coğrafi hususları ve zamansal ortamı içerir. Demografik parametreler, numunede bir dereceye kadar homojenlik sağlamaya yardımcı olur (14).

Klinik özellikler, örneklemi çalışmaya uygun deneklere daraltmaya yardımcı olur. Örneğin, hafif astımı olan denekler, yeni bir ilacın astım hastaneye yatış oranları üzerindeki etkisine ilişkin bir çalışma için iyi adaylar olmayabilir. Coğrafi hususlar, konuları araştırmacıların erişebileceği bir alanla sınırlamaya veya coğrafi çeşitliliği sağlamaya yardımcı olabilir. Zamansal ayar birkaç yönden önemli olabilir. Örneğin, uyku araştırması deneklerinin akşamları hazır olması gerekebilir veya bir cerrahi yoğun bakım ünitesi (SICU) çalışması, hastaların ameliyattan en az 24 saat sonra olmasını belirtebilir. Denekler ayrıca kayıt aşamasında (veya analiz aşamasında) zamansal faktörlere dayalı olarak katmanlara ayrılabilir. Örneğin astım semptomları 24 saatten az süren hastalar bir grupta, semptomları 24 saatten uzun sürenler başka bir grupta olabilir. Son olarak, zamansal (zaman çerçevesi) gereksinimler randomizasyon planının bir parçası olabilir. Örneğin, yalnızca ayın sabah saatlerinde görülen hastalar, çalışma personeli mevcutken birkaç saat izleme gerektiren bir çalışmaya dahil edilebilir (8).

Dışlama kriterleri potansiyel çalışma problemlerini tahmin etmeye ve/veya ortadan kaldırmaya yardımcı oldukları için dahil etme kriterleri kadar önemlidir. Muhtemel kafa karıştırıcı değişkenler genellikle dışlama kriteri olarak kullanılır. Örneğin, digoksin alan hastaların araştırılan yeni ilaca farklı tepki verdiği biliniyorsa, digoksin alan tüm hastalar çalışma dışı bırakılabilir. Dışlama kriterleri de araştırma sürecini kolaylaştırmaya yardımcı olabilir. Düşük kaliteli veri sağlayabilecek veya çalışmaya alınması veya çalışmaya devam etmesi zor olan denekler sorun yaratabilir. Dışlama kriterleri genellikle bu kişileri örneklem dışında tutmak için yazılır. İki yaygın örnek, İngilizce konuşma yeteneği ve okuma yeteneğidir. Bu tür kişiler bir araştırma protokolüne uymayabilir ve çalışmadan çıkarılabilir. "Takipten çıkma" riski altındaki deneklere bir örnek, ana hastane dışında bir tesise hava yoluyla nakledilen hastalar olabilir. Bu tür hastalar potansiyel denekler olarak dışlanabilir (10).

Bir çalışmaya başlamadan önce dahil etme ve hariç tutma kriterleri dikkatlice düşünülmelidir. İki genel yaklaşım vardır. Birincisi, "kapsayıcı" olmak ve gerçek hayatı kopyalayan büyük, heterojen bir nüfusu kayıt altına almaktır. Bu, bazen sonuçların genel olarak genelleştirilebildiği bir "etkililik" çalışması olarak anılır. Ancak bu, çalışmayı karıştırıcı değişkenler için daha büyük risk altına sokabilir ve doğru bir veri seti elde etmede güçlük çekebilir (11).

İkinci yaklaşım, "özel" olmak ve yalnızca sıkı bir şekilde kontrol edilen homojen bir popülasyonu kaydetmektir. Buna genellikle "etkililik" çalışması denir. Böyle bir yaklaşım genellikle yeni bir ilaç veya terapi çalışırken, yani "ideal" koşullar altında kullanılır. Bununla birlikte, bu tür katı kriterler, yeterli sayıda deneğin kaydedilmesini daha zor hale getirir ve nihai sonuçlar gerçek klinik uygulamaya uygulanabilir değildir (6).

Örnekleme Teknikleri

Potansiyel veya hedef çalışma konuları tanımlandıktan sonra, sonraki adım, konuları çalışmaya nasıl kaydedeceğinize karar vermektir. Bu, hedef konu popülasyonunun belirlenmesiyle başlar. Örneğin, bir araştırmacı, hastaları hava yoluyla taşıyan sağlık hizmeti sağlayıcılarının stres düzeyleriyle ilgileniyorsa, tüm hemşireler, sağlık görevlileri, acil tıp teknisyenleri, doktorlar ve hava taşımacılığı programlarında çalışan teknisyenler popülasyona dahil edilecektir. Ancak, gerçek *çalışma popülasyonu* ilgi alanı genellikle çok daha dardır. Başka bir deyişle, genel popülasyon içinde örnek, analiz için seçilen hedef popülasyonun yalnızca küçük bir bölümünü içerir. Bu örneğin tüm denek popülasyonundan nasıl seçildiği, çalışmanın kalitesini etkileyebilir. Kötü seçilmiş bir örneklem, örneklem dışındaki bireylere uygulanamayan yanlı sonuçlar verebilir (yani sonuçlar tüm hedef popülasyon için geçerli değildir). Bu, çalışmanın dış geçerliliği olarak adlandırılır (15).

İki ana örnekleme tekniği kategorisi vardır: rastgele ve rastgele olmayan.

Rastgele örnekleme yöntemleri

Örnek seçmek için kullanılabilecek tüm yöntemlerden en güçlü örnek popülasyondan rastgele seçilen örneklemdir . Rastgele seçim, hedef popülasyondaki her potansiyel konunun, katılım için seçilme konusunda bilinen ve eşit bir olasılığa sahip olduğu anlamına gelir. Bu olasılık ölçülebilir (yani hesaplanabilir). Bu nedenle, bunlara genellikle "gerçek olasılık" örnekleri denir.

Olasılık (gerçek rastgele)

- Basit rastgele örnek
- Tabakalı rastgele örnek
- Sistematik rastgele örnek
- Küme örneklemesi

Olasılıksızlık (rastgele olmayan)

- Kolaylık örneği
- Kartopu örneklemesi
- Kota örnekleme
- Amaçlı örnek
- Yargısal örnekleme

Seçilmiş alt gruplar içinde yeterli denek kaydı yapılması konusunda endişe varsa, rastgele seçim uygulanmadan önce bir popülasyon ana alt gruplara bölünebilir. Buna tabakalı rastgele örnekleme denir. Bu, herhangi bir ilgi grubunun numuneye yeterince dahil edilmesini sağlar. Örneğin, bir araştırmacı lise öğrencilerini kapsayan bir çalışma planlamış olsun. Araştırmacı, bazı öğrencilerin özel eğitim sınıfından olduğundan emin olmak ister. Ancak, ilgilenilen lisede öğrencilerin sadece %2'si özel eğitimdeyse, basit rastgele bir örneklem herhangi bir özel eğitim öğrencisini kaydetmeyebilir. Sonuç olarak, deneklerin %98'inin genel öğrenci grubundan rastgele seçildiği ve deneklerin %2'sinin özel eğitim öğrencileri grubundan rastgele seçildiği tabakalı rastgele bir örneklem çekilebilir. Bu yaklaşım, her iki grubun da orantılı olarak örnekleme dahil edilmesini sağlar (12).

Araştırmacı ayrıca örneklemdeki oranları popülasyonda bulunan oranlardan değiştirmeyi seçebilir. Yukarıdaki örnekte, araştırmacı bunun yerine genel öğrenci grubundan %90'ını ve özel eğitim öğrencilerinden

%10'unu seçebilir. Bu yaklaşım, nüfusun küçük bir bölümünü oluşturan bir alt grupta daha fazla bilgi sağlayacaktır.

Rastgele bir örnek almanın başka bir yöntemi de *küme örneklemesidir.* Tarama araştırmasında en yaygın olarak kullanılan bu yaklaşım, popülasyondaki tüm deneklerin bir listesinin bulunmadığı veya toplam popülasyondan rastgele seçim yapmanın çok zor olduğu durumlarda kullanılabilir. Konuları rastgele seçmek yerine, daha küçük özne alt grupları seçilir. Örneğin, büyük şehirlerin acil servislerinde çalışan hemşirelerin rastgele bir örneğini seçmek için, tüm ilçelerin bir listesi oluşturulabilir ve istenen sayıda ilçe rastgele seçilebilir. Ardından, seçilen ilçelerdeki temsili bir listesi oluşturulacak ve bir dizi alt gruplar rastgele seçilecektir. Seçilen ilçedeki tüm hastanelerin bir listesi oluşturulacak ve rastgele seçilen hastanelerden bir örneklem oluşturulacaktır (8).

Son olarak, bu hastane listesinden acil servis hemşirelerinin tam bir listesi oluşturulacak ve nihai örnek rastgele seçilecektir. Bu yöntemin avantajı, acil serviste çalışan her hemşirenin bir listesini almak zorunda kalmadan her adımda rastgele seçimin korunmasıdır. Sonuç olarak, çalışma örneği seçimi sadece daha kolay değil, aynı zamanda daha ucuzdur. Son çalışma örneği, çok büyük çalışmalarda yaygın olarak görülen düşük yanıt oranları/katılımsızlık oranları nedeniyle genel popülasyonu daha fazla temsil edebilir (16).

Rastgele olmayan örnekleme yöntemleri

Ne yazık ki, gerçek rastgele örneklerin elde edilmesi genellikle zordur. Çoğu zaman araştırmacı, ilgilenilen tüm konulara erişemez. Tüm aday çalışma konularının doğru listelerini almak zor veya imkansız olabilir. Kimlikleri bilinse bile tüm bireylere erişim sağlamak da zor olabilir. Sonuç olarak, rastgele olmayan örnekleme teknikleri bilimsel olarak daha az geçerli olsa da, sağlık araştırmaları için en yaygın kullanılan türdür.

Uygunluk örnekleri, rastgele olmayan örneklerin en yaygın türüdür. Adından da anlaşılacağı gibi, şu veya bu nedenle araştırmacı için uygun olan konulardır. Erişkin travma hastaları söz konusu olduğunda, uygun örneklem, çalışmaya katılan ekipler tarafından nakledilen hastalardan oluşabilir. *Kolayda örneklemenin* bir çeşidi *kartopu örneklemesidir.* Bu durumda, ilk denekler, hak kazanan ve katılmakla ilgilenebilecek diğer bireyleri belirler. Örneğin, yıllık konferansta daha sonra arkadaşlarla konuşacak ve onları katılmaya teşvik edecek hava sağlık personelini işe alarak bir örnek alınabilir.

Kota örnekleme farklı alt gruplardan belirli sayıda denek alınması bakımından tabakalı rastgele örneklemeye benzer. Aradaki fark, denek-

lerin rastgele değil, kolaylık ile çalışmaya alınmasıdır. Bir alt grup için kota karşılandığında, denekler artık o alt grup için çalımaya alınmaz. Bu nedenle, çalışma için 40 ateşli silah yarası, 40 karında künt travma ve 20 kafa yaralanması gerekliyse, genel çalışma hala aktif olsa bile, ateşli silah yaralanması kriterlerini karşılayan 40 denek kaydedildikten sonra artık ateşli silah yarası olan hastalar çalışmaya alınmayacaktır. Kota örneklemenin avantajı, araştırmacının çalışma için istenen denek türleri konusunda daha spesifik olabilmesi ve nihai çalışma örnekleminde belirli alt grupların yeterince temsil edildiğinden emin olabilmesidir. Kolayda örneklemede olduğu gibi, alt gruplar için denek seçme yönteminde önyargı hala mevcut olabilir. Ek bir dezavantaj, bir alt gruptaki deneklerin nadir olması veya işe alınmasının zor olması durumunda çalışmanın tamamlanmasının daha zor olabilmesidir (14).

Amaçlı örnekleme, kota örneklemesine göre daha kısıtlayıcı ve özneldir. Bu durumda, araştırmacının örneklem için özel gereksinimleri vardır ve bu katı kriterleri karşılayan denekleri seçer. Örneğin, araştırmacı uzmanların davranışlarıyla ilgilenebilir ancak bölgesel farklılıkların olabileceğini kabul eder. Amaçlı örneklemenin kullanılabileceği bir diğer durum, örneğin küçük olacağı ve %100 işbirliğine ihtiyaç duyulacağı zamandır. Bu gibi durumlarda, araştırmacılar, gönüllü olacağını ve çalışma protokolünü takip edeceğini bildikleri belirli deneklere sorabilir. Bu yaklaşıma bazen *yargısal örnekleme* de denir, çünkü kayıt, araştırmacının kimin hak kazandığına ilişkin yargısına bağlıdır. Bu "karar", denek seçiminde ciddi araştırmacı yanlılığına yol açabilir ve bu da çalışma sonuçlarını geçersiz kılabilir (16).

Rastgele olmayan bir denek seçimi elde etmek çok daha kolaydır. Bazen denekleri oluşturmanın tek yolu da olabilmektedir. Rastgele örnekleme teknikleri, daha yüksek kalitede araştırma sonuçları sağlar. İlk olarak, rastgele bir örnek seçmek, örnek seçim sürecinin kendisinden kaynaklanan yanlılığı azaltmaya yardımcı olur. Örneğin, ulaşım programınız farklı bir felsefeye sahip olabilir, farklı bir protokoller grubuna sahip olabilir veya diğer hava taşımacılığı hizmetleriyle karşılaştırıldığında hastalara sağlanan bakımın kalitesinde farklılık gösterebilir.

Sonuç olarak, programınıza "uygun" konular veya benzer programlar kullanılarak yapılan herhangi bir çalışma, bu faktörlerin taraflı olduğu sonuçlar verebilir. Sonuç olarak, sonuçlar sadece sizin programınıza uygulanabilir ve diğer programlara genellenemez.

Rastgele bir örnek kullanmanın ikinci bir nedeni, çalışmanın sonunda verilerin istatistiksel analizi ile ilgilidir. Sağlık hizmeti araştırmalarında yaygın olarak kullanılan çıkarımsal istatistikler, genellikle incelenen örneğin gerçekten rastgele olduğu varsayımını içerir. Sonuçlarınızın ista-

tistiksel olarak anlamlı kabul edilecek kadar farklı olup olmadığını belirlemek için kullanılan olasılık tabloları, rastgele örnekler kullanılarak geliştirilmiştir. Sonuç olarak, örneğiniz rastgele seçilmediyse istatistiksel analizinizin hatalı olduğunu söyleyebilirler (17).

Numuneyi rastgele seçmek mümkün değilse ne yapabilirsiniz? İlk olarak, araştırmacı örnek seçiminde yanlılığı en aza indirmeye çalışmalıdır. Hastalar, öncelikle verileri çalışma hipotezini destekleme olasılığı daha yüksek olan "iyi" denekler olup olmayacaklarını belirlemeye çalışmadan, açık dahil etme/hariç tutma kriterleri kullanılarak seçilmelidir. Nihai örnek, uygun olmasına rağmen, genel popülasyonu mümkün olduğunca temsil etmelidir.

İkincisi, araştırmacı, örneğin tek merkezli çalışmalardan daha geniş bir konu yelpazesine sahip çok merkezli çalışmalara katılarak örneği daha da çeşitlendirmeye çalışabilir.

En iyi seçilmiş örnekler bile yine de biraz önyargılı olabilir. Bu nedenle, analiz aşamasında, araştırmacı özellikle önyargıya bakmalı ve gerekirse istatistiksel ayarlamalar yapmalıdır. Örneğin, A ilacı ile B ilacının karşılaştırıldığı bir çalışmada, cinsiyet gibi yabancı bir değişkenin etkisi sonuçlarda yanlılığa neden olabilir. Bir istatistikçi, bu ve diğer dengesiz değişkenleri ayarlamak için regresyon veya kovaryans analizi gibi istatistiksel teknikleri kullanabilir (18).

Hangi örnekleme yöntemini kullanmalısınız?

Her tür örnekleme yönteminin beraberinde getirdiği hem artıları hem de eksileri olacaktır. Örneğin, basit bir rastgele örnek yanlılığı azaltabilir ve geniş sonuçlar çıkarmanıza yardımcı olabilirken, gerçekten rastgele bir örnek oluşturmak çoğu zaman çok verimsiz olabilir. Ayrıca, bir bütün olarak popülasyondan ziyade belirli bir alt grup hakkında bilgi edinmek isteyebilirsiniz. Aynı zamanda, uygun örnekleme hızlı bir şekilde veri oluşturmanıza yardımcı olabilirken, bu örnek popülasyonları aşırı derecede önyargılı olabilir ve nihai sonuçlarınızı bulanıklaştırabilir (19).

Açıkça, evrensel olarak “en iyi” bir örnekleme türü yoktur. Kampanyanız için hangi tür örneklemenin anlamlı olduğunu belirlemek için, anketi yürüterek tam olarak neyi öğrenmeyi umduğunuzu belirleyerek başlamanız gerekir. Oradan, zaman ve maliyet kısıtlamaları, anket sorularının nasıl yazılacağı ve anket yapmak istediğiniz popülasyona kolaylıkla erişilip erişilemeyeceği gibi diğer ilgili değişkenleri göz önünde bulundurmanız gerekecektir.

Özetle, İstatistikte amacımız, popülasyon adı verilen daha büyük grup hakkında sonuçlar çıkarmak için bir örneklemden elde edilen bilgileri kullanmaktır. **İlk adım** toplam sayıyı temsil edecek numune sayısını

tespit etmektir. Bu adım düzgün bir şekilde gerçekleştirilmezse, örneklem, popülasyondaki ilgili değişkenleri yanlış temsil etmeye yönelik sistematik bir eğilim olan yanlılığa tabidir (20).

Gönüllü bir örnek kullanılırsa, önyargı neredeyse garanti edilir. Bireyler çalışma için kendilerini seçerlerse, gönüllü olmayan bireylerden genellikle önemli bir şekilde farklıdırlar.

Bireyler araştırmacıya uyacak şekilde doğru zamanda doğru yerde oldukları için seçilen bir **elverişli örneklem**, genel popülasyondan ince ama önemli bir şekilde farklı olabilir. Bununla birlikte, ilgilenilen belirli değişkenler için, uygun bir örnek yine de oldukça temsil edici olabilir (4).

Örnekleme çerçevesi, örnek aslında söz konusu popülasyon ile aynı olmalıdır. Seçilen kimseler, nüfusun bazı bölümleri sistematik olarak dışlanırsa önyargı ortaya çıkabilir.

Sistematik örnekleme, bir listedeki her 50. ismin veya her saat üretim hattından çıkan ilk ürünün seçilmesinde olduğu gibi, seçim sürecine organize (ancak rastgele değil) bir yaklaşım getirir. Kolayda örneklemede olduğu gibi, böyle bir planda ince yanlılık kaynakları olabilir veya eldeki amaç için yeterli olabilir (5).

Çoğu çalışma, araştırmacıların onları bir çalışmaya dahil etme niyetiyle aynı **fikirde** olmayan bireylere atıfta bulunarak, bir dereceye kadar **yanıtsızlığa** tabidir. Yanıt vermeyen çok fazla kişi varsa ve bunlar yanıtlayanlardan önemli bir şekilde farklıysa, o zaman örneklemin yanlı olduğu ortaya çıkar (9).

Genel olarak, araştırmacılar **rastgeleliği** kullanan bir **olasılık örnekleme planı** uygulamak için ellerinden gelenin en iyisini yaparlarsa, önyargı ortadan kaldırılabilir (teoride) veya en azından azaltılabilir (pratikte) .

En temel olasılıklı örnekleme planı, her birey grubunun aynı büyüklükteki diğer tüm gruplarla aynı seçilme şansına sahip olduğu **basit bir rastgele örneklemdir**. Bu, rastgele ve değiştirilmeden örnekleme yoluyla elde edilir.

Bir **küme örnekleminde**, aynı hanedeki tüm insanlar gibi birey grupları rastgele seçilir. Bir küme örnekleminde, seçilen her grubun tüm üyeleri çalışmaya katılır.

Çok aşamalı örnekleme, büyük bir popülasyondan popülasyon içindeki art arda daha küçük gruplara doğru çalışarak, yol boyunca tabakalaşmanın avantajlarından yararlanarak ve bazen bir küme örneği veya basit bir rastgele örnekle bitirerek örnekleme sürecini daha yönetilebilir hale getirir.

Çeşitli yanlılık kaynaklarından kaçınıldığını varsayarsak, araştırmacılar daha **büyük örnekler** alarak popülasyonun ilgilendiği değişkenler hakkında daha fazla bilgi edinebilirler. "Aşırı" (mümkün olan en büyük örnek anlamına gelir) popülasyondaki her bir bireyi incelemek olacaktır (bir sayımın amacı), ancak pratikte böyle bir tasarım nadiren uygulanabilir. Bunun yerine, araştırmacılar bütçelerine (hem zaman hem de para açısından) uyan en büyük örneği elde etmeye çalışmalı ve örneğin ilgili popülasyonu gerçekten temsil etmesine büyük özen göstermelidir (14).

Örneklemeyle ilgili bu kısa bölümde, veri toplamak için tüm popülasyondan bir örneklem seçebileceğiniz çeşitli teknikleri öğrendik. Bu, istatistiklerin büyük resminde görünüşte basit bir adımdır, ancak tüm popülasyon hakkında örnekten çıkarabileceğimiz sonuçlar (yani çıkarım) üzerinde çok önemli bir etkisi olduğu ortaya çıkmaktadır. Genel olarak , bir olasılık örnekleme planı (basit bir rastgele örnekleme, küme veya tabakalı örnekleme gibi), çıkarımlar yapmak için güvenle kullanılabilecek yansız bir örnekle sonuçlanacaktır. Bununla birlikte, diğer (rastgele olmayan) örnekleme teknikleri mevcuttur ve bazen bunları kullanmak yapabileceğimizin en iyisidir. Bununla birlikte, bu teknikler kullanıldığında, getirdikleri önyargı türlerinin ve dolayısıyla elde edilen örneklerden çıkarılabilecek sonuçların sınırlamalarının farkında olmak önemlidir (21).

Kaynaklar

(1) Meier, P., Free, S. M., Jr., and Jackson, G. L. [1968]. Reconsideration of methodology in studies of pain relief. Biometrics, 14: 330–342.

(2) Papworth, M. H. [1967]. Human Guinea Pigs. Beacon Press, Boston.

(3) Riley, V. [1975]. Mouse mammary tumors: alteration of incidence as apparent function of stress. Science, 189: 465–467.

(4) Roethlisberger, F. S. [1941]. Management and Morals. Harvard University Press, Cambridge, MA.

(5) Spicker, S. F., et al. (eds.) [1988]. The Use of Human Beings in Research, with Special Reference to Clinical Trials. Kluwer Academic, Boston.

(6) U.S. Department of Agriculture [1989]. Animal welfare: proposed rules, part III. Federal Register, Mar. 15, 1989.

(7) U.S. Department of Health, Education, and Welfare [1975]. Protection of human subjects, part III. Federal Register, Aug. 8, 1975, 40: 11854.

(8) U.S. Department of Health, Education, and Welfare [1985]. Guide for the Care and Use of Laboratory

(9) Animals. DHEW Publication (NIH) 86–23. U.S. Government Printing Office, Washington, DC.

(10) Battezzati, M., Tagliaferro, A., and Cattaneo, A. D. [1959]. Clinical evaluation of bilateral internal mammary artery ligation as treatment of coronary heart disease. American Journal of Cardiology,4: 180–183.

(11) Cobb, L. A., Thomas, G. I., Dillard, D. H., Merendino, K. A., and Bruce, R. A. [1959]. An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double blind technique. New England Journal of Medicine, 260: 1115–1118.

(12) Dimond, E. G., Kittle, C. F., and Crockett, J. E. [1960]. Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. American Journal of Cardiology,5: 483–486.

(13) Finney, D. J. [1975]. Numbers and data. Biometrics,31: 375–386.

(14) Fisher, R. A. [1950]. Statistical Methods for Research Workers, 11th ed. Hafner, New York.

(15) Fleiss, J. L. [1986]. The Design and Analysis of Clinical Experiments. Wiley, New York.

(16) Friedman, L. M., Furberg, C. D., and DeMets, D. L. [1981]. Fundamentals ofClinical Trials. John Wright, Boston.

(17) Haggard, H. W. [1929]. Devils, Drugs, and Doctors. Blue Ribbon Books, New York.

(18) Hitchcock, C. R., Ruiz, E., Sutherland, R. D., and Bitter, J. E. [1966]. Eighteen-month follow-up of gastric freezing in 173 patients with duodenal ulcer. Journal of the American Medical Association,195: 115–119.

(19) Kendall, M. G., and Stuart, A. [1963]. The Advanced Theory of Statistics, Vol. 1, 2nd ed. Charles Griffin, London.

(20) J. Wretman, ReFlections on probability vs nonprobability sampling, OFFcial Stat. Honour Daniel Thorburn. (2010) 29–35. 2.

(21) A. Shorten, C. Moorley, Selecting the sample., Evid. Based. Nurs. 17 (2014) eb–2014–101747–. doi:10.1136/eb-2014- 101747.

Bölüm 6

PROKSİMAL HUMERUS KIRIKLARINDA ANTEROLATERAL ACROMİAL YAKLAŞIM

Tarık ALTUNKILIÇ[1]

1 Dr.Öğr.Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, ORCID-ID: 0000-0002-1640-4275

Humerusun proksimali caput humerus, collum anatomicum, cerrahi boyun, tuberculum majus ve tuberculum minustan oluşur. Proksimal humerus kırıkları (PHK) genellikle genç yaşlarda yüksek enerjili travma ile yaşlılarda düşük enerjili travmalara bağlı olarak oluşur. Üst ekstremite kırıklarının en sık görülen 2. kırığıdır. Yaşlı hastalarda üçüncü en sık görülen kırıklardır (1). Kadınlarda erkeklere göre üç kat daha sık görülmektedir. Proksimal humerus, birçok kasın origo ve inersiyo bölgesi olduğu için kırıkların deplasmanında bu kasların çok etkisi vardır. Humerus proksimalinin cerrahi boyun bölgesine rotator cuf tendonları yapışır. Cerrahi boyunun distaline ise m. Pectoralis major ve m. Deltoideus yapışır. Anatomik boyun eklem kapsülünün yapıştığı yerdir. Tüberkulum majus ve minusu birbirinden bicipital oluk ile ayrılır. Tuberkulum majusa m. Suprasinatus, infraspinatus ve teres minör yapışır. Tuberkulum minusa m.subskaularis yapışır. Proksimal humerus kırıklarının % 80'i nondeplase kırıklardır ve cerrahiye gerek kalmaz. Bunlar erken rehabilitasyon ve ameliyatsız müdahalelerle tedavi edilebilir (2). Fakat deplase ve parçalı kırıklar cerrahi müdahale ile tedavi edilmektedir. Kırıklarda kapalı redüksiyon ve kirshner tel ile sabitleme, serklaj yöntemi, çivi ile fiksasyon, iki adet 1/3 tubuler plak, proksimal humerus plağı ile fiksasyon ve primer hemiartroplasti sayılabilir.

Proksimal humerus kırık oluşumunda risk faktörleri

PHK da risk faktörleri arasında; osteoporoz, eski kırık hikayesinin olması, düşük fiziksel aktivite, düşük kitle indeksi, düşme öyküsü, görme bozukluğu, diabetes mellitus, alkol tüketimi, nöromuskuler bozukluk, yaşlı ve bayan hastalar, menapoza giren kadınlarda hormon tedavisi alınmaması sayılabilir.

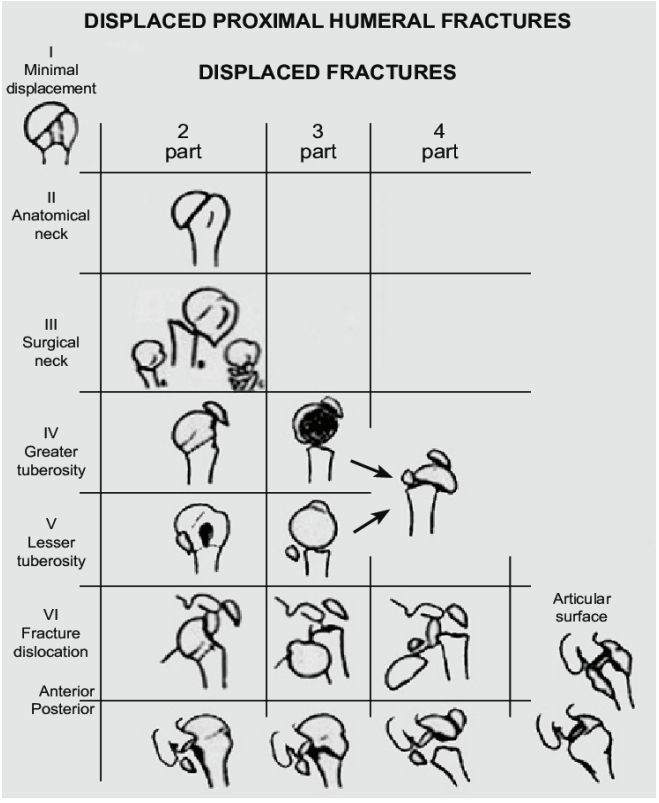
Proksimal humerus kırıklarının sınıflaması

Proksimal humerus kırıklarının insidansı 100.000 kişide 100 kişidi. Bu oranın 2030 yılında üç katına çıkması beklenmektedir (6).

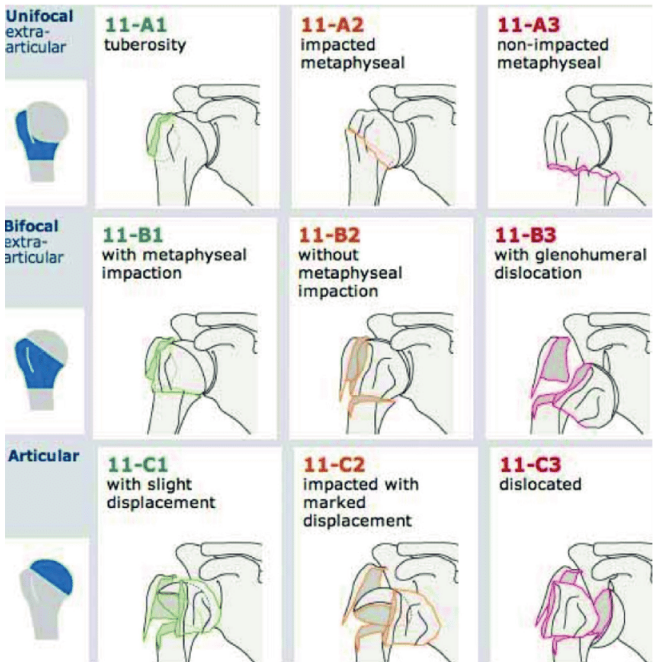
Proksimal humerus kırıkları ile ilgili farklı sınıflamalar mevcuttur. Bu sınıflamaların en eskisi codmanın yaptığı; proksimal tibiayı tuberculum majus, tuberculum minus, caput humeri ve humerus diafiz olarak 4 parçaya ayırmıştır. Dünyada en sık kullanılan iki sınıflama Neer ve AO sınıflamasıdır (7) . Bunların dışında lego sınıflaması olarakta bilinen Hertel sınıflamasıda son zamanlarda etkili bir şekilde kullanılmaktadır (8). Neer sınıflaması kırıkları, parçalar arasındaki deplasmanın derecesine göre sınıflamıştır (Şekil 1). Parçalar arasında 45 dereceden fazla açılanma varsa veya 1 cm 'den fazla deplasman varsa farklı parçalar olarak kabul edilmektedir (9).

AO sınıflaması karmaşık bir yapıya sahip olduğu için günlük kullanımda sık kullanılmamaktadır (Şekil 2). Bu sınıflamada kırıklar eklem

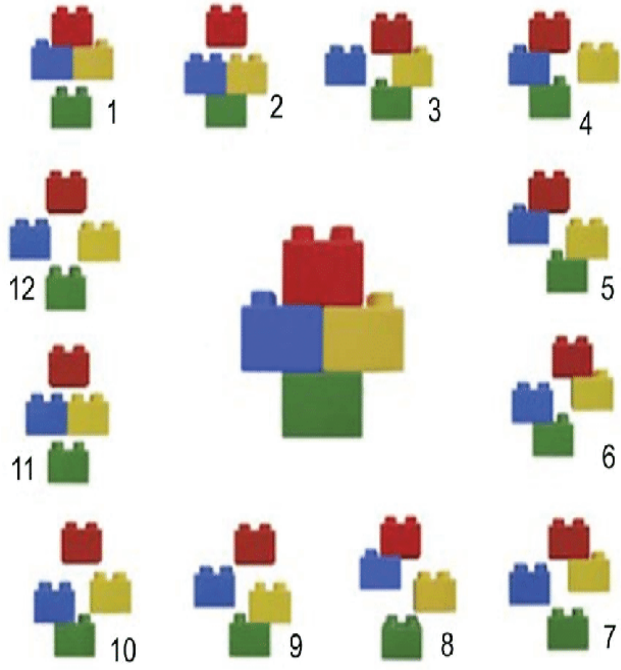
dışı unifokal ve iki parçalı, eklem dışı bifokal üç parçalı, eklem içi anatomik boyun kırığı olarak 3 ‘e ayrılır. Bunlarda kendi içinde bölümlere ayrılmaktadır. Bunun dışında lego sistemi kullanılarak geliştirilen Hertel sınıflamasıda kullanılmaya başlanmıştır (Şekil 3) (8). Bu sınıflandırmanın Neer ve AO sınıflamasından daha güvenilir olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.



Şekil 1: Proksimal humerus kırıklarında Neer sınıflaması (1970)



Şekil 2: AO sınıflaması (kaynak: www.aourgery.org)



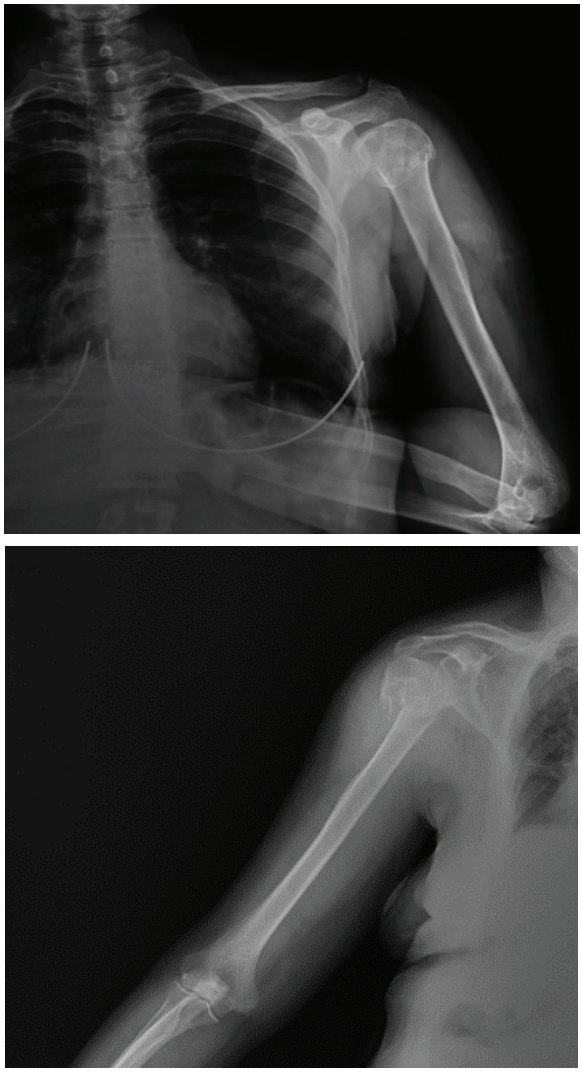
Şekil 3: Hertel sınıflaması (Kırmızı = Eklem yüzeyi, Sarı = Tüberculum majus, Mavi = Tüberculum minus, Yeşil = Şaft.)

Proksimal humerus kırıklarında konservatif tedavi endikasyonları:

PHK'nın %80 nondeplase kırıklar olup cerrahi müdahaleye gerek duymadan konservatif tedavi ile iyileşmektedir (9). Hastalara mutlaka uygulanacak konservatif tedavi hakkında bilgi verilmeli ve hastanın onamı alınmalıdır. Hastaya velpau bandajı, kol gövde askı yöntemi, omuz destekli uzun kol atel yöntemi uygulanıp uygulanmayacağı anlatılmalıdır. Tedavide başarısız olunması durumunda cerrahi müdahale gerekebileceği hastanın anlayacağı şekilde anlatılmalıdır. Kabul edilen cerrahi endikasyon;kırık parçada 1 cm lik deplasman (sedanter yaşama sahip kişilerde 1cm, genç ve aktif kişilerde bu deplasman 0,5 cm'dir) ve 45 derece açılanmadır. Bunun dışında cerrahiyi kaldıramayacak, rehabilitasyona uyamayacak mental retarde ve psikoljik hastalıgı olan hastalara cerrahi müdahale yapılmayabilir. Hastalara velpau bandajı veya kol askısı ile tesbit yapılıp haftalık kontrollere çağırılır ve kırıkta deplasmanda değişiklik olup olmadığı incelenir. 4 haftalık tesbit ile birlikte hastaya omuz egzersizlerine başlanır. Deplase olmayan kırıklar % 80 bir yıl içinde iyileşir.

Proksimal humerus kırıklarında preoperatif hazırlık

Hasta özellikli olarak yaşlı hasta ise acil cerrahi müdahale yapılmayacaksa elektif şartlarda ameliyata hazırlanmalıdır. Hastanın röntgenogramı değerlendirilmelidir (Şekil 4). Ameliyatta yapılacak yöntem hakkında bilgi verilmelidir. Hastaya plaklıosteosentez, intramedüller çivileme, eksternal fiksasyon ve diğer yöntemler hakkında bilgi verilmelidir. Ameliyat sonrası oluşabilecek enfeksiyon, damar ve sinirlerde yaralanma riski, kırığın kaynamaması ve gecikmesi, miyozitis ossifikans gelişimi, omuzda artrit gelişebileceği ve kırık kaynamazsa tekrar ameliyat gerekebileceği anlatılmalıdır. Cerrahi sonrası yapılacak rehabilitasyon programı hakkında bilgi verilip bu rehabilitasyonun tedavinin en önemli aşamalarından biri olduğu ve tedaviye uyumun çok önemli olduğu anlatılmalıdır. Hastanın anamnezi alınmalı ve ek patolojileri mevcut ise not edilmelidir. Hastanın diabet, kardiak, akciğer patolojileri göz önünde bulundurularak ameliyata hazırlanmalıdır. Hasta anesteziye gösterilip cerrahiye hazırlanır. Hastanın ameliyat öncesi 8 saattlik açlık sağlanmalı, profilaktik antibioterapi başlanmalıdır. Ameliyat öncesi kullanılacak malzemeler bir gün önceden steril edilmelidir. Ameliyathanede ameliyat malzemelerinin sterilistesi kontrol edilmeli ve malzemeler steril ise anesteziye geçilmelidir.

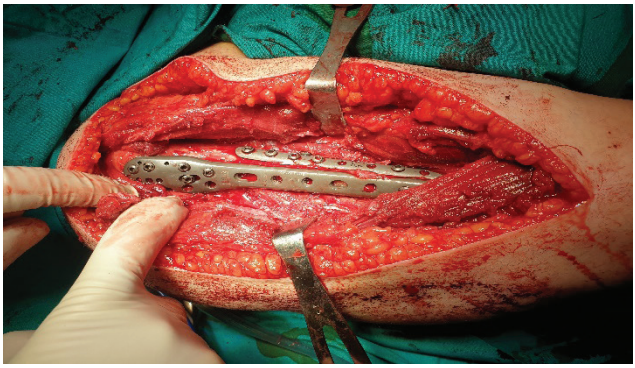


Şekil 4: humerus proksimal kırığı röntgenogram

Proksimal humerus kırıklarında anterolateral acromial cerrahi yaklaşımlar

PHK'nın cerrahi tedavisinde farklı yöntemler ve farklı cerrahi yaklaşımlar kullanılabilmektedir. PHK da ensık kullanılan cerrahi yöntem deltopektoral açılımdır (Şekil 5). Bu yöntemin birçok avantajı mevcuttur. Deltopektoral yaklaşım geniş bir görsel saha sağlaması, omuz eklemine ulaşılması, distale uzatılarak şafta ve proksimale uzanan kırıklara madahale edebilmemizi sağlamasına rağmen kırık hattının açılması sırasında anterıora ve laterale ulaşmak için daha fazla disseksiyonu ve kas ekartasyonu gerektirmektedir. Bu diseksion ve ekartasyon parçaların ve başın

vaskülaritesini olumsuz etkileyebilmektedir (10,11). Bu nedenle Gardner ve arkadaşları daha az invaziv ve biyolojik odaklı anterolateral acromıal yaklaşımı geliştirmişlerdir (12).



Şekil 5: Deltopektoral açılım

Bu bölümde PHK olan hastalara anterolateral acromial yaklaşımla plaklıosteosentez yöntemi anlatılacaktır. Bu yöntem humerus intramedüller çivilemedede kullanılabilir.Bu yöntem ile minimal invaziv plaklıosteosentez (MİPO) yapılmaktadır. Bu yaklaşımda deltoidin orta ve anterıor lifleri arasından girilerek lateral proksimal humerus exposure yapılmaktadır. Bu yaklaşımda korumaya alınacak en önemli yapı axiller sinirdir.

Anterolateral acromial yaklaşımın avantajları

Proksimal humerus kırığı gibi kansellöz kemiklerin tesbitinde kilitli plaklar başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.Bu kırıklar ayrıca biyolojik yapıya uygun minimal invaziv yöntemlerle fikse edilebilmektedir. Bu acromial açılım kırığa direkt ulaşmamızı (özellikle tüberculum majus ve mınus kırıkları), daha az deltoid kas retraksiyonu, plağı direkt yerleştirmemizi sağlar ve humerus başını besleyen damarların yaralanma riskini azaltır. Ayrıca aşırı diseksiyonuda önlemiş olur. Fakat bu yaklaşım deltopektoral yaklaşıma göre daha az görsel cerrahi saha sağlamaktadır. Bu dezavantajına rağmen bu yaklaşımın özellikle minimal invaziv olarak PHK 'da daha sık kullanılmaya başlayacaktır.

Anterolateral acromıal yaklaşımda cerrahi teknik

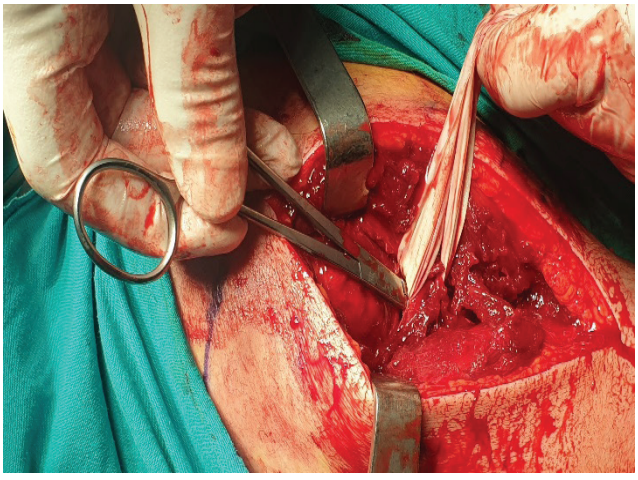
Hasta supıne pozisyonda ameliyat masasına alınır. Skopi görüntülerinin rahat çekilebilmesi için hastanın omuzu dışarda kalacak şekilde ayarlanmalıdır. Skopi, rahat çekimi için omuz tarafına olmalıdır. Anestezi sonrası hasta ekstremitesi steril edilip örtülür. Her zaman steril kalem ile acromion landmarkları çizilir. Acromıonun anterolateralinden distale 8-10 cm lik insizyon çizgisi belirlenir (Şekil 6).

Şekil 6: Anterolateral acromial insizyon

Hastaya yaklaşım 6 cm insizyon yapılır (Şekil 7). İnsizyon sonrası acromıonun anterolateral kenarından deltoidin orta ve anterıor lifleri tesbit edilir (Şekil 8). Bu iki lif arasından künt disseksiyonla ayrılır Cerrah bu aralıktan parmağını distale ilerleterek axiller siniri hisseder. Ortalama sinir acromionun lateralinin 5-7 cm distalinde yer almaktadır (13,14). Diseksiyona devam edilerek axiller sinir bulunup disseke edilir ve dren ile korumaya alınır (Şekil 9).

Şekil 7: Cilt insizyon

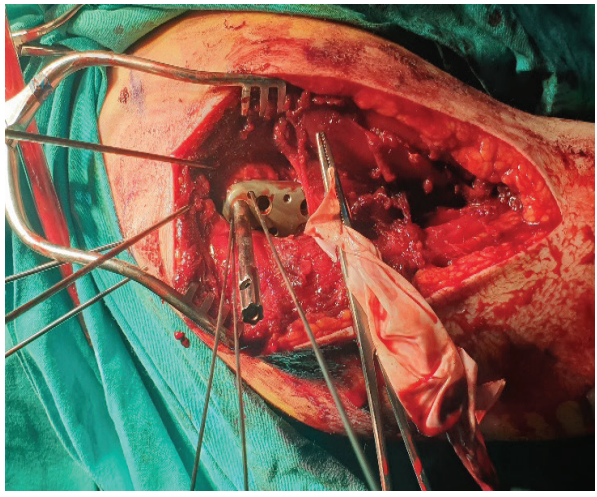
Şekil 8: Deltoid kaslar



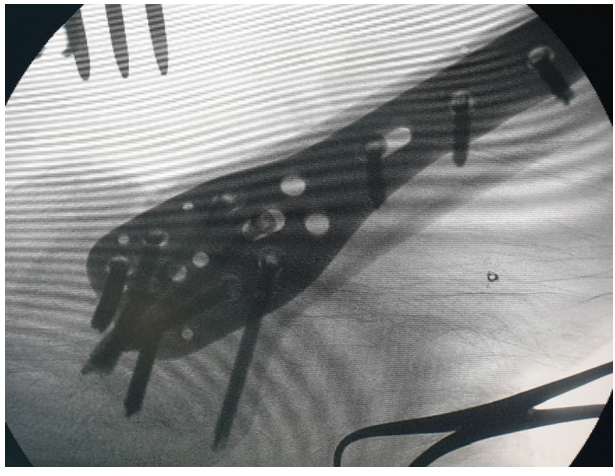
Şekil 9: Axiller sinir

Bu açılımın en önemli faydası aşırı disseksiyonu önlemesidir. İnsizyon distale uzatılabilir veya MİPO yapılacaksa insizyon uzatılmadan distale ikinci insizyon açılabilir. Plak bu deltoid orta ve anterior lifleri arasından yerleştirilirken bicipital oluğun arkasında ve lateral kortekste kalınmalıdır. Böylece humerus başının penetran damarlarından kaçınılmış olur. Plak yerleştirildikten sonra proksimal humerus plağının proksimalindeki delikler yardımı ile kırık parçalar redükte edilir (Şekil 10). Bu yaklaşımda en kritik noktalardan biri tuberculum majus ve minusun öncelikle redükte edilmesi ve bunların üzerine humerus başının redukte edilmesidir.Bu hali

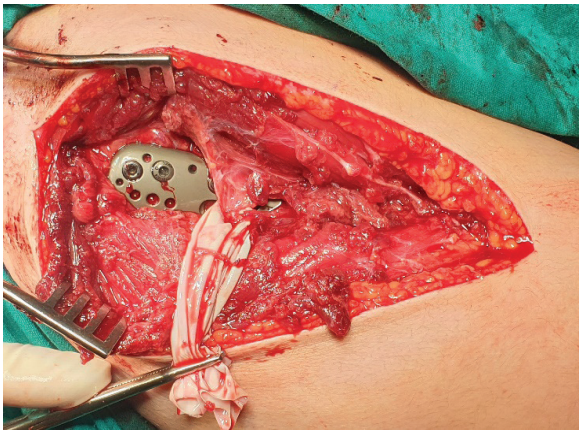
ile skopi görüntüleri alınarak kırığın pozisyonu belirlenir (Şekil 11). Kırık hattında varus veya valgusu, translasyon, retroversiyon dikkatli şekilde incelenir. Kırık kirshner delikleri ile plak humerus başına yerleştirilip kemik klemler ile şafta sabitlenir. Kırık redüksiyonundan emin olunduktan sonra vidalarla fiksasyon sağlanır (Şekil 12). Rotator cufta yırtık varsa etibond sütürler ile plak deliklerine dikilir. Hasta yıkama yapılıp dren konup insizyon anatomik şekilde kapatılır. Hasta velpau bandajına alınarak ameliyata son verilir. Bu yaklaşımda korumaya alınması gereken en önemli yapı axiller sinirdir. Bu nedenle bu sinirin anotomisinin iyi bilinmeli ve cerrahi boyunca koruma altında tutulmalıdır. Axiller sinir C5-6 dan kök almakta olup deltoid ve teres minör kaslarını innerve eder.sinirin posteriordan laterale seyri sırasında akromion lateraline yaklaşık 5-7 cm distalinden geçer.



Şekil 10: Plaklıosteosentez



Şekil 11: Plak lateral skopi görüntü



Şekil 12: Vida ile fiksasyonu

Proksimal humerus kırıklarında ameliyat sonrası takip

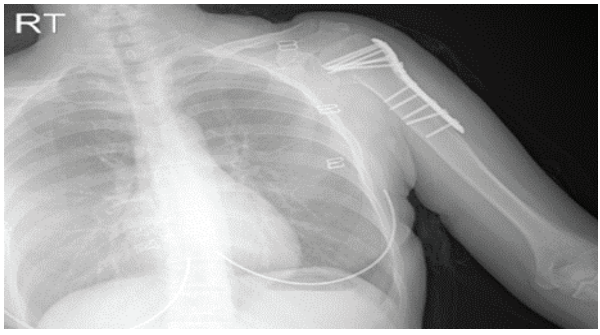
Hasta cerrahi sonrası hemogram ve biyokimya kontrolü yapılmalıdır. Hastanın röntgenografisi çekilmelidir (Şekil 13). Hastanın postoperatif 1. Gün dreni çekilmeli ve pansumanı yapılmalıdır. Hastanın kırığı stabil ise pasif el,dirsek ve omuz hareketlerine başlanır. Hasta yürütülmeli ve hasta buna teşvik edilmelidir. Hastanın kontrollerinde akıntısının, insizyon terinde ısı artışı olup olmadığı değerlendirilmelidir. 3 gün antibioterapiye devam edilmelidir. Taburcu edilirken hastaya antibiotiği, nonsteroid antienflamatuvar ilaçı, mide koruyucu ilaçları verilmeli ve bir hafta sonra kontrole çağırılmalıdır.

Şekil 13: Ameliyat sonrası grafi

Anterolateral acromial yaklaşım sonrası rehabilitasyon

Hasta taburcu edildikten sonra hastanede gösterilen egzersizler konusunda uyarılmalıdır. Hastaya kontrollerde röntgenografileri çekilip axiller sinir muayeneside yapılmalıdır (Şekil 14). Rehabilitasyonun şeklini hastanın yaşı, fiksasyonun tipi, ameliyat sonrası stabilitenin derecesi ve kırığın tipi etkileyebilir. Rehabilitasyonda gençlerde erken dönemde pasif eklem hareketlerine başlanır. Fakat 70 yaş üstü hastalarda erken egzersizler mümkün değildir. Hastalarda cerrahi kadar rehabilitasyonda çok önem arz eder. Kırıkta kaynama görülmeden agresif egzersizlere başlanması riskli olabilir. Özellikle yaşlılarda Neer'ın rehabilitasyon şekli yaşlılara uyarlanabilir (15). Özellikle 60 yaş üstü hastalara tekniğe uygun kilitli plaklar ile stabil bir fiksasyon sağlanması durumunda hastalara erken egzersiz başlanabileceği belirtilmektedir (16).Hastalara cerrahi sonrası 6 hafta kol askısı kullanması ve pasif omuz ve dirsek eklem hareketlerine başlanır. 6 hafta sonra aktif hareketlere başlanır. Hastanın yük taşımasına izin verilmez. Radyografide kallus görüldükten sonra hastaya ekstremitesini hafif aktivitelerde kullanmasına izin verilir. Ağır işlerde kolunu kullanmaya 6. Aydan sonra izin verilir.

Rehabilitasyon programında fizik tedavi poliklinikleri ile koordineli çalışmanın önemi büyüktür. Hasta fizik tedaviye gönderildiğinde mutlaka epikrizi hastaya verilmeli ve hastaya yapılan cerrahi müdahale için fizik tedavi doktoruna bilgi verilmelidir. Hastanın ekstra bir patolojisi varsa onlarda epikrize not edilmelidir.



Şekil 14: Postoperatf 3. ay röntgenografi

İstenilen düzeyde omuz hareket açıklığını ve kas gücünü sağlamak için erken mobilizasyon şarttır (17). Rehabilitasyon belli basamaklar göz önüne alınarak yapılmalıdır. Yaralanma sonrası ilk 2 hafta erken, 2-4 haftalar arası orta ve 4-8 hafta arası ise geç rehabilitasyon dönemini kapsar (18). Kısacası ilk 3 hafta supin pozisyonunda 90°'ye kadar pasif fleksiyon ve 30°'ye kadar Eksternal rotasyon ile başlanır, 3-6.haftada fleksiyon için 120°'ye çıkarılabilir ve aktif yardımlı eklem hareket açıklığı egzersizleri

ile devam edelir. 6.haftadan sonra aktif eklem hareket açıklığına, 9.haftadan sonra güçlendirme egzersizlerine geçilir. Rehabilitasyonun her bir basamak üstüne çıkıldığında sıkı kontrol sağlanarak olmayan bir ağrının oluşması durumunda hasta tekrar değerlendirilmelidir. Hastanın kontrollerinde karşı omuzun hareket açıklığına yakın eklem hareket açıklığı sağlanmalıdır.

Kaynaklar:

1. Bengner U, Johnell O, Redlund-Johnell I. Changes in the incidence of fracture of the upper end of the humerus during a 30-year period. A study of 2125 fractures. Clin Orthop Relat Res. 1988;231:179– 182.
2. Neer CS. Displaced proximal humeral fractures. II. Treatment of three-part and four-part displacement. J Bone Joint Surg. 1970;52A: 1090–1103.
3. İnternal fixation versus hemiarthroplasty in this group of patients have not been compared. The following discussion will review various surgical treatment options.
4. Lee SH, Dargent-Molina P, Breart G, et al. Risk factors for fractures of the proximal humerus: results from the EPIDOS prospective study. J Bone Miner Res 2002;17:817–25.
5. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:32–8
6. Palvanen M, Kannus P, Niemi S, Parkkari J. Update in the epidemiology of proximal humeral fractures. Clin Orthop Relat Res 2006 Jan;442(442):87-92.
7. Marsh JL, Slongo TF, Agel J, Broderick JS, Creevey W, DeCoster TA, Prokuski L, Sirkin MS, Ziran B, Henley B, Audige L. Fracture and dislocation classification compendium-2007-Orthopaedic Trauma Association classification, database and outcomes committee. J Orthop Trauma 2007 Nov-Dec;21(10):S1-133.
8. Hertel R, Hempfing A, Stiehler M, Leunig M. Predictors of humeral head ischemia after intracapsular fracture of the proximal humerus. J Shoulder Elb Surg 2004 Jul-Aug;13(4):427-33.
9. Neer 2nd CS. Displaced proximal humeral fractures. I. Classification and evaluation. J Bone Jt Surg Am 1970 Sep;52(6):1077-89.
10. Kristiansen B, Christensen SW: Plate fixation of proximal humeral fractures. Acta Orthop Scand 57:320–323, 1986
11. Sturzenegger M, Fornaro E, Jakob RP: Results of surgical treatment of multifragmented fractures of the humeral head. Arch Orthop Trauma Surg 100:249–259, 1982.
12. Michael J. Gardner, MD; Matthew H. Griffith, MD; Joshua S. Dines, MD; Stephen M. Briggs, PA; Andrew J. Weiland, MD; and Dean G. Lorich, MD. The Extended Anterolateral Acromial Approach Allows Minimally Invasive Access to the Proximal Humerus. Clınıcal orthopaedıcs and related research Number 434, pp. 123–129

13. Burkhead WZ, Scheinberg RR, Box G. Surgical anatomy of the axillary nerve. J Shoulder Elbow Surg. 1992;1:31–36

14. Vathana P, Chiarapattanakom P, Ratanalaka R, et al. The relationship of the axillary nerve and the acromion. J Med Assoc Thai. 1998;81: 953–957.

15. Neer CS:Shoulder reconstructıon.Philadelpha, PA, WB Saunders,1990,pp 170-173

16. Ömer Pıçacı, Seyran Kılınç, Özhan Pazarcı, Hayati Öztürk, Seyfi Gündüz Tezeren, Zekeriya Öztemur, Okay Bulut. Surgical Treatment Results for Proximal Humerus Fracture in Adult Patients. Bozok tıp dergisi Cilt 8, Sayı 2, 26 - 32, 29.06.2018.

17. Hodgson SA, Mawson SJ, Stanley D. Rehabilitation after two-part fractures of the neck of the humerus. J Bone Joint Surg Br 2003;85 3: 419-22.

18. Hodgson S. Proximal humerus fracture rehabilitation. Clin Orthop Relat Res 2006; 442: 131-8.

Bölüm 7

BAŞ BOYUN BÖLGESİNİN KONJENİTAL VE NEOPLASTİK KİTLELERİ

Mehtap KOPARAL[1]

1 Dr.Öğr.Üyesi , Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, drmehtaptkoparal@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0749-0407

Giriş

Baş boyun bölgesi damar, sinir ve lenf düğümü gibi birçok hayati öneme sahip anatomik yapı ve organın yer aldığı önemli bir bölgedir. Baş ve boyun bölgesi kitleleri de sık görülen, her yaş gurubunu etkileyebilen ve hastalara korku veren lezyonlardır. Lenfatik sistemin yaklaşık üçte biri boyun bölgesinde olduğundan bu bölgelerde inflamatuvar kitlelere ve malign kitlelerin metastazına sık rastlanır (1,2). Bu nedenle baş ve boyundaki kitleler primer bir patoloji de olabilmekte, pek çok hastalığın önemli göstergelerinden birisi de olabilmektedir. Baş ve boyunda kitle oluşumuna yol açan konjenital, edinsel, enflamatuar, travmatik, otoimmün bozukluklar, malignite, sosyoekonomik durum ve bilinmeyen nedenler gibi birçok etyolojik sebepler bulunmaktadır (3,4). Baş ve boyun kitleleri genellikle konjenital, enflamatuvar ve neoplastik olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılmaktadır (3-5). Çocuk ve genç erişkin hasta gurubunda baş ve boyun kitlelerinin %85'i enfeksiyöz ve konjenital kökenli kistlerdir. Erişkinlerde ise benign tiroid hastalıkları hariç boyun kitlelerinin %80'i neoplastik kökenlidir ve genellikle 40-50 yaşlarından sonra bu oran yükselmektedir. Bu neoplazik kitlelerin dörtte üçü metastatik, dörtte biri ise primer malignitelerdir (2,6). Ancak çocuklarda görülen boyun kitlelerinin %90'dan fazlası benigndir. Primer malignitelerin ise büyük çoğunluğunu tükrük bezi tümörleri oluşturmaktadır (4).

Baş ve boyun kitlelelerinin etyolojik nedenlerin çokluğu ayırıcı tanıda zorluk sebebidir. Bu nedenle tanı için iyi bir anamnez ve hasta öyküsü alınmalı, klinik ve sistemik muayene yapılmalı, laboratuar ve endokoskopik incelemelerde bulunulmalıdır. Ayrıca yaş ve cinsiyet gibi demografik bilgiler ile kitlenin görülme sıklığı ve varsa histopatolojik analiz sonuçlarının bilinmesi tanı konulmasında önemli oranda yardımcı olmaktadır (7). Görüntüleme yöntemleri arasında ise X-ray, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve angiografi kullanılmaktadır. Genellikle çocuklar ve genç erişkinlerde lezyonun öyküsü ve fiziksel muayene ile tanı konabilirken, erişkinlerde kesin tanı için genelde kitlenin eksizyonu ve/veya daha detaylı bilgi edinilmesi için biyopsi yapılması gerekebilmektedir (2,3).

Baş ve boyun kitleleri sistematik yaklaşımı gerekli kılan patolojilerdir. Bu derleme çalışması ile özellikle baş ve boyun bölgesinin iyi huylu (benign) kitlelerinin değerlendirilmesi, klinik belirtileri, ayırıcı tanısı ve genel yaklaşım prensipleri ele alınmaya çalışılacaktır.

Baş Boyun Bölgesinin Konjenital Kitleleri

Konjenital baş ve boyun kitleleri nadir görülen, intrauterin dönemde gelişen ve ilerleyen yaşlarda da semptomatik olabilen lezyonlarıdır (8,9). Konjenital baş ve boyun kitleleri, inflamatuar veya neoplastik kökenli lez-

yonların ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken lezyonlardır. Ayrıca bazı lezyonların malign transformasyona uğrayabilmesi veya malign hastalığın habercisi olması sebebiyle de tanının doğrulanması önemlidir (9). Boyunda en sık görülen kitle tiroglossal kanal kisti olup; bunu ikinci sıklıkla brankiyal yarık kistleri izlemektedir.

Tiroglossal Kanal Kisti (TKK)

Embriyonel dönemde ikinci ve üçüncü brankiyal keselerin tiroid bezini oluşturması aşamasında tiroglossal kanalın tam olarak kapanmaması halinde oluşan lezyonlardır (10). Kanal kisti dilin tabanından alt orta hat boynuna kadar herhangi bir yerde ortaya çıkabilir. Ancak bu kilelerin %50'si hyoid kemik seviyesi veya altında, % 20-%25'i ise suprahyoid yerleşimli ve piramit şeklindedir (8,11). TKK' lerin yaklaşık üçte ikisi 30 yaşından önce teşhis edilir ve bunların yarıdan fazlası klinik olarak 10 yaşından önce belirgindir (10). Karakteristik olarak boyun ekstansiyonunda daha net görülürler. TKK'ler ağrısız, mobil, yumuşak, 0.5-6.0 cm boyutları arasında genişleme gösterebilen kitlelerdir (8). Ağız boşluğu ile yakın anatomik ilişki nedeniyle enfeksiyon en sık görülen komplikasyondur (5). Çoğu zaman enfekte olduğunda fark edilirler ve ağrı, ciltte hiperemi, yutkunmada zorlanma meydana gelmektedir (10). Triglossal fistül, TKK'nın spontan veya cerrahi olarak drenajı sonucu dışarı açılması sonrası ortaya çıkan nadir görülen tablodur.

TKK'lerin görüntülenmesinde en iyi yöntem USG'dir. USG ile klasik görünümü hyoid kemik ile yakın ilişkili, ince dış duvarlı bir kitledir. Ancak kolay tanı konulsa da enfekte olma durumunda bu görünüm değişir. BT taramalarında ise septalar gösteren iyi huylu kistik boyun kitlesi şeklindedir. Kistte ilişkili tiroid karsinomu varsa, eksantrik bir kitle olarak görünebilir ve bu da içinde kalsifikasyon odakları gösterebilir. MRG'da enfeksiyon veya kanama durumunda kalın, düzensiz bir kenar görüntülenebilir. Nükleer sintigrafi ise rutin olarak kullanılmamaktadır (8).

TKK'nin ayırıcı tanısı dermoid kist, lenfadenit, lipom, ektopik tiroid dokusu, tiroid nodülü, tükrük bezi tümörleri ile yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda kistik özelliklerin belirlenmesinde ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulaması (İİAB) faydalıdır. TKK enfekte ise önce sistemik antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Esas tedavisi cerrahidir; kistin, duktusun ve hyoid kemik korpusunun eksizyonunu içerir (Sistrunk prosedürü). Kanal dil köküne kadar izlenip alınmalıdır. Rekürrens %3'dür ancak hyoid kemik korpusu ve derin eksizyon yapılmazsa rekürrensler %50' e çıkabilmektedir (11). Enfekte, akıntılı sinüsleri olan hastalar da yüksek nüks oranı vardır. Tiroglossal kistin malign dejenerasyonu çok nadir de olsa görülmektedir. Varolan tiroglossal kanal karsinomu vakalarının yaklaşık %90'ı yetişkinlikte ortaya çıkmıştır (5). Bu nedenle histopatolojik incelemenin yapılması oldukça önemlidir.

Ektopik Tiroid

Ektopik tiroid, intrauterin dönemde tiroid dokusunun tiroglossal kanal yolu boyunca migrasyonunda oluşan bir defekt sonucu ortaya çıkan ve nadir görülen konjenital bir anomalidir (12). Sıklıkla intralingual bölgede, dil kökü ile tiroid dokusu arasında ve orta hatta görülür. Bu kitleler çoğunlukla asemptomatiktir ve rastlantısal şekilde bulunurlar. Nadiren büyük boyutlara ulaşır ve semptomatik hale gelirler. Semptomları boğazda yabancı cisim hissi, disfaji, disfoni, kanama, dispne, öksürük, seste kalınlaşma olabilir veya dil tömürünü taklit edebilir. Linguale yerleşen ektopik tiroidi bulunan hastaların çoğunda boyunda tiroid dokusu da bulunmamaktadır (12).

USG veya BT gibi görüntüleme teknikleri dışında, TSH seviyeleri de özellikle medyan ektopik tiroid değerlendirilmesi açısından önemlidir (9). Bu nedenle hipotiroidizm semptomları ile başvuran bir hasta medyan ektopik tiroid olasılığı için araştırılmalıdır (12). Yüksek TSH seviyeleri ve görüntülemede solid görünüm, medyan ektopik tiroid tanısını destekler (9). Tedavide, hastanın klinik özelliklerine, tiroidin bezinin boyutlarına, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarına göre medikal ve/veya cerrahi yöntem uygulanmaktadır (12). Cerrahi işlem planlandığında hastanın tek bir tiroid dokusu olma ihtimali unutulmamaktadır.

Brankial Yarık Kistleri

Bu kitleler boyun lateralinde en sık görülen konjenital baş boyun kitleleridir (5). Brankial yarık anomalileri, intrauterin 3. ve 7. haftaları arasında gelişen brankial yapılardan kaynaklanır. Baş ve boyunda spesifik kemik, kıkırdak, kas ve nörovasküler yapıları oluşturan mezodermal kökenli beş dallı ark vardır (7). Her ark arasında ektodermden kaynaklanan bir oluk veya yarık, endodermden kaynaklı keseler bulunur (8). Bir brankial yarık anomalisi, iki arkın eksik veya anormal füzyonundan kaynaklanır. Bu anomaliler deri veya yutakla bağlantısı olmayan epitelle çevrili kistler, sinüsler ve deri ile farenks arasında açık bir yol oluşturan fistüller olabilmektedir (10).

Birinci Brankial Yarık Kisti: Brankiyal yarık kistlerinin %5'ini oluşturur. Lokalizasyonuna göre Tip I ve Tip II olmak üzere ikiye ayrılır. Tip I; dış kulak yoluna paralel, fasial sinirin üstünde ve lateralinde bulunur. Dış kulak yolunun kemik kıkırdak bileşiminde veya orta kulak boşluğunda sonlanabilir (13). Tip II, fasial sinirin medialinde, hyoid kemiğin üstünde ve boynun ön bölgesinde bulunur (10). Birinci brankial kist anomalileri asemptomatik olabilir, enfekte olduğunda servikal, parotis, kulak çevresinde rahatsızlık, mandibula angulusuna yakın yerde çöküntü, preaurikular bölge ve auricular bölge civarında fistül ve drenaj ortaya çıkabilir (10,13). Kulak önünde şişlik ve infeksiyona bağlı sinüs durumunda ağızdan akıntı şikayeti vardır. Tip II kistler parotis bezinde kistler olarak ortaya çıkabilir

ve primer parotis lezyonları ile karışabilir (13).

İkinci Brankial Yarık Kisti: Tüm brankial kistlerin en sık görüleni olup %90 yetişkinlerde, %65-75 oranında çocuklarda görülür (8). Çoğunlukla fistül ve sinüs ile ilişkili iken, daha az oranda kist formu şeklinde görülür. İkinci brankial yarık kistleri genellikle sternokleidomastoid (SKM) kasının ön sınırı boyunca görülür. 9 ve 12. kafa sinirlerine yüzeyel, iç ve dış karotid arter arasında, medial konstriktor kası ve stylohyoid bağı delerek tonsil çukuruna açılan yol üzerinde oluşabilirler (13).

İkinci brankial yarık kistleri asemptomatik olabilirler veya tekrarlayan enfeksiyon, boğaz ağrısı ve disfaji ile ortaya çıkabilirler. Hastalar sıklıkla tekrarlayan tek taraflı tonsillit öyküsü ile başvurur (13). Dışa açılma varsa enfeksiyon esnasında akıntı oluşabilir. Çocuk hastalarda iki taraflı bulunma durumlarında altta yatan işitme kaybı ve böbrek hastalığı olabileceğinden branş-oto-renal sendrom açısından değerlendirilmelidir. Konum ve boyuta bağlı olarak ayrıca; bu genişleme solunum yetmezliğine, tortikollise veya disfajiye neden olabilir (10).

Üçüncü Brankial Yarık Kisti: SKM kasının ön kenarı boyunca, tiroidin üst kutbunda lokalizedir. Karotid arterin lateralinde, 12. kraniyal sinirin üstünde ve 9. kraniyal sinirin altında tiroid membranı delerek sinüs piriformise açılırlar. Hastalar akut tiroidit gibi görünebilir (13).

Dördüncü Brankial Yarık Kisti: Nadiren görülür, karotis arter ve aort ile ilişkili olan uzun bir yol izler. Üçüncü ve dördüncü brankial yarık kistleri anterior servikal yapılara ve tiroid bezine derinlemesine seyreder, piriform sinüse açıldığı için enfeksiyonla hızla büyürlerse küçük çocuklarda trakeal kompresyon veya hava yolu kompresyonu şeklinde de ortaya çıkabilir (10).

Brankial yarık kistlerinin değerlendirilmesi için USG, BT, kontrastlı BT veya MRG önerilir (8). Birinci brankial kistlerde MRG, parotis bölgesindeki lezyonun boyutunu ve kist yoluna göre fasiyal sinirin yerini gösterir. Kanala yağlı veya suda çözünür kontrast madde enjekte etmek ve röntgen çekmek tanısal olabilir, ancak enflamatuar doku veya sekresyonlar tarafından bloke edilmişse kanalın tamamını göstermeyebilir (13).

Rezeke edilmeyen kistler ve mevcut sinüslerin enfeksiyon riski yüksektir. Enfeksiyon varsa öncelikle antibiyotik tedavisi yapılır (13). Brankial yarık kistleri için tedavi cerrahi eksizyondur. Operasyon işleminde anatomik konumdan dolayı belirli önlemler alınabilir. Tip II birinci brankial yarık kistleri için, kist ve sinüsün tam eksizyonu ve fasiyal sinire zarar vermekten kaçınmak için yüzeysel bir parotidektomi gerekebilir (10). Üçüncü ve dördüncü brankial yarık kistleri için, en sık sol tarafta olmak üzere iç sinüs açıklığını belirlemek için sinüs priformisin endoskopik mu-

ayenesi önemlidir (10). Rezeksiyonun eksik yapılması daha yüksek rekürrens oranlarına neden olabileceği unutulmamalıdır (5).

Konjenital Timik Kisti

Timik kistler, timofaringeal kanal yolu boyunca, mandibula açısından torasik girişe kadar karotis kılıfının yanında bulunan, çoğunlıkla boynun lateralinde bulunan kistlerdir (8,13). Konjenital ve edinsel oluşan vakaların çoğu yaşamın ilk on yılında ortaya çıkar. Konjenital tip genellikle tek lobludur ve timofaringeal kanalın kalıntılarından kaynaklanır. Gelişim sırasındaki yakın ilişkileri nedeniyle bazen tiroid ve paratiroid bezlerinden epitel alırlar.

Edinilmiş timik kistler çok lobludur ve dejenere Hassall cisimciklerinden gelişir (13). Bu kistler genellikle asemptomatik olup kanama veya enfeksiyon nedeniyle büyüyüp semptomatik hale gelebilirler. Bunlar, boyun üzerindeki kitle etkisine bağlı olarak disfaji, ağrı, disfoni ve nefes darlığına neden olabilmektedir (8). Timik kistleri ayrıca valsalva manevrası ile genişleyebilmektedir (13).

USG, BT ve MRG ile kitlenin kıvamı, yeri ve anatomik olarak komşu yapılarla ilişkilerinin belirlenmesinden faydalanılır. Çocuklarda mediastende normal timik dokunun doğrulanması için akciğer grafisi de önemlidir. İİAB'nin çok az tanı değeri vardır (13). Bu kistlerin tedavisinde ise tam cerrahi rezeksiyon tercih edilen tedavidir. Tamamen çıkarılmamışsa nüks oranı ise yaklaşık %2'dir (8).

Vasküler Anomaliler

Hemanjioma: Hemanjiyomlar endotel hücreleri ile kaplı, vasküler kanallardan oluşan konjenital neoplazmalardır. İnfantil hemanjiyomlar, bebeklik döneminde baş ve boyunda en sık görülen neoplazmdır (14). Çoğu lezyon yaşamın ilk 6 haftasında ortaya çıkar, 1 yaşında gelişimlerinin proliferatif aşamasına girer ve sonraki 5 veya daha fazla yıl boyunca yavaş yavaş geriler (13). Bu kitleler sıklıkla ciltte ve mukozal yüzeylerde diffüz lezyon şeklindedir ancak derin dokuları da tutabilmektedirler. Palpasyona karşı sert ve genellikle kırmızı renkli, izole lezyonlar olarak görünür. Bazen lezyonun üzerinde bir nabız hissedilebilir. Boynun derin dokularında yerleşim gösterdiğinde yumuşak, üzerindeki ciltte mavimsi renk değişikliği yapan, ağlama ile boyutları değişebilen bir kitle şeklindedir (13).

Eritrosit tipi glikoz taşıyıcı protein (Glut-1), hemanjiyom gelişiminin ve tüm involusyon aşamalarında bulunan önemli bir histokimyasal belirteçtir ve hemanjiyomları vasküler malformasyonlardan ayırmada yardımcı olabilir (13).

USG, hemangiomaları, venöz malformasyonlardan ayırt etmede yararlı olabilir. MRG, lezyonun hangi fazda olduğunu gösteren ve vasküler akış özellikleri açısından daha fazla bilgi sağlayabilir. BT ve anjiyografinin de hemanjiyomları diğer vasküler malformasyonlardan ayırmada kullanabildiği de gösterilmiştir (13). Olguların çoğu spontan gerileyebilse de geç ortaya çıkan ve derin yerleşimli lezyonların spontan iyileşme ihtimalleri azdır. Hızlı büyüme gösteren, vital yapıları tutan, sık enfekte olan veya kanayan hemanjiomlarda aktif tedavi gerekebilir. Tedavi yöntemlerinden bazıları kortikosteroid uygulanması, kemoterapi, a-interferon terapisi ve propranolol tedavisidir (14).

Vasküler Malformasyonlar: Displastik venöz kanallardan oluşan, doğumda mevcut olan ve birey büyüdükçe büyüyen konjenital anomalilerdir (14). Baş ve boyunda en sık görülen üçüncü vasküler anomalidir. Tipik olarak üzerlerinde mavi veya mor cilt lekesi bulunan sıkıştırılabilir kitlelerdir. Sırt üstü yatık pozisyonda, kafanın kalp seviyesi altında, Valsalva Manevrası gibi durumlarda drenaja bağlı olarak genişleme görülür. Karakteristik flebitler bulunur, palpasyona karşı sert hissedebilir ve hassasiyetle birlikte şiddetli ağrıya neden olabilir. USG ve MRG yöntemleri ile ayırt edilen bu malfarmasyonların tedavisinde skleroterapi, cerrahi, lazer tedavisi veya üçünün bir kombinasyonu uygulamaları bulunmaktadır (10).

Arteriovenöz Malformasyonlar: Genellikle bebeklik döneminde tespit edilirler. Başlangıçta asemptomatiktirler ancak ergenlik çağında ve hamilelik sırasında, hormonal tedavi veya travma sonrasında büyüme eğilimi yaygındır. USG'de ilişkili bir yumuşak doku kitlesi olmaksızın çok sayıda kıvrımlı damar birleşimi şeklinde görünür. Bu şekilde arteriyovenöz malformasyonlar ilişkili parankimal dokunun varlığını gösteren hemanjiyomlardan ayırt edilebilir. Arteriyovenöz malformasyonlar genellikle transarteryel embolizasyonla tedavi edilir (14). Vasküler malformasyonların ayırıcı tanısal değerlendirmeleri arasında ise rabdomyosarkom ve nöroblastoma, pleksiform nörofibrom düşünülmelidir (14).

Lenfatik Anomaliler

Lenfanjioma: Kistik lenfatik malformasyonlar (kistik higromalar/lenfanjiyomlar), lenfatik gelişimdeki embriyolojik bir rahatsızlıktan kaynaklanan iyi huylu vasküler lezyonlardır (5). En sık baş boyun bölgesinde bulunurlar. Lenfanjiyomların yaklaşık %50 ile %65'i doğumda mevcut olup, %90'ı 2 yaşında ortaya çıkarlar (14). Anterior veya posterior servikal lenfatik malformasyonların potansiyel neonatal hava yolu obstrüksiyonu gibi önemli klinik etkileri olabilmektedir (5,10).

Lenfanjiom malformasyonlarının kılcal lenfanjiom (mikrositik), kavernöz lenfanjiom (makrositik) ve kistik lenfanjiom (higroma) şeklinde üç tipi vardır (14). Mikrositikler genellikle özellikle ağız boşluğu, dil, sub-

mandibuler bölge ve parotisde bulunan mylohyoid kasın üzerinde soluk, yumuşak, fluktuan lezyonlar olarak ortaya çıkarken; makrositikler genellikle mylohyoid kas seviyesinin altında gözlenir (15). Bu iki form viral ve bakteriyal hastalıklar varlığında da büyüyebilmektedir (10).

Kistik higromalar: Bu kitleler ağrısız, yumuşak, hamurumsu kıvamdadır ve en yaygın yerleşim yeri boynun arka üçgenidir. Kafa tabanından ve mediastene kadar uzanan genişleme de gösterebilir (13). Fibröz doku, düz kas ve lenfoid doku içerir bununla birlikte epitel ile kaplı ince duvarlardan oluşur (15). Basınçla kaybolması ve tekrar eski haline gelmesi ile transillüminasyon tipik özellikleridir (5). Kozmetik nedenler dışında genellikle semptom vermezler. Bazen çok geniş sınırlara ulaştıklarında faringeal kompresyon ya da hava yolu obstruksiyonu yapabilirler. Kist içerisine kanama olması durumunda ise kistin hızlı genişlediği görülür (5).

USG'de lenfanjiyomlar genellikle çeşitli kalınlıklarda iç septa içeren multiloküler kistik kitleler olarak görünür. BT ve MRG ise boyun veya göğüste daha derin genişlemenin değerlendirilmesi için yararlıdır (14). Kistik higromlar ise BT'de daha keskin sınırlı, septalı ve infiltratif olma eğilimindedir (13). Lenfanjiyomlar normalden fazla büyüme, kanama veya enfeksiyon gibi komplikasyonlara sebep olabilir. Bu durumlarda cerrahi tercih edilen tedavi yöntemidir. Ancak tam eksizyon elde etmek mümkün olmayabilir. Diğer olası tedavi yöntemleri arasında ise skleroterapi aspirasyon, steroid tedavisi, lazer tedavisi, radyofrekans ablasyon veya koter bulunur (5,10,14).

Dermoid Kistler

Dermoid kistler, ektodermal ve mezodermal kökenli iyi huylu tümörlerdir (13). Baş ve boyun bölgesinde %7 oranında görülürler (10). Genellikle boynun orta hattında, palpasyonda ağrısız, yumuşak sebaseoz içeriğe sahip kitlelerdir. Yavaş büyürler ve ilerleyen yıllarda çoğu zaman değişmeden kalırlar. Dilin çıkıntısı veya yutma ile hareket etmezler; ancak bazı durumlarda hyoid kemiğine liflerle bağlı hareket olabilirler. Klinik görünümü dilin veya submental bölgenin altında bir yumru veya şişlik şeklindedir. Bu bölgedeki dermoidler enfekte olup sinüs formu oluşturabilir (13). Bu kistler konuşma, çiğneme veya dil hareketliliğini engeller ise hastalar için rahatsız edici olurlar ancak hava yolunu nadiren tıkarlar (8).

Dermoid kistlerinin en yaygını nazal dermoidler, frontonazal plağın ossifikasyonunun kapanmaması sonucu oluşur. Nazal dorsumun herhangi bir yerinde şişlik olarak bulunurlar. Disrafizm ile ilişkili olabilirler veya inrakraniyel uzantıya sahip olabilirler (10). Nazal dermoidler sinüs açıklığı ile ilişkili olduğunda tekrarlayan enfeksiyonlar da ortaya çıkarabilirler. Radyografi, kitlenin kökenini, kitlenin kistik yapısını ve ince sklerotik kenarlarını doğrulamaya yardımcı olabilir. Dermoid kistler genellikle BT

veya USG ile teşhis edilebilirler. USG ile dermoidler ve basit kistler arasında ayrım yapılabilirken; lipomlara benzer özellikler gösterebilir. İİAB kullanılabilir ancak her zaman tanısal açıdan doğru değildir (13). İntrakraniyal uzantıya sahip bir sinüs yolu şüphesi, kemik invazyonu olan veya olmayan katı bir kitle veya kitle içerisinde vaskülarite kanıtı olmadığı sürece MR görüntüleme endike değildir (14). Dermoid kistlerin ayırıcı tanısında ranula, kistik higroma, tiroglossal kanal kisti, ektopik tiroid, brankial kistler, lipom, nörofibrom, kronik süpürasyonlar, abseler ve malign tümörler bulunur (16). Dermoid kistlerin yaklaşık %5'i, malign dejenerasyona uğrayarak skuamöz hücreli karsinomaya dönüşebilir (8). Tedavide genelde dermoid kistler, sekonder enfeksiyonu önlemek, tanı koymak ve kozmetik ve fonksiyonel amaçlarla eksize edilir. Yetersiz eksizyonda ise nüksler görülebilir (10).

Epidermoid Kistler

Epidermoid kistler, ektoderm menşeyli tek germ hücre tabakası içerirler. Genellikle puberte sonrası, özellikle yüz ve boynun akneye meyilli bölgelerinde görülürler. Puberte öncesi görüldüğü durumlarda ise öncelikli olarak Gardner sendromu düşünülmelidir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (9). Palpasyonda hareketlidir ve fluktuasyon hissedilir. Kistin lümeni squamöz epitelle kaplıdır ancak bazen granülomatöz bir enflamatuar durumla ilişkili olabilmektedirler (13).

Dermoidler ve epidermoidler histolojik olarak farklılık gösterse de dermoid kistlerin teşhisindeki görüntüleme yöntemleri epidermoid kistleri teşhis etmek için de uygulanabilir. Tedavide basit eksizyon, tercih edilen en sık kullanılan tedavidir. Epidermoid kistlerde malign transformasyon nadirdir. Aynı zamanda kist uygun şekilde eksize edilirse rekürrens de nadir görülür.

Konjenital Laringosel

Laringoseller, laringeal ventrikül ve sakkulusun anormal dilatasyonudur (17). Konjenital laringoselin gelişimi, ventriküler uzantının konjenital sakküler dilatasyonunun varlığına bağlıdır. Üç tür laringosel vardır. İç laringoseller, tiroid kıkırdağının üst sınırının ötesine uzanır ve küçüktür. Dış laringosel, tirohiyoid membrana giren ve boynun deri altı dokularına genişleyen uzantıdır. Birleşik tip ise, ilk iki tipin bileşenlerine sahiptir (13). Eğer laringosel ile larinks lümeni arasında devamlılık bozulursa sakkulusta sıvı retansiyonu olur, retansiyona uğrayan mukus ise laringomukosel olarak adlandırılır. Eğer pü retansiyonu olursa laringopyosel olarak adlandırılır (17).

Bu kitleler asemptomatik olduğunda başka sebepler nedeniyle endolaringeal muayene sırasında fark edilirler. Semptomatik olduklarında ise

boğazda cisim varlığı, ses kısıklığı veya öksürük, çocuklarda dispne ve tıkanıklık belirtileri görülebilir. Ayrıca lateral servikal bölgede Valsalva manevrası sırasında daha belirgin, yumuşak, indirgenebilir bir kitle olarak palpe edilebilir (13).

Radyografide, eksternal laringosel, boynun yan tarafında yumuşak dokular içine radyolüsent alan protrüzyonu olarak belirir. İnternal laringosellerde laringoskopi ile birlikte BT veya MRG yöntemi kullanılabilir (17). Ultrason ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Laringosellerin ayırıcı tanısı sakkulus kistleri ve duktal kistlerle yapılmalıdır (17). Laringosel tanılı olguların %4.9-28.8'ine neoplazi ve skuamöz hücreli karsinom eşlik etmektedir. Bu nedenle karsinoma olgularında oluşan sürekli öksürük, fonasyon sırasındaki zorlanmalar, sekresyonu temizleme çabası ile artan intralaringeal basınç artışının laringosele neden olabileceği düşünülmelidir (18). Semptomatik olan kitlerler genelde cerrahi olarak endoskopik veya eksternal yaklaşımla çıkarılır (17).

Teratom

Teratomlar, 2. trimester döneminde servikal ve kraniofasiyal bölgelerde görülen neoplazmlardır (10). En yaygın gelişim bölgesi boyundur ancak nazofarenks, orofarenks ve ağız boşluğunda da gelişebilirler (13). Uterustaki teratomlar, pulmoner hipoplaziye, beslenme sorunlarına ve ayrıca solunum yolunun tıkanmasının neden olduğundan doğumda solunum sıkıntısına yol açabilir. Boyunda ortaya çıkarsa, bu lezyonlar tedavi edilmezse ölümcül olabilir.

Tanı genellikle doğum öncesi USG ile konur. Bazen trakeal kompresyonun derecesini belirlemek prenatal olarak MRG taraması da yapılabilir (5). Ayırıcı tanıda kistik higroma, konjenital guatr veya diğer tiroid kitleleri, tiroglossal kanal, bronşiyal yarık kisti, hemanjiyom ve lenfanjiyom önemlidir (19). Tedavide hava yolu emniyeti ve solunum desteği sağlamak öncelikli olmalıdır. Eksizyon, en sık tercih edilen tedavi yöntemidir. Rezeksiyon yaşı arttıkça %5 malignite riski de artmaktadır (10). Bu nedenle eksizyon sırasında kritik yapılar korunmalıdır. Pediyatrik servikal teratomlarda malignite bildirilmemiştir. Malignite daha çok yetişkinlerde görülmüştür, bu nedenle bu hasta grubunda daha agresif bir tedavi gerekebilir (13).

Ranula (Plunging/Dalan)

Konjenital ranula genellikle sublingual bez başta olmak üzere submandibuler bez ile de ilişkili olabilir. Bu kitle mylohyoid kastaki bir kusur sonucu meydana gelebilir. Ağız tabanında boyuna 'dalabilen' bir mukoseldir. Basit ranulalar, mylohyoid kasına nüfuz etmez. Dalan ranula, submandibuler bezin derin lobunun bulunduğu düzleme girerek boyun lezyonu

olarak ortaya çıkar, submental üçgende hissedilir (13). Ranulalar genellikle orta hattın her iki yanında ağız tabanında mavi kubbe şeklinde, ağrısız fluaktuan şiş lezyonlar olarak görünür (20). Tükrük bezinin tıkanması sonucu içerisinde müsin birikir.

Ranula teşhisi genellikle klinik muayeneye göre yapılır. USG, BT ve MGR lezyonun yerini ve boyutunu belirlemede yardımcı olabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile mukus ve enflamatuar hücreler, biyokimyasal analizde yüksek protein ve amilaz içerir (20). Ayırıcı tanı kistik higroma, dermoid ve epidermoid kist, hemangioma, lenfangioma ve tükrük bezi tümörleri ile yapılmalıdır (20). Tedavide sublingual bezinin cerrahi eksizyonu tercih edilen en yaygın cerrahi prosedürdür. İşlem öncesi intralezyonel sikloterapi işlemi de uygulanılabilir. Marsupyalize tedavide %67'lik bir nüks oranı bulunmuştur (13). Ayrıca büyük dalan ranulaların oral yoldan eksize edilemediği durumlarda servikal eksizyona ihtiyaç duyabilmektedir.

Tortikollis

Konjenital müsküler tortikollis doğumda veya hemen sonrasında ortaya çıkar. SKM içerisinde fibrozis ve bunun sonucu olarak kontraksiyon ile kas liflerinin kısalması sebebiyle gelişir. Çocukluk döneminde boyun lateralinde kas içinde hassas olmayan, sert, fibröz kitle şeklinde palpe edilir. Ayrıca baş ve yüz asimetrisi de yapabilmektedir (21). Konjenital tortikolliste erken tedavi önemlidir, fizik tedavi ile yüz asimetrisi tamamen düzelebilirken geç kalmış ya da ileri yaşlarda bu tedavi başarısız kalmakta ve cerrahi işlem gibi diğer tedavi prosedürleri gerekebilmektedir (21).

Servikal Bronkojenik Kist

Servikal bronkojenik kistler çok nadirdir ve anormal ön bağırsak gelişimi sırasında oluştuğu düşünülmektedir. Çeneden mediastene uzanan bölgede ön göğüs, omuz, boyun, dil tabanı, infraklaviküler alanlarda bulunabilir (8). Genellikle ağrısız ve fluktedir, vücut büyümesiyle genişler. Komşu yapılar üzerinde lokal olarak germe veya sıkıştırma, dispne, siyanoz veya disfaji semptomlarına neden olabilir. Kist enfekte olursa boyun apsesi de oluşabilir. Konjenital dil altı dermoid ile bronkojenik kistler ve bronkojenik, tiroglossal ve brankial yarık orijinli kistlerin bir arada bulunduğu bildirilmiştir (8).

Baş Boyun Bölgesinin Neoplastik Kitleleri

Benign Kitleler

Lipom

Vücutta en sık karşılaşılan benign mezenşimal kaynaklı neoplastik lezyonlar lipomlardır. Baş-boyun bölgesinde nadir olarak tespit edilmekle beraber bu gölgede görülen lezyonların sıklıkla posterior servikal üçgende olduğu bildirilmiştir (22,23).

Lipomlar genellikle hayatın 4.ve 6. dekatlarında ve kadınlarda daha sık görülür (24). Travma geçmişi olmayan vakalarda gerçekleşmiş mikrotravmaların lezyonun etyopatogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir (25,26). Hastaların kliniğe başvuru sebepleri sıklıkla ele gelen, ağrısız şişliklerdir.

Yapılan ultrasonografik görüntülemede tipik homojen, hiperekojen görüntü; MRG'de yağ baskılı sekanslarda sinyal kaybının izlenmesi tanı koydurucudur (27). Ayırıcı tanıda lipomatöz lezyonlar, hemanjiyom, kas hernisi, epidermoid kist, liposarkom, malign fibröz histiositom değerlendirilmelidir (28). Operasyondan önce tanı kesinleştirilerek agresif cerrahi yaklaşımdan kaçınılmalıdır. Lipomların tedavisi sıklıkla marjinal eksizyondur (29,30).

Nörofibroma

Nörofibromalar, schwann ve perinöral hücrelerinden köken alan benign, periferik sinir kılıfı tümörüdür (31,32). Baş-boyun bölgesindeki nörofibromların çoğu iyi huylu olmakla birlikte malign transformasyon gösterdiğini bildilen lezyonlar da mevcuttur (33). Nörofibromaların teşhisinde en iyi görüntüleme yöntemi MRG'dir ve tipik olarak T12'de hipointens ve T2'de hiperintens görüntü izlenir (34,35). İyi huylu karakterli lezyonlarda miksoid, kistik ve hiyalin değişiklikler; malign karakterli lezyonlarda ise nekroz, kanama ve mitotik aktivite tespit edilir (31).

Nörofibromalar rahatsızlık verecek, şekil değişikliğine sebep olacak boyutlara ulaşıncaya kadar asemptomatiktirler. Kliniğe başvuran hastaların yaklaşık %50'si ağrı semptomuyla gelmektedirler (36). Nörofibroma tedavisinde ise intrakapsüler enükleasyon önerilmektedir (37). Cerrahi operasyon sonrası hastaların %10'u opere edilen sinirin sensoriyel alanında ağrı şikayetinden şikayet etmektedirler (37). Bu tip vakalarda analjezikler parenteral, oral yolla denenmeli ancak sonuç alınamayan vakalarda ağrı polikliniğinden yardım alınmalıdır. Nihatinde son çare girişimsel radyoloji kliniğinde uygulanacak olan sinirin blokajıdır (38).

Pleomorfik Adenom

Tükürük bezlerinin hem epitel hem mezenşimal kaynaklı miks tümörüdür. En sık tespit edilen tükrük bezi tümörüdür. Genellikle hayatın 5. dekatında tespit edilir (39,40). Hastaların çoğu semptomsuz şişlik şikayetiyle kliniğe başvurmaktadır. Teşhiste MRG ve ultrasonugrafi kullanılmaktadır (41,42). İnce iğne aspirasyon biyopsisi yüksek oranda doğru sonuç verir (43). Sıklıkla parotis glandda tespit edilmekle birlikte submandibular ve daha az sıklıkla minör tükürük bezlerinde de oluşabilmektedir (44). Lezyonun ince bir kapsülü ve psödopod adı verilen uzantıları bulunur.

Tedavisinde basit enükleasyon %30-50 arasında nüks ihtimali olduğundan önerilmemektedir. Eksizyon sırasında kapsül yırtılırsa veya yeterince geniş eksizyon yapılmazsa kalan doku imoplante olabilir (43,45). Nüksten psödopot uzantılarının sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Warthin Tümörü

Tükrük bezi tümörlerinin yaklaşık %10'unu oluşturan benign karakterli tümörlerdir (46). Sıklıkla erkeklerde ve 4. dekattan sonra tespit edilmektedir. Genellikle parotis bezinde nadiren submandibular ve minör tükrük bezlerinde oluşmaktadır (46,47).

Etyolojisinde lenf nodlarının içerisinde kalan tükürük kanalı inklüzyonlarının rol aldığı düşünülmektedir. Sigara ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (48). Tanıda BT ve MRG'dan faydalanılır. Kesin tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisi kullanılmalıdır.

Ayırıcı tanıda pleomorfik adenom göz önünde bulundurulmalıdır. Pleomorfik adenomoun lokal rezeksiyon ile tedavi edilmesi nüks ihtimalini önlemek için gerekirken; warthin tümöründe enükleasyonla tedavi mümkündür ve nüks genellikle görülmez (49,50). Warthin tümörü tedavisinde lokal eksizyon ve yakın takip de önerilmektedir (51).

Schwannoma

Yavaş büyüyen ve farklı boyutlarda karşımıza çıkabilen benign neoplastik kitlelerdir (52). Boyunda medial ve lateral yerleşimli olarak tespit edilen lezyonların, lateral yerleşimlileri servikal veya brankial pleksuslardan kaynaklanmaktadır (52-54). Schwannoma sıklıkla 30-60 yaş aralığında ve kadınlarda görülmektedir (53,54). Hastaların en sık kliniğe başvurma sebebi yavaş büyüyen şişlik varlığıdır. Ağrı ve duyu kaybı ise nadiren görülmektedir (52,54).

Tanıda sıklıkla BT ve MRG kullanılsa da MRG teşhis amaçlı kulllanımda BT'den üstündür (55). Schwannomalar sıklıkla infiltrasyon göstermeyen iyi sınırlı lezyonlardır (56). Tedavide ise genel yaklaşım cerrahi rezeksiyondur. Anatomik ve diğer limitasyonların varlığında enükleasyon ve tümörün hacmini azaltmaya yönelik diğer tedaviler de uygulanabilir (52-55).

<u>Malign Tümörler</u>

Asinüs Hücreli Karsinoma

Asinüs hücreli karsinomun (AHK) tükrük bezinin seröz asiner hücrelerinden veya terminal duktus hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir (57). Dört ve beşinci dekatlarda kadınlarda daha sık görülür ve daha çok parotis bezinde tespit edilir (58-60). AHK'ler genellikle yavaş büyürler, malignite potansiyelleri düşüktür, lenf nodu veya uzak metastaz çok na-

dirdir (61). Hastalar sıklıkla parotis bezinde hareketli ya da soliter kitle şikayetiyle başvururlar. Hastaların yarısına yakınında ağrı şikayeti vardır, %5-10'unda ise fasiyal sinir paralizisi görülebilir (62).

Solid, mikrokistik, papiller-kistik, folliküler olmak üzere dört varyantı olan AHK'larda kistik lezyonlar sitolojik incelemelerde benign karakterli lezyonlarla karışabilmektedir (63,64). Nadir görülen AHK'ler agresiftir ve perinöral, perilenfatik invazyon izlenebilmektedir. Bu vakalarda ise yüksek mitoz, geniş alanda nekroze alan, Ki67 proliferasyon kapasitesinin yüksekliği dikkat çekmektedir (65).

AHK'ların ayırıcı tanısı mukoepidermoid karsinom, tiroid papiller karsinom, epitelyal–myoepitelyal karsinom, berrak hücreli adenokarsinom, berrak hücreli onkositom ve metastatik renal hücreli karsinom ile yapılır (57). AHK'da sağ kalım çok iyidir ve cerrahi eksizyon tedavi için genelde yeterlidir. Cerrahi sınırların negatif olmadığı durumlarda adjuvan tedavi gerekir (66).

Sekratuar Karsinoma

Sekratuar karsinoma (SK) tükrük bezi tümörlerinin ayırıcı tanısında kullanılan yeni bir antitedir (67). Çoğunlukla beşinci dekatta ve her iki cinsiyette eşit oranda görülür. En sık parotis bezinde tespit edilir (67,68). Hastalar genellikle uzun süre önce başlayan şişlikten şikayetçidirler. SK MRG'de T1 fazında hiperintens ve USG'de hipoekoik görüntü oluşturur. Genellikle asinüs hücreli karsinom ile karıştırılmaktadır.

SK malign bir neoplazm olarak kabul edilse de nüks ve metastaz yaygın değildir. Ancak Skálová ve ark. olmak üzere yapılan bazı çalışmalarda nüks ve metastaz geliştiği gösterilmiştir (67,69). Tedavide daha az agresif karakterli lezyonlar için cerrahi eksizyon yeterli iken; daha invaziv karakterli lezyonlarda boyun diseksiyonu, radyoterapi ve kemoterapi seçenekleri mevcuttur. Ancak multidisipliner tedavi için henüz bir protokol mevcut değildir (70-72).

Mukoepidermoid Karsinom

Genel olarak malign tükrük bezi tümörlerinin en sık görülenidir (73). %60-70 oranında parotis bezi en sık tutulum gösterdiği yerdir. Mukoepidermoid tümörlerin tamamı karsinom olarak kabul edilir (74). Nüks ve metastaz ise görülebilir. Genellikle 2-3 cm çaplı, ağrısız lezyonlar olarak klinikte karşılaşılmaktadır. Yüksek dereceli lezyonlarda ise ağrı ve hızlı büyüme belirgin olabilmektedir.

Mukoepidermoid Karsinomaların biyolojik davranışının değişkenliği, sınıflandırma, derecelendirme ve tedavi konusunda net bir görüş belirtilmesini engellemiştir (75,76). Cerrahi genellikle birincil tedavi olarak ka-

bul edilse de, parotidektomi ve boyun diseksiyonu endikasyonu net değildir (76,77).

Adenoid Kistik Karsinom

Baş-boyun bölgesindeki malign neoplazilerin %1'inden azını Adenoid kistik karsinom (AKK) oluşturur. Majör tükrük bezleri neoplazilerinin en sık görülen ikinci tümörüdür (78). Parotis bezinde görülen malign neoplazilerin %15'ini oluşturur (79). Bu karsinomalar özellikle kadınlarda 5. ve 6. dekatta tespit edilmektedir. Yavaş büyüme karakterinden dolayı hastalar kliniğe başvurduğunda genelde birkaç yıldır var olan lezyonla karşılaşılır. AKK'da perinöral invazyon karakteristiktir ve olguların %60'ında görülür (80). Ağrı ve fasiyal paralizi de görülebilmektedir (81).

AKK agresif karakterli, nüks ihtimali yüksek, akciğerler başta olmak üzere kemik, karaciğer ve beyin metastazları bildirelen neoplazmdırlar (82,83). AKK'ler; en sık görülen tipi olan kribriform, en agresif seyirli tipi olan solid ve tübüler olmak üzere üç ayrı histopatolojik tipi mevcuttur (84,85). Tedavide lezyonun infiltratif karakterizasyonundan dolayı geniş sınırlı rezeksiyon uygulanır. Radyoterapi de uygulanabilmektedir (83). Ayrıca postoperatif nüks ihtimalinden dolayı hastaların uzun süreli takibi önemlidir (84).

Polimorföz Adenokarsinom

Nispeten nadir görülen bu neoplazm bir tükrük bezi tümörüdür ve sıklıkla minör tükrük bezlerinde görülmektedir (86). En sık görüldüğü bölge oral mukozadır (87). Polimorföz adenokarsinomalar (PA) genellikle yavaş büyüyen ve nispeten düşük metastaz oranına sahip kitlelerdir (88,89). Kadınları daha sıklıkla etkileyen PA'lar 30 ile 70 yaş arasında değişen yaşlarda görülebilmektedir (87).

Ayırıcı tanı, kribriform adenokarsinom ve mukoepidermoid karsinom, enfeksiyon kaynaklı kist ve lenfadenopati ile yapılmaktadır. PA'da temel tedavi ise cerrahidir (90). Lenf nodu metastazı nadir olduğundan genellikle boyun diseksiyonu endike değildir. Pozitif sınırlı hastalar radyoterapi için uygundur. Hastlar nüks ihtimalinden dolayı postoperatif ilk 2-3 yıl 3 ayda bir, 3. yılda 4 ayda bir, 4. ve 5. yıllarda 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir takip edilmelidir (91).

Epitelyal-Myoepitelyal Karsinoma

Epitelyal myoepitelyal karsinoma (EMK) en çok kadınlarda ve yedinci dekatta görülür (92). Sıklıkla yavaş büyüyen, yıllarca kendini belli etmeyen bir klinik bulguyla karşılaşılmaktadır. Nadiren agresif karakterli epitelyal ve myoepitelyal bileşenli yüksek dereceli dönüşüm gösterebilmektedir (93,94).

Yavaş büyüyen ve düşük dereceli bir karakterizasyona rağmen %25 oranında uzak metastaz riski ile % 23-50 oranında lokal nüks oranları bildirilmiştir (95). İİAB'nin tanıda yeterli olmadığı vakalar bildirildiğinden histopatolojik incelemeyle birlikte immünhistokimyasal incelemenin yapılması tavsiye edilir (96). EMK tedavisinde temel yaklaşım cerrahidir. Cerrahi tedaviye ek radyoterapi kullanılan vakalar da mevcuttur (97,98). Ancak nadir bir antite olduğundan tedavide kabul görmüş ortak bir yaklaşım bildirilmemiştir.

Şeffaf Hücreli Karsinom

Şeffaf hücreli karsinomalar sıklıkla 6. ve 7. dekatta kadınlarda görülmektedir. Kitle yavaş büyüme eğilimindedir ve hastalar en sık ağrısız şişlik şikayetiyle kliniğe başvururlar. Kitleler sıklıkla erken evre neoplazmları olarak tespit edilir. Tümör sınırlarında infiltrasyon izlenir (99). Bu karsinomalar yavaş büyüyen, düşük dereceli bir neoplazm olmasına rağmen, akciğer ve kemik metastazları bildirilmiştir (100). Tedavide temel yaklaşım cerrahi eksizyondur. Lenf nodu tutulumundan şüpheleniliyor ise geniş lokal eksizyon ve geniş boyun diseksiyonu yararlıdır (101). Ayırıcı tanı ise kalsifiye epitelyal odontojenik tümör, asinüs hücreli karsinom, mukoepidermoid karsinom, skuanöz hücreli karsinom ile yapılmaktadır (99).

Bazal Hücreli Adenokarsinoma

Sıklıkla parotis daha sonra submandibular tükrük bezlerinde görüldüğü bildirilen, malign karakterli tükrük bezi tümörüdür (102). Sıklıkla yavaş gelişen ve ağrılı olmayan lezyonlar olan bazal hücreli adenokarsinomalar tanı aldığında ortalama yaş 64'dür (102). Histopatolojik olarak solid, trabeküler, tübüler ve membranöz tipleri mevcuttur. Malign transformasyon riski özellikle membranöz tipte olduğu tespit edilmiştir (103,104). Ayırıcı tanı adenoid kistik karsinomun, polimorfoz düşük dereceli adenokarsinom, bazaloid tip skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom, ameloblastomun bazaloid varyantı ile yapılır (105,106). Bu karsinomların bazal hücreli adenom ile ayrımında perinöral ve vasküler invazyon karakteri tanıyı koydurur (107). Lokal nüks ve mortaliteyle ilgili değişen bilgiler mevcuttur (108). Primer tedavi yöntemi sıklıkla cerrahi eksizyon ve bazen ek olarak radyoterapi uygulamasıdır.

Sebasöz Adenokarsinoma

Özellikle deri ve göz kapağında tutulum gösteren bu lezyonlar baş-boyun bölgesinde de tespit edilirler (109-111). Sebasöz adenokarsinomalar (SK) tükrük bezlerindeki adenokarsinomlar gibi yüksek dereceli dönüşüm gösterebilirler (112). Literatürde sebasöz adenokarsinom vakalarını sunan Saores ve ark. ortalama yaşı 62 olarak tespit etmişlerdir ve yaptıkları çalışmada kadınlarda erkeklerden daha fazla tespit edilmiştir (113). SK'lar

Lynch sendromunun bir alt kümesi olan Muir-Torre sendromu ile ilişkilendirilebilir (114,115). Sebasöz adenokarsinoma vakalarının temel tedavisi de benzer şekilde cerrahi eksizyondur.

Lenfomalar

Lenfomalar, baş ve boyun bölgesinde ikinci sıklıkta görülen malign karakterli tümörlerdir. Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) olarak ayrılsa da baş-boyun bölgesinde Non-Hodgkin lenfoma daha fazla görülmektedir (116). Non-hodgkin lenfomalar hayatın 5. ve 6. dekatlarında görülür ve ekstranodal tutulum sık görülür (117). Lenfomalar baş-boyun bölgesinde sıklıkla waldeyer halkasında yerleşirler ve Non-hodgkin lenfomalarda %5-10 oranında waldeyer halkasında yerleşim gösterir (118,119).

Lenfomada hastaların kliniğe başvurma şikayetleri değişkenlik gösterebilir. Tonsiller lenfomada unilateral tonsil kitlesi, ülserasyon, disfaji veya odinofaji ile başvurulurken; parotid, submandibuler ve tiroid gland lenfomalarında ağrısız şişlik; larengeal lenfomalarda seste değişiklik, dispne, hemoptizi; ösefageal lenfomalarda ise disfaji ve kilo kaybı sık görülen semptomlardır (120). Non-hodkin Lenfomanın ise etyolojisi kesin olarak belirlenememiştir. Ancak HIV, Ebstein Bar Virüs, Human T hücreli lenfoma virüs, otoimmün hastalıklar, immünsupresif ilaç kullanımının etyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir (117).

Uygun tedavi seçiminde ise lenfomanın hangi evrede olduğunun önemi büyüktür. Evreleme belirlenirken optimal yöntem nodal tutulumda lenf nodunun eksizyonel biopsisidir. Ekstra nodal tutulumda ise insizyonel biyopsi yapılmalıdır (120). Baş-boyunda yerleşen, lokalize, düşük grade ekstranodal NHL'da primer radyoterapiyi önerilirken, lokalize orta grade lenfomalarda ise kombinasyon kemoterapi ile tedavi edilmesi önerilmektedir (121).

Yassı Hücreli Karsinom

Baş boyun kanserlerinin yaklaşık %95'i yassı hücreli karsinomlardan oluşmaktadır. En sık oral kaviyi etkilenmektedir. Benzer şekilde laringeal yassı hücreli karsinomlar da larink kanserlerinin en çok görülenidir (122). Laringeal yassı hücreli karsinoma sıklıkla erkeklerde ve 60-80 yaş arasında görülmekle beraber (123).

Larink kanserleri sıklıkla glottik ve supraglottik alanda görülürler (124). Laringeal yassı hücreli karsinoma hastaları kliniğe supraglottik bölgede yerleşen tümörlerde ses kısıklığı ile gelirken; subglottik tümörlerde daha çok stridor ile gelmektedirler. Bu karsinomların etyolojisinde genellikle tütün ve alkol kullanımı bulunmaktadır. Mesleki maruziyete bağlı olarak maruz kalınan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, metal tozları, çimento tozu, vernik, cila maruziyeti, iyonizan radyasyon, dizel egzos gazla-

rı, sülfirik asit gazı da laringeal kanser gelişme riskini arttıran etkenlerdendir (125). Laringeal yassı hücreli karsinomaların tedavisi cerrahi ve radyoterapidir. 5 yıllık yaşama şansı %61'dir (126). Ancak lenf nodu metastazı, cerrahi sınırların durumu, invazyon durumu prognozu etkilemektedir.

Sonuç

Baş boyun bölgesi birçok hayati yapıyı barındıran son derece kompleks bir yapıya sahip nir bölgedir.Lenfatik dranajın çok yoğun olması nedeniyle bu bölgede meydana gelen patolojiler hayatı tehdit edici bir durum alabilir, Bu bölgede görülen kitleleri tanımak erken ve ayırıcı tanı ile hayat kurtarıcı olabilir.

Kaynakça

1) Akkoca Ö, Ünlü CE, Kaptan Z, et al. Boyun Kitleleri: 307 Hastanın Retrospektif Analizi. KBB ve BBC Dergisi. 2020;28(1):44-48.

2) Tulğar M, Bayır Ö, Çadallı Tatar E, et al. Benign Baş Boyun Kitleleri: 132 Hastanın Retrospektif Analizi. Ortadogu Medical Journal/Ortadogu Tip Dergisi, 2013; 5:3.

3) Bozdemir K, Berçin S, Ülker M. Baş, Boyun Kitlelerine Yaklaşım. Dirim, 2004.

4) Öztarakçı H, Sağıroğlu S. Boyun Kitleleri: Değerlendirme, Ayırıcı Tanı ve Yaklaşım. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2017;26(2):238-250.

5) Tracy JR TF, Muratore CS. Management of common head and neck masses. Seminars in Pediatric Surgery 2007;16,3-13.

6) Koç C, Akyol MU, Özdem C. Boyun kitleleri. Ankara Tıp Mecmuası (The journal of the faculty of medicine) 1995;48:243-252.

7) Yıldırım M, Oktay MF, Topçu İ, et al. Boyun kitleleri: 420 olgunun retrospektif analizi. Dicle Tıp Dergisi, 2006;33:210-214.

8) Gaddikeri S, Vattoth S, Gaddikeri RS, et al. Congenital cystic neck masses: embryology and imaging appearances, with clinicopathological correlation. Current Problems in Diagnostic Radiology, 2014;43(2):55-67.

9) Ant A, Özlügedik S.Konjenital Boyun Kitleleri: Bir Üçüncü Basamak Sağlık Merkezinin Retrospektif Çalışması. KBB ve BBC Dergisi 2019;27(2):57-62.

10) Quintanilla-Dieck L, Penn Jr EB. Congenital neck masses. Clinics in perinatology, 2018;45(4): 769.

11) Yazıcı ZM, Kaya H, Fırın A, et al. Dil Kökü Tiroglossal Duktus Kisti Eksizyonu: Olgu Sunumu. Bakırköy Tıp Dergisi 2009;5:80-82.

12) Buluş D, Andıran N, Acar B, et al. Ektopik Lingual Tiroid: Farklı Klinik Bulgu ile Başvuran İki Olgu. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2016;11(3): 212-214.

13) Rosa PA, Hirsch DL, Dierks EJ. Congenital neck masses. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America, 2008; 20(3): 339-352.

14) Bansal AG, Oudsema R, Masseaux JA, et al. US of pediatric superficial masses of the head and neck. Radiographics, 2018; 38(4):1239-1263.

15) Damaskos C, Garmpis N, Manousi M, et al. Cystic hygroma of the neck: single center experience and literature review. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017; 21(21): 4918-4923.

16) Sarıca S, Bilal N, Orhan İ, et al. Nadir Görülen Sublingual Dermoid Kist: Olgu Sunumu. Journal Of Contemporary Medicine CR, 2016; 6:65-68.

17) Arslan M, Erkan Ü, Dağoğlu MH. Kombine laringosel. KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi, 1993; 1: 145-8.

18) Çerçi U, Bozdemir E, Uyar İS, et al. Larinks karsinomu ve laringosel birlikteliği. Turk Arch Otolaryngol, 2011; 49(4): 84-87.

19) Uysal F, Kurtulmuş S, Uysal A. Prenatal Diagnosis of Teratoma of The Neck By Using 2 and 3 Dimensional Ultrasound; A Case Report İki ve Üç Boyutlu Ultrasonografi ile Prenatal Tanı Konan Servikal Teratom; Olgu Sunumu. J Clin Anal Med 2013;4:258-260.

20) Özkan A, Ulucanlı S, Yaman H, et al. A case of congenital ranula operated in the early infancy. Eur J Basic Med Sci, 2013;3(3): 66-69.

21) Tomczak KK, Rosman NP. Torticollis. Journal of child neurology, 2013;28(3):365-378.

22) Abd El-Monem, M.H., A.H. Gaafar, E.A. Magdy. Lipomas of the head and neck: presentation variability and diagnostic work-up. The Journal of laryngology and otology, 2006;120(1): p. 47.

23) Som, P.M., et al., Rare presentations of ordinary lipomas of the head and neck: a review. American journal of neuroradiology, 1986;7(4): p. 657-664.

24) Salam, G.A., Lipoma excision. American family physician, 2002;65(5): p. 901.

25) Copcu, E., N.S. Sivrioglu, Posttraumatic lipoma: analysis of 10 cases and explanation of possible mechanisms. Dermatologic surgery, 2003;29(3): p. 215-220.

26) Signorini, M. and G.L. Campiglio, Posttraumatic lipomas: where do they really come from? Plastic and reconstructive surgery, 1998;101(3): p. 699-705.

27) KOÇ, G., et al., Dev servikal lipoma, servikal bölgenin nadir benign tümörü: iki olgu sunumu. 2012.

28) Salvatore, C., et al., Giant infiltrating lipoma of the face: CT and MR imaging findings. American journal of neuroradiology, 2003;24(2): p. 283-286.

29) Lucas, D.R., et al., Well-differentiated liposarcoma: the Mayo Clinic experience with 58 cases. American journal of clinical pathology, 1994;102(5): p. 677-683.

30) Weiss, S.W. and V.K. Rao, Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. A follow-up study of 92 cases with analysis of the incidence of" dedifferentiation". The American journal of surgical pathology, 1992;16(11): p. 1051-1058.

31) Chikkannaiah, P., et al., Morphological spectrum of peripheral nerve sheath tumors: an insight into World Health Organization 2013 classification. Journal of neurosciences in rural practice, 2016;7(3): p. 346.

32) Bray, D.P., et al., Large cervical vagus nerve tumor in a patient with neurofibromatosis type 1 treated with gross total resection: case report and review of the literature. Journal of brachial plexus and peripheral nerve injury, 2016;11(1): p. e48.

33) Scheithauer, B.W., et al., Malignant peripheral nerve sheath tumors of cranial nerves and intracranial contents: a clinicopathologic study of 17 cases. The American journal of surgical pathology, 2009;33(3): p. 325-338.

34) Kuntz, C., et al., Magnetic resonance neurography of peripheral nerve lesions in the lower extremity. Neurosurgery, 1996;39(4): p. 750-756.

35) Singh, T. and M. Kliot, Imaging of peripheral nerve tumors. Neurosurgical focus, 2007;22(6): p. 1-10.

36) Marocchio, L.S., et al., Sporadic and multiple neurofibromas in the head and neck region: a retrospective study of 33 years. Clinical oral investigations, 2007;11(2): p. 165-169.

37) Donner, T.R., R.M. Voorhies, and D.G. Kline, Neural sheath tumors of major nerves. Journal of neurosurgery, 1994;81(3): p. 362-373.

38) Yıldırım, G., et al., Boyun Bölgesi Yerleşimli Sempatik Sinir Nörofibromu Tedavisi ve Postoperatif Ağrıya Yaklaşım. Journal of Academic Research in Medicine, 2019; 9(3).

39) Alajmo, E., G. Polli, and W. De Meester, Total parotidectomy—a routine treatment for parotid gland swellings? The Journal of Laryngology & Otology, 1989;103(2): p. 181-186.

40) Batsakis, J.G. and J.A. Regezi, The pathology of head and neck tumors: salivary glands, part 1. Head & neck surgery, 1978;1(1): p. 59-68.

41) Akyıldız, N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1998;p. 275-330.

42) Cuhruk, Ç., Yılmaz O. Tükürük Bezi Hastalıkları. İçinde: Çelik O, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, 1993. 1.

43) Doğan, M., et al., Tükrük Bezinin Nadir Bir Tümörü: Dumb-Bell Pleomorfik Adenom. Bozok Tıp Dergisi. 5(1): p. 66-68.

44) Regezi, J.A., J. Sciubba, and R.C. Jordan, Oral pathology: clinical pathologic correlations. 2016: Elsevier Health Sciences.

45) Cummings, B., Radiotherapy and management of the cervical lymph nodes. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 1998;p. 1764-1786.

46) Chapnik, J., The controversy of Warthin's tumor. The Laryngoscope, 1983;93(6): p. 695-716.

47) Naujoks, C., et al., Bilateral multifocal Warthin's tumors in upper neck lymph nodes. Report of a case and brief review of the literature. Head & Face Medicine, 2012;8(1): p. 11.

48) Peter Klussmann, J., et al., High risk for bilateral Warthin tumor in heavy smokers–review of 185 cases. Acta oto-laryngologica, 2006;126(11): p. 1213-1217.

49) Magnano, M., et al., Treatment of malignant neoplasms of the parotid gland. Otolaryngology—Head and Neck Surgery, 1999;121(5): p. 627-632.

50) Rehberg, E., H. Schroeder, and O. Kleinsasser, Surgery in benign parotid tumors: individually adapted or standardized radical interventions? Laryngo-rhino-otologie, 1998;77(5): p. 283-288.

51) Rodgers, G.K., H. Felder, and E.J. Yunis, Pleomorphic adenoma of cervical heterotopic salivary gland tissue: case report and review of neoplasms arising in cervical heterotopic salivary gland tissue. Otolaryngology—Head and Neck Surgery, 1991;104(4): p. 533-536.

52) Colreavy, M., et al., Head and neck schwannomas–a 10 year review. The Journal of Laryngology & Otology, 2000;114(2): p. 119-124.

53) Zachariades, N., et al., Giant ancient neurilemmoma of the cervical region: Report of case. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2001;59(6): p. 668-672.

54) Leu, Y. and K. Chang, Extracranial head and neck schwannomas: a review of 8 years experience. Acta oto-laryngologica, 2002;122(4): p. 435-437.

55) Park, C.S., K.W. Suh, and C.K. Kim, Neurilemmomas of the cervical vagus nerve. Head & neck, 1991;13(5): p. 439-441.

56) Topal, O., S.S. Erbek, and S. Erbek, Schwannoma of the external auditory canal: a case report. Head & Face Medicine, 2007;3(1): p. 6.

57) Sams, R.N. and D.R. Gnepp, P63 expression can be used in differential diagnosis of salivary gland acinic cell and mucoepidermoid carcinomas. Head and neck pathology, 2013;7(1): p. 64-68.

58) Kim, S.A. and R.H. Mathog, Acinic cell carcinoma of the parotid gland: a 15-year review limited to a single surgeon at a single institution. Ear, nose & throat journal, 2005;84(9): p. 597-602.

59) Al-Zaher, N., et al., Acinic cell carcinoma of the salivary glands: a literature review. Hematology/oncology and stem cell therapy, 2009;2(1): p. 259-264.

60) Orvidas, L.J., et al., Pediatric parotid masses. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 2000;126(2): p. 177-184.

61) Erkmen, E., et al., Acinic cell carcinoma of the cheek–Arising from minor salivary gland tissue: Case Report. GÜ Dişhek. Fak. Derg, 2003;20: p. 47-50.

62) Thompson, L.D. and B.M. Wenig, Diagnostic Pathology: Head and Neck E-Book. 2016: Elsevier Health Sciences.

63) Khan, S., et al., Papillary cystic variant of acinic cell carcinoma presenting as parotid tail tumor. International Journal of Applied and Basic Medical Research, 2015;5(2): p. 139.

64) Augustine, J., et al., Papillary cystic acinic cell carcinoma: Report of a rare lesion with unusual presentation. 2011.

65) Şimşek, G., İ. Akın, and F. Köybaşıoğlu, Dedifferentiated Acinic Cell Carcinoma of Parotid and its Treatment: A Rare Case Report. Journal of Turgut Ozal Medical Center, 2015;22(2).

66) Lin, W.-N., et al., Analysis of acinic cell carcinoma of the parotid gland–15 years experience. Acta oto-laryngologica, 2010;130(12): p. 1406-1410.

67) Skálová, A., et al., Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. The American journal of surgical pathology, 2010;34(5): p. 599-608.

68) Chiosea, S.I., et al., Clinicopathological characterization of mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands. Histopathology, 2012;61(3): p. 387-394.

69) Bishop, J.A., et al., Most non-parotid "acinic cell carcinomas" represent mammary analogue secretory carcinomas. The American journal of surgical pathology, 2013;37(7): p. 1053.

70) Sethi, R., et al., Mammary analogue secretory carcinoma: update on a new diagnosis of salivary gland malignancy. The Laryngoscope, 2014;124(1): p. 188-195.

71) Stevens, T.M. and V. Parekh, Mammary analogue secretory carcinoma. Archives of pathology & laboratory medicine, 2016;140(9): p. 997-1001.

72) Suzuki, K., et al., Mammary analogue secretory carcinoma presenting as a cervical lymph node metastasis of unknown primary site: a case report. Case Reports in Oncology, 2017;10(1): p. 192-198.

73) Subhashraj, K., Salivary gland tumors: a single institution experience in India. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008;46(8): p. 635-638.

74) Foote Jr, F.W. and E.L. Frazell, Tumors of the major salivary glands. Cancer. 1953;6(6): p. 1065-1133.

75) Goode, R.K., P.L. Auclair, and G.L. Ellis, Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1998;82(7): p. 1217-1224.

76) Califano, L., et al., Indication for neck dissection in carcinoma of the parotid gland. Our experience on 39 cases. International surgery, 1993;78(4): p. 347-349.

77) Jakobsson, P.Å., C. Blanck, and C.M. Eneroth, Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. Cancer, 1968;22(1): p. 111-124.

78) Ouyang, D.-q., et al., Risk factors and prognosis for salivary gland adenoid cystic carcinoma in southern china: A 25-year retrospective study. Medicine, 2017;96(5).

79) Harish, K. and S.M. Gouri, Adenoid cystic carcinoma of the parotid metastasizing to liver: case report. BMC cancer, 2004;4(1): p. 41.

80) Kazancioğlu, H.O., O. Çakir, and G. Ak, Palatal Adenoid Kistik Karsinom. Turkiye Klinikleri. Dishekimligi Bilimleri Dergisi, 2015;21(1).

81) , B., et al., Mandibulada Adenoid Kistik Karsinoma: Olgu Sunumu. SDU Journal of Health Science Institute/SDÜ Saglik Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2015;6(2).

82) Godge, P., S. Sharma, and M. Yadav, Adenoid cystic carcinoma of the parotid gland. Contemporary clinical dentistry, 2012;3(2): p. 223.

83) Orhan, K., Y. Yuksel, and D. Gorur, Solid adenoid cystic carcinoma of the maxilla: A case report. Clinical Dentistry and Research, 2006;30: p. 42-7.

84) Özdoğan, F., et al., Dil Kökü Adenoid Kistik Karsinomu: Olgu Sunumu. Medical Journal of Bakirkoy, 2012; 8(4).

85) Tincani, A.J., et al., Management of salivary gland adenoid cystic carcinoma: institutional experience of a case series. Sao Paulo Medical Journal, 2006;124(1): p. 26-30.

86) Vincent, S.D., H.L. Hammond, and M.W. Finkelstein, Clinical and therapeutic features of polymorphous low-grade adenocarcinoma. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1994;77(1): p. 41-47.

87) Clayton, J.R., M.A. Pogrel, and J.A. Regezi, Simultaneous multifocal polymorphous low-grade adenocarcinoma: Report of two cases. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 1995;80(1): p. 71-77.

88) El-Naaj, I.A., et al., Polymorphous low grade adenocarcinoma: case series and review of surgical management. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2011; 69(7): p. 1967-1972.

89) Tian, Z., et al., Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2010;39(3): p. 235-242.

90) Paleri, V., M. Robinson, and P. Bradley, Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the head and neck. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery, 2008;16(2): p. 163-169.

91) Verma, V., W.M. Mendenhall, and J.W. Werning, Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the head and neck. American journal of clinical oncology, 2014;37(6): p. 624-626.

92) Noel, S. and J.P. Brozna, Epithelial-myoepithelial carcinoma of salivary gland with metastasis to lung: Report of a case and review of the literature. Head & neck, 1992;14(5): p. 401-406.

93) Roy, P., et al., Epithelial-myoepithelial carcinoma with high grade transformation. The American journal of surgical pathology, 2010;34(9): p. 1258-1265.

94) Kusafuka, K., et al., Dedifferentiated epithelial-myoepithelial carcinoma of the parotid gland: a rare case report of immunohistochemical analysis and review of the literature. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2008;106(1): p. 85-91.

95) Ja Cho, K., et al., Epithelial-myoepithelial carcinoma of salivary glands: a clinicopathologic, DNA flow cytometric, and immunohistochemical study of Ki-67 and HER-2/neu oncogene. American journal of clinical pathology, 1995;103(4): p. 432-437.

96) Arora, S.K., N. Sharma, and M. Bhardwaj, Epithelial myoepithelial carcinoma of head and neck region. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 2013;65(1): p. 163-166.

97) Savera, A.T., et al., Myoepithelial carcinoma of the salivary glands: a clinicopathologic study of 25 patients. The American journal of surgical pathology, 2000;24(6): p. 761-774.

98) Takahashi, H., et al., Intraoral minor salivary gland tumors: a demographic and histologic study of 200 cases. The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 1990;161(2): p. 111-128.

99) Daniele, L., et al., Clear cell carcinoma, not otherwise specified/hyalinising clear cell carcinoma of the salivary gland: the current nomenclature, clinical/pathological characteristics and management. Critical reviews in oncology/hematology, 2016;102: p. 55-64.

100) Yamashita, K., et al., Clear cell carcinoma of the minor salivary gland: an autopsy case with multiple metastases 29 years after the initial surgery and a review of the literature. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2009;107(6): p. 819-825.

101) Solar, A.A., B.L. Schmidt, and R.C. Jordan, Hyalinizing clear cell carcinoma: case series and comprehensive review of the literature. Cancer, 2009;115(1): p. 75-83.

102) Zhan, K.Y. and E.J. Lentsch, Basal cell adenocarcinoma of the major salivary glands: A population-level study of 509 cases. The Laryngoscope, 2016;126(5): p. 1086-1090.

103) Hyman, B., et al., Membranous basal cell adenoma of the parotid gland. Malignant transformation in a patient with multiple dermal cylindromas. Archives of pathology & laboratory medicine, 1988;112(2): p. 209.

104) Luna, M.A., et al., Carcinomas ex monomorphic adenoma of salivary glands. The Journal of Laryngology & Otology, 1989;103(8): p. 756-759.

105) Zarbo, R.J., Salivary gland neoplasia: a review for the practicing pathologist. Modern Pathology, 2002;15(3): p. 298-323.

106) Muller, S. and L. Barnes, Basal cell adenocarcinoma of the salivary glands: report of seven cases and review of the literature. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1996;78(12): p. 2471-2477.

107) Sarath, P.V., et al., Basal cell adenocarcinoma of the minor salivary glands involving palate and maxillary sinus. Journal of clinical imaging science. 2013;3.

108) Cheuk, W., Salivary gland tumors. Diagnostic histopathology of tumors, 2000: p. 231-311.

109) Rao, N.A., et al., Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa: a clinicopathologic study of 104 cases, with five-year follow-up data. Human pathology, 1982;13(2): p. 113-122.

110) Crowson, A.N., C.M. Magro, and M.C. Mihm, Malignant adnexal neoplasms. Modern pathology, 2006;19(2): p. S93-S126.

111) Nguyen, G.-K. and B.W. Mielke, Extraocular sebaceous carcinoma with intraepidermal (pagetoid) spread. The American Journal of Dermatopathology, 1987;9(4): p. 363-365.

112) Cardesa, A., et al., Sebaceous differentiation in squamous cell carcinoma of the larynx and adjacent pharynx: case report with review and discussion of the literature. Head and Neck Pathology, 2018;12(1): p. 118-122.

113) Soares, C.D., et al., Sebaceous adenocarcinomas of the major salivary glands: a clinicopathological analysis of 10 cases. Histopathology, 2018;73(4): p. 585-592.

114) Sciallis, G.F. and R.K. Winkelmann, Multiple sebaceous adenomas and gastrointestinal carcinoma. Archives of dermatology, 1974;110(6): p. 913-916.

115) Bhaijee, F. and A.S. Brown, Muir-torre syndrome. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2014;138(12): p. 1685-1689.

116) Tarhan, A.E., Et Al., Dil Kökü Ve Hipofarenks Tümörü; Lenfoma.

117) Kraut EH. Lymphomas. In: Cummunigs CW, ed, Otolaryngology Head and Neck Surgery. Third ed. St.Louis, Missouri: Mosby Year Book, 1998:1760-1761.

118) Jacobs, C., L. Weiss, and R.T. Hoppe, The management of extranodal head and neck lymphomas. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 1986;112(6): p. 654-658.

119) Saul, S.H. and S.B. Kapadia, Primary lymphoma of waldeyer's ring clinicopathologic study of 68 cases. Cancer, 1985;56(1): p. 157-166.

120) Hanna, E., et al., Extranodal lymphomas of the head and neck: a 20-year experience. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 1997;123(12): p. 1318-1323.

121) Mill, W.B., F.A. Lee, and K.O. Franssila, Radiation therapy treatment of stage I and II extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. Cancer, 1980;45(4): p. 653-661.

122) Ramroth, H., et al., Factors predicting survival after diagnosis of laryngeal cancer. Oral oncology, 2011;47(12): p. 1154-1158.

123) Arık, D., et al., Larinksin az görülen skuamöz hücreli karsinom varyantları: tek merkeze ait 7 yıllık deneyim. Ortadoğu Tıp Dergisi, 2018;10(4): p. 476-482.

124) Barnes, L., Schneiderian papillomas and nonsalivary glandular neoplasms of the head and neck. Modern pathology, 2002;15(3): p. 279-297.

125) Maier, H. and M. Tisch, Epidemiology of laryngeal cancer: results of the Heidelberg case-control study. Acta Oto-Laryngologica, 1997;117(sup527): p. 160-164.

126) Cokkinides, V., et al., American cancer society: Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society, 2005.

Bölüm 8

COVİD-19, VARYASYONLARI VE AŞILAR

Arslan SAY[1]
Murat ŞAHİN[2]

1 Arslan SAY, Amasya Üniversitesi, Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Amasya, Türkiye. arslan.say@amasya.edu.tr ORCID: 0000-0001-5454-3105
2 Murat ŞAHİN, Amasya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon ABD, Amasya, Türkiye. murat.sahin@amasya.edu.tr ORCID: 0000-0003-1180-2204

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu olarak tanımlanan ve Coronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan viral enfeksiyon, 2019 Aralık ayının sonlarına doğru Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmış, daha sonra tüm dünya ya yayılarak bir pandemi haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nce 5 Eylül 2021'de bildirildiği üzere SARS-CoV-2, 221,015,918 insanı enfekte ederken 4,72,849 insanın da hayatını kaybetmesine neden olan yönetimi ve mücadelesi oldukça güç bir salgın haline dönüşmüştür (1). Dünya Sağlık Örgütü 11 Şubat 2020 de hastalığın resmi adını "Yeni İnsan Enfeksiyon Hastalıklarının İsimlendirilmesinde En İyi Uygulamalar" kılavuzuna dayanarak "Coronavirüs Disease-2019; COVID-19" olarak açıklamıştır (2).

Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (ICTV)'nin kayıtlarında açıklandığı gibi Nidovirales takımında olan *Coronaviridae* familyası, Coronavirinea ve Torivirinea olmak üzere iki subfamilya barındırmaktadır. Torivirinea subfamilyasında yer alan virüsler at, kedi, domuz ve keçilerde enterik enfeksiyonlara sebep olmalarına karşı insanlarda henüz enfeksiyona oluşturduklarına ait bir veri bulunmamaktadır. Coronavirina subfamilyasının üyeleri dört cins olarak tanımlanmıştır (3). 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. (4,5).

COVID-19 un insanda inkübasyon süresi 2-14 gün süresinde değişiklik göstermektedir. Yaklaşık 5,1 gün içerisinde semptomlar gözükmekte ve 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 miyalji 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 yüksek mortalite gösterebilen geniş bir yelpaze içerisinde değişiklik gösterebilmektedir (6). Kuvvetli pnömoni veya ölüm risk faktörleri arasında 60 yaş/üstünde olmak ve hipertansiyon, Diabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, kronik pulmoner hastalık veya malignite gibi sağlıkla ilgili komorbiditeler bulunabilmektedir. Başkaca immün yetmezliği bulunan veya immün süpressif tedavi uygulanan hastalar, kemik iliği/solid organ transplantasyonu yapılan hasta bireyler, sigara kullananlar, obez bireyler de enfeksiyon tehlikesi taşımaktadır. İspatlanmış COVID-19 hastalarının laboratuvar analizlerinde lökopeni, lenfopeni, hafif yüksek C reaktif protein görülmüştür. Fakat şiddetli pnömonisi olan hastalarda lökositler, nötrofiller ve kreatinin kinazda yükseklikler de gözlemlenmiştir. Bilgisayarlı

tomografide, her iki akciğer alanında buzlu cam görünümü, interstisyel infiltrasyon veya multipl yamalı konsolidasyonlar görülür (7).

İnsan hücrelerinde virüsün giriş noktası olarak arteriyel ve venöz endotel hücreleri ile akciğer tip II alveol hücreleri, ince bağırsak hücreleri, serebral korteksin arteriyel düz kas hücreleri ve beyin sapı gibi birçok organınızda bulunmakta olan Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2) olarak adlandırılan tip I membran reseptörleridir. Virüs bu hücrelerden birine girdiğinde bir genomik RNA'yı kopyalar.

Virüsün etkili bölümünü oluşturan Spike (başak) proteini (S), zarf proteini (E), zar proteini (M) ve nükleokapsid proteini (N) olmak üzere korunmuş yapısal proteinleri kodlayan genomik RNA'dan kopyalanan 9 alt genomik RNA barındırır. SARS-CoV proteinlerinin Transmembran Serin Proteaz 2 (TMPRSS2), Katepsin L (CTSL) ve Furin, Eşleştirilmiş Temel Amino Asit Bölme Enzimi (FURIN) gibi proteazlar tarafından sırasıyla S1 ve S2 olmak üzere iki alt birime bölünür. SARS-CoV-2, reseptörün dış yüzeyini bağlamak ve konağa girmek için bir çekirdek yapı ve bir reseptör bağlama motifi (RBM) içeren başak (S1) proteinin reseptör bağlanma alanını (RBD) kullanır (8).

İnsan ACE2 reseptörleri virüsün bağlanabilmesi için iki benzersiz nokta barındırır ve bu noktaların yakınlarında oluşan RBM'deki mutasyonları virüsün konakçı aralığını belirler. Yapısal veri analizlerinde SARS-CoV-2, insan ACE2 reseptörüne yüksek afinite gösterir ve bağlanır. Virüsün 501 konumundaki tek bir N501T mutasyonunun SARS-CoV-2 RBD bağlanma kapasitesini önemli ölçüde artırdığı tespit edilmiştir ACE2 varyantlarının insanlarda ACE2 miktarını değiştirdiği düşünüldüğünde; ACE2 alelleri, rs73635825 (S19P) ve rs143936283 (E329G), SARS-CoV-2 S protein kompleksi oluşumu için daha zayıf bağlanma afinitesi ve eksik anahtar kalıntıları gösteren proteinler ortaya çıkartır. Bu sonuçlar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda içsel bir direnç mekanizmasını göstermektedir. Hücresel seviyelerde ACE2 ekspresyonu bireyler arasında da değişik etkiler ortaya koyar. Hem ACE2 varyantları hem de bunların ekspresyonu, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bireysel yatkınlığı ve hastalık şiddetini değiştirebilir. Düşük seviyelerde ACE2 eksprese eden farklılaşmamış epitel hücrelerinin zayıf bir şekilde virüs ile enfekte olduğunu gösteren bazı araştırmalar bulunmaktadır. COVID-19 enfeksiyonundan ölen hastalarda hipertansiyon, lupus, diyabet, kanser ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı dahil bir dizi komorbidite gözlemlenmiştir. Bu komorbiditeleri olan hastalarda artan hastalık şiddetinin nedeni olarak moleküler mekanizma komorbiditelerin ACE2 düzeylerini değiştirmesi ve bunun da viral iletimi doğrudan etkilediği düşünülmektedir (9).

ACE2 ekspresyonu sigara kullanan bireylerde üst solunum yolu epitel

hücrelerinde daha fazla iken, pediatrik hastalarda daha azdır. Bu da sigara kullanan bireylerde hastalığın daha şiddetli, çocuklarda ise asemptomatik geçmesinin en büyük nedenidir. Vücuttaki organlarda ACE2 ekspresyon dağılımları farklılık göstermektedir. Testis, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemde yüksek düzeyde eksprese edilir. Bu sebeple SARS-CoV-2'nin sadece akciğerlerde ciddi etkiler ortaya çıkartmayıp aynı zamanda diğer organları, özellikle erkeklerde testisleri de etkileyebileceğini, böylece özellikle genç erkeklerde erkek cinsel gelişimine önemli zararlar ortaya çıkartabileceği ve kısırlığa yol açabileceği araştırmalarda bulunmuştur (10).

Bu özellikleri bilinen coronavirüs için geçen sürede çeşitli ülkeler aşılar geliştirmişler, bu aşılar geniş halk kitleleri üzerinde kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 5). Bunun sonucu 25.08.2021 tarihi itibari ile Dünya nüfusunun %32,5'i en az bir doz COVID-19 aşısı almıştır ve %24,5'i tam aşılıdır. Dünya çapında 4,97 milyar doz uygulanmış ve şu anda her gün 34,91 milyon doz uygulanmaktadır (11). Bugüne kadar üretilen ve piyasada kullanıma sunulan aşılar ile ilgili SARS-CoV-2'ye karşı aşı geliştirme platformları, viral hedefleri, üretim açıklamaları, avantajları ve dezavantajları tablo 4 de gösterilmiştir.

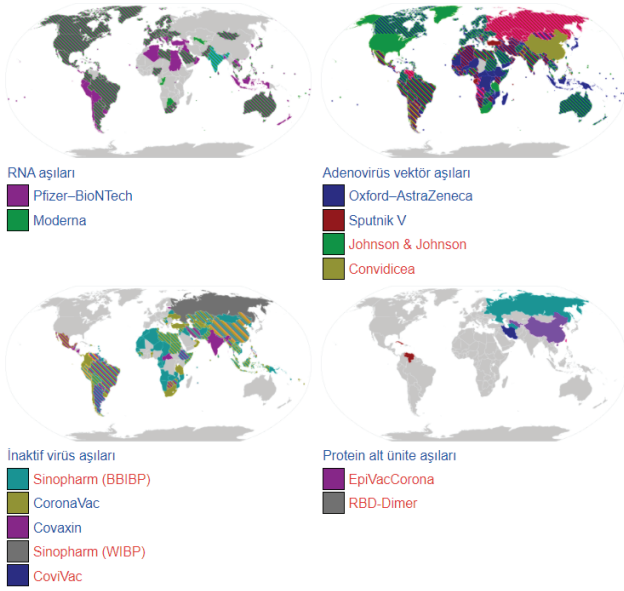
Tablo 4. *SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşılar, viral hedefleri, üretim açıklamaları, avantajları ve dezavantajları (12).*

Aşı Tipi	**Hedef**	**Açıklama**	**Avantajlar**	**Dezavantajlar**
Canlı zayıflatılmış	Bütün virüs	Canlı virüsler, heterolog türlerde, doku kültürü çalışmalarında hücrelerinde büyüme ile seçilerek, virülansı azaltmak için zayıflatılır.	*Güçlü bir B ve T hücre yanıtlarının uyarılmasını sağlar	*Genetik geri dönüş nedeniyle enfeksiyon riski devam edebilir *Bağışıklığı baskılanmış bireylerde hastalığa sebep olabilirler.
İnaktive edilmiş tüm virüs	Bütün virüs	Tüm virüs kimyasal veya fiziksel işlemler ile etkisiz hale getirilir. Genellikle adjuvanlarla birlikte hazırlanırlar.	*Antijeniteye zarar vermeden enfeksiyon riski ortadan kalkar *Aşı kararlı bir yapı gösterir. *Canlı virüs barındırmadığından güvenlidir.	*Aşı için güçlendirici(ler) ihtiyacı olabilir, bu nedenle üretim maliyetleri yüksektir *Adjuvanların kullanımı istenmeyen inflamatuar etkiler ortaya çıkartabilir.

Alt birim	S proteini	Özel viral proteinlerden veya protein gruplarından yapılmıştır. Viral partiküllerin saflaştırılması ile doğrudan üretilebilirler.	*Viral partiküller enfeksiyon oluşturmazlar bu yüzden güvenlidir. *Koruyucu antikorları indükleyen, immünojenik olması muhtemel seçilen viral proteinler içerir.	*Yetersiz hücresel bağışıklığı ortaya çıkartabilir. *Bağışıklık etkisi süreye bağlı olarak azalabilir. *Takviye aşılara ihtiyaç duyulabilir. bu nedenle aşılama maliyetini yükselebilir.
VLP tabanlı alt birim	S proteini	Doğal olarak ortaya çıkan veya sentezlenen viral yüzey antijenlerinin VLP'ler ile kendiliğinden birleştirilmesi ile elde edilir.	*Antijenleri fazlaca, tekrarlayan bir şekilde ileterek B hücre reseptörlerinin çapraz bağlanmasını sağlar. *Koruyucu nötralize edici antikorları uyarır. *Kendinden ayarlı özellikler taşır. *Güvenlidir çünkü VLP ler enfeksiyon oluşturmazlar.	*Konak hücre kaynaklı partiküllerin mevcudiyeti riski taşırlar. *Yüksek verimde optimal kalite, stabilite ve iyi bağışıklama yeteneğine sahip VLP'ler üretmenin zorlukları vardır.
Vektör tabanlı	S proteini	Bir ana viral antijeni kodlayan gen, eklenen proteini eksprese eden başka bir virülent olmayan viral vektöre eklenerek elde edilir (klonlanarak).	*Uzun süreli gen ifadesi taşırlar. *Tanıtılan antijene karşı hem hümoral hem de hücresel bağışıklık tepkilerini artırırlar.	*Viral vektörlerin büyük ölçekli üretim maliyeti yüksek olabilir. *Rekombinant virüsler, bağışıklığı baskılanmış bireylerde enfeksiyona neden olabilir. *Vektöre karşı önceden var olan antikorlar, aşılama antijenine karşı bağışıklık tepkilerini yanlış yönlendirebilir.
DNA tabanlı	S proteini	Viral antijenler için DNA içeren genetik olarak tasarlanmış plazmitlerin hedef antijenin yerinde üretilmesi ile elde edilir.	*Hızlı üretim kapasitesi vardır. *B ve T hücre yanıtlarının uyarılması kolaydır. *Uzun raf ömrü *RNA aşısına kıyasla ısıya dayanıklıdır *Üretebilmek için ucuzdur. *Enfeksiyon riski taşımazlar. *SARS-CoV-1 için insanlarda denenmiştir.	*Daha zayıf immüniteye neden olurlar. *Alıcının kromozomal DNA'sına entegrasyon riski ile ortaya çıkabilecek insersiyonel mutajenez oluşturabilirler. *Transport maliyetini artıran özel dağıtım mekanizmalarına ihtiyaç vardır.

RNA tabanlı	S proteini	Lipid nanoparçacıkları gibi taşıyıcılar tarafından uygulanan viral antijenler için RNA dizisi kullanılarak elde edilir.	*Hem hücresel hem de hümoral immüniteyi sağlar. *Sitosol içine doğrudan verme, antijen ekspresyonunu yükseltir. *Kendinden ayarlı olacak şekilde üretilebilir. *Alerji gibi olumsuz etkilere neden olma ihtimali daha azdır. *Genom ile etkileşime girmez. *Hızlı üretim kapasitesi vardır.	*Bağışıklamayı sınırlayan tüm virüs yerine sadece bazı fragmanları kodlanır. *Endozomal RNA reseptörleri ile etkileşim eksikliği, immünostimülasyonu zayıflatabilir. *Daha düşük sıcaklıklarda transport ihtiyacı. *İn vivo zorlu aşı teslimi ve alımı.

Tablo 5. *Ülkelere göre onaylanan ve kullanıma başlanan aşılar (11)*



VİRÜS MUTASYONLARI VE VARYASYON NEDİR?

SARS-CoV-2, tüm virüsler gibi, 30 KB genomlu, zarflı, aktif tek sarmal barındıran RNA virüsüdür. COVID-19 enfeksiyonunun kaynağı virüs SARS-CoV-2'ninde içinde bulunduğu tüm virüs türleri zamanla değişiklik gösterirler. Bu durumda tüm virüsler için diğer mikroorganizmalardan daha çok genetik varyasyonlara açık olduklarını rahatlıkla söyleyebiliriz. Söz konusu varyasyonlar genellikle, genetik yapıda meydana gelen ve fenotip

üzerinde de etki oluşturan mutasyonlar kaynaklı oluşmaktadırlar. Virüsler yaşayabilecekleri ortamlar olan (permisif) canlı bedenlerinde (deneme hayvanları, embriyolu yumurtalar, hücre kültürleri) çoğalarak süratle milyonlarca hatta milyarlarca yeni virüsler meydana getirebilmektedirler. Bu değişiklikler virüsün nükleotid mutasyonları biriktirmesinin bir sonucudur. Bu mutasyonlar zamanla farklı viral soyların ortaya çıkmalarına neden olur. Ortaya çıkan bu değişiklerin çoğunun virüsün özellikleri üzerinde çok az etki oluşturur veya hiçbir etki ortaya çıkartmayabilir. Bununla birlikte, ne kadar kolay yayıldığı, ilişkili hastalık şiddeti veya aşıların, tedavi edici ilaçların, teşhis araçlarının veya diğer halk sağlığı ve sosyal önlemlerin performansı gibi bazı değişiklikler virüsün özellikleri üzerinde etkiler ortaya çıkartabilir (13). Virüslerin yeni varyantlar ortaya çıkartabilme yetenekleri beklenen bir sonuç olmasına rağmen bu varyantların çoğunun virüsün viral davranışları üzerine hiçbir etkisi yoktur. Buna rağmen bazı varyantlar geçirdikleri mutasyonlar sonucu virüsün fenotipinde değişikliklere neden olabilir. Varyantların getirebileceği riskler; bulaşıcılığının artması, bağışık yanıttan kaçış (tekrar enfeksiyonlar, aşıların etkinliğinin düşmesi, antikor tedavilerinde etkinliğin azalması, hastalığın ağırlaşması, yeni varyantların ortaya çıkması olabilir. (14)

Virüslerin bilinen ve ortaya çıkartılmış varyantlarının sağlık üzerine riskleri beş ana bölümde tanımlayabiliriz:

• Artan viral saçılma, konakçı hücreler için aşırı bağlanma ilgisi veya virüsün stabilitesi nedeniyle artan bulaşıcılık

• Atipik klinik seyir (örneğin artan enfeksiyon şiddeti, atipik semptomlar)

• Teşhis konma güçlükleri: bazı laboratuvar teşhislerinin, özellikle nükleik asit gibi moleküler tahlilleri, amplifikasyon testi (NAAT) (15) ve onaylı antijen algılama hızlı tanı testleri gibi testlerin performansının düşmesi

• Doğal veya aşı kaynaklı bağışıklığın azaltılmış etkinliği: Varyantın konak antikor yanıtından kısmen kaçınma ve potansiyel olarak yeniden enfeksiyon veya aşının etkisiz olabilme olasılığını artırma yeteneği

• Terapötiklere duyarlılığın azalması: yeni bir varyantın bir antikor tedavisinden kaçınma potansiyeli ve bazı terapötiklerin pozolojisinde zorunlu değişiklikler ve önerilerin geliştirilmesi (16).

Biliyoruz ki, DNA veya RNA'nın bu denli çok replikasyonları esnasında, genetik seviyede doğal/spontan olarak bazı değişiklikler oluşmaktadır. Ara sıra da virüslerin çoğaltıldıkları ortama eklenen bazı mutajenik maddeler, mutasyonlar ortaya çıkartarak, bu tip mutasyonların oranını daha da yükseltmektedir. Rastgele değişikliklerin nispeti, uygun şartlar al-

tında, çoğunlukla, fazla bulunmasına karşın, mutajenik maddelerin ilavesi ile bu nispet çok artmaktadır. Mutasyonlarla birlikte, özgün virüslere göre farklı genotipte ve bununla ilgili olarak fenotipte görüntülenen yeni soylar (mutantlar) oluşurlar. Bununla birlikte, mutasyonların tamamını veya bir kısmını da olsa önlemek ve düzeltmek için, çoğaldıkları yapılarda, bazı sistemler de bulunmaktadır. Bu onarma mekanizmaları, virüslerin genomlarından farklı yerlerde, hücrelerde yer almaktadır. Bunlar da genellikle yetersiz olmaktadır. Zira, kimi virüslerin replikasyonları ve ekspresyonlarına etki eden enzimlerinin anlatılan tipte bir aktivasyonu yoktur. Bu durum, bakterilerde daha yüksek oranda görülmektedir.

Mutasyonlar, RNA virüslerinde, DNA virüslerinden daha sık görülmektedir. Bu mutasyonların en önemli sebepleri olarak, RNA virüslerinde, replikasyonu meydana getiren RNA polimeraz enziminin (RNA'ya bağımlı RNA polimeraz) geriye dönük düzeltme sistemlerinin olmamasıdır. Bu sebepten dolayı replikasyon esnasında meydana gelen kusurlar (yanlış bazların dizilimi ve bunların düzeltilememesi) değişikliğe uğramazlar. Bu durumda, sellüler çıkışlı RNA polimeraz enziminin de yanlış yapıyı onararak, doğru bazı yerine koyarak dizilimi düzeltme yeteneği de bulunmamaktadır. Karşılaşılan durum kaynaklı RNA virüslerinde 2500-10000 polimerize nukleotide bir hata denk gelmektedir. Bundan başka, ufak RNA virüslerinde oluşan her replikasyonda bir veya daha çok hatalı nukleotidin dizilimde yer alacağı bildirilmiştir.

Mutasyonlar, farklı konuları ile, plak şekillerinde de kendilerini gösterirler ve farklı morfoloji barındıran plaklar oluşabilir. Böylelikle heterojen virüs topluluklarının meydana gelmesine sebeb olurlar. Bu olay çoğunlukla bağışıklıkta meydana gelen farklılıkları gösterir.

Bir tabii suş (genetik olarak normal ve özgün tüm yapılarını barındıran bir virüs) ile enfekte olan bir bireyde meydana gelen antikorların aktivitesi ile, bu virüsten mutasyonla meydana getirilen ve farklı antijenik özellikler taşıyan mutant virüsle enfekte olan bireyde meydana gelen antikorların kros aktivite ve kros koruma açısından farklar taşımaktadır. Farklı bir anlatımla mutant suşa karşı meydana gelen antikorlar, özgün virüsü belli bir miktarda nötralize edebilir (veya bazen hiç nötralizasyon oluşmayabilir). Bundan farklı olarak, böyle mutant suşlar da insanda, orijinal virüs kadar bir immünite ortaya çıkartamayabilirler. Anlatılan olay aynı zamanda, bölgesel suşlardan üretilen aşıların (monovalan veya polivalan) uygulanmasının zorunluluğunu da ortaya koymaktadır. Influenza ve retroviruslarında genetik değişikliklere sıklıkla karşılaşıldığından, bu virüs tiplerinde alt serotipler de zamanla daha sık görülebilmektedir.

Retroviruslerde replikasyonda 2 değişik enzim görev almaktadır. Bunlardan biri virionda tanımlanan revers transkriptaz enzimi (RNA'ya bağım-

lı DNA polimeraz enzimi) ve hücresel RNA polimeraz (DNA'ya bağımlı RNA polimeraz) enzimleridir. Bu iki enzimin hata düzeltme özellikleri bulunmamaktadır. Bu durumda retrovirüsler kendi aralarında çok sık mutant suşların oluşmasını sağlarlar.

Şayet mutasyon nukleik asitlerdeki tripletlerin herhangi birinde, bilhassa bir kodonun 3. bazında ise netice olarak meydana gelen farklılıklar proteinlerin yapısına çok fazla değiştiremeyebilir, böylelikle kritik bozukluklar (proteinin aktivasyon eksikliği veya inaktivasyonu) oluşmaz ve süratle düzeltilebilir. Fakat, şayet üçüncü bazın farklılaşması ile bir stop kodonu veya birbirini takip eden çok farklı kodonlar meydana geliyorsa, işte bu tip mutasyonlar önem arz ederler. Buna rağmen, kromozomal özellik barındıran mutasyonlarda, (özellikle, delesyon tipindekiler) bazı çok etkili genleri barındıran segmentler oluşmuşsa, virüs aktivasyonunun kaybedebilir ve letal mutasyon oluşabilir.

Virüs kaynaklı enfeksiyonlarda hücrelerde oluşan plaklarda morfolojik farklılıklar görülebiliyorsa, bu değişik yapıdaki plaklardan ayrı ayrı elde edilen ve saf olarak çoğaltılan virüslerden üretilen aşılar denek hayvanlarına verilerek meydana gelen antikorların, doğal veya deneysel enfeksiyonları ortadan kaldırmaları açısından değerlendirilmesi incelenerek, en uygun olanı aşı olarak uygulamaya sokulabilir (Örn, Newcastle hastalığı için üretilen Clone 30 aşısı gibi). Fakat, bu tipte üretilen aşıların saha patojenik virüsünü önlemedeki başarısı çoğunlukla sınırlılık gösterir.

Virüsün genindeki mutasyonlar kaynaklı oluşan genotipik değişiklikler, değişikliğin olduğu bölümde oluşan geri mutasyonlarla veya aynı genin farklı bir bölgesinde (intragenik) veya başka bir gende (ekstragenik) oluşan supresör mutasyonlarla düzeltilebilir.

Mutasyonların en hayati farklılığı, baz dizilimlerinde oluşan farklılıklarla genetik informasyonların (veya tripletlerin değişerek başka amino asit kodonlarının sırayı bozması ve böylelikle proteinin yapısında çok farklı amino asitlerin sıraya girmesi) doğal yapısının bozulmasına yol açmasıdır.

Virüslerin fazla sıklıkta mutasyonlar oluşturmalarının başka nedenleri arasında, bu virüslerin genetik materyallerinin daha karmaşık bir karakter özelliği göstermesidir. Bir başka söyleyişle virüslerin DNA veya RNA dizilimlerinde bir genetik madde taşımalarından farklı olarak, tek veya çift iplikçikli, segmentli-segmentsiz, lineer-sirküler, pozitif veya negatif polariteli, kimi tiplerinin süper-sarmal bir nitelik barındırmaları, bundan başka replikasyon noktalarının nukleus veya sitoplasma olmaları, virüs familyaları arasında replikasyon esnasında bazı farklı enzimlerin birbirini takip eden fonksiyonları barındırmaları ve başka nedenler bu mutasyonların meydana gelmesinde süratlendirici etken olarak görülmektedir.

Bazı tip mutasyonlar hafif veya belli-belirsiz (silent) gerçekleşmekte, genomda özel farklılıklar oluşturmamakta ve düzeltilmesi de kolaylıkla gerçekleşebilmektedir. Buna rağmen bir bölümünde, genetik materyallerde hayati bozukluklar oluşturarak (virulens, patojenite, antijenite ve diğer bazı önemli faktörlerde), özgün (parental) virüslere göre farklı genotipte mutantların oluşmasına, bazen de belli mutasyonlar da virüslerin ölmesine (letal mutasyon) neden olmaktadır. Bu son tipteki mutasyonlar, nükleik asitlerin temel özelliğindeki genlerinde meydana gelen, köklü ve tamiri imkânsız değişiklikler kaynaklıdır. Sessiz mutasyonlar, özellikle viral genomda bir bazın girmesi veya çıkması ile tanımlanan türdeki değişiklikleri içermekte ve birkaç jenerasyonun devamında düzeltilebilmektedirler. Kimi farklılıklarda genetik defektif virüslerin (bunlar, helper virüslerinin yardımı ile hücrelerde taklit edilebilir ve üreyebilirler) ortaya çıkmasına neden olurlar (17). Ana genlerden başak yerlerde meydana gelen mutasyonlar ara sıra, antiviral droglara karşı virüslerin direnç oluşturmasına ve antijenite de hayatı farklılıkların ve bununla ilişkili olarak da alt serotiplerin ortaya çıkmasına sebep olabilmektedirler.

Koronavirüslerin bütün genetik malzemeleri RNA (ribonükleik asit) olarak adlandırılan özel bir tasarım şeklindedir. RNA, DNA ile bazı denklikler gösterir. Fakat bu ikisi aynı yapıda değildir. Virüsün yapısı, SARS-CoV-2'nin genomik dizilimi, mutasyonları ve karşılık gelen herhangi bir amino asidi ifade etmek üzere kurgulanmıştır (18). Virüsler insana bulaştığında canlı hücrelerinde kendilerine özgü reseptörler ile etkileşirler böylece hücre içine girerler ve RNA'larının benzerlerini üreterek yayılmasını sağlarlar. Bir kopyalama kusuru oluşursa RNA'da değişiklikler oluşur. İşte bilimsel açıklamalarda oluşan bu değişiklikler için **"mutasyon"** tanımlamasını kullanmaktadır. Bu farklılıklar gelişigüzel ve kazar oluşur. Virüsler ürerlerken ve insanlar arasında dağılırlarken ortaya çıkan sıradan bir durumdur. Mesela, her yıl tekrar tekrar grip aşısı uygulanmasının sebebi, grip virüslerinin her yıl değişim meydana getirmesidir. Bu seneki grip virüsü büyük olasılıkla geçen sene dolaşan virüsle aynı özellikte olmayacaktır. Bir virüs insanları hastalıkla buluşturmayı kolaylaştıran gelişigüzel bir mutasyon oluştururursa ve bu şekilde insanlara bulaşırsa, bu tür daha fazla baskın tür olarak bulunur. Bu durumda süratli bir bulaşmadan bahsedebiliriz.

Sonuç olarak, koronavirüslerinde içinde olduğu tüm virüsler zaman içerisinde değişikliğe uğrayabilir. Virüs mutasyon geçirdiğinde enfekte etme durumunda da değişiklikler ortaya çıkar. Virüsün bir hücreye bağlanma, o hücrenin içine girme ve hücrede üreme yeteneği değişebilir. Virüsün değişimle birlikte daha bulaşıcı ve ayılma özelliği taşıdığı görülür ama hastalık meydana getirmesindeki şiddetin fazlalaştığına ait hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

AŞILARIN COVİD-19 VARYANTLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Bir RNA virüsünün mutasyon olasılığını oldukça yüksek olmasına rağmen, bugüne kadar SARS-CoV-2 vakalarının izlenme çalışmalarında beklenenin aksine mutasyon sıklığının oldukça düşük olduğu gösterilmiştir (19,20,21). SARS-CoV-2'de bugüne kadar saptanabilen mutasyonların pek çoğunda nötral ya da etkisiz (deleterious) özellikte olduğu, söz konusu olan amino asit değişimlerinin ilgili proteinlerin yapısında ve görevlerinde bir değişikliğe yol açmadığı gözlemlenirken Aralık 2020 tarihinden itibaren ortaya çıkartılan mutasyonların böyle olmadığı ve enfeksiyonun seyrinde önemli değişiklikler meydana getirdiği gözlemlenmiştir (21).

DSÖ tarafından ortaya konan birçok varyant virüs bildirilmekle birlikte dikkate alınması gereken veya endişe uyandıran varyantlar ayrıca yorumlanmaktadır.

Dikkate alınması gereken varyantların tanımlanmasında ("Variant of Interest"; VOI): gerçek virüse göre yapısal ve davranış değişikliği oluşturan ya da kuşkulanılan varyantlar ve insanlara bulaştığı bilinen, vaka yoğunlukları meydana getiren ya da başka ülkelerde de ortaya çıkan varyantlar veya DSÖ'nün VOI olarak incelemeye ihtiyaç duyduğu varyantlar çeşitlendirilmiştir.

Endişe uyandıran varyantlar ("Variant of Concern"; VOC) olarak ise bulaşma özelliği artmış veya COVID-19 epidemiyolojisini olumsuz yönde etkileyecek varyantlar ile bulaşma ve hasta yapma özelliği yükselmiş ya da klinik tabloda değişiklik ortaya çıkartan varyantlar ve halk sağlığı önlemlerinin aktivitesini azaltan ya da mevcut tanılama analizlerinin, aşı veya ilaçların aktivitesini azaltan varyantlar veya DSÖ'nün VOC olarak sınıflandırdığı varyantlar çeşitlendirilmiştir.

Ülkeler arasında varyantların sınıflandırılma ve adlandırılmasında değişiklikler gözlemlenebilmektedir. Adlandırmada bir standardizasyon oluşturulmaya çalışılmaktadır; VOC veya VOI/VUI yanında tanımlandığı sene, ay ve o ayda belirlenen kaçıncı varyant olduğu üzerinden adlandırma düşünülmektedir (örneğin VOC-20DEC-01).

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), VOC ve VOI tanımlarına ilave olarak "sonuçları ağır olan varyantlar" ("Variant of high consequencies"); halk sağlığı ve tıbbi önlemlerin etkisinin anlamlı bir düzeyde azaldığı /yetersiz kaldığı bir tanım ilave etmiştir (tanı, tedavi, immün yanıttan kaçış, daha ağır hasta olma). Ancak, henüz bu grupta bir varyant literatüre girmemiştir (22).

Tablo 6. *DSÖ tarafından bugüne kadar tanımlanmış endişe oluşturan varyantlar (VOC). (22,23).*

VOC ("Variant of concern") – Endişe Oluşturan Varyantlar (Dünya Sağlık Örgütü, 27.04.2021)			
Varyant / Diğer isimleri	B.1.1.7[a]	B.1.351	B.1.1.28.1, **P.1***
	501Y.V1 **VOC 202012/01***	**501Y.V2*** VOC 202012/02	501Y.V3
İlk saptama	İngiltere	Güney Afrika	Brezilya, Japonya
İlk örnekler	Eylül 2020	Ağustos 2020	Aralık 2020
"S" karakteristik mutasyonlar	**69/70del**, 144del, **N501Y**,A570D, **D614G**, P681H, T716I, S982A, D1118H, 106/107/108del	D80A, D215G, 241/243del, **K417N**, **E484K**, **N501Y**, **D614G**, A701V, 106/107/108del	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, **K417T**, **E484K**, **N501Y**, **D614G**, H655Y, T1027I, V1176F, 106/107/108del
Bulaşma hızı	Artmış x1.4-1.7	Artmış x1.5	Artmış x1.4-2.2
Hastaneye yatma riski	Artmış x1.7	Artmış x3.6	Artmış x2.6
Yoğun bakım ihtiyacı	Artmış x2.3	Artmış x3.3	Artmış x2.2
Ölüm riski	Artmış x1.3-1.66	?	Artmış ?
Tekrar enfeksiyon	? (vaka bildirildi)	? (vaka bildirildi)	%40'a kadar
VOC olmayan hastalıktan iyileşenlerin plazması ile nötralizasyon	Evet ~ x 2 azalma	Evet ~ x 9 azalma	Evet ~ x 6 azalma
Aşıların etkinliği (aşıların çoğunluğunun koruyuculuğu sürmektedir)	Hafif azalma x<2	x 12'ye kadar azalma	x 10'a kadar azalma

*DSÖ'nün tercih ettiği isimlendirme. [a]İngiltere B.1.1.7 + E484K VOC-202102/02 varyantını da VOC olarak tanımlamaktadır.

Tablo 6. *DSÖ tarafından bugüne kadar tanımlanmış dikkatte alınması gereken varyantlar (VOI) (22,23).*

VOI ("Variant of interest") – Dikkatte alınması gereken Varyantlar (Dünya Sağlık Örgütü, 27.04.2021)							
Varyant / Diğer isimleri	B.1.525	**B.1.427/ B.1.429 CDC'de VOC**	B.1.1.28.2 P2	B.1.1.28.3, P.3	B.1.526 /526.1 + E484K veya S477N	B.1.616	**B.1.617***
	S.484K 484K.V3	S.452R 452R.V1 CAL.20C/452 R	S.484K	PHL-B.1.1.28			452R.V3
İlk saptama	İngiltere, Nijerya	A.B.D. (Kaliforniya)	Brezilya	Filipinler, Japonya	A.B.D (New York)	Fransa	Hindistan
İlk örnekler	Aralık 2020	Haziran 2020	Nisan 2020	Şubat 2021	Kasım 2020	Ocak 2021	Ekim 2020
"S" karakteristik mutasyonlar	Q52R, A67V, **69/70del**, 144del, **E484K**,**D614G**, Q677H, F888L	B.1.427: **L452R**, **D614G** B.1.429: S13I, W152C, **L452R**, **D614G**	**E484K**, **D614G**, V1176F	141/143del, **E484K**, **N501Y**, **D614G**, P681H, E1092K, H1101Y, V1176F	L5F, T95I, D253G, **D614G**, A701V, **E484K** veya S477N	H66D, G142V, 144del, D215G, V483A, **D614G**, H655Y, G669S, Q949R, N1187D	**L452R**, **D614G**, P681R +/- E484Q
Bulaşma hızı ve İmmün yanıttan kaçış	Bulaşma hızı x1.2 İyileşmiş hastaların plazması ve aşılama sonrası serum nötralizasyonu: azalma	aşılama sonrası serum nötralizasyonu: azalma	İyileşmiş hastaların plazması ve aşılama sonrası serum nötralizasyonu: azalma	İyileşmiş hastaların plazması ve aşılama sonrası serum nötralizasyonu: azalma	Bulaşmada muhtemel artış. aşılama sonrası serum nötralizasyonu: azalma	?	?

Varyantların isimlendirilmesinde DSÖ daha sonra Yunan harflerini kullanarak tanımlamaya gitmiş buna göre de varyasyonlar isimlendirilmeye başlamıştır. Buna göre endişe oluşturan varyantlar (VOC) Tablo 7'deki gibi isimlendirilmiştir (13).

Tablo 7. *DSÖ tarafından bugüne kadar tanımlanmış endişe oluşturan varyantlar (VOC) (13).*

VOC İSİMLENDİRMELERİ				
DSÖ	**Pango**	**GISAID/Nextstrain**	**İlk saptama**	**İlk örnekler**
Alpha	B.1.1.7	GRY (formerly GR/501Y.V1) 20I (V1)	İngiltere, Eylül-2020	18-Aralık-2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2 20H(V2)	Güney Afrika, Mayıs-2020	18-Aralık-2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3 20J(V3)	Brrezilya, Kasım-2020	11-Ocak-2021
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1 21A	Hindistan, Ekim-2020	VOI: 4-Nisan-2021 VOC: 11-Mayıs-2021

Alfa varyantı: İlk defa İngiltere'de görülen B.1.1.7, alfa varyantı, Ülkemizin de içinde bulunduğu 80'den fazla ülkede görüldü ve Nisan 2021'de dünyanın çeşitli bölgelerinde üstün varyant haline geldi. Koronavirüsün orijinal tipi ile (Wuhan) ilişkilendirildiğinde, %30-40 daha fazla bulaşıcı olduğu (R:4-5), hastalığın klinik tablosunun daha ağır geçtiği ve mortalitesinin oldukça yüksek olduğu görüldü. Ayrıca alfa varyantının nötralizan antikordan çok az düzeyde uzaklaşabildiği, günümüze kadar geliştirilen aşıların ise bu varyanta karşı etkili bulunduğu açıklandı (13).

Beta varyantı: İlk defa Güney Afrika'da görülerek B.1.351 olarak sınıflandırılan virüs süratle çevre ülkelere yayıldı. Günümüzde dünya üzerinde 60'tan fazla ülkede etkisini göstermektedir. Orijinal virüs ve alfa varyantına göre bulaşma hızı daha fazla, enfeksiyon oluşturması daha ağırdır ve antikordan uzaklaşabilmektedir, konvelasan serum etkinliği oldukça düşüktür. Beta varyantına karşı geliştirilen aşıların etkinliğinin de orijinal suş karşısında azaldığı bildirilmiştir (13).

Gama varyantı: Brezilya'da ilk kez gözlemlendikten sonra hızla yayılan P.1 varyantı, spike proteininde Beta varyantı ile bazı eş mutasyonlar taşımaktadır. Brezilya'nın çevresindeki ülkelerde gama varyantı halen yaygın olarak gözlemlenmektedir. Virüsün bulaşıcılığı artmıştır, enfeksiyon oluşturma derecesi ise henüz kesin olarak bilinememektedir. Nötralizasyonda azalma görülen Gama varyantına karşı aşıların etkinliği ve önceden geçirilmiş Covid-19 enfeksiyonu ile ilgili bağışıklığın koruyuculuk seviyesi ile ilgili bilgiler henüz yeterince araştırılmamıştır (13). Ancak Brezilya ve Şili'de önceki Covid-19 enfeksiyonu ya da aşı ile meydana gelen bağışıklığın etkisiz olduğuna dair bazı araştırmalar mevcuttur.

İlk başlarda İngiltere varyantı şeklinde açıklanan B.1.1.7 ile B.1.351 (Güney Afrika) ve P.1 (Brezilya) varyantlarının bulaşma süratlerinin yükselmiş ve oluşan epidemiyolojik vaziyette farklılıklar ortaya çıkarmaları sebebiyle risk meydana getirdikleri belirtilmiştir. Diğer mutasyonların ilave olması ve yeni varyantların dikkatleri toplaması ile endişe oluşturan ve dikkat edilmesi gereken SARS-CoV-2 varyant adeti hızla fazlalaşmaktadır. Varyantlarda genom boyunca S bölgesi dışında da mutasyonlar oluştuğu halde şu anda bulaşma, immün yanıttan kaçış ve hastalık etkileri nedeniyle S bölgesindeki mutasyonlar kaynaklı oluşmakta ve dikkatlice takip edilmektedir.

Özellikle SARS-CoV-2 varyantları önemli riskler taşımaktadır. Varyantlarla birlikte virüsün bulaşıcılığının artması, virüsün çoğalmasının artması ile birlikte bireylerde yüksek virüs yükü, bireylerin virütik enfeksiyonları geçirmeleri ile oluşabilecek bağışıklık yanıtından kaçış ile birlikte tekrarlayabilen enfeksiyonlar, aşılama sonucu oluşan immün yanıttan kaçış ki bunu sonucunda aşıların etkinliğinin azalması, farklı yaş gruplarını etkileyen enfeksiyonlar, hastalığı geçiren bireylerde hastalığın ağır bir tablo ortaya çıkarması, hastaneye yatış ve mortalitede artışlar ve birbiri ile bağlantılı yeni varyantların ortaya çıkması gibi riskler taşıyabilmektedir.

Günümüzde tüm dünyada yaygın olan varyant Ekim 2020 de Hindistan da ilk kez görülen, daha sonra İngiltere ve oradan tüm dünya ülkelerine yayılan B.1.617 mutasyonunun bir alt türü olarak B.1.617.2 varyantı (Delta varyantı olarak tanımlanmıştır), 4. Nisan 2021 de VOI, 11 mayıs2021 de ise VOC listesine alınarak endişe uyandıran varyantlar listesine dahil edilmiştir (23). Diğer SARS-CoV-2 varyantlarından farklı semptomlar gösteren bu varyant için DSÖ aşılama sisteminde değişikliğe gitmiş ve bu konuda literatüre ciddi çalışmalar eklenmeye başlamıştır (25).

Delta varyantı için bugün Tüm dünya ülkelerindeki vakaların %80 inin oluşturduğu, daha önce baskın olan alfa varyantından yaklaşık %60 daha bulaşıcı ve mortalitesinin daha yüksek olduğu açıklanmıştır.

Delta varyantı şimdiye kadar gözlemlediğimiz Covid-19 vakalarında ortaya çıkan semptomlardan farklı grip benzeri boğaz ağrısı, ses kısıklığı, burun akıntısı gibi semptomlar ile başlayarak, ateş, şiddetli öksürük, solunum yetmezliği, koku kaybı, eklem ve kaslarda ağrı, boğaz ağrısı, iştahsızlık, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, halsizlik, bulantı, ishal gibi semptomlar ile devam ettiği gözlemlenmiştir.

Daha önce ortaya çıkan SARS-CoV-2 varyantlarına karşı aşıların etkinliği tartışılmaz iken, Delta varyantı için bilim çevrelerinde tartışmalar ortaya çıkmış ve aşının etkinliği üzerine çeşitli çalışmalar ortaya çıkmaya başlamıştır.

Özellikle ülkemizde kullanılan inaktif aşılar (SinoVac) ile ilgili saygın dergi Lancet de yayınlanan makalede B.1.617.2 (Delta) varyantının neden olduğu COVID-19 pnömonisi ve şiddetli hastalığa karşı inaktive edilmiş COVID-19 aşılarının etkinliği araştırıldı. Tam aşılamanın (2 doz) ağır hastalıklara karşı %84 etkili olduğu bildirildi (24). Buna karşın inaktif aşıların tam doz yapılmasına karşın 6 ay sonra aşıya bağlı antikor düzeylerinde düşüş bildirilmesi, ek 3. Doz yapımı gereğini ortaya çıkarmıştır (26). Bu etkinin diğer varyantlara karşı bilinmesi Delta varyantı karşısında aşının etkisinin ne olabileceği tartışmalarını başlatmış, aynı zamanda kısmen aşılanmamış kişilerin pandemiyi gerektiği kadar ciddiye almaması nedeniyle beklenenden daha fazla hızla yayılmasına da neden olmuştur (27).

Bu sonuçlar gerek inaktif aşılar gerek vektör aşıları için 3. Doz yapılması gerekliliğini doğurmuş, tüm dünya ülkeleri 3. Doz aşılamalara başlamıştır. Ülkemizde özellikle 65 yaş üstü ve kronik hasta bireyler ile sağlık çalışanlarına uygulanan 2 doz inaktif aşılmanın üzerinden 6 ay geçmesi ile birlikte azalan antikor düzeylerinin yükseltilmesi ve delta varyantına karşı aşıların koruyuculuğunun artırılması amacı ile mRNA aşısı 3. Doz olarak uygulamaya başlanmıştır. İki ayrı ülkede üretilen değişik mRNA aşılarının Delta varyantına karşı etkinliğini inceleyen bazı araştırmalarda; birinci doz aşı uygulaması sonrası Covıd-19'un ortaya çıkması %33 engellenebilirken, ikinci doz aşı uygulanmasından sonra sağlanan immünitenin AstraZeneca aşısı ile %60; Pfizer aşısı ile %88 seviyesine ulaşabildiği gösterilmiştir. İki doz aşılamanın uygulandığı ülkelerde delta varyant yayılımı yavaşlarken, tek doz aşı uygulanan ülkelerde vaka sayıları süratle artmaktadır. Bu sebeple seçici olarak Delta varyantına karşı iki doz mRNA aşı uygulamalarının Delta varyantının oluşturacağı yeni salgın dalgalarının önlenmesinde önem kazanacağı fikri değer kazanmıştır. Araştırmalarda Delta varyantı konvalesan serum ya da mRNA ile gelişen nötralizan antikorlara karşı 6-8 kat dirençli bulunmuştur (28,29). mRNA aşısı uygulanan bireylerde 2 doz aşı yapılması durumunda yeterli bir bağışıklanmanın oluştuğu gözlemlenmiştir. İlk doz aşılama ile %30 civarında bir koruma oluşurken, ikinci dozdan 10-14 gün sonra %80'lere yaklaşan bir koruyuculuğun oluştuğu gözlemlenmiştir. Yine yapılan bir çalışmada katılımcılar arasında ve önceki SARS-CoV-2 enfeksiyonundan bağımsız olarak, 6 aya kadar takip süresince COVID-19'a karşı aşı etkinliği %91 (%95 CI 89,0-93,2) olarak bulunmuştur (30). İsrail'de yapılan bir çalışmada Biontec&Pfizer aşısının Delta varyantına karşı 60 yaş üstü bireylerde ağır hastalığa karşı koruyuculuğunun %97 den %81 e düştüğü ve 3. Bir hatırlatma dozuna başlanmasının gerekliliği ortaya konulmuştur (31).

SONUÇ

Virüslerdeki bu tür değişimlerin ortaya çıkmasının en önemli nedeni insanlar arasında virüsün yaygın olarak gezinmesidir. Büyük topluluklarda enfeksiyonların yayılımı ne kadar az miktarda gerçekleşirse varyantların

da yayılma ihtimali o kadar azalmaktadır. Bu sebeple her COVID-19 hastasının mutlaka tespit edilmesi, tedavi altına alınması ve karantina önlemleri son derece önemlidir. Aşılama ve pandemi ile ortaya konulan kısıtlama kuralları ile birlikte aktif takip (filyasyon çalışmaları) uygulamamaları varyant virüs için alınabilecek en etkin tedbirleridir.

Bu hedeflerin sağlanması için bazı gerekli yaklaşımlarda bulunmamız gerekir. Şöyle ki:

* Halk sağlığı tedbirlerine toplumun riayet etmesi her zamankinden daha çok önem taşımaktadır: "Doğru ve etkin maske kullanımı, toplum olarak mesafe kuralına uyum, el hijyeni uygulamalarına riayet etmek, kalabalık ve kapalı yerlerde 15 dakikadan fazla durmamak, ihtiyaç duyulmadıkça evden dışarı çıkmama, ihtiyaç duyulmayan yolculukları erteleme veya öteleme, sosyal faaliyetlerin en az seviyede gerçekleşmesi, kapalı ortamlarda düzenli ve iyi hava sirkülasyonunun sağlanması, tavsiye edilen izolasyon ve karantina zamanlarına uymanın titizlikle denetlenmesi"

* SARS-Cov-2'nin popülasyondaki yayılma hızı, bulaşma nedenleri ve hastalık şiddetindeki olabilecek değişiklikleri önceden gözlemleyebilecek ve izlenebilecek mekanizmalar oluşturulmalı; Covid-19'lu hastaları belirlemek için uygulanan testlerin asemptomatik hastaları da belirleyebilecek şekilde yeniden gözden geçirilmelidir.

* Moleküler Sürveyans Sistemi oluşturulmalıdır:

Tanımlanmış varyantlar dışında ortaya çıkabilecek varyantlarında belirlenebilmesi için tanımlamayı gerçekleştirebilecek değerde virüste genom sekansı yapılmalıdır.

SARS-CoV-2 enfeksiyonlarındaki virüs tiplerini tanımlayabilecek sayıda genom sekanslarının yapılabilmesi için ülkemizdeki tüm kapasite kullanılmalı, kamu, üniversite ve özel kurumlar birlikte çalışarak araştırmalar gerçekleştirilmelidir.

Nükleik asit dizi araştırmalarının klinik ve epidemiyolojik sonuçlarla birlikte değerlendirilmesini sağlayacak bir sistem oluşturulmalı; veri ve sonuçların tüm araştırmacı ve klinik çalışma yapan bilim insanları ile tüm yönleri ile zamanında paylaşılması gerçekleştirilmelidir.

Bugüne kadar rastladığımız varyantları hızlıca belirleyebilecek yeni test tasarımları hızla gerçekleştirilerek yetkili laboratuvarlarda uygulanmaya başlanmalıdır.

Günümüzde Covid-19 salgını içerisinde varyantlar hızla ağırlık oluşturmaktadırlar. Bu durum ile mücadele ederken ek test, filyasyon ve hastane bakım gereksinimleri göz önüne alınarak yeni oluşuma hazır halde olunmalıdır.

Aşılama ile veya doğal enfeksiyonlardan sonra olabilecek muhtemel aşı veya bağışıklık problemlerini görebilmek için klinik ve epidemiyolojik analizlere ek olarak, aşı sonrası gelişen enfeksiyonlarda ve re-enfeksiyon vakalarında viral genomun sekans analizleri gerçekleştirilmelidir.

İnsan-hayvan arası olabilecek bulaş öncelikle takip edilmeli ve eğer saptanırsa genomik kökenleri hızla belirlenmelidir.

* Dış ülkelerden gelen veya ülkemizde meydana gelebilecek varyantlara karşı mücadelede yayılımı kontrol altına alabilmek amacıyla mevcut önlemlere ilave olabilecek bir B planı hazırlanmalı, daha ciddi önlemlerin alınmasının gerekliliği konusunda hazır olunmalıdır.

* Varyantların günümüzde ülkemizde yaygın hale gelmiştir. Bu durumdan korunmak için öncelikle risk gruplarının aşılanması hızlandırılmalı ve aşılamanın sonuçları takip edilmelidir.

* Temaslı hastaların izlenmesi ve hasta bulma çalışmaları hızlandırılarak bulunan enfekte bireyler için hızlıca izolasyon gerçekleştirilmelidir.

* Varyantların ülkemize girişlerinin ve ülke içinde bulaşımının önlenebilmesi için zorunlu olmayan yurt dışı ve yurt içi seyahatler yapılmamalıdır.

* Enfekte bireylerin ülkemize giriş yapmalarını önleyecek tedbirler alınmalıdır:

Çok riskli ülke ve/veya bölgeler hızla belirlenmeli ve devamlı güncellenmeli, bu bölgelerden girişler durdurulmalıdır.

Diğer ülkelerden ülkemize gelen kişilerden negatif test sonucu belgesi istenmeli veya testin girişte uygulanama zorunluluğu getirilmelidir (32,33).

Sars-CoV-2 için daha yeni varyantlar bekleniyor. Yeni varyantların ortaya çıkmasını yavaşlatmanın en iyi yolu, mümkün olduğunda bir Covid-19 aşısı yaptırmak da dahil olmak üzere kendinizi korumak için önlemler alarak enfeksiyonun yayılmasını azaltmaktır. Tüm Covid-19 testleri tüm varyantları tespit edebilir, ancak size hangi varyanta sahip olduğunuzu söylemez (34).

SARS-CoV-2 mutasyonlarının dünyada hızla yayıldığı ve tüm dünya üzerinde ciddi bir tehdit meydana getirdiği bir gerçektir. Bu sebeple risk oluşturan mutasyonlar ile ilgili genomik araştırmalar yapılarak mevcut veya ortaya çıkabilecek yeni varyantlar takip edilmeli (moleküler sürveyans) ve bulaşmayı önlemek için uygulanan tedbirler artırılmalı; yeni varyantların niteliklerinin ve risklerinin ortaya çıkaracağı duruma göre hızlıca ek önlemler alınmalıdır.

KAYNAKÇA

1. https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas1 Erişim Tarihi: 05.09.2021

2. 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: 27.08.2021.

3. Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. Journal of medical virology, 92(4), 418-423.

4Schoeman, D., & Fielding, B. Coronavirus Envelope Protein: Current Knowledge, 2019. Virology Journal, 69: 2-22. DOİ:10.1186/s12985-019-1182-0

5. 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

6. 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.

7. 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

8. Beacon, T. H., Su, R. C., Lakowski, T. M., Delcuve, G. P., & Davie, J. R. (2020). SARS-CoV-2 multifaceted interaction with the human host. Part II: Innate immunity response, immunopathology, and epigenetics. IUBMB life, 72(11), 2331-2354. DOİ: 10.1002/iub.2379.

9. Pinto, B. G., Oliveira, A. E., Singh, Y., Jimenez, L., Gonçalves, A. N., Ogava, R. L., ... & Nakaya, H. I. (2020). ACE2 expression is increased in the lungs of patients with comorbidities associated with severe COVID-19. The Journal of infectious diseases, 222(4), 556-563. DOİ: 10.1093/infdis/jiaa332

10. Fu, J., Zhou, B., Zhang, L., Balaji, K. S., Wei, C., Liu, X., ... & Fu, J. (2020). Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. Molecular biology reports, 1. DOİ: 10.1007/s11033-020-05478-4.

11. Statistics and Research Coronavirus (COVID-19) Vaccinations https://ourworldindata.org/covid-vaccinations Erişim Tarihi:23.08.2021

12. 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:27.08.2021

13. Tracking SARS-CoV-2 variants https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/ Erişim Tarihi:27.08.2021

14. Erensoy, M. S., Midilli, K., Gökahmetoğlu, S., Kuşkucu, M. A., Dinç, B., Sağlık, İ., & Sarınoğlu, R. C. SARS-CoV-2 Varyantları Pandeminin Seyrini Etkiliyor Etkin ve Kapsamlı Genomik Sürveyans Neden ve Nasıl Yapılmalı? Yayın Kurulu, 37.

15. Investigation of novel SARS-CoV-2 variants of concern. https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201 Erişim Tarihi:27.08.2021

16. FDA authorizes revisions to fact sheets to address SARS-CoV-2 variants for monoclonal antibody products under emergency use authorization | https://www.fda.gov/drugs/drug-safetyand-availability/fda-authorizes-revisions-fact-sheets-address-sars-cov-2-variants-monoclonal-antibody-products-under Erişim Tarihi:27.08.2021

17. Temel Mikrobiyoloji Prof. Dr. Mustafa Arda Medisan Yayınevi, 2006

18. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The lancet, 395(10224), 565-574.

19. Laamarti, M., Alouane, T., Kartti, S., Chemao-Elfihri, M. W., Hakmi, M., Essabbar, A., ... & Ibrahimi, A. (2020). Large scale genomic analysis of 3067 SARS-CoV-2 genomes reveals a clonal geo-distribution and a rich genetic variations of hotspots mutations. PloS one, 15(11), e0240345.

20. van Dorp, L., Richard, D., Tan, C. C., Shaw, L. P., Acman, M., & Balloux, F. (2020). No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. Nature communications, 11(1), 1-8.

21. Sashittal, P., Luo, Y., Peng, J., & El-Kebir, M. (2020). Characterization of SARS-CoV-2 viral diversity within and across hosts. BioRxiv. doi.org/10.1101/2020.05.07.083410

22. SARS-CoV-2 Varyantları ve Etkileri. https://yuksekihtisasuniversitesi.edu.tr/uploads/docs/corona/1621236424_varyantlar-klImud-tmc.pdf Erişim Tarihi:27.08.2021

23. Tracking SARS-CoV-2 variants, WHO. https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/ Erişim Tarihi:31.08.2021

24. Kang, M., Yi, Y., Li, Y., Sun, L., Deng, A., Hu, T., ... & He, J. (2021). Effectiveness of inactivated COVID-19 vaccines against COVID-19 pneumonia and severe illness caused by the B. 1.617. 2 (Delta) variant: evidence from an outbreak in Guangdong, China.

25. B.1.617.2 (Delta). https://gvn.org/covid-19/delta-b-1-617-2/ Erişim Tarihi:31.08.2021

26. Halim, M. (2021). A Report on COVID-19 Variants, COVID-19 Vaccines and the Impact of the Variants on the Efficacy of the Vaccines. J Clin Med Res, 3(3), 1-19.

27. Chukwuma Sr, C. Challenges and opportunities in accessing veritable vaccines, and curbing the dissemination and excesses of the SARS-CoV-2 or COVID-19 variants.

28. Lopez Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Simmons, R., Thelwall, S., ... & Ramsay, M. (2021). Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B. 1.617. 2 (Delta) variant. New England Journal of Medicine, 385(7), 585-594.

29. Edara, V. V., Lai, L., Sahoo, M., Floyd, K., Sibai, M., Solis, D., ... & Suthar, M. (2021). Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B. 1.617. 1 variant. bioRxiv.

30. 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.

31. Israel to offer third Pfizer booster dose to people over 60, https://www.ft.com/content/b6a80442-a566-43ca-b23d-7793d417eddb Erişim Tarihi:31.08.2021

32. Klimik. https://www.klimik.org.tr/wpcontent/uploads/2021/01/TEHDI%CC%87T.OLUS%CC%A7TURAN.GU%CC%88NCEL.SARS-CoV- Erişim Tarihi:31.08.2021

33. HASUDER, https://hasuder.org.tr/wp-content/uploads/COVID-19-Pandemisinde-Guncel-Durum-Ve-Bagisiklama-1.pdf Erişim Tarihi:31.08.2021

34. Variants of the Virus, CDC. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant.html Erişim Tarihi:31.08.2021

Bölüm 9

ORTODONTİ BİTİM VE RETANSİYON PROTOKOLÜ

Meltem MUTLU[1]

1 Dr., Serbest Ortodontist, info@meltemmutluguler.com,Orcid No: 0000-0003-0976-3998

Giriş

Aktif ortodonti tedavisi bittikten sonra elde edilen diş pozisyonlarının korunması ve tedavi başındaki pozisyonlarına geri dönmemesi için yapılan tedaviye "pekiştirme tedavisi" denir (Ülgen, 2010).

Klinisyenin ortodontik apareyleri sökmeden önce, diş pozisyonlarında farklı bir düzenleme ihtiyacı açısından oklüzyonu değerlendirmesi gerekir. Bu değerlendirme hasta başında veya ilerleme modelleri üzerinde olabilir. Aynı zamanda, kök angülasyonlarının panoramik röntgen ile değerlendirilmesi de önerilmektedir (McNamara ve Brudon, 1993).

Optimal Oklüzyonun Anahtarı

Andrews, normal oklüzyona sahip ve ortodonti tedavisi görmeyen 120 hasta modeli üzerinde yaptığı çalışmada altı önemli özelliği gözlemlemiştir. 1972 yılında yaptığı bu çalışma " Normal oklüzyonun altı anahtarı" olarak refere edilmiştir (Andrews, 1972).

Bu özellikler şu şekildedir (Andrews, 1972):

1. Molar ilişkisi. Üst daimi birinci molar dişin distobukkal tüberkülünün distal yüzeyi, alt ikinci molar dişin mesiobukkal tüberkülünün mesial yüzeyi ile kontakta ve oklüzyonda olmalıdır. Üst birinci molar dişin mesiodistal tüberkülü, alt daimi birinci molar dişin mesial ve orta tüberküllerinin arasındaki fossaya denk gelmelidir. (Kanin ve premolar dişler ise bukkal yönden tüberkül-embrasür ilişkisine ve lingual yönden tüberkül-fossa ilişkisine sahiptir.)

2. Kuron angülasyonu, mesiodistal "tip". Molar dişler haricindeki tüm diş kuronlarının uzun aksları, labial veya bukkal yüzeyin en belirgin ve vertikal yönde merkez olduğu orta sırt bölgesi için değerlendirilir. Molar diş kuronlarının uzun aksları ise kuronun bukkal yüzeyindeki vertikal oluğu için değerlendirilir.

3. Kuron eğimi (labiolingual ve bukkolingual eğim). Kuron eğimi kuronun uzun aksının labiolingual ya da bukkolingual eğimi olarak tanımlanır.

Anterior dişlerin kuron eğimleri (Santral ve lateral dişler) : Üst ve alt anterior dişlerin aşırı sürmesini engellemektedir. Aynı zamanda, üst anterior dişlerin kontak noktalarının alt anterior dişlerle olan distal pozisyondaki ilişkisi posterior diş kuronların uygun oklüzyonuna izin verir.

Üst posterior dişler (Kanin dişleri ve molar dişler) : Üst posterior dişlerde lingual kuron eğimi oluşur. Bu eğim, kanin dişlerinden ikinci molar dişlerine doğru benzer biçimde devam eder.

Alt posterior dişler (Kanin dişleri ve molar dişler) : Alt posterior dişlerin lingual kuron eğimi, kanin dişlerinden ikinci molar dişlerine doğru progresif biçimde artar.

4. *Rotasyonlar*. Rotasyon bulunmamaktadır.

5. *Boşluklar*. Boşluk bulunmamaktadır; sıkı kontak noktaları olmalıdır.

6. *Oklüzal eğim*. Düz spee eğrisi veya hafif spee eğrisi olarak tanımlanır.

Roth' un İdeal Fonksiyonel Oklüzyon Kriterleri

1. Mandibulanın kraniyuma göre merkezde ve dişler maksimum interküspidasyonda olmalıdır. Bu durumda kondiller klinik olarak en superior pozisyonda konumlanır.

2. Dişler oklüzyonda iken, posterior dişler üzerindeki stres mümkün olduğunca dişlerin uzun aksları boyunca iletilmelidir. Ortaya çıkan stresler periodontal ligamente ve lamina duraya gerilim kuvveti olarak iletilir.

3. İdeal kondil-fossa ilişkisinde ve dişlerin oklüzyonda olduğu durumda, posterior dişler eşit biçimde kontakta olmalıdır. Bu sırada anterior dişler üzerindeki lateral stresleri önlemek ve dişleri korumak için anteriorda aktif bir kontak noktası olmamalıdır.

4. Tam oklüzyon dışında diğer yönlerdeki hareketlere izin verecek efektif overbite sağlanmalıdır. Anterior dişler kaninler ile bir grup halinde ve ana rehber eğimleri hafif fakat hızlıca posterior dişleri disoklüzyona getirecek biçimde hareket etmelidir. Anterior dişlerin rehberliği temporamandibular eklemin yönlendirdiği hareket paterni ile bir harmoni içinde olmalıdır. Böylece mandibula hareketleri boyunca anterior dişler üzerinde oluşan minimal lateral stresler kabul edilebilir.

5. Tüberkül uzunluğu, fossa derinliği, diş sırt ve oluk yönü, tüberkülün yerleşimi ile oklüzyon paterni mandibulanın tüm yönlerdeki tam kapsamlı hareketlerinin karakteristiği ile mümkün olduğunca harmoni içinde olmalıdır (Johnston ve Littlewood, 2015).

Bitim ve Retansiyon Protokolü

Ortodonti hastalarında en sık kullanılan bitim ve retansiyon protokolü, sabit apareylerin çıkartılmasını takiben tel ya da akrilik retainer kullanımı ile oklüzyonun detaylandırılmasıdır (Johnston ve Littlewood, 2015).

Çoğu klinisyen sabit apareylerin söküm seansından önce kalın köşeli tel kullanır. Ark teline birinci, ikinci ve üçüncü düzen bükümler verilerek oklüzyonun son detayları sağlanır. Aynı zamanda üçgen elastiklerin kullanımı bukkal segmentlerde oklüzyonun oturması için kullanılır. Oklüzyonun detaylandırılmasında gerekli olan birinci, ikinci ve üçüncü

düzen bükümlerin sayısı ve derecesi kısmen tedavi başlangıcındaki braket ve bant yerleşimine bağlıdır (McNamara ve Brudon, 1993).

İstenilen oklüzyona ulaşılmasından sonra, braket ve bantların sökümü yapılır. Fazla bonding materyali ve sementler dişlerin üzerinden temizlenir. Apareylerin sökümünün ardından fluorid tedavisi uygulanabilir (McNamara ve Brudon, 1993).

Retainer Kullanımı

Çoğu klinisyen aktif tedavi bitimini takiben en az bir yıl retensiyon uygulamasını denetlemektedir. Reitan yaptığı çalışmada, gingival fibril ağının remodellinginin 4-6 ayda ve periodontal fibrillerin reorganizasyonun en az 262 günde olduğunu bildirmiştir. Bu durum dişlerin tedavi sonrasındaki yeni pozisyonlarının koruması gerekliliğini anlamlı kılmaktadır. Dişlerin tedavi öncesi pozisyonlarına dönmesi periodontal ve gingival fibrillerin etkisinin yanı sıra oklüzal ve yumuşak doku kuvvetleri ve dentofasiyal büyüme kaynaklıdır (Reitan, 1959).

Alt diş arkında retansiyon planlanması için üç şekildedir: Hiç retansiyon yapılmaması, kısmi retansiyon ve kalıcı retansiyon. *Retansiyon gerektirmeyen vakalar,* anterior çapraz kapanışın ideal overjet ve overbite ilişkisi ile düzeltildiği durumlardır. *Kısmi retansiyon* üst çenede: arkı çevresel olarak saran bir aparey veya 0.36 paslanmaz çelik telden wraparound ile sağlanır. Alt çenede: normal ve olağan vakalarda kanin dişler arası 0.028” paslanmaz çelik telden sabit retainer ile sağlanır. Kompleks vakalarda, yetişkin ya da rotasyonun tekrar tedavisi gibi, 0.020” çok sarmallı tel altı dişin tamamına ya da birinci premolarları kapsayacak şekilde uygulanır. *Kalıcı retansiyon,* iyi ağız hijyeni ile alt çenedeki sabit retainerın uzun yıllar kullanımı mümkündür (Mucha, 2018).

Sabit Retainer

Şekil 1. Üst çene sabit retainer

Zachrisson, rutin ortodonti tedavisi henüz tamamlanmış 14-17 yaş aralığındaki kırk üç hastada 3-3 retainer kullanmıştır (Şekil 1). Aljinat ölçüden alçı modeller elde edilmiştir ve indirekt method ile dişlerin lingual yüzeylerine tel bükümleri yapılmıştır. Retainer telleri aynı kişi tarafından kimyasal yolla polimerize olan fissür sealant/adhesive sistemi kullanarak dişlere uygulanmıştır (Zachrisson, 1977).

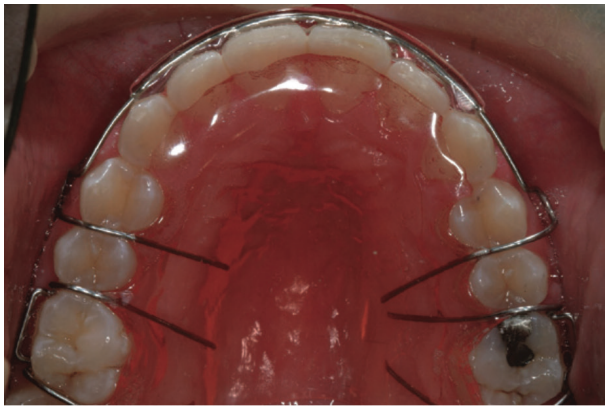
Retainer uygulanmasını takiben tüm hastalara interproksimal yüzeylerin günde bir defa diş ipi ile temizlenmesi üzerine talimat verilmiştir. Günde bir defa %0.05 sodyum fluorid solüsyonu retansiyon periyodu boyunca kullanılmıştır (Zachrisson, 1977).

Sabit retainerların avantajı; dışarıdan tamamıyla görünmezdir ve hastaların sabit retainer uygulamasını kabul etme oranları çok iyidir. Dişlerin retainer uygulanan yüzeylerinde demineralizasyon ya da çürük lezyonları görülmemiştir. Buna karşı dezavantajı ise keser dişlerin lingual yüzeylerinde diş taşı birikimi hiç retainer olmamasına göre daha kolaydır (Zachrisson, 1977).

Hawley Apareyi

Üst çene hawley apareyinde, molar dişler için 0.7 veya 0.8 mm paslanmaz çelik telden adams veya C kroşeler yapılır. Bu kroşeler tutucu eleman olarak görev alır. Kroşe seçiminde oklüzyona dikkat etmek gerekir.[1] Oklüzal bölgeden geçen kroşe telleri tedavi sırasında kurulan diş ilişkisinin bozulmasına sebep olabilir. Adams kroşelerin kapanışı engellediği durumlarda ikinci molar dişlerin distalinde konumlandırılan C kroşelerin kullanımı önerilir. Keser dişler ve kaninler bölgesinde labialden geçen bir ark anterior dişleri kavrar.[9] Labial arkın dişlerin labial yüzeylerine teması için birinci düzen bükümler yapılır.[1] Apareyin damak kısmı, tüm dişlerin palatinal yüzeylerine gelecek şekilde akrilik ile kaplanır (Şekil 2) (Proffit ve ark., 2007).

Vestibül yüzeydeki labial ark ile palatinaldeki akrilik sayesinde anterior dişlerin labial yönlü diş hareketleri ve rotasyonları engellenir (Ülgen,2010).

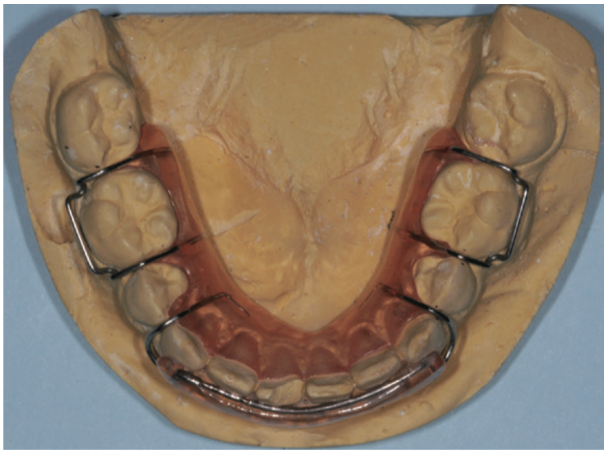


Şekil 2. Üst çene hawley apareyi

Hawley apareyleri genellikle üst çene için uygulanır. Alt çenenin retansiyonu için kanin-kanin arası lingual ark kullanılmaktadır. Lingual ark ile anterior dişler lingual bölgeden desteklenirken labialden serbesttir. İdeal overjet ve overbite ilişkisinin sağlandığı durumlarda, alt anterior dişlerde labial yönde bir lüks beklenmemektedir (Proffit ve ark., 2007). Alt anterior dişlerin insizal kenarlarının üst anterior dişlerin palatinal yüzeyleri ile kontak oluşturması sayesinde üst dişlerin labial yönlü hareketi olmadığı müddetçe alt dişler de labial yönde ilerleyemez (Ülgen,2010).

Alt çenede hawley apareyi uygulanacak ise üst çenedeki aparey dizaynına benzer şekilde yapılır (Şekil 3). Labialden geçen arka kanin dişlerin inferiorunda vertikal loop bükümü verilir. Birinci premolar ile kanin dişlerin interproksimal aralığından geçecek biçimde tel konumlandırılır (McNamara ve Brudon, 1993). Aparey akrilikten yapılır ve tüm dişlerin lingual yüzeyleri ile kontak oluşturarak arkın etrafını sarar (Shawesh ve ark., 2010).

Klinisyenler tarafından uygulanan retansiyon rejimleri arasında çeşitlilik bulunmaktadır. Bazı klinisyenler aktif tedavi bitimini takiben sadece geceleri hawley apareyinin kullanımını önerirken, bazıları 3-6 ay süresinde tam zamanlı kullandırıp ardından sadece gece kullanımına geçmektedir (Shawesh ve ark., 2010).



Şekil 3. Alt çene hawley apareyi

Hastalar açısından hawley apareyi kullanımının bir yıl boyunca sadece gece olması ile başlangıçta tam zamanlı olup ardından sadece gece kullanımına geçilmesi arasında klinik olarak bir fark olup olmadığı belirsizdir (Shawesh ve ark., 2010).

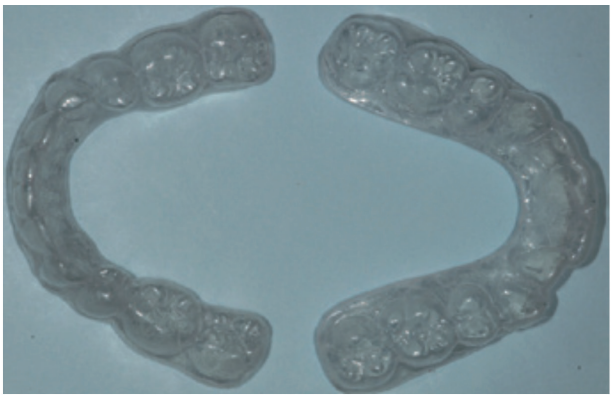
Shawesh ve ark. yaptıkları çalışmada hawley apareylerinin sadece gece kullanılması ile tam zamanlı kullanılması arasında bir fark olup olmadığını araştırmıştır. Yaptıkları çalışmada, hastalar iki gruba ayrılmıştır. Birinci grup alt ve üst hawley apareylerini bir yıl boyunca sadece geceleri kullanmıştır. İkinci grup ise tedavi bitimini takiben alt ve üst hawley apareylerini ilk altı ay tam zamanlı, ikinci altı ay sadece geceleri kullanmıştır. Üst ve alt labial segment dizilimi ve çapraşıklık incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu nedenle klinisyenler tedavi bitimini takiben hawley apareylerinin sadece gece kullanımını hastalarına tavsiye edebilir. Tam zamanlı kullanımına gerekli bulunmamaktadır (Shawesh ve ark., 2010).

Wraparound Apareyi

Hawley apareylerine alternatif olarak dizayn edilen wraparound apareyleri genellikle üst çenede interproksimal boşlukların kapanmasında kullanılır. Bant sökümünü takiben oluşan boşluğun kapatılmasında veya çekim boşluğunun korunmasında kullanımı idealdir. Wraparound apareylerinde labial ark çekim boşluğundan geçirilmemektedir (McNamara ve Brudon, 1993).

0.30” paslanmaz çelik telden bükülen aparey damak boyunca ve arktaki en son dişin hemen distalinden geçecek şekilde konumlandırılır. Tel anterior bölgede kanin dişe kadar uzatılır ve bu bölgede hawley apareyindeki gibi vertikal loop bükümü yapılır. Anterior dişlerin insizogingival yönde orta noktasından geçirilir (McNamara ve Brudon, 1993).

Essix Plaklar



Şekil 4. Essix plaklar

Essix plaklar termoplastik materyalden üretilen pekiştirme apareyleridir.[11] Son dönemde retansiyon amaçlı kullanımı klinisyenler arasında oldukça yaygındır (Blake ve Garvey, 1998). Avantajları; estetik, kolay uygulanabilir, hastalar tarafından kabül edilebilir ve düşük maliyetli olmasıdır. Dezavantajları ise; essix plakların sert yapıda olmamaları sebebiyle ekspansiyon yapılan vakalarda pekiştirme apareyi olarak kullanılması uygun değildir (McNally ve ark., 2003). Termoplastik pekiştirme apareyleri, ortodonti tedavisinin bitiminde oklüzyonun tamamen oturmasına izin vermez (Wang, 1997). Wraparound apareyler gibi trimlenebilir fakat bu durumda plakların dayanıklılığından ödün verilmiş olur (Collett, 1998).

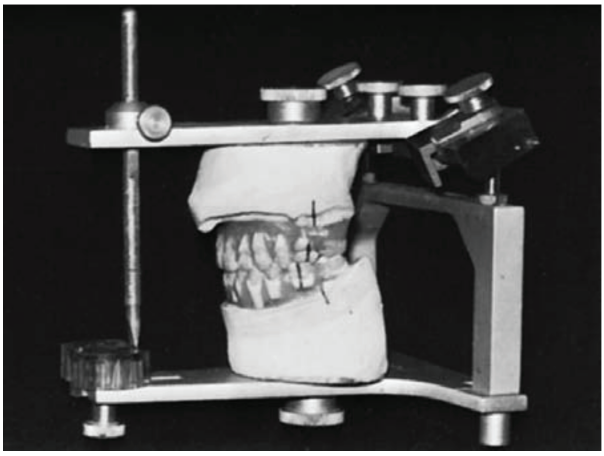
Lindauer ve ark yaptıkları çalışma, Essix plakların akrilikten yapılan hawley apareyleri kadar dayanıklı olmadığını göstermektedir.[17] Collett ve ark yaptıkları çalışmada, essix plak kullanımının bazı hastalarda anterior openbite' a sebep olduğunu bildirmiştir (Sauget ve ark., 1997). Bu durum essix plaklarının tavsiye edildiği gibi sadece gece kullanımı yerine tam zamanlı kullanımından dolayı gerçekleşmiş olabilir (Lindauer ve Shoff, 1998).

Termoplastik apareyler aynı zamanda minör diş uyumsuzluklarını düzeltmek için kullanılır (Spary, 1995). Konumu düzeltilecek diş model üzerinde yeniden yerleştirilir. Vakum formlu iki plak yapılır. Plaklardan biri repoze edilecek dişin bölgesinde insizal kenarı boyunca bölünür. Plağın bölünmesi ile plaklardan biri daha esnek olur ve çapraşık olan dişin üzerine oturur. Bu aşamada bölünmeyen ikinci plak dişlere oturmayacaktır. Dişin konumunun düzeltilmesi için çoğunlukla interproksimal aşındırma yapılması gerekir. Hasta ilk plağı yemek yeme haricinde tüm gün kullanır.

Üzerinde bölünme yapılmayan ikinci plak genellikle 5-7 gün içinde dişlere oturur ve dişteki çapraşıklık düzeltilir.

Positioner Apareyi

Positioner apareyi diş konumlandırıcı bir aparey olmasının yanı sıra pekiştirme amaçlı kullanılabilir (Ülgen, 2010). Aktif ortodonti tedavinin bitmesini takiben başlangıç retansiyon apareyi olarak planlanır. Bazı özel durumlarda positionerlar diğer retainerlara göre mükemmel bitim apareyleridir. Sınıf III nüks eğilimi olan hastalarda, çenenin aşağı ve geri yönde konumlandırılmasına göre dizayn edilen positioner kullanımı faydalı olabilir. Positioner dizayn edilirken dişler normal oklüzyondan bir miktar abartılı olarak "supernormal" konumlandırılsa bile sınıf II veya açık kapanış büyüme paterni olan hastalarda kullanılabilir. Büyüme kontrolü açısından yarı zamanlı headgear ya da fonksiyonel aparey kullanımına göre daha sınırlıdır (Proffit ve ark,. 2007).



Şekil 5. Artikülatör üzerinde positioner dizaynı

Positioner apareyi 2- 4 ay süre ile kullanılır. Ardından alt ve üst çene için ayrı pekiştirme apareyleri yapılır (Ülgen,2010).

Fiberotomi

Ortodontik hareketler arasında en çok nüks görülen diş hareketi rotasyondur. Nüks beklentisi ile rotasyondaki dişlerde aşırı düzeltim yapılabilir. Diğer bir metod; bu dişlerdeki marjinal periodontal liflerinin kesilmesidir (Ülgen,2010).

Reitan'nın rotasyondaki dişlerin retansiyonu üzerine yaptığı çalışmada, 232 günlük retansiyon döneminden sonra bile bazı gingival liflerin farklı konumunu ve gergin halini koruduğu gözlemlenmiştir.

Kökten kemik yüzeyine doğru uzanan periodontal liflerin 28 günlük retansiyon süresinde tekrar düzenlendiği belirtilmiştir. Rotasyondaki dişlerdeki nüksün birincil sebebi olarak yer değiştiren gingival liflerin ve diğer supraalveolar yapıların gerilimi olduğu görülmektedir (Reitan, 1959).

Edward yaptığı çalışmada 20°-90° rotasyon görünen dişlere fiberotomi prosedürü uygulamıştır. Anestezi Xylocaine' nin lokal infiltrasyonu ile sağlanmıştır. Gingival sulkusa yerleştirilen 11 numara Bard-Parker bıçak ile dişi çevreleyen tüm lifler yaklaşık 3mm derinliğe kadar kesilmiştir. Marjinal ya da yapışık dişetinden kesim yapılmamıştır. Operasyonu takiben 5-8 gün orahesiv pansuman uygulanmıştır. Sulkus derinliği operasyon öncesi, operasyon sonrası ve iyileşmenin ardından periodontal sond ile ölçülmüştür. Çalışmanın sonucuna göre, rotasyondaki dişlerde supragingival liflerin kesilmesi nüksün önlenmesinde anlamlı derecede etkilidir ve dişi destekleyen yapılarda bir hasara sebep olmamaktadır) Edwards,1970).

Retansiyon Süresi

Literatürde aktif tedavi bitiminde hiç retansiyon yapılmamasından kalıcı retansiyona kadar çeşitli görüşlere sahip araştırmacılar bulunmaktadır (Englert,1960). Ülgen, gelişim döneminin sonuna kadar pekiştirme tedavisi uygulanmasını önermektedir. Retansiyonun süresi, aktif ortodontik tedavi süresine de bağlıdır. Kısa süreli tedavilerde pekiştirme fazı uzun tutulmalıdır (Ülgen,2010).

Klinisyen ortodonti tedavisine başlamadan önce retansiyon prosedürünü hasta ile görüşmelidir. Aktif tedavinin ardından pekiştirme fazının öneminden hastaya bahsetmelidir. Retansiyon, ortodontik tedavi bitimini takiben dişlerin stabilizasyonu için 12 aylık "iyileşme fazı" ve zaman içinde oluşan matürasyonel değişimlere karşı uzun dönemde diş pozisyonunun korunduğu "idame fazı" olarak tanımlanabilir (Graber ve ark., 2011).

Takip Seanslarının Planlanması

Tavsiye edilen takip seanslarının protokolü şu şekildedir (Luther ve Nelson-Moon, 2013):

1. Retainerların uygulanması ve hastaya retainer bakımı ve kullanımı hakkında bilgilendirme yapılması. Hasta birkaç hafta sonra ve kesinlikle üç ay sonra görülmelidir. Retansiyonun, ortodontik tedavinin önemli ve kritik kısmını oluşturduğu hastaya vurgulanmalıdır. Hasta, retainerların kullanılmaması durumunda kısa sürede dişlerinin eski haline döneceği konusunda aydınlatılmalıdır. Retainer uygulamasını takiben birkaç hafta

içinde hastanın görülmesi, klinisyenin olası problemlerin üstesinden gelmesine ve yanlış anlaşılmaları düzeltmesine yardımcı olur.

2. İlk takip seansından sonra ilerleme tatmin edici ise, seansların aralığı üç aya çıkarılabilir. Buna karşın, herhangi bir problem durumunda (retainerın kırılması, apareyin kaybolması gibi) klinik ile en kısa sürede temasa geçmesi gerektiği konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

3. İkinci takip seansında her şey yolunda ilerliyorsa, seans aralığının altı aya çıkartılması tavsiye edilir.

Sonuç

Oklüzal kontakların iyi oluşturulmaması, ideal fonksiyonel oklüzyonun sağlanaması sonucu ortodontik nüks oluşabilir (Batra ve ark., 2005). Nüksün bir diğer sebebi; dişi saran periodontal liflerin dişleri tedavi öncesi pozisyonlarına doğru harekete zorladığı kuvvetin sonucudur (Johnston, 2015).

Pekiştirme fazında sabit ya da hareketli olmak üzere farklı retainerlar kullanılabilir. Zachrisson yaptığı çalışmada, sabit retainerın dışarıdan görünmeyen estetik bir çözüm olmasına ilave olarak nüksü önlemedeki etkinliğini, dayanıklılığını ve hasta kooperasyonu gerektirmediğini bildirmiştir (Zachrisson, 1977).

Shawesh ve ark yaptıkları çalışmada, ortodonti tedavisinin bitimini takiben bir yıl boyunca hawley apareylerinin pekiştirme amaçlı kullanımında tüm gün ya da sadece gece kullanılması arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (Shawesh ve ark., 2010) Hareketli retainerlar hastanın ağız hijyenini korumasında kolaylık sağlamaktadır. Ancak retansiyonun başarısı hastanın kullanım kooperasyonuna bağlıdır (Johnston, 2015).

Retansiyon fazı ortodontik tedavi bitiminde elde edilen final oklüzyonun korunması için uygulanmalıdır (Johnston, 2015). Tanı ve tedavi planlamasından itibaren düşünülmelidir (Graber ve ark.,2011). Başlangıç maloklüzyonun durumu ve hastanın bulunduğu gelişim evresine göre planlanan kompleks bir konudur.[2] Retansiyonda kullanılacak materyallerin seçiminde hastanın kooperasyonu çok önemlidir. Ortodontik tedavinin başında pekiştirme fazı ile ilgili hasta bilgilendirilmelidir (McNamara ve Brudon,1993).

Farklı tipteki retainerların ve retansiyon protokollerinin değerlendirilmesi için daha fazla sayıda randomize klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (Johnston, 2015).

KAYNAKÇA

Andrews LF. (1972). The six keys to normal occlusion. *Am J Orthod*.,1972;62(3):296-309. Doi: 10.1016/s0002-9416(72)90268-0

Batra P, Duggal R, Parkash H (2005). Functional occlusion in orthodontics. *J Ind Orthod Soc*. 38: 80-90. Doi: 10.1177/0974909820050203

Blake M, Garvey T (1998). Rationale for retention following orthodontic treatment. *J Can Dent Assoc.,* 64(9): 640-643.

Collett T. (1998). A rationale for removable retainers. *J Clin Orthod*., 32(11): 667-669.

Edwards JG. (1970). A surgical procedure to eliminate rotational relapse. *Am J Orthod.,* 57(1): 35-46. Doi: 10.1016/0002-9416(70)90203-4

Englert G. (1960). Further determination and implementation of a clinical ideology. *Angle Orthod*., 30:14.

Graber, L. W., Varsdall R. L., Vig K.W.L. (2011). *Current Principles and Techniques* (Fifth Edition). St. Luis: Mosby

Johnston CD, Littlewood SJ (2015). Retention in orthodontics. *British Dental Journal.,* 218(3): 119-122. Doi: 10.1038/sj.bdj.2015.47

Lindauer SJ, Shoff RC (1998). Comparison of essixand hawley retainers. *J Clin Orthod.*, 32(2). 95-97.

Little RM, Wallen TR, Riedel RA, et al. (1981). Stability and relapse of mandibular anterior alignment: first premolar extraction cases treated by edgewise orthodontics. *Am J Orthod.* 80: 349.

Luther, F., Nelson-Moon, Z. (2013). *Orthodontic Retainers and Removable Appliances: Principles of Design and Use*. West Sussex: John Wiley & Sons.

McNamara, J. A., Brudon, W. L. (1993). *Orthodontic and Orthopedic Treatment in the Mixed Dentition* (Third Edition). Michigan: Needham Press

McNally M, Mullin M, Dhopatkar A, et al. (2003) Orthodontic retention: Why when and how? *Dent Update.,* 30(8): 446-452. Doi: 10.12968/denu.2003.30.8.446

Mucha JN (2018). Orthodontic finishing: Ten steps to success. *Apos Trends in Orthodontics.,* 8(4). Doi: 10.4103/apos.apos_56_18

Proffit, W. R., Fields H. W., Sarver, D. M. (2007). *Contemporary Orthodontics* (Fourth Edition). St. Luis: Mosby

Reitan K (1959). Tissue rearrangement during retention of orthodontically rotated teeth. *Angle Orthod.*, 29(2): 105-113. Doi:10.1043/0003-3219(1959)029<0105:TRDR))>2.0.CO;2

Sauget E, Covell Jr DA, Boero RP, et al. Comparison of occlusal contacts with use of hawley and clear overlay retainers. Angle Orthod. 1997; 67(3): 223-230. Doi: 10.1043/0003-3219(1997)067<0223:COOCWU>2.3.CO;2

Shawesh M, Bhatti B, Usmani T, et al. (2010). Hawley retainers full- or part- time? A randomized clinical trial. *European Journal of Orthodontics*.32(2): 165-70. Doi: 10.1093/ejo/cjp082

Spary DJ (1995). The split Tru-train: A simple answer to a common problem. *Br J Orthod.* 22(2): 195-197. Doi: 10.1179/bjo.22.2.195

Ülgen, M. (2010). *Ortodontik Tedavi Prensipleri*. (7. Baskı). Ankara: Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları

Wang F. (1997). A new thermoplastic retainer. *J Clin Orthod.,* 31(11): 754-757.

Zachrisson BU. (1977) Clinical experience with direct-bonded orthodontic retainers. *Am J Orthod*., 71(4): 440-448. Doi: 10.1016/0002-9416(77)90247-0

Bölüm 10

ÖRGÜTSEL GÜVEN VE HEMŞİRELİK

Aysun TÜRE[1]
Merve FINDIK [2]

1 Aysun TÜRE, Doç.Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Yönetimi Anabilim Dalı, 26040 Eskişehir/Türkiye
ature@ogu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-2513-0904
2 Merve FINDIK, Yüksek Lisans Öğrencisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Yönetimi Anabilim Dalı, 26040 Eskişehir/Türkiye
mervefindik@yandex.com Orcid ID: 0000-0003-2672-1415

1.GİRİŞ

Günümüzde iş hayatının küreselleşmesi ve artan rekabet koşulları güvenin örgüt için önemli bir kavram olduğunu dahası bir gereklilik olduğunu göstermektedir. Sağlık hizmetlerinde ve toplumda meydana gelen değişimler sebebiyle güven kavramının önemi her geçen gün artmakta ve örgütsel başarının sağlanmasında dikkate alınması gereken bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır. Örgütlerin artan rekabet koşullarında ayakta kalabilmesi ve örgütsel açıdan olumlu sonuçlara ulaşabilmesi için örgüt çalışanları arasında birbirlerine karşı güven duyan bireylerin varlığı önemlidir. Örgütlerde rekabet ortamının giderek artması, teknolojik gelişmelerin hız kazanması, iş yaşamındaki belirsizlikler nedeniyle hem kamu hem de özel sektör kurumlarında yöneticilerin temel amacı kaliteli hizmet sunma, örgütsel çalışmalarda başarılı ve etkin olmak için değişime ve gelişmeye ayak uydurmaya çalışmak olmaktadır. Bu doğrultuda örgütsel güven kavramının önemi ortaya çıkmaktadır (Wistow, 2011; Li ve ark., 2018; Kim, 2019).

Örgütlerin rakiplerine karşı onları farklı kılan değerlerinin geliştirilerek öne çıkarılması gerekmektedir (Gholami & Hossein Pour, 2019). Özellikle bu konuda insan kaynakları önemli bir faktör olarak görülmektedir (Dahinten vd., 2016; Gholami & Hossein Pour, 2019). Sağlıklı bir organizasyon kültürünün temelinde, sahip olunan insan kaynaklarının etkin ve verimli bir şekilde kullanılması gerektiği belirtilmektedir (Gün & Söyük, 2017; Timuroğlu & Alioğulları, 2019; Filiz & Bardakçı, 2020). Örgütlerin, sınırlı insan kaynaklarını etkin ve verimli bir şekilde kullanarak tüketicilerin artan ihtiyaçlarını karşılayabilmesi için örgütsel güven ikliminin sağlanması gerektiği vurgulanmaktadır (Büte, 2011; Saletnik, 2019; Filiz & Bardakçı, 2020).Yöneticiler kaliteli bir bakım ve etkinlik sağlamanın yanında örgüt için yeniden yapılanma çalışmalarını ve yenilikçi davranışı da desteklemelidir (İşcan ve Sayın, 2010).Yöneticiler için önemi giderek artan örgütsel güven kavramı, örgütlerin başarıya ulaşarak misyon ve vizyon kazanmasına da yardımcı olmaktadır (Timuroğlu & Alioğulları, 2019).

Güven kavramı örgütler için önemli ve geliştirilmesi gereken bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır (Gün & Söyük, 2017; Lim ve ark., 2018; Gider ve ark., 2019; Gholami ve ark., 2019; Lynch ve ark., 2019; Filiz & Bardakçı, 2020; Sifaki-Pistolla ve ark., 2020). Örgütsel güven; açık, anlaşılır ve etkili bir iletişimin temelinde yer alan kişide aidiyet duygusunu geliştirmeye destek olan, çalışanları ortak bir vizyonda toplayarak örgütün amaç ve hedeflerine ulaşmasında temel rol oynayan kavram olarak görülmektedir (Reina & Reina, 2006; Yang ve ark., 2014; Ouyang ve ark., 2015; Kim, 2019; Saletnik, 2019). Örgüt üyeleri arasında örgütü birleştiren ve örgütte ortak bir değer olarak görülen güven kavramı önemli bir yer tutmaktadır (Timuroğlu & Alioğulları, 2019; Filiz & Bardakçı, 2020).

Güven kişilerarasındaki ilişkilerin geliştirilmesinde ve sürdürülmesinde, örgütün amaçlarına ulaşmasında bir basamak olarak görev üstlenmektedir (Saletnik, 2019; Filiz & Bardakçı, 2020). İnsanlar hayatlarının büyük bir bölümünü iş ortamında çalışma arkadaşlarıyla birlikte geçirdiği için güven, işinden memnun olan, işine karşı saygı duyan ve çalışma ortamında mutlu olan bireylerin çalıştıkları kurumda; örgütsel bağlılıklarının artmasına, motivasyonun sağlanmasına, iş doyumunun artmasına ve iş stresin azalmasına katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla bu durumun sadece sosyal hayatına değil toplumsal hayatına da olumlu yansımaları olmaktadır (Chiocchio ve ark., 2016; Gün & Söyük, 2017; Connolly ve ark., 2018; Özgür ve Tektaş, 2018; Gider ve ark., 2019; Filiz & Bardakçı, 2020). Ayrıca örgütsel güven kavramının çalışanlarda geliştirilmesiyle sosyal, ekonomik ve toplumsal açıdan görülen faydalarının yanında psikolojik açıdan da önemli birçok faydası olduğu görülmektedir (İşcan ve Sayın, 2010). Çalışanların örgüte karşı duyduğu güven arttıkça daha mutlu, üretken, kendini iyi hisseden, kendinden emin, kararlarda etkin, örgüte bağlılığı yüksek bireylerin kurumda aktif olarak rol oynadığı görülmektedir (Clements ve ark., 2007; Akgündüz, 2014; Craig & McKeown, 2015; Connolly ve ark., 2018; Özgür ve Tektaş, 2018; Gholami & Hossein Pour, 2019). Bu sebeple örgütsel güven kavramını oluşturan ve etkileyen faktörlerin detaylı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir (Örücü ve Kambur, 2017; Filiz & Bardakçı, 2020). Sağlık organizasyonlarında multidisipliner sağlık ekibinin üyesi olan profesyonel hemşireler arasında örgütsel güvenin oluşturulması ve geliştirilmesi oldukça önemlidir. Örgütsel güven kavramının örgütsel bağlılık, iş tatmini, iş motivasyonu, iş performansı, iş stresi, işten ayrılma niyeti, iletişim, örgüt iklimi ve hasta güvenliği gibi örgütsel süreç ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu doğrultuda sağlık organizasyonlarında yönetici hemşireler tarafından oluşturulan güven ortamı kaliteli bir bakım ve tedavinin sağlık hizmetlerin de sunulmasında önemli bir yere sahip olmaktadır.

2.ÖRGÜTSEL GÜVEN KAVRAMI

Örgüt iki ya da daha fazla kişinin bir araya gelerek belli bir amaç doğrultusunda ortak hareket etmesi olarak tanımlanmaktadır (Timuroğlu & Alioğulları, 2019). Örgütler devamlılık arz eden ve birbirleriyle bütünlük sağlayan yapılardan oluşmaktadır (Yağmurlu, 2004). Bir başka tanım örgütü, kişilerin ortak bir amaca ulaşma da birbirleri ile uyumlu faaliyette bulunması olarak açıklamaktadır (Timuroğlu & Alioğulları, 2019). Schein'e göre (1965) örgüt, sorumluluk ve yetki hiyerarşisi ile belirli bir grup insanın ortak bir amaç için gerçekleşmesi gereken işleri parçalara ayırarak belli bir organizasyon içerisinde sunulması olarak tanımlanmaktadır (Schein, 1965). Örgütsel güven, bir grup içindeki (yatay ve dikey) güven ilişkisinin, üyelerinin katkılarına verdiği değer ve onların iyiliğine olan ilgisi ile ilgili genel bir algı olarak tanımlanmaktadır (Ko ve ark., 2020).

Güven sadece günlük hayatta önemli bir kavram olarak değil örgütler için de büyük öneme sahip bir kavram olarak görülmektedir (Büte, 2011). Güven, gündelik hayatımızda sıkça karşılaştığımız fakat tanımlanması çok zor olan ve kişiden kişiye değiştiği için aslında göreceli, uzun ve özverili bir gayret gerektiren duygu olarak karşımıza çıkmaktadır (Demirel, 2008; Özgür ve Tektaş, 2018). Güven; bireylerin birbirlerine olan dürüstlüğüne, iş ahlakına, bilinçli olarak birbirlerine zarar vermeyeceğine ve doğruluğuna inanan bir kavram olarak tanımlanmaktadır (Halis ve ark., 2007; Polat & Celep, 2008; Ülker, 2008; Chowdhury, 2012; Han & Kim, 2012; Lim ve ark., 2018; Özgür ve Tektaş, 2018). Lewicki ve arkadaşları (1998) güven kavramını, kişinin diğer çalışma arkadaşlarıyla gerçekleştirdikleri faaliyetlere bağlı olumlu bir beklenti olarak açıklamaktadır. Giffin (1967) güven kavramını örgütte karşılaşılan riskli bir durumda çalışma arkadaşlarına karşı duyduğu itimat olduğunu ortaya atmıştır. Özetle güven temelde üç bileşenle ifade edilmektedir. Bunlar; davranışsal (eylemlerin tutarlılık göstermesi), duyuşsal (ortak bir amaç için hareket edileceğine ilişkin inanç ve beklenti) ve bilişsel (bireylerin fırsatçılıktan uzak duracağına ilişkin beklentileri) olarak açıklanmaktadır (Seppanen ve ark., 2007).

Örgütsel güven; Mishra ve Morrisey'e (1990) göre, bireylerin çalıştıkları kurumda kurumun kendilerine sağladığı olanakları, kurum yöneticilerinin eksiksiz bir şekilde yerine getireceğine, verilen sözleri tutacağına, dürüst olacağına ve gerekli tüm koşulları sağlamak için gayret içerisinde olacağına inanma duygusu olarak ifade edilmektedir. Polat ve Celep'e (2008) göre örgütsel güven, hem örgütsel hem de bireysel anlamda güvenin harmanlanması sonucu oluşmaktadır. Cook ve Wall'un (1980) örgütsel güveni örgütte çalışanların örgütün güvenilirlik açısından kabullenilmiş olan görüşü olduğunu savunmaktadır. Örgütsel güven, örgüt üyeleri arasında örgütün üyelere karşı yararlı ve olumlu faaliyette bulunduğunu hissetmesini sağlayan kavram olarak görülmektedir (De Jong ve ark., 2016). Korthuis'in (2002) örgütsel güveni, örgütteki üyelerin sahip oldukları yetenekleri ortaya çıkaran ve onları daha iyi noktalara ulaştırmayı destekleyen, ekip üyeleri arasında birliktelik oluşturarak ortak bir amacı gerçekleştirmeyi hedefleyen, üyelerin örgüte bağlılığını istenilen düzeylerde olmasını sağlayan örgüt için önemli bir kavram olarak görüldüğünü ifade etmiştir (Öztürk ve Aydın, 2012; De Jong ve ark., 2016).Tüzün'ün (2007) e göre, örgütsel güven bir örgüt içerisindeki oluşan güven iklimini ifade etmekle birlikte örgütün sahip olduğu yetenekler, örgüt içerisinde kurulan ilişkiler, rol ve sorumluluklar bakımından diğer ekip üyeleri ile birlikte hareket etme konusunda üyelerin sergiledikleri davranış ve tutumlarına yönelik pozitif bir beklenti içerisinde olma durumu olarak tanımlanmaktadır. Çetinel (2008,) ise Bromiley ve Cummings'in (1996) görüşünü dikkate alarak, örgütsel güven kavramını bireyin ya da herhangi bir grubu oluş-

turan bireylerin karşısında bulunan birey ya da topluluğa karşı net ya da netlik olmayan durumlarda mantıklı, olumlu davranışlar sergileme çabası olarak açıklamaktadır.

Örgütsel güvenin, çalışanların örgüte dahil olma sürecinde yöneticilerle yaptıkları görüşmelerde vermiş oldukları sözlerin gerçekleşip gerçekleşmemesi durumu ile ilgili olduğu görüşü savunulmaktadır (Salamon & Robinson, 2008). Örgütsel güvenin sağlanabilmesi için örgüte üyenin dahil olmadan önce konuşulan konular, verilen sözler ileriki dönemlerde değişikliğe uğratılmadan gerçekleştirilmesi gerekmektedir (Mayer ve Gavin, 2005; Turhan ve ark., 2018). Ayrıca, örgütsel güvenin çalışanın örgütü tanımlarken örgüte karşı olumlu duygu ve düşünceleri ile yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir (Caldwell ve Clapham, 2003; Van Knippenberg ve ark., 2007; Salamon & Robinson, 2008; Çıtır & Kavi, 2010). Örgütsel güven, kurum ve kuruluşlarla ilgili güçlü bir bağ oluşturarak aidiyet duygusunun geliştirilmesinde öncü bir yapı olarak işlev görmektedir (Kim, 2019).Örgütsel güven, işgörenlerin sosyalleşmesine, risk içeren durumlarda daha etkin rol oynamasına, iyi hissetmelerine, örgüte bağlılıklarının artmasına, iş motivasyonunun ve performansının artmasına, iş doyumunun sağlanmasına büyük ölçüde katkıda bulunmaktadır (Laschinger ve ark., 2001; Atkinson & Butcher, 2003; Arı, 2003). Örgütsel güven, işteki stresin azalmasına, çalışanların tükenmişlik düzeylerinin azalmasına yardımcı olarak kurumda kriz yönetiminin başarılı sonuçlanmasını sağlamaktadır. (Arı, 2003). Örgütte güven ortamı sağlandığında, örgütler daha başarılı ve yeniliklere açık olmakta çalışanlar ise daha yüksek performansla çalışmakta ve alınan kararların bütün çalışanlar tarafından benimsenmesiyle örgütsel bir uyum sağlayarak örgütsel çatışmaların azalmasına yardımcı olmaktadır (Huff ve Kelley, 2003; Lines ve ark., 2005; Lapierre ve Hackett, 2007; Türe ve Akkoç; 2020). Örgütlere karşı duyulan güveni artırmak için; çalışanların karar verme fırsatlarını artırmak, açık iletişim kurmak, önemli kurumsal bilgileri çalışanlarla paylaşmak ve çalışanların işyerine ilişkin algılarını paylaşma fırsatı buldukları ortamı sağlamak temel faktörler olarak tanımlanmaktadır (Loes, & Tobin, 2020).

Örgütsel güven kavramı araştırmacılar tarafından bazı temel faktörlere bağlı olarak çok düzeyli ve boyutlu, iletişime dayalı, kültür temelli ve dinamik bir yapı olarak ele alınmaktadır (Reina & Reina, 2006).Örgütsel güven çok düzeyli ve boyutludur;çalışma arkadaşları, ekip ve örgüt arasındaki anlaşmalardan güven kavramı oluşmakta ve çalışma arkadaşlarından her birinin zihinsel, fiziksel, duygusal faktörlerinden güven kavramı etkilenmektedir (Shockley-Zalabak vd., 2000). Örgütsel güven iletişime dayalıdır; samimi, içten davranma, konuya açıklık getirme, alınan kararlarla ilgili doğru bilgi sağlama ve davranışta bulunma gibi eylemlerin sonucunda oluşmaktadır (Reina & Reina, 2006; Saletnik, 2019). Örgütsel güven

kültür temellidir; organizasyonların temel inançlarına, değer ve tutumlarına, normlarına yaşadığı toplumun gelenek ve göreneklerine sıkı sıkıya bağlanmaktadır (Kim, 2019). Örgütsel güven dinamik bir yapıdır; güvenin sağlam bir temele oturtulması ve güvenin çözülmesi aşamalarından oluşan sürekli değişim, gelişim içerisinde olan bir yapıdır (Saletnik, 2019).

3.ÖRGÜTSEL GÜVEN KAVRAMININ BOYUTLARI

Örgütsel anlamda güven kavramı üç ayrı boyutta ele alınmaktadır. Bunlar yöneticiye karşı olan güven, iş arkadaşlarına karşı olan güven ve örgüte karşı duyulan güven olarak ayrılmaktadır (Gümüş & Yücekaya, 2020).

Yöneticiye karşı olan güven; Kurumsal hayatta işgören ve yönetici arasındaki güven ilişkisi önemli ve geliştirilmesi gereken bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Çünkü örgütsel açıdan yöneticinin güven bağlamındaki davranışları işgörenin örgüte yönelik algıladığı olumlu bir yargı olarak görülmektedir (Erdem, 2003). Tan ve Tan'ın (2000) görüşüne göre bir örgüt çatısı altında işlerin yürütülmesi amacıyla toplanan kişiler örgütün başında bulunan yöneticileri hem örgütün yapılanmasında hem de ikili ilişkilerin geliştirilmesinde bir köprü görevi üstlenen bireyler olarak gördüklerini ifade etmektedir. Joseph ve Winston (2005)' e göre; yöneticiler tarafından gerçekleştirilen davranışların güvenilirliği ve bu davranışların yasa ve yönetmeliklerle paralellik göstermesi işgörenlerin hem kuruma hem de yöneticiye karşı güvenin artmasına öncülük etmektedir. (Burke ve ark., 2007; Aslan ve Özata, 2009). Örgüt içerisindeki güvenin asıl olarak yönetim kadrosu tarafından çalışanlara yönelik oluşması ve özenli bir şekilde gerçekleşmesi gerekmektedir (Filiz & Bardakçı, 2020). Bu yüzden yöneticilerin tavrı çok önemli olmaktadır (İslamoğlu ve ark., 2007). Çünkü yöneticiler tutum ve davranışlarıyla verdikleri sözlerin arkasında durarak örgütsel güveni sağlayabilmekle beraber tam tersi durumda ise örgütteki güven ortamını tamamen yok edebilmektedirler (Büte, 2011; Afsar & Masood 2018; Gholami et al., 2019; Akgerman & Sönmez, 2020). Yönetici desteğinin olmaması, bilgiye erişememe gibi faktörlerin örgütsel güveni azalttığı da belirtilmektedir (Gholami ve ark., 2019). Örgütlerde çalışanlarla örgütsel hedef ve vizyonu paylaşmak, açık iletişim kanallarına erişim sağlamak, günlük bilgilendirmeler, hemşirelerle yapılan toplantılar örgütsel güveni sağlamak ve örgütsel hedeflere ulaşmak için oldukça önemlidir (Oliver ve diğerleri, 2014; Gholami ve ark., 2019). Örgüt içerisinde kararların nasıl alındığının bilinmesi, yapılacak işlerde çalışanların söz sahibi ve bilgi sahibi olması, işlerin adil bir şekilde paylaştırılarak gerçekleştirilmesi örgüt içerisinde hem çalışanların yöneticilere karşı olan güvenini güçlendirmekte hem de yapılan işin kalitesi ve etkinliğini olumlu yönde arttırmaktadır (Perry ve Mankin, 2007; Filiz & Bardakçı, 2020).

İş arkadaşlarına karşı duyulan güven; Çalışanlar kurum içerisinde sürekli bir iletişim ve etkileşim içinde olmaktadırlar (Kâhya, 2013). Çalışanlar ve yönetim arasında iyi bir uyumun sağlanması için ön koşullardan biri ve en önemlisi birbirlerine karşı olan güven duygusunun oluşmasıdır (Durdağ & Naktiyok, 2011; Kâhya, 2013). Çalışma arkadaşlarına karşı duyulan güven, birlikte çalıştığı kişilerin davranışlarında etik ve adil davranışlar sergileyeceğine, verilen sözler ve bu sözler doğrultusunda hareket edeceğine olan inanç olarak açıklanmaktadır (Ferres ve ark., 2004; Turhan ve ark., 2018). Kurumda güven arttıkça iş tatmini, iş kalitesi artmakta personel devir hızı ise azalmaktadır (Ayaz ve Batı, 2017). Ancak iş arkadaşları arasında güvensizlik oluştuğunda ise kişinin işine karşı motivasyonu azalmakta buna bağlı olarak da hem iş performansı hem de kuruma olan bağlılığı olumsuz yönde etkilenmektedir (Boe, 2002; Büte, 2011). Bu yüzden yöneticilere karşı gelişen güven duygusunun iş arkadaşları arasında da gerçekleşmesi önemli olmaktadır (Tokgöz ve Seymen, 2013). Erden ve Erden'e (2009) göre, örgütte güven kavramının geliştirilmesi; çalışan kişinin çalışma arkadaşlarıyla birlikte yürüttüğü işlerde, hem yönetim kadrosu hem de çalışma arkadaşlarıyla çıkmaza düşmemesine, çalışma arkadaşlarının kararlarındaki niyetin olumlu yönde ilerlemesine yönelik bir inancın oluşmasına yardımcı olmaktadır.

Örgüte karşı duyulan güven*;* örgütün güvenilir olma durumu ile ilgili olarak çalışanların geliştirdikleri duygu ve düşüncelerden oluşmaktadır (Gün & Söyük, 2017). Günaydın'ın (2001), Gambetta'nın (1998) görüşünden esinlenerek örgüt içerisinde faaliyetlerini gerçekleştirmek üzere bir araya gelen bireyler örgütün kendileri için bir zarar oluşturmayacağını hatta onlara destek olarak avantaj sunacağının bilincinde olduklarında çalıştıkları örgüte karşı hem daha bağlı hem de güven duymak konusunda çekingen bir tavır göstermeyeceklerdir yargısını savunmaktadır. Owen ve diğ.'ne (2010) göre, örgütteki güven kavramı örgütün kültürel yapısına ve mevcut yapısına etkilemektedir. Burada güven kavramı her iki yapıyı birer birer etkileyebildiği gibi iki yapıyı aynı anda etkileme potansiyeli de gösterebilmektedir (Altaş ve Kuzu, 2013). Çağdaş örgütsel yapıda eskiye nazaran daha çok yatay örgütlenme biçiminin egemen olduğu bir yapı görülmektedir (Gibson, 2011). Yatay ilişkilerin önem kazandığı çağdaş örgütsel yapıda ise karşımıza önemli bir faktör olan karşılıklı ilişkilerin gelişmesinde rol oynayan güven kavramı ortaya çıkmaktadır (Yeh, 2007). Örgüt üyeleri arasındaki güven düzeyinin artması merkezileşmeyi azaltırken tam tersi bir durum olarak güven düzeyinin azlığı ise merkezileşmeyi arttırmakta ve daha katı ve hiyerarşik bir yapıyı devreye sokmaktadır (Sargut, 1994). Örgüte karşı duyulan güvenle ilgili yapılan çalışmalarda, örgütsel güvenin daha düşük seviyelerde olduğu örgütlerde, çalışanların yaptıkları işlerde daha az çaba sarf etmesine, daha stresli ve düşük bir moral ile ça-

lışmalarına, daha az üretkenlik ve yaratıcılık göstermesine neden olduğu ifade edişmiştir (Yeh, 2007). Tam tersi olarak örgütlerdeki daha yüksek seviyelerdeki güven düzeyleri ise çalışanların moral ve motivasyonlarının artmasına, örgütsel bağlılık ve iş tatminin sağlanmasına, iş veriminin artmasına katkıda bulunmaktadır (Boe, 2002; Gibson, 2011). Örgütsel güven, örgütün gerçekleştirdiği çalışmaların sonuca ulaşmasında doğrudan bir etki göstermektedir (Tan & Tan, 2000; Top ve ark., 2013). Örgütün istenilen amaç ve hedeflere ulaşmasında bir etken olarak görülmektedir. (Konovsky & Pugh, 1994; De Cremer et al, 2006). Wistow (2011) örgütte karşılıklı gelişen güvenin örgüt içerisindeki ilişkilerde etkin rol oynadığını ortaya koymuştur (Wistow, 2011). Ayrıca örgüt liderlerine karşı gelişen güven ilişkisi ve deneyimlerine bağlı olarak güçlü ilişkiler kurulması ve bunların geliştirilmesi önerilmektedir (Ham, & Walsh, 2013).

4.ÖRGÜTSEL GÜVEN MODELLERİ

Örgütsel güvenle ilgili yapılan çalışmalarda üç farklı örgütsel güven modeli karşımıza çıkmaktadır. Bunlar Mishra güven modeli, Shockley-ZalabakEllis ve Winograd güven modeli ve Cummings ve Bromiley güven modelidir.

Mishra Güven Modeli; Mishra (1996)'nın güven modelinde, güvenin boyutları yeterlilik (competence), açıklık (openness), itimat edilirlik (reliabilitiy), ilgililik (concern) olmak üzere dört temel boyutta incelenmektedir. Mishra modelinin ilk boyutu yeterlilik, çalışanların bireylerden ya da örgütten istenilen koşulları gerçekleştirebileceğinden emin olma durumu ve örgütün pazarda yaşama kabiliyeti olarak açıklanmaktadır (Shockley-Zalabak vd., 2000). Modelin ikinci boyutu açıklık ise, çalışanların çalıştıkları kişi arasındaki netlik, dürüstlük olarak ifade edilmektedir. (Butler, 1991). Açıklığın oluşturulmasında örgüt liderlerine ve yöneticilere önemli rol ve sorumluluklar düşmektedir. Modelin üçüncü boyutu ilgililik, diğer çalışma arkadaşlarının yaşadıklarına karşı kayıtsız kalmama durumu olarak ele alınmaktadır. İçtenlik ve şefkat açıklıkla birleştirilerek ilgililik boyutunu oluşturur (Shockley-Zalabak vd., 2000). Modelin dördüncü boyutu itimat edilirlik, yapılan faaliyetlerle verilen sözlerin uyumlu ve tutarlı olmasıdır. Burada yöneticinin ya da liderin davranışlarındaki tutarlılık örgütsel güveni oluşturmaktadır (Mishra, 1996). Mishra güven modelinde bir taraf, güvenilen diğer tarafın açık, yeterli, ilgili, güvenilir ve yetkin olduğuna inanarak savunmasız kalma konusundaki gönüllülüğü olarak açıklanmaktadır (Eroğlu, 2014).

Shockley-ZalabakEllis ve Winograd (2000) Güven Modeli; Mishra güven modelinde yeterlilik (competence), açıklık (openness), itimat edilirlik (reliabilitiy) ve ilgililik (concern) olan dört boyuta ilave olarak beşinci bir boyut özdeşleşme (identification) kavramını ele almıştır. Beşinci

boyut olarak özdeşleşme, örgüt üyeleri arasındaki inanç, değer, tutum ve davranışların örgütle ne kadar uyumlu olduğuna vurgu yapmaktadır (Ellis ve Shockly-Zalabak, 2000). Örgüt üyeleri örgütle bütünleşerek uyum sağladığında güven düzeyinin arttığı görülmektedir (Cheney, 1983). Tam tersi durumda ise çalışanlar örgütle uyum sağlayamadığında, örgütsel güven düzeylerinin düşük olduğu ve etkili bir çalışma ortamının olmadığı görülmektedir. Ancak, örgütte özdeşleşme boyutunun sağlanmasıyla, çalışanlar ve yöneticiler arasında güven düzeyleri artmakta ve sağlıklı bir iletişim kurulmaktadır (Ellis ve Shockly-Zalabak, 2000).

Bromiley ve Cummings (1996) Güven Modeli, bireysel ve örgütsel olarak ikiye ayrılmaktadır. Bireysel güven kişilerarası ilişkilerdeki karşılıklı duyulan güveni kapsarken, örgütsel anlamdaki güven ise örgüt içerisinde gerçekleşen faaliyetlerdeki güven kavramını kapsamaktadır. Bromiley ve Cummings (1996) güveni, kişinin ya da kişilerin diğer kişi ya da kişiler üzerindeki ortak bir inanç olarak değerlendirmekte, güvenin iyi bir inanca sahip olma çabası olduğunu, dürüst olmayı ve örgüt üyeleri arasında avantaj sağlama beklentisinin olmadığını belirtmektedir. Bromiley ve Cummings (1996) güveni, "niyetsel, duygusal, bilişsel" kavramlardan oluşan bir olgu olarak açıklamaktadır. Açıklanan üç güven kavramı örgüt üyelerinin davranışlarını tanımlamaya yardımcı olmaktadır. Bu üç kavramın uygun birleşimiyle, örgütsel güven davranışının oluşumunu tamamlayıp ilkelere göre hareket eden birey güvenilir birey olarak kabul edilmektedir (Bromiley ve Cummings, 1996). Örgütte bulunan diğer bireyler ise bu örgütsel davranışı benimseyerek uygun hareket etmesiyle de örgütsel güven meydana gelmektedir (Cheney, 1983).

5.HEMŞİRELİKTE ÖRGÜTSEL GÜVEN

Sağlık organizasyonlarında hem profesyonel sağlık hizmeti sunucuları hem de hizmetten yararlanan diğer toplum üyeleri için örgütsel güven hayati bir öneme sahiptir (Chiocchio ve ark., 2016; Özgür ve Tektaş, 2018). Sağlık alanında profesyonel bir ekibin üyesi olarak hemşirelerin ise, ekip ruhuyla çalışabilmesi, kararlarda etkin rol oynayarak yaratıcı olmasının önkoşulu görülen örgütsel güven giderek önem kazanan bir kavram olmaktadır (Mok, & Au-Yeung, 2002; Kuokkanen & Katajisto, 2003; Cho ve ark., 2006). Sağlık organizasyonlarında hastalarla birebir, günün 24 saati iletişim içinde olan hemşirelerin kaliteli ve güvenli bakım sunabilmesi için örgüte bağlı kalmaları ve güven duymaları gerekmektedir (Bower ve ark., 2003; Davenport ve ark., 2007; Grumbach & Bodenheimer, 2004; Manser, 2009).

Günümüzde örgütler arasındaki rekabetin artmasıyla motivasyonu ve performansı yüksek, örgüte bağlı kalan ve güven duyan hemşirelere ihtiyaç giderek artmaktadır (Cho ve ark., 2006; Sifaki-Pistolla ve ark., 2020).

Hemşirelerin örgüte karşı güven duygusunu geliştirmesi, ekibin bir üyesi olmadan önce konuşulan konular ve verilen sözlerin gerçekleştirilmesi ve alınan kararların net bir şekilde açıklanması ile mümkündür (Lewicki ve ark., 1998; Kâhya, 2013; Timuroğlu ve Alioğulları, 2019). Sağlık organizasyonlarında örgütsel bir güven oluşturmak için ne yapılıp ne yapılmaması gerektiği ve çalışma ortamındaki güveni nelerin etkilediği açıkça belirtilmelidir (Örücü ve Kambur, 2017).

Örgüte karşı duyulan güven çalışanın örgüte bağlılığını direkt etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Cho ve ark., 2006). Literatürde yapılan çalışmalarda hemşirelerin çalıştıkları kuruma yüksek düzeyde güven duyması örgütsel bağlılığını arttırmaktadır görüşü desteklenmektedir (Petter ve ark., 2002; Yılmaz, 2008; Stewart ve ark., 2010; Wang ve Liu, 2015; Nikpour, 2018; Park ve Seo, 2019). Bu doğrultuda örgüte bağlılığı yüksek olan hemşirelerin örgüte katkılarının daha fazla olduğu görüşü savunulmaktadır (Boylu ve ark., 2007; Kaya 2010; Gholami & HosseinPour, 2019; Filiz ve Bardakçı, 2020; Loes & Tobin, 2020).

Örgütsel olarak güven düzeyi yüksek olan örgütlerin diğer örgütlerle kıyaslandığında çalışanların daha az iş stresi yaşadığı ve psikolojik olarak daha güçlü oldukları görülmektedir (Akgündüz, 2014; Loes & Tobin, 2020). Literatürde yapılan çalışmalarda, güven düzeyinin düşük olduğu örgütlerde çalışanların kendilerini daha stresli hissetmesine neden olduğunu göstermektedir (Konovsky & Pugh, 1994; Tan & Tan, 2000; Boe, 2002; De Cremer ve ark., 2006; Yeh, 2007; Gibson, 2011; Top ve ark., 2013). Sağlık profesyonelleri olarak hemşirelerin, çalıştıkları ortamındaki stres düzeyleri azaldıkça, örgütsel adalet ve güven düzeyleri arttıkça verilen sağlık hizmetlerinin bakım ve kalitesinin arttığı, bakım maliyetlerinin azaldığı işinden mutlu bireylerin çalıştığı görülmektedir (Konovsky & Pugh, 1994; Huber, 2006; Clements ve ark., 2007; Top ve Tekingündüz, 2018; Herr ve ark., 2019). Bu doğrultuda örgütsel güvenin sağlanmasında iş stresinin en aza indirilmesi gerektiği görüşü savunulmaktadır (Yeh, 2007; Gibson, 2011; Top ve Tekingündüz, 2018).

Sağlık bakım hizmeti veren multidisipliner bir ekibin üyesi olarak hemşireler, yöneticilerle ve ekip arkadaşlarıyla etkili bir iletişim ve olumlu bir etkileşim sağlayabilmesi güven duygusunun gelişmesiyle ortaya çıkmaktadır (Conchie & Burns, 2008; Altuntaş ve Baykal, 2010; McDonald ve ark., 2012; Özgür ve Tektaş, 2018). Sağlık organizasyonlarında güven eksikliği ortaya çıktığında ise çalışanlar arasındaki ilişkiler zayıflamakta, örgüt içerisindeki uyum azalmakta iletişim zorlaşmaktadır (Halis ve ark., 2007; İşçi ve ark., 2013; Özgür ve Tektaş, 2018; Connolly ve ark., 2018). Örgütler arasındaki güvenin zedelenmesi, hemşireler arasında olumlu kişilerarası ilişkilerin gelişmesinde önemli bir engel olarak görülmektedir (Ham,2012; Williams ve ark., 2013). Literatürde yapılan çalışmalarda ör-

gütsel bir güven oluşturmak için çalışanlar arasında etkili, açık ve anlaşılır bir iletişim kurulması gerektiği savunulmaktadır (Eisenberg ve Witten, 1987; Q'Leary ve Chappell, 1996; LaPorte ve Metlay'e, 1996; Gilbert ve Tang, 1998; Hofmann & Morgeson, 1999; Renn's, 2003; Zacharatos ve ark., 2005; Conchie ve Donald, 2007).

Nojehdehi ve arkadaşlarının (2016) İran'da sağlık personeli üzerinde yaptıkları bir çalışmada örgüt içerisindeki güven kavramının olumlu değişim ve gelişmelerinde çalışanların işten ayrılma isteklerini azaltacağını savunmaktadır. Tam tersi durumda ise örgütsel güven düzeyinin düşük olması hemşireleri işten ayrılmaya zorlamaktadır (Altuntaş ve Baykal, 2010). Hemşireler, kararlarda etkin rol alarak örgüte karşı güven sağladığında, meslekte yeni olan hemşirelerin örgüte daha çabuk adapte olarak hemşire devir hızlarının daha düşük olmasına katkı sağlayacağı ve daha az işten ayrılma niyetinde olacakları öngörülmüştür (Cook ve Wall, 1980; Blake ve Mouton, 1984; Morgan ve Hunt, 1994; Newman and Maylor, 2002; Abaan ve Duygulu, 2004; ICN, 2007; THD, 2008; Cortese, 2008; Öktem ve ark., 2016; Arslan ve Esatoğlu, 2017).

Halıcı ve arkadaşları (2015), Gün ve Söyük (2017) tarafından yapılan çalışmalarda, sağlık çalışanlarının çalışma arkadaşlarına karşı duyduğu güven düzeyi hem kuruma duyulan güven düzeyinden hem de yöneticiye duyulan güven düzeyinden daha yüksek bulunmuştur. Multidisipliner sağlık ekibinin üyesi olan hemşireler, birbirleriyle sürekli iletişim ve etkileşim içerisinde bulunduğundan çalışma arkadaşlarına, kurumdan ve yöneticilerden daha fazla güven duymaktadır (Robbins, 2002; Arı, 2003; Tüzün, 2007; Tokgöz ve Seymen, 2013; Eggenberger ve ark., 2014; Gün ve Söyük, 2017; Kabadayı ve Türkay, 2020; Sifaki-Pistolla ve ark., 2020). Sağlık organizasyonlarında insan temelli bakım ve tedavi veren kuruluşlar olarak, iş stresini azaltmak (Conchie & Burns, 2008), çalışanların örgütsel adalet ve güven duygularını geliştirip iyileştirmek; yöneticilere, çalışma arkadaşlarına ve kuruma karşı duyulan güven düzeylerini arttırmaktadır (House, 1996; Laschinger ve ark., 2001; Chiaburu ve Lim, 2008; Yang ve ark., 2014; Loes & Tobin, 2020).

Örgütsel güven eksikliği ise hemşirelerde; iş yükünde, devamsızlık (Kervancı, 2013), tükenmişlik ve ihmalde artışa, iş doyumu (Abelson,1985; Kara, 2007), motivasyon ve moralde azalma gibi olumsuz sonuçları doğurabilmektedir (Laschinger ve ark., 2002; Reader ve ark., 2007; Mazzocco ve ark., 2009; Gillespie ve ark., 2013; Valentine ve ark., 2015). Hemşireler arasında örgütsel güven düzeyi arttığında, iyi bir ekip çalışması oluşmakta (Gürdoğan, 2005), daha az tıbbi hatta (Ulusoy ve Tokgöz, 2009; Atasoy ve ark., 2011), daha iyi hasta sonuçları (Sexton ve ark., 2000; Firth-Cozens, 2001; Kaissi ve ark., 2003), daha az tükenmişlik sendromları görülmekte, daha koordine bir çalışma (Kaissi ve ark., 2003; Seavor, 2008) ve yüksek bir performans sergilenmekte (Andrews, 2004; Amos ve ark., 2005; Uygur

ve ark., 2008; Ulusoy ve Tokgöz, 2009; Clark, 2009; Tekin, 2010; Atasoy ve ark., 2011), olumlu kişilerarası iletişim sağlanmaktadır (Bower ve ark., 2003; Davenport ve ark., 2007; Grumbach & Bodenheimer, 2004; Pullon, 2008; Manser, 2009; Mitchell ve ark., 2012; Craig & McKeown, 2015; Chiocchio ve ark., 2016). Yapılan çalışmalar, hemşirelerin çalışma ortamında, örgütsel açıdan adaletli davranılması, işin getirdiği stresle baş edebilme durumu, çalıştığı kurum ve kuruluşların gösterdiği ilgi, alaka ve hoşgörü, örgütsel güven duygularını önemli ölçüde etkileyen faktörler olarak açıklanmaktadır (Sexton ve ark., 2000; Firth-Cozens, 2001; Kaissi ve ark., 2003; Akgündüz, 2014). Bu doğrultuda profesyonel sağlık hizmeti sunucuları olan hemşirelerde örgütsel güven kavramının olumlu sonuçlarından faydalanabilmek için örgütsel güvenin geliştirilerek benimsenmesi ve arttırılması gerektiği görüşü desteklenmektedir (Büte, 2011; Saletnik, 2019; Yoo ve ark., 2019; Filiz & Bardakçı, 2020; Loes & Tobin, 2020).

6.SONUÇ

Sonuç olarak örgütler insan yaşamında önemli bir yere sahip olan aynı zamanda bireylerin yaşamlarının büyük bir bölümünü geçirdiği, bireylerin duygu ve düşüncelerinden de etkilenen dinamik bir yapıdır. Sağlık organizasyonlarıda multidisipliner bir ekip anlayışı ile faaliyet gerçekleştiren yapılar olduğundan kişilerarası ilişkiler güven kavramını öne çıkarmaktadır. Yapılan çalışmalar, örgütlerde güven kavramının geliştirilerek yüksek düzeylere çıkarılmasının hem hasta güvenliğini ve bakım kalitesini yükselttiği hem de iş doyumunu sağlayarak bireylerin mutlu, huzurlu ve verimli çalışmasına destek olduğunu göstermektedir. Ayrıca multidisipliner sağlık ekibinin üyesi olan profesyonel hemşireler, yüksek örgütsel güven ile kararlarda etkin ve verimli rol oynamaktadır. Sağlık organizasyonlarında örgütsel güven düzeylerinin artmasıyla; tıbbi hataların daha az yaşandığı, işten ayrılmaların, iş stresinin azaldığı, iş performansı, iş motivasyonu ve örgütsel bağlılık düzeylerinin arttığı görülmektedir. Bu sebeple örgütsel güvenin hemşireler arasında geliştirilerek arttırılması ve benimsenmesi gerekmektedir.

Sağlık organizasyonlarında yönetici hemşireler, yüksek örgütsel güvene etki eden otonominin sağlanması, hemşirelere problem çözme ve karar verme için fırsat sağlanması, hemşirelerin profesyonel bir meslek olarak değerlendirilmesi, sürekli öğrenme ve gelişme ortamının oluşturulması, meslektaşları ve sağlık ekibi üyeleri ile güvenli, destekleyici bir ilişki ortamının oluşturulması için oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu doğrultuda, yönetici hemşirelerin çalışmaya yeni başlayan hemşirelere etkin bir yönetici desteği sağlayarak iyi bir rol model olması, hizmet içi eğitim ve oryantasyon programlarının düzenlenmesi, çalışma arkadaşlarıyla etkin bir iletişim, bilgi paylaşımı ve ekip çalışmasını sağlayarak örgütsel güven ortamının geliştirilmesinde önemli rol ve sorumlulukları bulunmaktadır.

KAYNAKÇA

Afsar, B., & Masood, M. (2018). Transformational Leadership, Creative Self-Efficacy, Trust in Supervisor, Uncertainty Avoidance, and İnnovative Work Behavior of Nurses. The Journal of Applied Behavioral Science, 54(1), 36-61.

Akgerman, A., & Sönmez, B. (2020). The Relationship Between Trust in First-Line Nurse Managers and Organizational Commitment. International Nursing Review, 67(2), 183-190.

Akgündüz, Y. (2014). Otel Çalışanlarının Örgütsel Sessizliği Tercih Etmelerinde Örgütsel Güvenlerinin Etkisi, Organizasyon ve Yönetim Bilimleri Dergisi, 6(1), 184-200.

Altaş, S.S. ve Kuzu, A. (2013). Örgütsel Etik, Örgütsel Güven ve Bireysel İş Performansı Arasındaki İlişki: Okul Öncesi Öğretmenleri Üzerinde Bir Araştırma. Elektronik Mesleki Gelişim ve Araştırmalar Dergisi, 1(2), 29-41.

Altuntaş, S. ve Baykal, U. (2010). Relationship Between Nurses' Organizational Trust Levels and Their Organizational Citizenship Behaviors. Journal of Nursing Scholarship, 42(2), 186-194.

Arı, G. (2003). Yöneticiye Duyulan Güven Örgütsel Bağlılığı Artırır Mı?. Gazi Üniversitesi Ticaret ve Turizm Eğitim Fakültesi Dergisi, (2), 17-36.

Arslan, D. T. ve Esatoğlu, A. E. (2017). Hastane İdari Personelinin Örgütsel Güven ve Örgütsel Bağlılık Düzeylerinin İşten Ayrılma Niyeti Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi. İşletme Araştırmaları Dergisi, 9(2), 315-352.

Aslan, Ş. ve Özata. M. (2009). Lider-üye Etkileşiminin (LMX) Yöneticiye Duyulan Güven Düzeyine Etkisi. Selçuk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 11(9), 95-118.

Atkinson, S. & Butcher, D. (2003). Trust in Managerial Relationships. Journal of Managerial Psychology.

Ayaz, N. ve Batı, T. (2017). Turizm İşletmelerinde Örgütsel Güven ve Örgütsel Stres İlişkisi: Mutfak Departmanı İşgörenleri Örneği, İşletme Araştırmaları Dergisi, 9(1), 527-541.

Boe, T.A. (2002). Gaining and or Maintaining Employee Trust Within Service Organizations. The Graduate School University of Wisconsin-Stout, Doctoral Dissertion. The United States of America.

Bower, P., Campbell, S., Bojke, C., & Sibbald, B. (2003). Team Structure, Team Climate and the Quality of Care in Primary Care: An Observational Study. BMJ Quality & Safety, 12(4), 273-279.

Boylu, Y., Pelit, E., & Güçer, E. (2007). Akademisyenlerin Örgütsel Bağlılık Düzeyleri Üzerine Bir Araştırma. Finans Politik & Ekonomik Yorumlar, 44(511), 55-74.

Burke, C. Shawn, Dana E. Sims, Elizabeth H. Lazzara, & EduardoSalas. (2007).Trust in Leadership: A Multi-Level Review and Integratione. The Leadership Quarterly, 18, 606–632.

Butler, J.K. (1991), "Towards Understanding and Measuring Conditions of Trust; Evolution of A Conditions of Trust Inventory", Journal of Management, 17(3), 643-663.

Büte, M. (2011). Etik İklim, Örgütsel Güven ve Bireysel Performans Arasındaki İlişki. Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi, 25(1), 171-192.

Caldwell, C., ve Clapham, S.E. (2003). Organizational Trust Worthiness: An International Perspective. 47(4), 349-364.

Cheney, G. (1983), "On theVarious and Changing Meaning of Organizational Membership: A Field Study of Organizational Identification", Communication Monographs, 50, 342-362.

Chiocchio, F., Lebel, P., & Dubé, J. N. (2016). Informational Role Self-Efficacy: A Validation in İnterprofessional Collaboration Contexts İnvolving Healthcare Service and Project Teams. BMC Health Services Research, 16(1), 1-7.

Cho, J., Laschinger, H. S., & Wong, C. (2006). Workplace Empowerment, Work Engagement and Organizational Commitment of New Graduate Nurses. Nursıng Leadershıp-Academy of Canadıan Executıve Nurses, 19(3), 43.

Chowdhury, P. P. (2012). Antecedents and Consequences of Trust and Commitment in B2B Relationship: A Review of Literature. Focus, 4(2), 49-63.

Clements, D., Dault, M., & Priest, A. (2007). Effective Teamwork in Healthcare: Research and Reality. Healthcare Papers, 7(1), 26-34.

Conchie, S. M., & Burns, C. (2008). Trust and Risk Communication in High-Risk Organizations: A Test of Principles from Social Risk Research. Risk Analysis: An International Journal, 28(1), 141-149.

Conchie, S. M., & Donald, I. J. (2008). The Functions and Development of Safety-Specific Trust and Distrust. Safety Science, 46(1), 92-103.

Connolly, M., Jacobs, S., & Scott, K. (2018). Clinical Leadership, Structural Empowerment and Psychological Empowerment of Registered Nurses Working in An Emergency Department. Journal of Nursing Management, 26(7), 881-887.

Craig, M., & McKeown, D. (2015). How to Build Effective Teams in Healthcare. Nursing Times, 111(14), 16-18.

Çıtır, I. Ö. & Kavi, E. (2010). Algılanan Örgütsel Güven ile İş Güvencesi Arasındaki İlişkiye Yönelik Bir Araştırma. Yönetim Bilimleri Dergisi, 8(2), 229-244.

Dahinten, V. S., Lee, S. E., & MacPhee, M. (2016). Disentangling the Relationships Between Staff Nurses' Workplace Empowerment and Job Satisfaction. Journal of Nursing Management, 24(8), 1060-1070.

Davenport, D. L., Henderson, W. G., Mosca, C. L., Khuri, S. F., & MentzerJr, R. M. (2007). Risk-adjusted Morbidity in Teaching Hospitals Correlates With Reported Levels of Communication and Collaboration on Surgical Teams But Not With Scale Measures of Team Work Climate, Safety Climate, or Working Conditions. Journal of the American College of Surgeons, 205(6), 778-784.

De Cremer, D., Dijke, M. V., & Bos, A. E. R. (2006). Leader's Procedural Justice Affecting İdentification and Trust. Leadership & Organization Development Journal, 27(7), 554–565.

De Jong, B. A., Dirks, K. T., & Gillespie, N. (2016). Trust and team Performance: A Meta-Analysis of Main Effects, Moderators and Covariates. Journal of Applied Psychology, 101(8), 1134.

Demirel, Y. (2008). Örgütsel Güvenin Örgütsel Bağlılık Üzerine Etkisi: Tekstil Sektörü Çalışanlarına Yönelik Bir Araştırma. Yönetim ve Ekonomi: Celal Bayar Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 15(2), 179-194.

Durdağ, F. M., & Naktiyok, A. (2011). Psikolojik Taciz Algısının Örgütsel Güven Üzerindeki Rolü. Kafkas Üniversitesi İİBF Dergisi, 1(2), 5-37.

Eggenberger, T., Sherman, R. O., & Keller, K. (2014). Creating High-Performance İnterprofessional Teams. Am Nurse Today, 9(11), 12-14.

Eisenberg, E. M., & Witten, M. G. (1987). Reconsidering Openness in Organizational Communication. Academy of Management Review, 12, 418–426.

Erdem, F. (2003). Örgütsel Yaşamda Güven Sosyal Bilimlerde Güven, Vadi Yayınları, Ankara.

Eroğlu, Ş. G. (2014). Çalışanların Örgütsel Adalet Algısının Örgütsel Güven Üzerindeki Etkileri. Pamukkale İşletme ve Bilişim Yönetimi Dergisi, (1), 53-66.

Ferres, N., Connell, J., Travaglione, A. (2004). Co-Worker Trust As A Social Catalyst For Constructive Employee Attitudes. Journal of Managerial Psychology, 19(6), 608-622.

Filiz, M. ve Bardakçı, S. (2020). Sağlık Çalışanlarının Örgütsel İklim Algıları ve Örgütsel Güven Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi: Artvin İli Örneği. Electronic Journal of Social Sciences, 19(73).

Gholami, M., Saki, M., & Hossein Pour, A. H. (2019). Nurses' Perception of Empowerment and its Relationship With Organizational Commitment and Trust in Teaching Hospitals in Iran. Journal of Nursing Management, 27(5), 1020-1029.

Gibson, D. W. (2011). The Effect of Trust in Leader on Job Satisfaction and İntent to Leave Present Job in the Context of the Nursing Profession (PhdThesis). University of Louisville, Louisville, KY.

Gibson, D. W. (2011). The Effect of Trust in Leader on Job Satisfaction and İntent to Leave Present Job in the Context of the Nursing Profession (Phdthesis). University of Louisville, Louisville, KY.

Gider, Ö., Akdere, M., & Top, M. (2019). Organizational Trust, Employee Commitment and Job Satisfaction in Turkish Hospitals: İmplications for Public Policy and Health. Eastern Mediterranean Health Journal = La Revue De Sante De La Mediterranee Orientale = Al-Majallah Al-SihhiyahLi-Sharq Al-Mutawassit, 25(9), 622–629.

Gilbert, J. A., & Tang, T. L. (1998). An Examination of Organizational Trust Antecedents. Public Personnel Management, 27, 321–336.

Gillespie, B. M., Gwinner, K., Chaboyer, W., & Fairweather, N. (2013). Team Communications in Surgery–Creating A Culture of Safety. Journal of İnterprofessional Care, 27(5), 387-393.

Grumbach, K., & Bodenheimer, T. (2004). Can Health Care Teams İmprove Primary Care Practice?. Jama, 291(10), 1246-1251.

Gümüş, Z., & Yücekaya, P. (2020). Örgütsel Güvenin İş Tatminine Etkisinde Örgütsel Özdeşleşmenin Aracı Rolü: İmalat Sektöründe Bir Araştırma. Uluslararası Turizm, Ekonomi ve İşletme Bilimleri Dergisi (IJTEBS) E-ISSN: 2602-4411, 4(2), 44-54.

Gün, İ., & Söyük, S. (2017). Sağlık Kuruluşlarında Örgüt İklimi ve Örgütsel Güven Arasındaki İlişki. Acıbadem Sağlık Bilimleri Dergisi, 8(1), 40-48.

Halis, M., Gökgöz, G. S., & Yaşar, O. (2007). Deterministic Factors in Organizational Trust and A Case Study in Banking Sector. Journal of Social Sciences, 17, 187-205.

Ham, C. (2012). Leadership and Engagement for İmprovement in the NHS: Together We Can. Report From the King'SFund on Leadership Review.

Ham, C., & Walsh, N. (2013). Making İntegrated Care Happen At Scaleand Pace. London: The King's Fund.

Han, S. S., & Kim, N. E. (2012). Effects of Nurses' Perception of Servant Leadership on Leader Effectiveness, Satisfaction and Additional Effort: Focused on the Mediating Effects of Leader Trust and Value Congruence. Journal of Korean Academy of Nursing, 42(1), 85-94.

Herr, R. M., Li, J., & Angerer, P. (2019). The Synergistic Effects of Organizational Justice and Trust To Supervisor on VagalTone: Preliminary Findings of An Empirica lİnvestigation. International Journal of Environmental Research and Public Health, 16(5), 790.

Hofmann, D. A., & Morgeson, F. P. (1999). Safety-Related Behavior As A Social Exchange: The Role of Perceived Organizational Support and Leader–Member Exchange. Journal of Applied Psychology, 84, 286–296.

Huber, D. (2006). Leadership and Nursing Care Management. Philadelphia: W.B. Saunders Company

Huff, L., & Kelley, L. (2003). Levels of Organizational Trust in İndividualist Versus Collectivist Societies: A Seven-Nation Study. Organization Science, 14(1), 81- 90.

İslamoğlu, G., Birsel, M., Börü, D. (2007). Kurum İçinde Güven: Yöneticiye, İş Arkadaşlarına ve Kuruma Yönelik Güven Ölçümü. İstanbul: İnkılap Kitabevi. 32(1), 3.

İşcan, Ö. F. ve Sayın, U. (2010). Örgütsel Adalet, İş Tatmini ve Örgütsel Güven Arasındaki İlişki. Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi, 24(4), 195-216.

İşçi, E., Taştan, S. B., & Akyol, C. (2013). The Role of Managerial Communication Skills on the Effect of Organizational Trust on Job Alienation: A Case of Private Hospital Employees. International Refereed Journal of Humanities and Academic Sciences, 2(3), 95-113.

Jacobs, S., Reilly, S., Xie, C., Hughes, J., Stewart, K., & Challis, D. (2009). Modernising Social Care for Older People: Scoping the Evidence Base. Ageing and Society, 29(4), 497-538.

Kabadayı, M., & Türkay, O. (2020). Yönetsel Gücün Örgütsel Güven-Performans ve Özdeşleşme Etkileşimi Kapsamındaki Rolü: Bodrum'daki Otel İşletmelerinde Bir Uygulama. Yönetim Bilimleri Dergisi, 18(35), 111-139.

Kaya, Ş. D. (2010). Hemşirelerin Örgütsel Bağlılık Düzeyleri Üzerine Bir Araştırma. Sosyal Ekonomik Araştırmalar Dergisi, 10(20), 77-96.

Kim, B. J. (2019). Unstable Jobs Cannot Cultivate Good Organizational Citizens: The Sequential Mediating Role of Organizational Trust and İdentification. International Journal of Environmental Research and Public Health, 16(7), 1102.

Kodner, D. L., & Spreeuwenberg, C. (2002). IntegratedCare: Meaning, Logic, Applications, andİmplications–A Discussion Paper. International Journal of Integrated Care, 2(4).

Ko, Y., Yu, S., & Jeong, S. H. (2020). Effects of Nursing Power and Organizational Trust on Nurse's Responsiveness and Orientation To Patient Needs. Nursing Open, 7(6), 1807-1814. Konovsky, M. A., & Pugh, D. S. (1994). Citizenship Behavior and Social Exchange. Academy of Management Journal, 37(3), 656–669.

Kuokkanen, L., & Katajisto, J. (2003). Promoting or İmpeding Empowerment? Nurses' Assessments of Their Work Environment. The Journal of Nursing Administration, 33(4), 209-215.

Lapierre, L.M., ve Hackett, R.D. (2007). Trait Conscientiousness, Leader member Exchange, Job Satisfaction and Organizational Citizenship Behaviour: A Test of An İntegrative Model. Journal of Occupational and Organizational Psychology, 80(3), 539-554

LaPorte, T. R., & Metlay, D. S. (1996). Hazards and İnstitutional Trust Worthiness: Facing A Deficit of Trust. Public Administration Review, 56, 341–347.

Laschinger, H. K. S., Finegan, J., & Shamian, J. (2002). The İmpact of Workplace Empowerment, Organizational Trust On StaffNurses' Work Satisfaction and Organizational Commitment. In Advances In Health Care Management. Emerald Group Publishing Limited.

Laschinger, H. K. S., Finegan, J., Shamian, J., & Almost, J. (2001). TestingKarasek's Demands-Control Model in Restructured Healthcare Settings: Effects of Job Strain on StaffNurses' Quality of Work Life. JONA: The Journal of Nursing Administration, 31(5), 233-243.

Laschinger, H. K. S., Finegan, J., Shamian, J., & Wilk, P. (2001). Impact of Structural and Psychological Empowerment on Job Strain in Nursing WorkSettings: Expanding Kanter's Model. JONA: The Journal of Nursing Administration, 31(5), 260-272.

Lewicki, R. J., Mcallister, D. J. And Bies, R. J. (1998). Trust and Distrust: New Relationships and Realities. Academy of Management Review, 23(3), 438-458.

Li, W., Islam, A., Johnson, K., Lauchande, P., Shang, X., & Xu, S. (2018). Understanding Inter-organizational Trust Among Integrated Care Service Provider Networks: A Perspective on Organizational Asymmetries. Health Policy, 122(12), 1356-1363.

Lim, S. H., Han, S. S., & Joo, Y. S. (2018). Effects of Nurses' Emotional İntelligence on Their Organizational Citizenship Behavior, With Mediating Effects of Leader Trust and Value Congruence. Japan Journal of Nursing Science, 15(4), 363-374.

Lines, R., Selart, M., Espedal, B., & Johansen, S. T. (2005). The Production of Trust During Organizational Change. Journal of Change Management, 5(2):221-245.

Loes, C. N., & Tobin, M. B. (2020). Organizational Trust, Psychological Empowerment, and Organizational Commitment Among Licensed Practical Nurses. Nursing Administration Quarterly, 44(2), 179-187.

Loes, C. N., & Tobin, M. B. (2020). Organizational Trust, Psychological Empowerment, and Organizational Commitment Among Licensed Practical Nurses. Nursing Administration Quarterly, 44(2), 179-187.

Lynch, T. J., Wolfson, D. B., & Baron, R. J. (2019). A Trust Initiative in Health Care: Why and Why Now?. Academic Medicine: Journal of the Association of American Medical Colleges, 94(4), 463–465.

Manser, T. (2009). Team work and Patient Safety in Dynamic Domains of Healthcare: A Review of the Literature. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 53(2), 143-151.

Mazzocco, K., Petitti, D. B., Fong, K. T., Bonacum, D., Brookey, J., Graham, S., ... & Thomas, E. J. (2009). Surgical Team Behaviors and Patient Outcomes. The American Journal of Surgery, 197(5), 678-685.

Mishra, J. And Morissey, M. A. (1990). Trust In Employee/Employer Relationships: A Survey of West Michigan Managers. Public Personnel Management, 19(4), 443-486.

Mitchell, P., Wynia, M., Golden, R., McNellis, B., Okun, S., Webb, C. E., ... & VonKohorn, I. (2012). Core Principles & Values of Effective Team-Based Health Care. NAM Perspectives.

Mok, E., & Au-Yeung, B. (2002). Relationship Between Organizational Climate and Empowerment of Nurses in Hong Kong. Journal of Nursing Management, 10(3), 129-137.

Mustafa, B. (2011). Etik İklim, Örgütsel Güven ve Bireysel Performans Arasındaki İlişki. Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi, 25(1), 171-192.

Newman, K., & Maylor, U. (2002). The NHS Plan: Nurse Satisfaction, Commitment and Retention Strategies. Health Services Management Research, 15(2), 93-105.

Nikpour, A. (2018). Psychological Empowerment and Organizational İnnovation: Mediating Role of Job Satisfaction and Organizational Commitment. International Journal of Organizational Leadership, 7, 106-119.

Nojehdehi, M., Farahani, M.A., Rafii, F. And Bahrani, N. (2015). A Comparison of Organizational Climate and Nurses' Intention to Leave Among Excellence Awarded Hospitals and Other Hospitals İn 2013, Iran Red Crescent Med J, 17(5), 1-6.

Oliver, B., Gallo, K., Griffin, M. Q., White, M., & Fitzpatrick, J. (2014). Structural Empowerment of Clinical Nurse Managers. JONA: The Journal of Nursing Administration, 44(4), 226-231.

Ouwens, M., Wollersheim, H. U. B., Hermens, R., Hulscher, M., & Grol, R. (2005). Integrated Care Programmes For Chronically IllPatients: A Review of Systematic Reviews. International Journal for Quality in Health Care, 17(2), 141-146.

Ouyang, Y. Q., Zhou, W. B., & Qu, H. (2015). The İmpact of Psychological Empowerment and Organisational Commitment on Chinese Nurses' Job Satisfaction. Contemporary Nurse, 50(1), 80-91.

Öktem, Ş., Kızıltan, B., & Öztoprak, M. (2016). Örgütsel Güven İle Örgüt İkliminin Örgütsel Özdeşleşme, İş Tatmini ve İşten Ayrılma Niyeti

Üzerine Etkileri: Otel İşletmelerinde Bir Uygulama. İşletme Araştırmaları Dergisi, 8(4), 162-186.

Örücü, E. ve Kambur, E.(2017). Otel Çalışanlarında Örgütsel Sessizlik ve Örgütsel Güven İlişkisi: Bandırma. Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi, 10(52), 1109-1123.

Özgür, G., & Tektaş, P. (2018). An Examination of the Correlation Between Nurses' Organizational Trust and Burnout Levels. Applied Nursing Research, 43, 93-97.

Öztürk, Ç. ve Aydın, B. (2012). Ortaöğretim Okulu Öğretmenlerinin Örgütsel Güven Algıları, Gaziantep Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 11(2), 487.

Park, E. M., & Seo, J. H. (2019). Effects of Shared Leadership, Psychological Empowerment and Organizational Justice on Organizational Commitment. Journal of Digital Convergence, 17(6), 177-184.

Perry, R.W ve Mankin L.D. (2007). Organizational Trust, Trust in the Chief Executive and Work Satisfaction. Public Personnel Management, 36(2), 165-179.

Petter, J., Byrnes, P., Choi, D. L., Fegan, F., & Miller, R. (2002). Dimensions and Patterns in Employee Empowerment: Assessing What Mattersto Street-Level Bureaucrats. Journal of Public Administration Researchand Theory, 12(3), 377-400.

Polat, S. ve Celep, C. (2008). Ortaöğretim Öğretmenlerinin Örgütsel Adalet, Örgütsel Güven, Örgütsel Vatandaşlık Davranışlarına İlişkin Algıları. Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetimi, 54(54), 307-331.

Pullon, S. (2008). Competence, Respectand Trust: Key Features of Successful İnterprofessional Nurse-Doctor Relationships. Journal of İnterprofessional Care, 22(2), 133-147.

Reader, T. W., Flin, R., & Cuthbertson, B. H. (2007). Communication Skills and Error in the İntensive Care Unit. Current Opinion in Critical Care, 13(6), 732-736.

Renn, O. (2003). Hormesis and Risk Communication. Human & Experimental Toxicology, 22(1), 3-24.

Sağlam, A. G. (2003). Does the Trust for the Manager Increase Organizational Commitment?. The Journal of Gazi University Commerce and Tourism Education Faculty.(2), 17-36.

Salamon, S. D., & Robinson, S. L. (2008). Trust That Binds: The İmpact of Collective Felt Trust on Organizational Performance. The Journal of Applied Psychology, 93(3), 593–601.

Saletnik L. (2019). An Environment of Trust. AORN Journal, 109(3), 286–288.

Schein, H., E. (1965). Organizational Psychology. Prentice-HallInc. United States of America.

Seppanen, R., Blomqvist, K., & Sundqvist, S. (2007). Measuring Inter-Organizational Trust—A Critical Review of the Empirical Research in 1990–2003. Industrial Marketing Management, 36(2), 249-265.

Shockley-Zalabak, P. Ellis K.ve R. Cesaira (2000) "IABC Research Foundation Univels New Study on Trust", Communication World, Aug/Sep, 17, 6.

Sifaki-Pistolla, D., Melidoniotis, E., Dey, N., & Chatzea, V. E. (2020). How Trust Affects Performance of Inter Professional Health-Care Teams. Journal of İnterprofessional Care, 34(2), 218-224.

Stewart, J. G., McNulty, R., Griffin, M. T. Q., & Fitzpatrick, J. J. (2010). Psychological Empowerment and Structural Empowerment Among Nurse Practitioners. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners, 22(1), 27-34.

Tan, H. H., & Tan, C. S. F. (2000). Toward the Differentiation Of Trust İn Supervisor and Trust İn Organization. Genetic, Social and General Psychology Monographs, 126(2), 241–260.

Tokgöz E, Seymen O.A. (2013). Örgütsel Güven, Örgütsel Özdeşleşme ve Örgütsel Vatandaşlık Davranışı Arasındaki İlişki: Bir Devlet Hastanesinde Araştırma. Öneri Dergisi 10(61), 76.

Top, M., & Tekingündüz, S. (2018). The Effect of Organizational Justice andTrust on Job Stress in Hospital Organizations. Journal of Nursing Scholarship: An Official Publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing, 50(5), 558–566.

Top, M., Tarcan, M., Tekingündüz, S., & Hikmet, N. (2013). An Analysis of Relationships Among Transformational Leadership, Job Satisfaction, Organizational Commitment and Organizational Trust in Two Turkish Hospitals. International Journal of Health Planning and Management, 8(3), 217–241.

Turhan, M., Köprülü, O., & Helvacı, İ. (2018). Örgütsel Güven İle Bireysel İş Performansı Arasındaki İlişki. Siyaset Ekonomi ve Yönetim Araştırmaları Dergisi, 6(5), 47-55.

Turkish Language Association. (2005). Turkish Dictionary. Ankara: TDK Publications.

Türe, A. & Akkoç, İ. (2020). Hemşirelerde Çalışma Ortamında Algılanan Güvenin İş Doyumu Düzeylerine Etkisi. Türk Sosyal Bilimler Araştırmaları Dergisi, 5(2), 139-155.

Valentine, M. A., Nembhard, I. M., & Edmondson, A. C. (2015). Measuring Teamwork in Health Care Settings: A Review of Survey İnstruments. Medical Care, 53(4), 16-30.

Van Knippenberg, D., Van Dick, R., & Tavares, S. (2007). Social Identity and Social Exchange: Identification, Support, and With drawal From The Job. Journal of Applied Social Psychology, 37(3), 457-477.

Wang, S., & Liu, Y. (2015). Impact of Professional Nursing Practice Environment And Psychological Empowerment on Nurses' Work Engagement: Test of Structural Equation Modelling. Journal of Nursing Management, 23(3), 287-296.

Williams, K.E., Calnan, M., Stephen Peckham, S.(2013). Trust Matters for Integrated Care? Report from the King'sFund on Leadership Review. Journal of Integrated Care, 19 (4), 5.

Wistow G. (2011). Emerald Article: İntegration and the NHS Reforms.

Yang, J., Liu, Y., Chen, Y., & Pan, X. (2014). The Effect of Structural Empowerment and Organizational Commitment on Chinese Nurses' Job Satisfaction. Applied Nursing Research, 27(3), 186-191.

Yeh, T.J. (2007). Leadership Behavior, Organizational Trust, and Organizational Commitment Among Volunteers in Taiwanese Non-Profit Foundations (PhDthesis). University of theIncarnate Word, San Antonio, TX.

Yılmaz, K. (2008).The Relationship Between Organizational Trust and Organizational Commitment in Turkish Primary Schools. Journal of Applied Sciences, 8(12), 2293-2299.

Yoo, K. H., Zhang, Y. A., & Yun, E. K. (2019). Registered Nurses (Rns)'Knowledge Sharing and Decision-Making: The Mediating Role of Organizational Trust. International Nursing Review, 66(2), 234-241.

Zacharatos, A., Barling, J., & Iverson, R. D. (2005). High Performance Work Systems and Occupational Safety. Journal of Applied Psychology, 90, 77–93.

Bölüm 11

BİYOAKTİF MATERYALLER

Sanem SAYGIN[1]
Hatice TEPE[2]
Batu Can YAMAN[3]

1 Araş.Gör., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, snmsygn@gmail.com ORCİD ID: 0000-0002-7703-7149
2 Öğr.Gör., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, htepe@ogu.edu.tr / haticeyrk@hotmail.com ORCİD ID: 0000-0003-4744-5691
[3]Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, batucanyaman@hotmail.com ORCİD ID: 0000-0003-4295-0760

Biyoaktif Materyal Nedir?

Biyoaktif malzemeler veya biyomateryaller, doku ile biyolojik olarak etkileşime girme ve mineralize doku oluşumunu uyarma yeteneğine sahiptir. Kalsiyum fosfat esaslı seramikler, diş hekimliğinde biyoaktiviteye sahip bilinen ilk malzemelerdir. Biyoseramikler farklı morfolojik özelliklere sahip biyomedikal amaçlar için en çok kullanılan materyallerdir. Diş hekimliğinde bu materyaller, hasarlı kemikte kemik dokusunun birikmesini uyararak ve sert diş dokularını (mine ve dentin) yeniden mineralize etme kabiliyetine sahip olarak büyük önem kazanmıştır.

Biyoseramikler dışında mineral trioksit agregatlar ve kalsiyum hidroksit bazlı kuafaj malzemeleri klasik biyomateryallerdir. Diş hekimliğinde, esas olarak pulpa dokusu veya periodontal ligament ile temas halinde, tamir işlemleri için yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte, ideal malzeme arayışında bu malzemelerin çeşitli formülasyonları her zaman ortaya çıkmaktadır. Genel olarak, biyoaktif malzemeler bileşimine bağlı olarak geliştirilebilen kalsiyum, sodyum, fosfat iyonlarının salınmasını stimüle ettiği gösterilmiştir. Bu iyonlar vücut tarafından metabolize edilir, anjiyogenez ve antimikrobiyal etki gibi özelliklere sahiptir.

Vital Pulpa Tedavilerinde Kullanılan Biyoaktif Materyaller

Biyoaktif bir materyal, materyalin ara yüzünde spesifik bir biyolojik tepki uyandıran ve hücresel fonksiyonu modifiye etmek ve doku rejenerasyonunu teşvik etmek için canlı doku ve materyal arasında bir bağ oluşmasına neden olan bir materyal olarak tanımlanmaktadır.[1]

Biyoaktif malzemeler, hastanın yaşam kalitesini korumak veya iyileştirmek için biyolojik sistemlerle temasta kullanılan, dokuları, organları veya vücudun işlevlerini değiştirmek amacıyla kullanılan doğal veya sentetik malzemelerdir.[2]

Restoratif diş hekimliği açısından biyoaktif malzeme "inorganik fosfat çözeltisi varlığında apatit benzeri bir materyalin yüzey tabakasını oluşturan" olarak tanımlanmaktadır.[3] Bu nedenle demineralize dentinin yeniden mineralizasyonu, inorganik mineral benzeri madde oluşumu yoluyla restore etme işlemidir.[4] Bazı dental materyaller diş yüzeyine bağlanmadan iyileşmeyi amaçlayan rekonstrüktif bir işleve sahiptir.[5] Biyoaktivite, biyolojik olarak aktif maddelerin ve iyonların biyomateryalden salınmasının neden olduğu hücresel etkilerle ilişkilidir. Biyoaktif bir materyal, özellikle konakçı dokuya bağlanan vücuttan yararlı bir yanıtı uyaran bir materyal olarak tanımlanır. Dental materyallerin biyoaktivitesi, dentin substratına spesifik ve kasıtlı olarak istenilen mineral bağlanmasını indükleme potansiyeli ile ilgilidir.[5]

Kalsiyum Hidroksit Bazlı Simanlar

Kalsiyum hidroksit bazlı simanlar kuafaj ve amputasyon tedavisinde (1920'li yıllar) en uzun süreden beri kullanılan materyallerdir. Hermann tarafından diş hekimliğine tanıtılmıştır. O zamandan beri, kalsiyum hidroksit uzun süre altın tedavi standardı olarak kabul edildi ancak üstün özelliklere sahip diğer materyaller geliştirildikçe bu durum değişmektedir.[6]

Klinik olarak yaygın olarak kullanılmasına rağmen, kalsiyum hidroksitin etki mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır, Hidroksil grubu en önemli komponenttir. Kalsifikasyonu aktifleştirir ve aynı zamanda alkali bir çevre oluşturur. Alkali ortam sayesinde osteoklastların ürünü olan laktik asidi nötralize ederek dentinin mineral yapısındaki demineralizasyonu engellemektedir. Siman formundaki (Dycal) kalsiyum hidroksit preparatları daha çok indirekt kuafajda olmak üzere yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kalsiyum Hidroksit (Dycal)

Kalsiyum Hidroksit keşfedildikten sonra yıllar boyunca pulpa kaplamasında 'altın standart' olarak kullanılmıştır.[6] Kalsiyum hidroksitin etki mekanızması tam olarak bilinmemekle birlikte yüksek pH'ı sebebiyle pulpada iritasyon meydana getirdiği düşünülmektedir.[7] Kalsiyum hidroksit uygulandığı ortamda kalsiyum ve hidroksit iyonları çıkarır. Hidroksit iyonları sayesinde pH lokal olarak 12'ye kadar çıkabilir. Kalsiyum iyonları ise, dentin mineralizasyonu ve dentin köprüsü oluşumuna, ortamdaki pirofosfataz aktivitesini artırarak yardımcı olur. [8] Dentinogenez sırasında çeşitli proteinlerin dentin matriksini oluşturduğu bilinmektedir. Bu proteinlerden Bone Morphogenic Protein (BMP) ve Transforming Growth Factor-Beta One (TBF-β1)'nın kuafaj yapıldıktan sonra dentin köprüsü oluşturmada etkili olduğu kanıtlanmıştır.[9] Açığa çıkan kalsiyum hidroksit bu proteinlerin dentinden çözünmesine ve yeni dentin köprüleri oluşmasına aracı olmaktadır. [7, 10]

Pulpa kuafajı tedavisinde kalsiyum hidroksit materyalinin uzun yıllar başarılı bir şekilde kullanılmasının bir diğer sebebi mükemmel antibakteriyel özelliklere sahip olmasıdır. Pulpaya bakteriyel nüfuzu minimum seviyeye indirgeyebilir özelliklere sahiptir.[11] Ancak kalsiyum hidroksitin doğal bir adeziv özelliği yoktur ve zayıf bir sızdırmazlık sağlar. Kalsiyum hidroksitin bir başka dezavantajı ise, simanın altında oluşan tamir (reparative) dentinde "tünel defekti" olarak adlandırılan görünümdür.[12, 13] Tünel defekti, tamir dentin yoluyla pulpanın travmaya maruz kalma bölgesinden, bazen bu defekt içinde bulunan fibroblastlar ve kılcal damarlar ile bir açıklık oluşturma potansiyeli vardır.[13] Vital pulpa tedavilerinin başarısında sızdırmazlık en önemli etkenlerden biridir. Kalsiyum hidroksitin dentinle olan bağlantısı zayıf olduğundan vital pulpa tedavilerinde başarısızlığa

sebep olmaktadır.[14] Uzun süreli klinik çalışmalar, pulpanın ekspoz olması durumunda kalsiyum hidroksit ile başarı oranlarının oldukça değişken, genellikle öngörülemeyen ve sıklıkla başarısız olduğunu göstermiştir.[15] Bu nedenle uzun yıllar altın standart olarak kullanılsa da yapılan çalışmalar günümüzde mümkün olan en iyi malzemenin kalsiyum hidroksit olmadığını desteklemektedir.[16]

Son yıllarda, kalsiyum hidroksit, daha öngörülebilir klinik sonuçlara yol açan kalsiyum silikat simanlar ve rezin modifiye cam iyonomer simanlar gibi yeni nesil malzemelerle yer değiştirmektedir.[17] Kalsiyum silikat simanların yüksek biyouyumlulukları, intrensek osteokondüktif aktiviteleri, insan vücudunda rejeneratif yanıtları indükleme yetenekleri, iyi kalitede dentin köprüleri oluşturmaları ve sızdırmazlıklarının geliştirilmesiyle pulpa kuafajında baskın rolü almaya başlamıştır.

Kalsiyum Silikat Simanlar

Mineral trioksit agregası (MTA) dahil olmak üzere kalsiyum silikat esaslı simanlar (KSS) kendiliğinden sertleşen hidrolik simanlardır.[18] Kalsiyum silikat simanların tozu esas olarak dikalsiyum ve trikalsiyum silikattan oluşur. Oluşan karışıma Portland simanı adı da verilebilmektedir.

Portland simanına 4:1 oranında bizmut oksit ilavesi ile MTA oluşmaktadır. MTA, Portland simanından farklı olarak daha düşük oranda alüminat ve sülfür içermekte, ayrıca portland simanında MTA'dan farklı olarak potasyum iyonunun da bulunduğu belirtilmektedir.[19] Tozun suyla karıştırılmasından sonra, öncelikle Ca(OH)2 ve kalsiyum silikat hidrat üretilir ve karışım yapışkan bir koloidal jel (kalsiyum silikat hidrat jeli) oluşturduktan sonra sertleşir.[20,21] Kalsiyum silikat bazlı simanlar pulpa rejenerasyonu ve pulpa kuafajı, pulpotomi, apeksogenezis, apeksifikasyon, perforasyon tamiri ve kök ucu doldurma gibi sert doku onarımı içeren endodontik prosedürlerde yaygın olarak kullanılır.

Mineral Trioxide Aggregate (MTA)

Mineral trioksit agregat (MTA) ilk olarak 1990'larda kök kanal dolgu maddesi olarak Mahmoud Torabinejad tarafından geliştirilmiş,1995 yılında patenti alınmış ve ProRoot MTA® ismiyle ticarileştirilmiştir. MTA'nın ana bileşenleri; trikalsiyum silikat, trikalsiyum aluminat, trikalsiyum oksit ve silikat oksittir. X-ray analizleri sonucu MTA'nın hidrasyon reaksiyonu öncesi kristal fazda olduğu, bu fazda esas olarak kalsiyum oksit ve amorf kalsiyum fosfat halinde bulunduğu; hidrasyon reaksiyonu sonrasındaysa sertleşerek kolloidal jel haline geldiği bildirilmiştir. MTA'nın pH'ı hazırlanmasının hemen ardından 10.2 olarak belirlenmiş; bunun sertleşmeyi takiben üç saat içinde 12.5'e kadar çıktığı belirtilmiştir.[22]

MTA'nın, Dentsply firması tarafından Pro-RootTM MTA (Dentsply,

Tulsa Dental) adı ile gri ve beyaz renkte iki çeşidi ticari olarak pazarlanmaktadır. Her iki MTA türü de, ağırlıkça %75 portland simanı, %20 bizmut oksit ve %5 alçıdan oluşmaktadır. Materyalin gri renkte olan ilk çeşidinin pulpatomi ve pulpa kuafajı tedavilerinde kullanılması sonrasında renklenmeye neden olabileceği de bildirilmektedir. Ancak, geliştirilerek 2002 yılında piyasaya sürülen beyaz MTA'da olası renkleme problemlerini ortadan kaldırmak amacı ile formülasyondan tetrakalsiyum alumina ferrit çıkarılmıştır.[23, 24]

Klinik uygulamalarda MTA 3:1 oranında distile su ile karıştırılır. Oran, malzemenin kullanılacağı alana göre değiştirilebilir. [25] Pulpatomi ya da pulpa kuafajı tedavilerinde MTA daha sert olarak karıştırılabilirken, erişimin zor olduğu kök kanalında daha akışkan olarak da hazırlanabilir. MTA, dehidratasyondan kaçınarak, kullanımdan hemen sonra uygulama yerine yerleştirilmelidir. Lentilo veya alternatif olarak bir mikro amalgam taşıyıcı, gütaperka plugger, Dovgan aplikatörü , ultrasonikler MTA'yı uygulama yerine yerleştirmek için kullanılabilirler.[26]

MTA, nem varlığında sertleşen hidrofilik partiküllerden oluşan bir toz yapısındadır. Diş hekimliğinde perforasyon tamiri, retrograd dolgu, kuafaj, apikal bariyer oluşturma ve rejeneratif endodontik tedaviler gibi birçok tedavide kullanılan oldukça popüler biyoaktif bir materyaldir.[27] Bu tedavilerde kullanılan materyallerin, mikroorganizma ve ürünlerinin geçişini önleyecek sızdırmaz bir tıkama sağlayabilmesi ve geniş spektrumlu antimikrobiyal özellik göstermesi gerekmektedir.[28] Biyoaktif materyallerin bir diğer özelliği de fizyolojik sıvıyla ya da stimüle vücut sıvılarıyla karşı karşıya geldiği zaman yüzeyde apatit benzeri bir tabaka oluşturmasıdır. Materyalin biyouyumluluğunu da, oluşan kalsiyum hidroksite borçlu olduğu bilinmektedir.[22] Hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu üzerindeki indükleyici etkisinin materyalden devamlı ve düzenli bir şekilde salınan kalsiyum iyonları yoluyla olduğu düşünülmektedir.[29]

MTA ile kuafaj yapıldıktan sonra, ortamdaki fosfat iyonları ile MTA'nın hidrasyonu sonucu oluşan kalsiyum hidroksit birleşerek apatit kristalleri oluşur. Oluşan bu apatit ve kalsit kristalleri hücre ataşmanı için iskelet görevi görür. Tamir dentini bu yapı etrafından şekillenmektedir.[30]

Modifiye MTA Bazlı Siman (Theracal)

TheraCal LC (Bisco Inc, Schamburg, ABD) materyali, restoratif materyallerin altında direk ve indirek pulpa kaplaması için kullanılmak üzere geliştirilmiştir. İçerik olarak %45 kalsiyum silikat, %45 rezin, %10 radyoopak içerik ve %5 hidrofilik ajandan oluşturmaktadır. Rezin yapısında hidrofililk ve hidrofobik monomerler içerir. UDMA, TEGDMA-TriEDMA ve BisGMA yapısındaki hidrofibik monomerlerdir. Hidrofılik kısmı ise HEMA ve PEGDMA gibi monomerlerden oluşur. Yüksek Ca iyonu salımı

ve alkali pH'ı sayesinde , hidroksiapatit stimulasyonunu sağlabilir ve pulpa kaplama ajanı olarak kullanıldığında yeni dentin formasyonu oluşması için iyi bir ortam sağlayabileceği düşünülmektedir.[31] TheraCal LC, derin kavitelere yerleştirildiğinde yeterli derecede sızdırmazlık sağlamaktadır. Pulpal hücreler üzerinde toksik etkisi bulunmamaktadır. Biyouyumludur. TheraCal LC apatit formasyonunu uyaran interaktif bir akıcı rezindir. Pulpa tedavisi için gerekli olan yüksek PH'ı sergiler (lO-ll) ancak; uygulanmasının ardından birkaç gün içinde nötral PH' a döner. Bu sayede pulpal hücrelerin metabolik aktivitelerini sürdürmesi için uygun ortamı oluşturabilir.[32]

TheraCal aynı zamanda iyi sızdırmaz özelliklerine sahiptir ve odontoblast hücreleri tarafından tolere edilebilirliği yüksektir.[31] TheraCal açığa çıkardığı kalsiyum ve hidroksit iyonları ile kan, plazma ve dentin sıvısı gibi biyolojik sıvılardaki fosfat iyonlarıyla etkileşime girerek apatit çökeltileri oluşumunu sağlar.[33] Polimerize edilmiş TheraCal LC içeren örnekler fosfat içeren bir solüsyonda bekletildiğinde, 24 saat sonra amorf apatit formasyon, yedi gün sonra ise kristalize apatit oluşumu gözlenmiştir.[34] 1.7mm polimerizasyon derinliğine sahiptir. TheraCal'ın serbest kalsiyum iyonları sağlama yeteneği sayesinde, apatit oluşumunu destekleyebileceği ve odontoblastların yeni dentin oluşumu ile farklılaşmasına neden olabileceği bildirilmiştir.[35] TheraCal, maksimum 1 mm kalınlığında, çevresel kenar boşlukları ekspoz bölgesinin yaklaşık 1 mm ötesine uzanan bir tabaka halinde uygulanmalıdır. Uygulama prosedürlerine göre 20 saniye süreyle ışıkla sertleştirilir.

Biodentin

Biodentin (Septodont, St Maur des Fossés, France), dentin benzeri mekanik özelliklere sahip yeni biyoaktif bir restoratif materyaldir. Dentin yerine kullanılabilir. Biodentinin toz yapısı trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, kalsiyum oksit, kalsiyum karbonat ve radyoopasite sağlayan zirkonyum oksitten oluşmaktadır. Trikalsiyum silikat ana içeriktir, dikalsiyum silikat ise ikinci esas bileşendir. Tozla birleşen sıvı kısmı sertleşme süresini kısaltan kalsiyum klorid ve suda çözünen bir polimerden oluşmaktadır. Likit kısma kalsiyum klorid ilavesi erken dönem ve final sertleşme süresini kısalttığı gibi erken dönemdeki yapısal dayanıklılığa da katkıda bulunur.[36] Bizmut oksit yerine zirkonyum oksit kullanımının diş renklenmesini azalttığına inanılmaktadır.

Biodentin ilk biyoaktif ve biyouyumlu ‘’all-in-one" dentin substratıdır. 'Active Biosilicate TechnologyTM' yöntemi ile hasarlı dentin onarımında ve endodontiik prosedürlerde kullanılmak amacıyla üretilmiştir.[37] Yapılan çalışmlarda , MTA ve Biodentine ile direkt pulpa kuafajı yapıldıktan sonra benzer klinik, radyografik ve histolojik yanıtlar olduğu gözlemlenmişitir.[38]

Vital pulpa hücreleri üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir ve tersiyer dentin oluşumunu uyarır.[39] Biodentin bakteri istilasına karşı doğal bir bariyer olan reaksiyoner dentin oluşumunu stimüle edebilir. Tersiyer dentin oluşumu 3 ayda stabilize olur, bu da yeterli bir dentin bariyeri oluştuğunda stimülasyon sürecinin durdurulduğunu gösterir.[40] Başka bir avantaj olarak üretici firmanın talimatlarında belirtildiği gibi, Biodentin malzemesi sınıf II dolgular için geçici dolgu maddesi olarak ve büyük çürük lezyonlarda kalıcı dolgu olarak kullanılabilir. Posterior restoratif materyal olarak karşılaştırmak için yapılan bir çalışmada, Biodentin kolay kullanım, mükemmel anatomik form, çok iyi marjinal adaptasyona sahip olduğunu ve çok iyi bir interproksimal temas kurduğunu göstermiştir.[23]

Materyal, kapsül içerisinde bulunan toza 5 damla likit ilave edilerek hazırlanır. Bu bileşenler daha sonra bir amalgamator ile 30 saniye 4000 rpm'de ezilerek kremsi kıvamda bir macun oluşmasına yol açar. Toz ve sıvı arasındaki hazırlama yöntemi ve oranlarına uyulmalı ve üreticinin talimatlarına göre uygulanmalıdır çünkü bu oranlar malzemenin ayarını ve mekanik özelliklerini büyük ölçüde etkiler. Bu, özellikle Sınıf II kavitelerdeki uygulamalar gibi mekanik yükler altındaki uygulamalar için özellikle önemlidir.[41]

BioAggregate

Bioaggregate (Innovative Bioceramix,Vancouver BC,Canada), MTA'nın değiştirilmiş bir versiyonu olarak kabul edilen retrograd dolgu ve kök kanal perforasyonunu tamir için geliştirilmiş biyoseramik nanopartiküler bir kalsiyum silikat simandır. Likit ve toz olmak üzere iki kısımdan oluşur. Tozun bileşenlerinde Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, hidroksiapatit, kalsiyum silikat oksit, tantalum oksit, kalsiyum silikat fosfat bulunmaktadır. Lilit kısmı ise distile su oluşturur. MTA'dan farklı olarak radyoopasite için MTA'nın bileşenleri içindeki bizmut oksit yerine tantalum oksit kullanılmıştır. Üreticinin bilgilerine göre, toz uygulamadan önce 2-5 dakika (karıştırma ve çalışma süresi) distile su ile karıştırılır. Tamamen sertleşme süresi 4 saattir. Bu nedenle, kalıcı restorasyonun en az 4 saat sonra yerleştirilmesi tavsiye edilir.[42] Restorasyonun tek bir seansta bitirilememesi klinik bir dezavantaj oluşturur. Toz ve likit karıştırıldıktan sonra diğer kalsiyum silikat simanlarda olduğu gibi kalsiyum silikat hidrat jel ve kalsiyum hidroksit oluşur.[43] Hidroksiapatit ile kalsiyum silikat hidrat jel, uygulama yerinde sızdırmaz bir örtücülük oluşturur.

Biyoaggregate, diğer kalsiyum silikat simanlar ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük basınç direncine ve yüzey mikro sertliğine sahiptir.[44] Bioaggregate'in hidrasyon işlemine ve nanopartiküllere eşlik eden sertleşme genleşmesi oluşturması sebebiyle sızdırmazlık özelliği gelişmiştir. Bu nedenle kök dentinine iyi bir adezyon sağlayabilir.[45] Biyoa-

ggregate biyouyumlu ve sitotoksik olmayan bir malzemedir, MTA ile karşılaştırıldığında daha az sistemik ve lokal (deri altı enflamatuar reaksiyon) toksik etkisi vardır. Güçlü antibakteriyel ve antifungal özelliklere (sırasıyla Enterococcus faecalis ve Candida albicans'a karşı) ve sert doku oluşturma yeteneğine sahiptir.[46] Pulpa hücrelerinin odontoblast benzeri hücrelere farklılaşmasını indükleme ve mineralize doku oluşumunu uyarma gibi MTA ile benzer bir yeteneğe sahiptir. Bazı çalışmalarda Biyoaggregatın, daha yüksek mineralizasyon yeteneğine sahip olduğu ve MTA'ya kıyasla pulpa hücrelerinden odontoblastik farklılaşma ile ilişkili genlerin expresyonunu daha fazla uyardığı sonucuna ulaşılmıştır.[47, 48]

Biyoaggregate, perforasyon tamirinde, kök rezorpsiyonlarında, kök ucu doldurmada, apeksifikasyon ve vital pulpa tedavilerinde endikedir. Zayıf mekanik özellikleri ve uzun sertleşme süresi MTA'nın yerine kullanıldığı durumları sınırlandırır.[42]

Activa BioACTIVE

ACTIVA BioACTIVE-BASE / LINER (Pulpdent, ABD) 2014 yılında, kompozitlerin kuvvet, estetik ve fiziksel özelliklerini ve cam iyonomere kıyasla kalsiyum, fosfat ve florürün daha fazla salınmasını ve reşarj edilmesini iddia ederek piyasaya sürüldü. Öte yandan, ACTIVA'nın florür iyonu salımının geleneksel cam iyonomerden ve ayrıca rezin modifiye cam iyonomer simandan daha düşük olduğu kanıtlanmıştır.[49, 50] Sonuçlar, ACTIVA BioACTIVE'ın florür aldığını ve tekrar salıverdiğini gösterir, bu da sekonder çürük insidansını azaltabilir. Şu anda, bu malzemelerin iyon serbest bırakma yeteneğinin restorasyon sınırlarında çürüklerden koruduğu kanıtlanamamıştır. Şirket bu ürünü "ışıkla sertleşen rezin modifiye edilmiş kalsiyum silikat" (RMCS) olarak pazarlamaktadır. İddia edilen bioaktiviteye rağmen, üretici pulpa tutulumu olmayan vakalarda ACTIVA BioACTIVE ürünlerinin ve sadece indirekt pulpa kuafajı vakalarında ACTIVA BioACTIVE-BASE / LINER kullanılmasını önerir.

Materyalin üç sertleşme mekanizması vardır; Dual cure, self cure ve kimyasal sertleşme. Tabaka başına 20 saniye boyunca düşük yoğunlukta ışıkla polimerize edilir ve hem cam iyonomeri (asit-baz reaksiyonu) hem de kompozit self-cure sertleşme mekanizmasına sahiptir. Anaerobik, self-cure (oksijen bariyeri altında en iyi tepkimeyi gösterir: örn. Gliserin) sertleşme süresi 3 dakikadır. Ayrıca, ışıkla sertleşmeden önce malzemenin 15-20 saniye boyunca kendi kendine sertleşmesine izin verilmesi önerilir.[51]

Biyoaktif özellikleri, materyalin pH döngülerine yanıt verdiği ve önemli miktarda kalsiyum, fosfat ve florürün serbest bırakılmasında ve yeniden şarj edilmesinde aktif bir rol oynadığı bir mekanizmaya dayanmaktadır.[50] Bu mineral bileşenler sert doku oluşumunu uyarmaktan sorumludur. Kalsiyum iyonları, insan pulpa hücrelerinin materyale bağlı çoğalmasında

ve farklılaşmasında önemli bir rol oynadığından, aynı zamanda apatit tabakasının oluşumunu uyarırlar. ACTIVA, MTA, Biodentine ve TheraCal LC ile aynı seviyede biyomineralizasyonu stimüle etme potansiyelini, aynı miktarda Ca ve OH iyonunu (iyonik takviyeli koşullar) serbest bırakma potansiyeline sahip olduğu çalışmalarla desteklenmiştir. Çalışmalar, öncesinde asitleme yapılmadığı veya bir bonding ajan uygulanmadığı takdirde ACTIVA BioACTIVE ile doldurulan kavitelerin toplam mikrosızıntısının, kompozit rezinlere kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Malzemenin özellikleri göz önüne alındığında, ACTIVA BioACTIVE indirekt pulpa kuafajında kullanılabilir. Vital pulpa tedavilerindeki güvenilirliğini desteklemek için çok az klinik çalışma yapılmıştır. Materyalin doğrulanması için daha fazla kanıt ve klinik çalışma gereklidir.[51]

Yapılan Çalışmalar

Vital pulpa tedavisinin başarı ve başarısızlık oranları, materyallerdeki çalışmalar ve ilerlemeler sırasındaki farklı metodolojik hususlar nedeniyle literatürde büyük farklılıklar göstermiştir.[52] Pulpadaki inflamasyonun durumu, tedaviden önce spontan ağrı varlığı, pulpa ekspozunun mekanik olarak veya çürük ile olup olmadığı, ekspoz alanının boyutu, dişin yaşı, koronal restorasyonun sızdırmazlığı ve süresi gibi çeşitli faktörlerin başarı oranlarını etkilediğine inanılıyordu.[53] Honegger ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada, ortalama 4 yıl boyunca direkt pulpa kuafajı yapılan 123 diş incelendiğinde diş yaşının tedavinin sonucunu etkilemediği sonucuna varmışlardır, ancak titiz aseptik prosedürler ve sızdırmaz koronal restorasyon başarı için ön şartlardır. Daha önce semptomları olmayan kazara ekspoz olan pulpaların, kalsiyum hidroksit ile direkt pulpa kuafajıyla başarılı tedavi olabileceği önerilmiştir.[54] 1981'de Baume ve Holz tarafından yapılan başka bir çalışmada yazarlar, pulpanın tedaviden önce enfekte olması durumunda başarısızlık oranının arttığı ve bu yaşın hiçbir etkisi olmadığı konusunda önceki çalışmayla hemfikirdi. Ancak yaptıkları çalışmada tedaviyi yapan diş hekiminin beceri düzeyine bağlı olarak başarı oranları% 80 ile% 90 arasında değişmektedir.[55]

MTA, direkt pulpa kuafajı için kullanılabilen biyoaktif bir materyaldir.[56] Rezorbe olmaz, nemli ortamda sertleşir ve dentin sert doku oluşumunu uyarır.[57, 58] Direkt pulpa kuafajından sonra bildirilen başarı oranı, kalsiyum hidroksit yerine MTA kullanıldığında daha yüksektir. Karşılaştırmalı bir çalışmada Mente ve ark. MTA ile direkt pulpa kuafajının % 80.5 başarı oranını ve 24–123 ayda (ortalama 42 ay) kalsiyum hidroksit kullanıldığında % 59 başarı oranını bildirmişlerdir.[59]

Nair ve ark. Tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmanın ardından, MTA bir pulpa kuafaj materyali olarak ele alındığında, klinik olarak kullanımının daha kolay olduğu, daha az pulpa inflamasyonu ile sonuçlan-

dığı ve kalsiyum hidroksit ile karşılaştırıldığında sert doku bariyeri oluşumu ile ilgili daha öngörülebilir sonuçlara sahip olduğu sonucuna varmıştır.[60] Yapılan başka bir meta-analiz çalışmasında, araştırmacılar 2003 yılından bu yana yapılan 13 çalışmayı gözden geçirdiler. Bu meta analizden MTA'nın kalsiyum hidroksite göre önemli ölçüde üstün başarı oranlarına sahip olduğu sonucuna varıldı. MTA örnekleri, kalsiyum hidroksit örneklerine kıyasla daha az pulpla inflamasyonu gösterdi ve MTA başlıklı gruplarda daha yüksek oranda kalsifiye dentin köprüsü oluşumu fark edilmiştir.[61]

Kalsiyum hidroksitin direkt pulpa kuafajındaki başarısını MTA ile karşılaştırmak için, randomize ve randomize olmayan karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen kontrol verileri kullanılarak yapılan bir meta-analizde 6. ayda kalsiyum hidroksit ve MTA'nın başarı oranında önemli bir fark olmadığı, ancak MTA'nın, 12. ayda kalsiyum hidroksitten daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada Biodentin ile MTA karşılaştırıldığında randomize ve randomize olmayan karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen ortak verilerden 1 yıl sonunda MTA ile Biodentin arasında istatistiksel olarak öenmli fark bulunmadığı kaydedilmiştir. Özet olarak, bu inceleme için toplanan veriler, kalsiyum hidroksitin başarısının uzun vadeli takip ile azaldığını, MTA ve Biodentine'in ise makul ölçüde stabil kaldığını göstermektedir.[62]

MTA ve Biodentine, kalsiyum hidroksit ile ortak biyolojik özellikleri paylaşsa da, kalsiyum hidroksitin yapısal stabilitesi ve sızdırmazlık kabiliyetinin, MTA gibi kalsiyum silikat simanlardan daha düşük olduğu bildirilmiştir.[63-65] Mikro sızıntı ve bakteri kontaminasyonunun vital pulpa tedavilerinde uzun dönem sonucunu ve genel olarak pulpa canlılığının korumada etkili olduğu gösterilmiştir.[66, 67] Bu nedenle, uzun vadede, kalsiyum hidroksit ile direkt pulpa kuafajındaki başarısızlıkların, malzemenin biyolojik etkisi dışındaki faktörlerle ilişkili olması muhtemeldir.[62] Kalsiyum hidroksit, deneyimli klinisyenler tarafından kullanıldığında ve bakteri kontaminasyonu olmadan veya en az düzeyde travmatik olarak ekspsoze pulpada kullanıldığında uzun vadeli klinik başarı geçmişine sahip çalışmalar mevcuttur.[55]

Vital pulpa tedavisi vakalarında kullanılan Biodentin ile MTA karşılaştırma sonucunu değerlendiren yakın tarihli bir prospektif randomize klinik çalışmada, her iki materyal arasında istatistiksel bir fark kaydedilmemiştir. Her iki materyalin ortalama başarı oranı 6 aylık takipte % 93,3 , 1 yılda% 96,2, iki yılda % 100 ve son olarak 3 yıllık takipte % 93,8 bulunmuştur. Bu sonuçlar, direkt ve indirekt kuafajda her iki trikalsiyum silikat malzemenin kullanılmasını desteklemektedir.[68] Nowicka ve arkadaşları tarafından MTA ve Biodentin'e karşı gelişen farklı pulpa tepkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, MTA ile kuafaj uygulamasının Biodentine'e kıyasla daha fazla zaman alıcı ve teknik olarak daha zor olduğunu belirt-

mişlerdir. Çalışmada Biodentin'in klinik olarak MTA ile benzer sonuçlar verdiği bu nedenle vital pulpa tedavilerinde MTA'nın yerine kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.[69]

TheraCal, ProRoot MTA ve Biodentine kullanımını parsiyel pulpotomi tedavisinde kullanımını karşılaştıran randomize klinik çalışmada, TheraCal uygulanan vakaların %66.67'sinde, ve genel tüm vakaların % 22.2'sinde pulpanın tamamında pulpa disorganizasyonu ile sonuçlandığı sonucuna varılmıştır. Benzer şekilde, TheraCal ile tedavi edilen vakaların çoğunda kesintili bir dentin köprüsü şeklinde dağılmış mineralizasyon kaydedilmiştir. Normal pulpa morfolojisine sahip olan tüm Biodentine uygulanmış dişlerde tam dentin köprüsü oluşturulmuştur. ProRoot MTA vakalarının %56'sında, diş pulpası ya normal bir morfolojiye ya da materyalin hemen altında düzensizliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Genel olarak Biodentin, parsiyel pulpotomi ajanı olarak kullanıldığında TheraCal'dan daha iyi performans göstermiş ve en iyi klinik sonuçları sunmuştur.[70]

Bu çalışmaların yanı sıra Gandolfi ve ark. TheraCal'in MTA ve Dycal'den daha fazla kalsiyum iyonu saldığını ve onarıcı dentinin oluşumunu kolaylaştırdığını göstermiştir.[71] TheraCal'in primat pulpalarında kalsiyum hidroksit ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada daha kalın dentin köprüleri ve hafif inflamasyon yarattığını bildirmiştir.[72] Mikro sızıntı, direkt pulpa kuafajının uzun vadede başarılı olması için önemli bir faktördür ve prognoz restoratif mataryel ve pulpa kuafaj materyalleri arasındaki bağlanma gücüne bağlıdır.[73] Rezin esaslı bir malzeme olan TheraCal LC, baz olarak cam iyonomer simana ihtiyaç duymadan, nemli bir ortamda bile kompozit rezin ile tabakalamayı kolaylaştırması açısından diğer pulpa kuafaj ajanlarına göre avantajlıdır.[74] Poggio ve ark. çalışmasında, TheraCal LC, MTA ve Biodentine'e göre daha iyi sızdırmazlık yeteneği ve daha az arayüz mikro sızıntısı göstermiş ve sonuçlar desteklenmiştir.[75]

ACTIVA BioACTIVE ürünlerinin biyoaktif özellikleri, materyalin pH döngülerine yanıt verdiği ve önemli miktarlarda kalsiyum, fosfat ve florürün salınması ve yeniden doldurulmasında aktif rol oynadığı bir mekanizmaya dayanmaktadır.[50] Bazı yazarlar, biyolojik olarak aktif iyonları serbest bırakma yeteneğinin daha doğru bir şekilde "biyo-etkileşim" olarak adlandırıldığını ve bir materyalin biyoaktif olması için bir ön koşul olduğunu öne sürmüşlerdir.[71] ACTIVA'nın kalsiyum ve hidroksil iyonlarını salma kapasitesinin MTA, Biodentin ve TheraCal LC karşılaştırıldığı bir çalışmada ACTIVA'nın aynı seviyede biyomineralizasyonu uyarma potansiyeli gösterdiği bulunmuştur.[76] Bu nedenle sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, ACTIVA BioACTIVE'ın direkt ve İndirekt pulpa kuafajında uygulanması gerekçelendirilebilir. Bununla birlikte, bugüne kadar yeterli kanıt yoktur ve vital pulpa tedavilerindeki güvenilirliğini desteklemek için çok az klinik çalışma yapılmıştır. Dahası, ACTIVA BioACTIVE BASE /

LINER gibi pulpa kuafaj malzemelerindeki rezin, muhtemelen rejenerasyon-enflamasyon dengesini ikincisine kaydıracaktır. Diğer ışıkla sertleşen trikalsiyum silikatta olduğu (TheraCal LC) gibi, tam olmayan rezin fotopolimerizasyonu serbest monomerlerin salınmasına ve sonuç olarak pulpal toksisiteye yol açabilir.[77]

BioAggregate ve ProRoot MTA'nın Dental pulpa hücreleri üzerine adezyonu, migrasyonu ve ataçmanı üzerine yapılan karşılaştırmalı in-vitro çalışmada, bulgular ilk kez BioAggregate'in Dental pulpa hücrelerine yapışmasını, taşınmasını ve bağlanmasını destekleyebildiğini gösterdi ve MTA ile karşılaştırıldığında mükemmel sito uyumluluğunu gösterdi. Bu etkiler, BioAggregate ekstrelerine maruz bırakılan dental pulpa hücrelerinde gelişmiş fokal adezyon oluşumu ve stres lifi birleşiminin kanıtları ile doğrulanmıştır. Bu nedenle BioAggregate pulpa kuafajı için MTA'ya olası bir alternatif gibi görünmektedir. Bu çalışmaların desteklenmesi amacıyla BioAggregate'in bir pulpa kuafaj materyali olarak kullanılmasında daha fazla in vivo ve randomize klinik çok merkezli çalışma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. Rahaman MN, Day DE, Bal BS, Fu Q, Jung SB, Bonewald LF, Tomsia AP. Bioactive glass in tissue engineering. Acta biomaterialia 2011;7(6):2355-73.
2. Guastaldi AC, Aparecida AH. Calcium phosphates of biological interest: Importance as biomaterials, properties and methods for coatings obtaining. Química Nova 2010;33(6):1352-58.
3. Jefferies SR. Bioactive and biomimetic restorative materials: a comprehensive review. Part I. Journal of esthetic and restorative dentistry 2014;26(1):14-26.
4. Cao CY, Mei ML, Li Q-L, Lo ECM, Chu CH. Methods for biomimetic remineralization of human dentine: a systematic review. International journal of molecular sciences 2015;16(3):4615-27.
5. Vallittu PK, Boccaccini AR, Hupa L, Watts DC. Bioactive dental materials-Do they exist and what does bioactivity mean? Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials 2018;34(5):693.
6. Camp J. Pediatric endodontics, endodontic treatment for the primary and young permanent dentition. Pathways of the pulp 2002;833-39.
7. Graham L, Cooper PR, Cassidy N, Nor JE, Sloan AJ, Smith AJ. The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bio-active dentine matrix components. Biomaterials 2006;27(14):2865-73.
8. Siqueira JF, Jr., Lopes HP. Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. Int Endod J 1999;32(5):361-9.
9. Duque C, Hebling J, Smith AJ, Giro EM, Oliveira MF, de Souza Costa CA. Reactionary dentinogenesis after applying restorative materials and bioactive dentin matrix molecules as liners in deep cavities prepared in nonhuman primate teeth. J Oral Rehabil 2006;33(6):452-61.
10. Smith AJ. Vitality of the dentin-pulp complex in health and disease: growth factors as key mediators. J Dent Educ 2003;67(6):678-89.
11. Barthel CR, Levin LG, Reisner HM, Trope M. TNF-alpha release in monocytes after exposure to calcium hydroxide treated Escherichia coli LPS. Int Endod J 1997;30(3):155-9.
12. Kitasako Y, Ikeda M, Tagami J. Pulpal responses to bacterial contamination following dentin bridging beneath hard-setting calcium hydroxide and self-etching adhesive resin system. Dent Traumatol 2008;24(2):201-6.
13. Cox CF, Subay RK, Ostro E, Suzuki S, Suzuki SH. Tunnel defects in dentin bridges: their formation following direct pulp capping. Oper Dent 1996;21(1):4-11.

14. Zhu L, Yang J, Zhang J, Peng B. A comparative study of BioAggregate and ProRoot MTA on adhesion, migration, and attachment of human dental pulp cells. J Endod 2014;40(8):1118-23.

15. Komabayashi T, Zhu Q, Eberhart R, Imai Y. Current status of direct pulp-capping materials for permanent teeth. Dental materials journal 2016;35(1):1-12.

16. Simon S, Smith AJ, Lumley PJ, Cooper PR, Berdal A. The pulp healing process: from generation to regeneration. Endodontic Topics 2012;26(1):41-56.

17. Gandolfi MG, Siboni F, Botero T, Bossù M, Riccitiello F, Prati C. Calcium silicate and calcium hydroxide materials for pulp capping: biointeractivity, porosity, solubility and bioactivity of current formulations. Journal of applied biomaterials & functional materials 2015;13(1):43-60.

18. Darvell B, Wu R. "MTA"—an hydraulic silicate cement: review update and setting reaction. Dental Materials 2011;27(5):407-22.

19. Parirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review—part I: chemical, physical, and antibacterial properties. Journal of endodontics 2010;36(1):16-27.

20. Camilleri J. Hydration mechanisms of mineral trioxide aggregate. International endodontic journal 2007;40(6):462-70.

21. Camilleri J. The chemical composition of mineral trioxide aggregate. Journal of conservative dentistry: JCD 2008;11(4):141.

22. Torabinejad M, Hong CU, Lee SJ, Monsef M, Pitt Ford TR. Investigation of mineral trioxide aggregate for root-end filling in dogs. J Endod 1995;21(12):603-8.

23. Dental DT. Material safety data sheet (Gray MTA). Prepared by: Lurgio S 2003.

24. Dental DT. Material safety data sheet (White MTA). Prepared by: Greenburg J 2002.

25. Fridland M, Rosado R. Mineral trioxide aggregate (MTA) solubility and porosity with different water-to-powder ratios. Journal of endodontics 2003;29(12):814-17.

26. Camilleri J. Mineral trioxide aggregate in dentistry: from preparation to application. Baskı. Springer; 2014.

27. Parirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--Part I: chemical, physical, and antibacterial properties. J Endod 2010;36(1):16-27.

28. Al-Nazhan S, Al-Judai A. Evaluation of antifungal activity of mineral trioxide aggregate. J Endod 2003;29(12):826-7.

29. Takita T, Hayashi M, Takeichi O, Ogiso B, Suzuki N, Otsuka K, Ito K. Effect of mineral trioxide aggregate on proliferation of cultured human dental pulp cells. Int Endod J 2006;39(5):415-22.

30. Camilleri J, Montesin FE, Brady K, Sweeney R, Curtis RV, Ford TRP. The constitution of mineral trioxide aggregate. Dental Materials 2005;21(4):297-303.

31. Suh B, Yin R, Cannon M, Martin DE. Polymerizable dental pulp healing, capping, and lining material and method for use. 2008.

32. Hebling J, Lessa FC, Nogueira I, Carvalho RM, Costa CA. Cytotoxicity of resin-based light-cured liners. Am J Dent 2009;22(3):137-42.

33. Gandolfi M, Ciapetti G, Taddei P. Effect of ageing on bioactivity and in vitro biological properties of calcium-silicate cements for dentistry. Dental Materials 2010;26974-92.

34. Gandolfi MG, Taddei P, Siboni F, Modena E, Ciapetti G, Prati C. Development of the foremost light-curable calcium-silicate MTA cement as root-end in oral surgery. Chemical–physical properties, bioactivity and biological behavior. Dental Materials 2011;27(7):e134-e57.

35. Gandolfi MG, Siboni F, Prati C. Chemical-physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. Int Endod J 2012;45(6):571-9.

36. Singh H, Kaur M, Markan S, Kapoor P. Biodentine: A promising dentin substitute. J Interdiscipl Med Dent Sci 2014;2(140):2.

37. File BS. Active biosilicate technology, septodont. Saint-Maur-des-Fossés Cedex: R&D Department 2010.

38. Tran X, Gorin C, Willig C, Baroukh B, Pellat B, Decup F, Opsahl Vital S, Chaussain C, Boukpessi T. Effect of a calcium-silicate-based restorative cement on pulp repair. Journal of dental research 2012;91(12):1166-71.

39. Laurent P, Camps J, De Méo M, Déjou J, About I. Induction of specific cell responses to a Ca3SiO5-based posterior restorative material. Dental Materials 2008;24(11):1486-94.

40. Shayegan A, Jurysta C, Atash R, Petein M, Abbeele AV. Biodentine used as a pulp-capping agent in primary pig teeth. Pediatric dentistry 2012;34(7):202E-08E.

41. About I. Biodentine: from biochemical and bioactive properties to clinical applications. Giornale Italiano di Endodonzia 2016;30(2):81-88.

42. Dawood AE, Parashos P, Wong RH, Reynolds EC, Manton DJ. Calcium silicate-based cements: composition, properties, and clinical applications. Journal of investigative and clinical dentistry 2017;8(2):e12195.

43. Grech L, Mallia B, Camilleri J. Characterization of set Intermediate Restorative Material, B iodentine, B ioaggregate and a prototype

calcium silicate cement for use as root-end filling materials. International endodontic journal 2013;46(7):632-41.

44. Jang Y-E, Lee B-N, Koh J-T, Park Y-J, Joo N-E, Chang H-S, Hwang I-N, Oh W-M, Hwang Y-C. Cytotoxicity and physical properties of tricalcium silicate-based endodontic materials. Restorative dentistry & endodontics 2014;39(2):89-94.

45. Storm B, Eichmiller FC, Tordik PA, Goodell GG. Setting expansion of gray and white mineral trioxide aggregate and Portland cement. Journal of endodontics 2008;34(1):80-82.

46. Zhang H, Pappen FG, Haapasalo M. Dentin enhances the antibacterial effect of mineral trioxide aggregate and bioaggregate. Journal of endodontics 2009;35(2):221-24.

47. Yuan Z, Peng B, Jiang H, Bian Z, Yan P. Effect of bioaggregate on mineral-associated gene expression in osteoblast cells. Journal of endodontics 2010;36(7):1145-48.

48. Yan P, Yuan Z, Jiang H, Peng B, Bian Z. Effect of bioaggregate on differentiation of human periodontal ligament fibroblasts. International endodontic journal 2010;43(12):1116-21.

49. Porenczuk A, Jankiewicz B, Naurecka M, Bartosewicz B, Sierakowski B, Gozdowski D, Kostecki J, Nasiłowska B, Mielczarek A. A comparison of the remineralizing potential of dental restorative materials by analyzing their fluoride release profiles. Advances in Clinical and Experimental Medicine 2019;28(6):815-23.

50. May E, Donly KJ. Fluoride release and re-release from a bioactive restorative material. American journal of dentistry 2017;30(6):305-08.

51. Kunert M, Lukomska-Szymanska M. Bio-Inductive Materials in Direct and Indirect Pulp Capping—A Review Article. Materials 2020;13(5):1204.

52. Dammaschke T. A new bioactive cement for direct pulp capping. Int Dent-Aust ed 2012;752-58.

53. Ghoddusi J, Forghani M, Parisay I. New approaches in vital pulp therapy in permanent teeth. Iranian endodontic journal 2014;9(1):15.

54. Honegger D, Holz J, Baume L. Long-term clinical supervision of direct pulp capping (performed by the students of the School of Dentistry, Geneva). Schweizerische Monatsschrift fur Zahnheilkunde= Revue Mensuelle Suisse D'odonto-stomatologie 1979;89(10):1020-41.

55. Baume LJ, Holz J. Long term clinical assessment of direct pulp capping. International dental journal 1981;31(4):251-60.

56. Camilleri J, Pitt Ford T. Mineral trioxide aggregate: a review of the constituents and biological properties of the material. International endodontic journal 2006;39(10):747-54.

57. Moghaddame-Jafari S, Mantellini MG, Botero TM, McDonald NJ, Nör JE. Effect of ProRoot MTA on pulp cell apoptosis and proliferation in vitro. Journal of endodontics 2005;31(5):387-91.

58. Junn D, McMillan P, Bakland L, Torabinejad M. Quantitative assessment of dentin bridge formation following pulp capping with mineral trioxide aggregate (MTA). J Endod 1998;24(4):278.

59. Mente J, Hufnagel S, Leo M, Michel A, Gehrig H, Panagidis D, Saure D, Pfefferle T. Treatment outcome of mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide direct pulp capping: long-term results. Journal of endodontics 2014;40(11):1746-51.

60. Nair P, Duncan H, Pitt Ford T, Luder H. Histological, ultrastructural and quantitative investigations on the response of healthy human pulps to experimental capping with mineral trioxide aggregate: a randomized controlled trial. International endodontic journal 2008;41(2):128-50.

61. Li Z, Cao L, Fan M, Xu Q. Direct pulp capping with calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate: a meta-analysis. Journal of endodontics 2015;41(9):1412-17.

62. Cushley S, Duncan H, Lappin M, Chua P, Elamin A, Clarke M, El-Karim I. Efficacy of direct pulp capping for management of cariously exposed pulps in permanent teeth: a systematic review and meta-analysis. International endodontic journal 2020.

63. Kitasako Y, Ikeda M, Tagami J. Pulpal responses to bacterial contamination following dentin bridging beneath hard-setting calcium hydroxide and self-etching adhesive resin system. Dental Traumatology 2008;24(2):201-06.

64. Okiji T, Yoshiba K. Reparative dentinogenesis induced by mineral trioxide aggregate: a review from the biological and physicochemical points of view. International journal of dentistry 2009;2009.

65. Parirokh M, Torabinejad M, Dummer P. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview–part I: vital pulp therapy. International endodontic journal 2018;51(2):177-205.

66. RITTER AV, SWIFT JR EJ. Current restorative concepts of pulp protection. Endodontic Topics 2003;5(1):41-48.

67. Zanini M, Hennequin M, Cousson P-Y. A review of criteria for the evaluation of pulpotomy outcomes in mature permanent teeth. Journal of endodontics 2016;42(8):1167-74.

68. Awawdeh L, Al-Qudah A, Hamouri H, Chakra RJ. Outcomes of vital pulp therapy using mineral trioxide aggregate or biodentine: a prospective randomized clinical trial. Journal of endodontics 2018;44(11):1603-09.

69. Nowicka A, Lipski M, Parafiniuk M, Sporniak-Tutak K, Lichota D, Kosierkiewicz A, Kaczmarek W, Buczkowska-Radlińska J. Response of

human dental pulp capped with biodentine and mineral trioxide aggregate. Journal of endodontics 2013;39(6):743-47.

70. Bakhtiar H, Nekoofar MH, Aminishakib P, Abedi F, Moosavi FN, Esnaashari E, Azizi A, Esmailian S, Ellini MR, Mesgarzadeh V. Human pulp responses to partial pulpotomy treatment with TheraCal as compared with Biodentine and ProRoot MTA: a clinical trial. Journal of endodontics 2017;43(11):1786-91.

71. Gandolfi M, Siboni F, Prati C. Chemical–physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. International endodontic journal 2012;45(6):571-79.

72. Cannon M, Gerodias N, Vieira A, Percinoto C, Jurado R. Primate pulpal healing after exposure and TheraCal application. Journal of Clinical Pediatric Dentistry 2014;38(4):333-37.

73. Murray PE, Hafez AA, Smith AJ, Cox CF. Bacterial microleakage and pulp inflammation associated with various restorative materials. Dental Materials 2002;18(6):470-78.

74. Meraji N, Camilleri J. Bonding over dentin replacement materials. Journal of endodontics 2017;43(8):1343-49.

75. Poggio C, Lombardini M, Colombo M, Beltrami R, Rindi S. Solubility and pH of direct pulp capping materials: a comparative study. Journal of applied biomaterials & functional materials 2015;13(2):181-85.

76. Jun S-K, Lee J-H, Lee H-H. The biomineralization of a bioactive glass-incorporated light-curable pulp capping material using human dental pulp stem cells. BioMed research international 2017;2017.

77. Giraud T, Jeanneau C, Bergmann M, Laurent P, About I. Tricalcium silicate capping materials modulate pulp healing and inflammatory activity in vitro. Journal of endodontics 2018;44(11):1686-91.

Bölüm 12

GÜNCEL DENTAL POST-KOR MATERYALİ OLARAK POLİETERETERKETON'UN KULLANIMI

Samet TEKİN[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Elazığ / Türkiye, E-mail: s.tekin@firat.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-8883-8307

Giriş

Dental kanal içi post-korlar aşırı kron kaybı olan endodontik tedavi görmüş dişlerde kalan diş dokularının kırılmasını önlemek ve nihai restorasyonları desteklemek için sıklıkla kullanılmaktadır (Shillingburg ve ark., 1997). Geçmişten günümüze post-kor tedavilerinde metal içerikli rijit alaşımlar başta olmak üzere birçok materyalden yararlanılmıştır. Metal post-korlar hala oldukça sık kullanılmasına rağmen, diş köküne aşırı kuvvet geldiğinde istenmeyen geri dönüşümsüz problemler meydana gelmesinden dolayı klinisyenler bu konuda her zaman çekinmiştir. Bu problemlerin başında ise hem vertikal hem de horizontal görülebilen kök kırıkları gelmektedir (Vire, 1991).

Başarısızlık sebeplerinden birinin kullanılan metalin, çevre diş dokusundan-dentinden daha yüksek elastisite modülüne sahip olması ile ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir (Gbadebo ve ark., 2014). Post-korlar ile tedavi edilen dişlerdeki komplikasyonları en aza indirgemek için birçok materyal uzun yıllardır test edilmektedir. Araştırmacılar tarafından farklı materyaller farklı protokoller ile denenmiş ve en ideal materyal arayışı sürmüştür (Newman ve ark., 2003), (Heydecke ve ark., 2002). Genel kanı olarak post-kor sistemi için ideal materyaller ağız içi kuvvetlerde doğal bükülme hareketlerine eşlik edecek kadar elastik olması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu anlamda dentine benzer biyomekanik özelliklere sahip post-kor materyalleri kök kırılma riskini azaltmada avantajlı olabileceği düşünülmüştür (Lanza ve ark., 2005).

Sıklıkla oblik kuvvetlere maruz kalan özellikle ön dişlerde ve aşırı kuvvetlere maruz kalan arka grup dişlerde postun eğilme kabiliyeti daha çok önem kazanmaktadır (Sorrentino ve ark., 2007). Post materyallerinin dentininkine benzer elastikiyete sahip olması stres konsantrasyonlarını azaltır. Yüksek elastisite modüllü postların kullanımının, şok absorbe etme özellikleri olmadığı için kuvvetin diş-post arayüzüne doğrudan transferine neden olduğu, bu durumunda dişin kuvvet karşısında dayanımının azalmasına kök kırıkları ve desimantasyon başta olmak üzere başarısızlıklara yol açtığı bilinmektedir (Dejak ve ark., 2011).

Metal bazlı materyaller yüksek elastisite modülüne sahip olduğundan dolayı lokal olarak post aşırı stres birikimine sebep olmaktadır. Literatürde bu amaçla karbon fiber postlar, cam fiber postlar, kuvars fiber postlar, zirkonya postlar ve polietilen postlar gibi metal içermeyen post malzemelerinin denendiği görülmektedir. Fiber postlar birçok avantaja sahip olmaları sebebiyle günümüzde sıklıkla kullanılan post materyallerindendir. Cam fiber postlar dentine benzer düşük elastisite modülüne sahiplerdir. Bu özelliklerinden dolayı post-kor dentin dokusu ile daha üniter bir yapı oluşturarak kuvvet altında birlikte esneme hareketi sergilerler (Tekin ve ark., 2020).

Metal postlarla karşılaştırıldığında cam fiber postların dentine yapışma özelliği çok daha yüksektir. Simantasyonlarında kullanılan rezin bazlı simanlar kalan kök dentini boyunca daha homojen bir stres dağılımı sağlayarak ve kök kırılma olasılığı azaltırlar (Santos-Filho ve ark., 2014), (Saupe ve ark., 1996), (Ambica ve ark., 2013).

Döküm metal post korlar yıllardır yaygın olarak kullanılmasına rağmen metalik renkleri, korozyona uğramaları, hem rezin simanlara hem de dişe yetersiz bağlanmaları neticesinde görülen retansiyon kaybı, yüksek elastisite modülüne sahip olmasından dolayı meydana gelen stres konsantrasyonları neticesinde diş çekimi ile sonuçlanabilen kök/diş kırıkları görülmesi gibi dezavantajları vardır. Bu dezavantajlar sebbiyle araştırmacılar ve üreticiler fiber post sistemleri gibi yeni seçenekler denenmiştir (Dikbas ve ark., 2013). Fiber takviyeli postlar, yeterli estetikleri, homojen stres dağılımı, biyouyumluluğu yüksek materyaller olması, korozyona karşı direnci, oldukça kolay ve hızlı kullanımları ve rezin içerikli malzemelere daha kolay yapışmaları nedeniyle metal postlara kıyasla post-kor tedavileri için daha avantajlı seçenekler olarak kabul edilmiş ve bu tedavilerde en çok kullanılan materyaller olarak yerini almıştır (Madfa ve ark., 2015).

Kayda değer birçok özelliğine rağmen fiber postlar hala dentinden çok daha büyük elastisite modülüne sahiptir (Cheleux ve ark., 2009), (Sakaguchi ve ark., 2012). Dentin, alveoler kemik gibi biyolojik dokuların ve dental tedavilerde sıklıkla kullanılan bazı materyallerin fiziksel özellik parametrelerinden en çok odaklandığımız elastisite modülünü yansıtan değerler Tablo 1.'de gösterilmiştir.

Tablo 1. *Biyolojik dokuların ve diş hekimliğinde kullanılan bazı materyallerin elastisite modülleri (Tekin ve ark., 2020)*

	Elastisite Modülü (GPa)
Dentin	18.6
Trabeküler kemik	1.37
Kortikal Kemik	13.7
Periodontal Ligament	0.0689
Porselen	69.0
Kompozit Rezin	12.0
PEEK	3-4
Cam Fiber Post	x-37 y-9.5 z-9.5
Ni-Cr	200.0

Post-korlar hakkında literatürde farklı sınıflandırmalar yer almaktadır. Bunlar üretim tekniklerine göre, renklerine göre, şekillerine göre veya kullanılan materyallere göre sınıflandırılabilmektedir. Post-korlar materyal tipine göre güncel olarak şu şekilde sınıflandırılabilir (Aydemir ve ark., 2019):

A. Metalik postlar

- Paslanmaz çelik,
- Titanyum,
- Cr-Ni,
- Pd-Pt-Cu,
- Au-Pt.

B. Metal Olmayan pstlar

1. Fiber postlar:

- Karbon fiber postlar,
- Kuartz fiber postlar,
- Cam fiber postlar,
- Polietilen fiber.

2. Seramik postlar

- Cam seramikler,
- Alüminyum oksit ile güçlendirilmiş seramikler,
- Freze tekniği ile elde edilen seramikler,
- Zirkonyum esaslı seramikler.

3. Yüksek performanslı polimer

- Polietereterketon (PEEK) post-kor sistem

PEEK Materyalinin Post-Kor Tedavilerinde Kullanımını Destekleyen Özellikleri

Sentetik, yüksek mekanik özelliklere sahip termoplastik bir polimer olan PEEK endüstriyel sanayi başta olmak üzere, ortopedide ve diş hekimliğinde kullanım alanı gittikçe artan yüksek performanlı lineer aromatik bir polimerdir (Kurtz ve ark., 2007), (Preis ve ark., 2017) PEEK, hem yüksek kimyasal ve termal dirence sahip olması, düşük çözünürlüğe ve üstün biyolojik olarak uyum göstermesi araştırmacıların sağlık sektöründe bu materyalin kullanımı için dikkatlerini üzerine çekmiştir (Sugano ve ark., 2020).

PEEK, düşük elastiklik modülüne sahip olmasına rağmen, yüksek mekanik özellikler sergilemektedir. Bu nedenlerden dolayı PEEK'in diş hekimliğinde uzun süreli restorasyonlar için uygun bir materyal olduğu düşünülmektedir (Sugano ve ark., 2020).

Diş hekimliğinde yüksek performanslı PEEK polimerlerinin kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. PEEK, diş üstü sabit protezlerde uygun mekanik dayanıma ve kompozit malzemelerle kaplanabilme özelliği ile altyapı malzemesi olarak kullanılabilmektedir (Stawarczyk ve ark., 2015). Benzer şekilde İmplant destekli sabit protezlerde son yıllarda PEEK'ten sıkça yararlanılmaktadır (Zoidis, 2018), (Parmigiani-Izquierdo ve ark., 2017). Hareketli protezlerin altyapıları da kroşeler dahil olmak üzere rahatlıkla CAD-CAM, 3 boyutlu yazıcı ve ısı basınç altında üretimi yapılabilmektedir. Teleskop kronlar, oklüzal splintler, barlar, ortodontik teller, iyileşme başlığı ve implant abutmentleri PEEK'in kullanıldığı diğer alanlardır (Papathanasiou ve ark., 2020).

PEEK materyalinin dental post-kor tedavilerinde kullanımı için birçok sebep vardır. Bunların başında, PEEK postların cam fiberler gibi dentine benzer elastisite modülüne sahip olması gelmektedir. Bunun yanında yüksek kırılma dayanımı ve biyouyumluluğu nedeniyle alternatif bir post materyali olarak sunulmuştur (Benli ve ark., 2020).

Dental tedavilerde kullanılan metal alaşımlar paslanabilir (korozyon) ve alerjiye neden olabilir (Karunagaran ve ark., 2013). PEEK, biyouyumluluğu metal alaşımlara göre daha yüksektir. Ayrıca PEEK düşük yoğunluğa (1.32g/cm^3) sahip ve çok hafiftir. Metaller gibi korozyona uğramazlar (Tekin ve ark., 2018). PEEK materyalleri metal alaşımlara göre düşük reaktiviteye sahip olduğu için hastalarda görülebilen metalik tada duyarlılık ortadan kalkmaktadır (Genovese ve ark., 2005).

PEEK polimeri hem bilgisayar destekli tasarım ve bilgisayar destekli imalat (CAD-CAM) sistemleri ile hem de mum döküm yöntemi ile ısı ve basınç altında dökülerek üretilebilir (Zoidis ve ark., 2016). Üretimleri sonrası ağız içinde de kolayca uyumlandırma-hazırlana yapılabilen PEEK dental sektörde diğer materyaller ile karşılaştırıldığında çok düşük maliyetli bir malzeme olarak bilinmektedir (Tekin ve ark., 2018).

PEEK hidrolize-bozunmaya direnç gösterir. Bunun yanında bileşenleri incelendiğinde; sitotoksisite, mutajenite, kanserojenite veya immünojenisiteye dair hiçbir kanıt gösterilmemiştir. Biyoinert bir malzeme olması ağız içerisinde kullanımını oldukça kolaylaştırmaktadır. Çeşitli sterilizasyon işlemleri sırasında bozulmaya karşı direnç gösterir. Erime noktası 280°C'nin üzerindedir. Bu nedenle medikal sektörde bir takım sıcak sterilizasyon yöntemlerine tabi tutulabilmektedir. Kimyasallar ile muamele edildiğinde aşınmaya karşı yüksek direnç gösterir (Tekin ve ark., 2018).

PEEK çeşitli takviye edici ve güçlendirici malzemelerle birlikte modifiye edilebilir ve farklı kompozitler elde edilebilmektedir. Elastisite modülünde bir artış istendiğinde, karbon fiber ilavesi ile PEEK'in elastisite modülü yüksek seviyelere (18.0 GPa) getirilebilir (Sarot ve ark., 2010). PEEK'in özellikle karbon fiber ve cam fiberler ile modifikasyon sonrasında aşınma direncinin geliştiği ve üstün mekanik özelliklere sahip olduğu görülmüştür (Wiesli ve ark., 2015). Renk ve üstün mekanik özellikler, PEEK'in dental post-kor materyali olarak kullanılabilen metal alaşımlar ve zirkonyum dioksite alternatif olarak kullanılmasına izin verir (Costa-Palau ve ark., 2014).

PEEK postların radyografilerde daha rahat izlenebilmesi, yani radyoopasitenin arttırılması için baryum sülfat eklenebilmektedir (Wiesli ve ark., 2015). Ayrıca PEEK materyalinin kullanıldığı tedavilerde manyetik rezonans görüntüleme rahatlıkla yapılabilmektedir (Tekin ve ark., 2018).

PEEK'in post materyali olarak kullanımının en önemli avantajlarından biri de literatürde rezin siman ve kompozit rezinlerle rahatlıkla bağlanabilir olmasının kanıtlanmasıdır. Estetik gereksinimleri karşılamak için yarı opasitesi düşük olan bu malzeme kompozit rezinlerle veneer işlemine tabi tutulabilmektedir (Stawarczyk ve ark., 2014).

PEEK malzemelerinin simantasyonu için dual kür rezin simanlar kullanılabilmektedir. PEEK materyalinin diş hekimliğinde kullanımında en önemli dezavantajlarından biri düşük yüzey enerjisine sahip olmasıdır. PEEK, rezin siman bağlanmasının kaybolmasının ana nedenlerinden biri düşük elastisite modülüdür. Bu sorunu ortadan kaldırmak için geleneksel kumlama, asitle pürüzlendirme başta olmak üzere, plazma sprey ve lazerle pürüzlendirme yöntemleri de kullanılarak PEEK yüzey enerjisi arttırılmaktadır (Tekin ve ark., 2018). Yüzey pürüzlülüğünün artmasıyla yüzey alanı, yüzey enerjisi ve ıslanabilirlik artar, yüzey gerilimi azalır (Amaral ve ark., 2006). Böylece adeziv rezinin yayılabilirliği sağlanarak daha geniş alanın kaplandığı kuvvetli bir bağlantı elde edilir (Valandro ve ark., 2006). Artan bağlanma dayanımı asit uygulamada yüksek sülfürik asit (H_2SO_4) konsantrasyonu kullanımıyla PEEK molekül yüzeyindeki benzen halkasının sülfonasyonu sonucu olduğuna bağlanmaktadır. Bu fonksiyonel sülfonat grupları (-SO3) değişikliğe uğramış PEEK yüzeyinin gelişmiş hidrofilikliği ile sonuçlanmasından dolayı olduğu belirtilmiştir. PEEK yüzeyinin çözünmesi rezin siman penetrasyonunu arttırır, bu da PEEK postlarının simana bağlanma mukavemetinin artmasına neden olur (Attia ve ark., 2021).

PEEK ile beraber hem rezin simanların hem de kompozit rezinlerin diş hekimliğinde kullanılması için aralarındaki bağlanmanın biyomekanik kuvvetlere karşı dayanıklı olması gerekmektedir (Henriques ve ark. 2018). Diş hekimliğinde iki materyal arası bağlantının artması için kul-

lanılan yöntemlerin en yaygın olanlarından biri kumlama ve kaplama yöntemidir. Kumlama için genellikle 30-250 μm'lik aluminyum oksit (Al_2O_3) partikülleri tercih edilmektedir (Valandro ve ark., 2006). Kumlama ile beraber tribokimyasal silika kaplama yöntemleri PEEK materyalinin yüzey alanının arttırılmasında kullanılabilmektedir. Materyal yüzeyini silika ile kaplamak için silika partiküllerinin yüzeye püskürtülmesi ile materyal yüzeyinde pürüzlenme sağlanmaktadır (Rosentritt ve ark., 2015). Klinik pratiğinde rahatlıkla kullanılabilen PEEK, tribokimyasal silika kaplama yöntemi için de PEEK yüzeyinin işlenmesinde Cojet (3M ESPE, Seefeld, Almanya) sisteminden yararlanılabilmektedir. Cojet ile 30 μm silika partikülleri farklı basınç, süre ve mesafeden kullanılabilmektedir. Laboratuvarda uygulanabilen silika kaplama yöntemi olan Rocatec sisteminde (3M ESPE); 110 μm silika partikülleri aynı prokolle PEEK yüzeyinin geliştirilmesinde farklı parametreler ile başarılı bir şekilde kullanılabilmektedir (Gama ve ark., 2020). Bunun yanında PEEK materyali H_2SO_4 ile veya 10:3 oranında H_2SO_4 ve hidrojen peroksit karışımı olan piranha solüsyonu ile pürüzlendirilebilmektedir (Stawarczyk ve ark., 2014)

Araştırmacılar PEEK yüzeylerinin Signum PEEK bond (Heraeus Kulzer, Hanau, Germany) ve visio.link (Bredent, Senden, Germany) gibi metilmetakrilat monomerleri içeren adeziv sistemler kullanılarak yapıştırma öncesi bond uygulandığında kompozit rezinler ve rezin simanlar ile güvenilir bağlanma elde edilebileceği sonucuna varmıştır (Stawarczyk ve ark., 2018).

PEEK Postlar ile İlgili Yapılan Çalışmalar ve Klinik Vakalar

PEEK materyalinin post-kor tedavilerinde kullanımına dair çalışmalar çok yenidir. Zoidis, düşük maliyet ve kolay üretiminin yanında PEEK postların estetik seramik kronlar ve rezin simanlar ile güvenle kullanılabilirliğine dair vaka raporu yayınlamıştır. PEEK postların geri dönüşümsüz hasara daha az yol açacağını iddia ederek zirkonya postlar ve fiberle güçlendirilmiş postlara alternatif olabileceğini belirtmiştir (Zoidis, 2021).

Yine bir başka yayınlanan vaka raporunda PEEK postların geleneksel post-kor tedavilerine iyi bir alternatif olacağı vurgulanmıştır. Bunun yanında PEEK postların CAD-CAM teknolojisi ile rahatlıkla üretilebilmesi sayesinde de kolay ve hızlı kişiye özel üretim sağlanıp diğer post-kor materyalleri ile rahatlıkla yarışabileceği vurgulanmıştır (Tiwari ve ark., 2018).

PEEK postların, zirkonya postlar ve cam fiber postlar ile kırılma dayanımlarının karşılaştırıldığı çekilmiş dişler üzerinde yapılan bir çalışmada PEEK postların diğer gruplara yakın kırılma dayanımı sergilemiştir. Fakat çalışmanın sonuçlarına göre, PEEK post-korlar, zirkonya veya cam elyaf post-korlara göre kırılma dayanımı anlamında hiçbir üstün

özellik göstermemiştir. En yüksek kırılma dayanımı değerleri cam fiber sonrası kor uygulanan gruplarda görülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre hem post çapındaki artış hem uzunluk artışı post-kor tedavisi yapılan dişlerdeki kırılma dayanımını arttırmasına rağmen PEEK ve cam fiber postların uzunluğunun ve çapının arttırılması, kırılma mukavemetinde istatistiksel olarak önemli bir fark oluşturmamıştır. Bunun yanında zirkonya postun çapındaki ve uzunluğundaki artış, kırılma mukavemetine önemli ölçüde yansımıştır. Bu durumun zirkonya post korlarda cam elyaf postlara göre daha fazla onarılamaz kırıklar şeklinde olması beklenir. Çalışmada ön bölge için kullanılan post-kor sistemleri düşük kırılma direnci riski taşıdığı ve kullanılan test koşulları, in vivo etkili olmadıkları için kliniklerde dikkatle değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bu nedenle PEEK post-korların kırılma dayanımlarını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Özellikle PEEK postlarda tamir edilebilir ve simantasyon problemliyle sonuçlanan kayıplar diğer gruplardan daha fazla gözlenmiştir. Servikal hatta görülen geri dönüşümlü tedavi başarısızlıklarının daha yüksek oranda görülmesinin PEEK postların klinik kullanımına dair umut verici bir sonuç olduğu belirtilmiştir (Ozarslan ve ark., 2021).

PEEK postların dentine bağlanma dayanımları farklı yüzey işlemleri ile geliştirilebilir olduğu, özellikle %98 H_2SO_4 kullanımı sonrası PEEK postlarda itme kuvvetine karşı yüksek dayanım sergilediği kanıtlanmıştır. PEEK postların rezin simana bağlanma dayanımını geliştirmek için air abrazyon ve nontermal plazmanın alternatif yüzey teknikleri olarak düşünüleceği belirtilmiştir. Ayrıca en yüksek bağlanmanın diğer post materyallerinde olduğu gibi kökün koronal üçlüsünde gerçekleştiği gözlenmiştir. Araştırmacı bu sonucu PEEK postlardan bağımsız olarak kök kanalının koronal üçte birlik kısmındaki dentin tübüllerinin çok sayıda ve yoğunluğuna bağlanabilir olduğunu, bunun da rezin simanın adeziv penetrasyona izin vermesinden kaynaklandığını belirtmiştir. Ayrıca apikal üçlü için de düşük bağlanma kuvveti değerleri, post boşluğunun apikal kısmındaki nemi kontrol etme zorluğuna, düşük ışık yoğunluğuna ve düşük ışık yoğunluğuna bağlamıştır (Attia ve ark., 2021)

Dokular üzerindeki stres konsantrasyonları sonlu elemanlar analizi ile matematiksel değerler elde edilerek karşılaştırılabilmektedir. Bir sonlu elemanlar analizi çalışmasına göre PEEK post kullanımı cam fiber postlara göre periodontal ligament ve kortikal kemik üzerinde oluşan stresleri azalttığı ve kron üzerindeki streslerde önemli bir değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir (Tekin ve ark., 2018). Aynı araştırmacıların yer aldığı bir diğer benzer çalışmada bu kez dentin üzerindeki stres değerleri karşılaştırılmış PEEK post ve cam fiber postlar arasında stres değerleri arasında bir fark bulunamamıştır. Fakat PEEK post kullanımı post, post

simanı ve kor materyali üzerindeki stres değerlerini azaltmıştır (Tekin ve ark., 2020).

Benzer metotla yapılan bir diğer çalışmada saf-doldurucusuz PEEK, karbon destekli (CFR-PEEK) ve döküm metal postun (Ni-Cr) kök dentininde meydana getirdiği stres düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre saf PEEK ve CFR-PEEK birbirine yakın stres konsantrasyonları sergilerken, metal post grubuna göre PEEK'in şok absorpsiyonu sağlayacağı beklentisinin aksine PEEK gruplarda daha yüksek stres değerleri gözlenmiştir (Sammany ve ark., 2019).

PEEK post, nano seramik kompozit, döküm metal post (Ni-Cr) ve cam fiber postların kırılma dayanımlarının karşılaştırılmış en yüksek kırılma dayanımının döküm metal postta görünmesine rağmen, geri dönüşümlü kayıpların daha çok cam fiberler postlar ile birlikte PEEK postlarda görüldüğü ve PEEK postların post-kor tedavilerinde alternatif materyaller arasında olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışma sonucunda PEEK materyalinin rezin materyaller ile bağlantısını iyileştirmek için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (Teixeira ve ark., 2020). Estetik postların kırılma dayanımlarının karşılaştırıldığı benzer bir çalışmada ise PEEK postlar fiber postlar ve ağırlıkça %14 polimer içerikli seramik postlar ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre PEEK postların diğer post-kor materyalleri ile rekabet edebilir olduğu gözlenmiştir (Haralur ve ark., 2021).

Dört farklı post sistemi ile endodontik tedavi görmüş dişte stres dağılımının ve sonlu eleman analizi kullanılarak karşılaştırılmasını konu alan bir çalışmada PEEK gibi poliarileterketon ailesindeki organik termoplastik polimerlerden biri olan Polieterketonketon (PEKK) da değerlendirilmiştir. Çalışmada CFR-PEEK, kalan dentinde daha az stres oluşturduğu için post-kor tedavilerinde fiberle güçlendirilmiş kompozitten daha iyi bir materyal olduğu, GFR-PEEK ve PEKK malzemeleri, fiberle güçlendirilmiş kompozitlere kıyasla benzer stres dağılımına sahip olduğunu gözlemlemişlerdir (Nahar ve ark., 2020). PEKK'un prefabrike ve kişiye özel üretimi ile elde edilen post-korlar cam fiber postlar ile itme testine tabi tutulduğu bir başka çalışmada kişiye özel postların prefabrike PEKK postlara göre daha üstün olduğu, PEKK postların fiber postlara alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bağlanma dayanımlarının koronal kök üçlüsünden apikal üçlüye doğru yine azaldığı bulunmuştur. Çalışmanın sonunda yüksek performanslı polimer ailesinin üyesi olan PEKK'nun klinik performansları için başka çalışmalara ihtiyaç olduğu hatırlatılmıştır (Güven ve ark., 2020).

PEEK postlarda çekme bağlanma dayanımı ve yüzey pürüzlülüğünün test etmek için ve cam fiber ve döküm metal postlarla karşılaştırılmıştır.

Yüzeye uygulanan H_2SO_4 tedavisi, PEEK post sistemini kök dentini ile bağlantısı için yeterli olduğu bulunmuştur. Çekme kuvvetine karşı PEEK, bir dental post sistemi olarak metal ve cam fiber postlardan daha yüksek bağlanma değerlerinin yanında düşük yüzey pürüzlülüğü değerleri göstermiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre düşük elastisite modüllü PEEK'in güvenilir ve güncel bir dental post-kor materyali olabileceği vurgulanmıştır (Benli ve ark., 2020).

SONUÇ

PEEK postlar ile ilgili araştırmalar daha çok deneyseldir. Mevcut çalışmalarda genel olarak dentin ve rezin simana bağlanma, kırılma dayanımı, stres lokalizasyonu ve stres konsantrasyonu üzerine odaklanılmıştır. PEEK post-korlar ile ilgili çalışmalar oldukça yenidir ve klinik çalışmalar kısa süreli vaka raporları ile sınırlıdır. Bu anlamda PEEK postlar hakkında uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç vardır. Olumlu birçok özelliğinin yanı sıra bağlanma özellikleri gibi dezavantajlarının iyileştirilmesiyle PEEK postlar rutin olarak kullanılabilecektir.

KAYNAKÇA

Amaral, R., Ozcan, M., Bottino, M. A., & Valandro, L. F. (2006). Microtensile bond strength of a resin cement to glass infiltrated zirconia-reinforced ceramic: the effect of surface conditioning. Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials, 22(3), 283–290. https://doi.org/10.1016/j.dental.2005.04.021

Ambica, K., Mahendran, K., Talwar, S., Verma, M., Padmini, G., & Periasamy, R. (2013). Comparative evaluation of fracture resistance under static and fatigue loading of endodontically treated teeth restored with carbon fiber posts, glass fiber posts, and an experimental dentin post system: an in vitro study. *Journal of endodontics*, *39*(1), 96-100.

Attia, M. A., Shokry, T. E., & Abdel-Aziz, M. (2021). Effect of different surface treatments on the bond strength of milled polyetheretherketone posts. *The Journal of Prosthetic Dentistry*.

Aydemir, M., & Bağlar, S. (2019). Post-Kor Sistemlerinin Güncel Sınıflandırılması. *Turkiye Klinikleri. Dishekimligi Bilimleri Dergisi*, *25*(3).

Benli, M., Gümüş, B. E., Kahraman, Y., Huck, O., & Özcan, M. (2020). Surface characterization and bonding properties of milled polyetheretherketone dental posts. *Odontology*, *108*(4), 596-606.

Cheleux, N., & Sharrock, P. J. (2009). Mechanical properties of glass fiber-reinforced endodontic posts. *Acta Biomaterialia*, *5*(8), 3224-3230.

Costa-Palau, S., Torrents-Nicolas, J., Brufau-de Barberà, M., & Cabratosa-Termes, J. (2014). Use of polyetheretherketone in the fabrication of a maxillary obturator prosthesis: a clinical report. *The Journal of prosthetic dentistry*, *112*(3), 680-682.

Dejak, B., & Młotkowski, A. (2011). Finite element analysis of strength and adhesion of cast posts compared to glass fiber-reinforced composite resin posts in anterior teeth. *The Journal of prosthetic dentistry*, *105*(2), 115-126.

Dikbas, I., & Tanalp, J. (2013). An overview of clinical studies on fiber post systems. *The Scientific World Journal*, *2013*.

Gbadebo, O. S., Ajayi, D. M., Oyekunle, O. O. D., & Shaba, P. O. (2014). Randomized clinical study comparing metallic and glass fiber post in restoration of endodontically treated teeth. *Indian Journal of Dental Research*, *25*(1), 58.

Genovese, K., Lamberti, L., & Pappalettere, C. (2005). Finite element analysis of a new customized composite post system for endodontically treated teeth. *Journal of biomechanics*, *38*(12), 2375-2389.

Güven, M. Ç., Dayan, S. Ç., Yıldırım, G., & Mumcu, E. (2020). Custom and prefabricated PolyEtherKetoneKetone (PEKK) post-core systems bond

strength: Scanning electron microscopy evaluation. *Microscopy research and technique*, *83*(7), 804-810.

Haralur, S. B. (2021). Fracture resistance of endodontically treated teeth restored with various esthetic posts. *Technology and Health Care*, *29*(2), 243-252.

Henriques, B., Fabris, D., Mesquita-Guimarães, J., Sousa, A. C., Hammes, N., Souza, J. C., ... & Fredel, M. C. (2018). Influence of laser structuring of PEEK, PEEK-GF30 and PEEK-CF30 surfaces on the shear bond strength to a resin cement. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, *84*, 225-234.

Heydecke, G., Butz, F., Hussein, A., & Strub, J. R. (2002). Fracture strength after dynamic loading of endodontically treated teeth restored with different post-and-core systems. *The Journal of prosthetic dentistry*, *87*(4), 438-445.

Karunagaran, S., Paprocki, G. J., Wicks, R., & Markose, S. (2013). A review of implant abutments--abutment classification to aid prosthetic selection. *The Journal of the Tennessee Dental Association*, *93*(2), 18-23.

Kurtz, S. M., & Devine, J. N. (2007). PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. *Biomaterials*, *28*(32), 4845-4869.

Lanza, A., Aversa, R., Rengo, S., Apicella, D., & Apicella, A. (2005). 3D FEA of cemented steel, glass and carbon posts in a maxillary incisor. *Dental Materials*, *21*(8), 709-715.

Madfa, A. A., Al-Hamzi, M. A., Al-Sanabani, F. A., Al-Qudaimi, N. H., & Yue, X. G. (2015). 3D FEA of cemented glass fiber and cast posts with various dental cements in a maxillary central incisor. *Springerplus*, *4*(1), 1-8.

Nahar, R., Mishra, S. K., & Chowdhary, R. (2020). Evaluation of stress distribution in an endodontically treated tooth restored with four different post systems and two different crowns-A finite element analysis. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, *10*(4), 719-726.

Newman, M. P., Yaman, P., Dennison, J., Rafter, M., & Billy, E. (2003). Fracture resistance of endodontically treated teeth restored with composite posts. *The Journal of prosthetic dentistry*, *89*(4), 360-367.

Ozarslan, M., Buyukkaplan, U. S., & Ozarslan, M. M. (2021). Comparison of the fracture strength of endodontically treated teeth restored with polyether ether ketone, zirconia and glass-fiber post-core systems. *International Journal of Clinical Practice*, e14440.

Papathanasiou, I., Kamposiora, P., Papavasiliou, G., & Ferrari, M. (2020). The use of PEEK in digital prosthodontics: A narrative review. *BMC Oral Health*, *20*(1), 1-11.

Parmigiani-Izquierdo, J. M., Cabaña-Muñoz, M. E., Merino, J. J., & Sánchez-Pérez, A. (2017). Zirconia implants and peek restorations for the replacement of upper molars. *International journal of implant dentistry*, *3*(1), 1-5.

Preis, V., Hahnel, S., Behr, M., Bein, L., & Rosentritt, M. (2017). In-vitro fatigue and fracture testing of CAD/CAM-materials in implant-supported molar crowns. *Dental Materials*, *33*(4), 427-433.

Sakaguchi, R. L., & Powers, J. M. (2012). *Craig's restorative dental materials-e-book*. Elsevier Health Sciences.

Sammany, F., Sultan, M., & Ide, N. A. D. (2019). Stress and Strain Distribution in a Single Root Canal Post Made of Polyether Ether Ketone Using Three-Dimensional Finite Elements Method. *Academic Journal of Oral and Dental Medicine*, *6*(1), 01-07.

Santos-Filho, P. C. F., Veríssimo, C., Soares, P. V., Saltarelo, R. C., Soares, C. J., & Martins, L. R. M. (2014). Influence of ferrule, post system, and length on biomechanical behavior of endodontically treated anterior teeth. *Journal of endodontics*, *40*(1), 119-123.

Sarot, J. R., Contar, C. M. M., Da Cruz, A. C. C., & de Souza Magini, R. (2010). Evaluation of the stress distribution in CFR-PEEK dental implants by the three-dimensional finite element method. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, *21*(7), 2079-2085.

Saupe, W. A., Gluskin, A. H., & Radke Jr, R. A. (1996). A comparative study of fracture resistance between morphologic dowel and cores and a resin-reinforced dowel system in the intraradicular restoration of structurally compromised roots. *Quintessence International*, *27*(7).

Shillingburg, H. T., Hobo, S., Whitsett, L. D., Jacobi, R., & Brackett, S. E. (1997). *Fundamentals of fixed prosthodontics* (Vol. 194). Quintessence Publishing Company.

Sorrentino, R., Aversa, R., Ferro, V., Auriemma, T., Zarone, F., Ferrari, M., & Apicella, A. (2007). Three-dimensional finite element analysis of strain and stress distributions in endodontically treated maxillary central incisors restored with diferent post, core and crown materials. *dental materials*, *23*(8), 983-993.

Stawarczyk, B., Eichberger, M., Uhrenbacher, J., Wimmer, T., Edelhoff, D., & Schmidlin, P. R. (2015). Three-unit reinforced polyetheretherketone composite FDPs: influence of fabrication method on load-bearing capacity and failure types. *Dental materials journal*, *34*(1), 7-12.

Stawarczyk, B., Jordan, P., Schmidlin, P. R., Roos, M., Eichberger, M., Gernet, W., & Keul, C. (2014). PEEK surface treatment effects on tensile bond strength to veneering resins. *The Journal of prosthetic dentistry*, *112*(5), 1278–1288.

Stawarczyk, B., Taufall, S., Roos, M., Schmidlin, P. R., & Lümkemann, N. (2018). Bonding of composite resins to PEEK: the influence of adhesive systems and air-abrasion parameters. *Clinical oral investigations*, *22*(2), 763-771.

Sugano, K., Komada, W., Okada, D., & Miura, H. (2020). Evaluation of composite resin core with prefabricated polyetheretherketone post on

fracture resistance in the case of flared root canals. *Dental Materials Journal*, *39*(6), 924-932.

Teixeira, K. N., Duque, T. M., Maia, H. P., & Gonçalves, T. M. S. V. (2020). Fracture Resistance and Failure Mode of Custom-made Post-and-cores of Polyetheretherketone and Nano-ceramic Composite. *Operative dentistry*, *45*(5), 506-515.

Tekin, S., Adıgüzel, Ö., & Cangül, S. (2018). An evaluation using micro-CT data of the stress formed in the crown and periodontal tissues from the use of PEEK post and PEEK crown: A 3D finite element analysis study. *International Dental Research*, *8*(3), 144-150.

Tekin, S., Adiguzel, O., Cangul, S., Atas, O., & Erpacal, B. (2020). Evaluation of the use of PEEK material in post-core and crown restorations using finite element analysis. *American journal of dentistry*, *33*(5), 251–257.

Tekin, S., Cangül, S., Adıgüzel, Ö., & Değer, Y. (2018). Areas for use of PEEK material in dentistry. *International Dental Research*, *8*(2), 84-92.

Tiwari, A., Sethuraman, R., & Patel, V. (2018). Computer-aided Design Computer-aided Manufacturing Fabricated Polyetheretherketone Post and Core Restoration. *Int J Oral Care Res*, *5*(1), S101-105.

Valandro, L. F., Yoshiga, S., De Melo, R. M., Galhano, G. A. P., Mallmann, A., Marinho, C. P., & Bottino, M. A. (2006). Microtensile bond strength between a quartz fiber post and a resin cement: Effect of post surface conditioning. *Journal of Adhesive Dentistry*, *8*(2).

Vire, D. E. (1991). Failure of endodontically treated teeth: classification and evaluation. *Journal of endodontics*, *17*(7), 338-342.

Wiesli MG, & Özcan M. High-performance polymers and their potential application as medical and oral implant materials: a review. Implant dentistry 2015; 24(4):448-457

Zoidis, P. (2018). The all-on-4 modified polyetheretherketone treatment approach: A clinical report. *The Journal of prosthetic dentistry*, *119*(4), 516-521.

Zoidis P. (2021). The Use of Modified Polyetheretherketone Post and Core for an Esthetic Lithium Disilicate Anterior Ceramic Restoration: A Clinical Report. *The International journal of prosthodontics*, *34*(1), 120–125.

Zoidis, P., & Papathanasiou, I. (2016). Modified PEEK resin-bonded fixed dental prosthesis as an interim restoration after implant placement. *The Journal of prosthetic dentistry*, *116*(5), 637-641.

Bölüm 13

RENAL CERRAHİLERDE LAPAROSKOPİNİN, DÜNÜ BUGÜNÜ VE YARINI

Resul ÇİÇEK[1]

1 Uzm. Dr., Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

GİRİŞ:

Cerrahi işlemlerde minimal invaziv yöntemler son yıllarda açık yöntemlerin yerini almıştır. Böbrek hastalıklarının minimal invaziv girişim yöntemleri ile tedavisinde laparoskopik cerrahi büyük önem arz etmektedir (1). Yaklaşık bir asır önce jinekolojide tanı yöntemi olarak kullanıla laparoskopik cerrahi günümüzde hem tanı hem de tedavide kullanılmaktadır (2). Özellikle küçük kesi, daha az postoperatif ağrı, hastanede kalış süresinin kısalığı, erken mobilizasyon ve daha kısa iyileşme süresi gibi çeşitli yönleri ile açık cerrahiye üstünlükleri vardır (3).

TARİHÇESİ:

Son yıllarda gelişimi çok etkileyici olan laparoskopik cerrahi, ilk olarak 20.yüzyılın başında Dimitri Ott, Georg Kelling ve Hans Christian Jacobeus tarafından tanıtıldı. Von Ott, 1901'de hamile bir kadının karın boşluğunu inceledi ve daha sonra Georg Kelling, modern laparoskopi tanımına daha yakın olan "koelioscopie" adlı bir prosedür gerçekleştirdi (4). Daha sonra geliştirilen ve çeşitli cerrahi prosedürlerde kullanılan laparoskopi ürolojide ilk olarak tanısal amaçlı 1976 yılında inmemiş testisli bir çocukta testisi tespit etmek amacıyla yapılmıştır (5). 1990 yılında Clayman böbrek tümörü olan bir hastaya ilk laparoskopik nefrektomiyi gerçekleştirmiştir (6). Sonrasında 1993'te Winfeld ve arkadaşları ilk parsiyel nefrektomi uygulanmıştır (7). İlk laparoskopik nefrolitotomi ise Jihad ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yılında yapıldı (8). 1993 tarihinde Schuessler ve arkadaşları ilk laparoskopik pyeloplasti gerçekleştirildi.(9)

GENEL BİLGİLER:

Laparoskopik cerrahi hazırlığı açık cerrahi girişimlerdekine benzer birtakım prosedürler içerir. Özellikle ilk aşamada hastadan detaylı bir anamnez alınmalı ve tam bir fizik muayene yapılması gerekmektedir. Geçirilmiş cerrahisi olan hastalarda kontrendikasyon olamamak ile birlikte portların yerleşimi ve pozisyonlarının ayarlaması gerekmektedir. Kronik hastalıklar (KOAH, Kalp Yetmezliği,..vs),kan sulandırıcısı kullanımı gibi açık cerrahide de sakıncalı olan durumlar laparoskopik cerrahi içinde geçerlidir. Bunun yanında doğru evreleme için tomografi, ve Manyetik Rezonans görüntüleme ile gerek tümörün yerleşiminin belirlenmesi gerekse böbreğin vasküler anomalilerinin ortaya çıkarılıp operasyon öncesi doğru cerrahi yaklaşımın belirlenmesinde önem arz etmektedir.(2). Ayrıca nonfonksiyone böbrek ya da üreteropelvik bileşke darlıklarında böbrek sintigrafileri ile böbreğin fonksiyonunu ve çalışma yüzdesinin değerlendirmek gerekmektedir. Kanama riski taşıyan nefrektomi gibi işlemler öncesi kan ve kan ürünleri hazırlığı yapılmalı. Barsak temizliği ürolojik laparoskopik

prosedürlerde etkinlik yönünden çok anlamlı olmadığından gerekmemektedir (10).

LAPAROSKOPİK RENAL CERRAHİDE İÇİN GEREKLİ ENSTRÜMANLAR

Tablo.1. Laparoskopik Renal Cerrahide İçin Gerekli Enstrümanlar(2,11)

Temel ekipmanlar:
1. Kamera sistemi
2. Işık kaynağı: Xenon
3. Optik: 10 mm 0°ve 30°
4. İnsuflatör
El aletleri
1. Veress iğnesi, Hasson trokarı, Balon trokar
2. Trokarlar Tekrar kullanılabilen yada tek kullanımlık 5, 10, 12 mm
3. El portu Gelport, Lap-disk
4. Koter: Monopolar-Bipolar-Tripolar Elektrokoter Harmonik bıçak ve diğer bipolar sistemler
5. Kanama kontrolü: Endoklip(Hem-o-Lock klips) (5 ve 10 mm) Vasküler endo GIA
6. İrrigasyon-Aspirasyon sistemleri
7. Dikiş için Portegü ve Otomatik dikiş aletleri)
8. Makas
9. Organ torbası
10. Atravmatik forsepsler
11. Ekartörler,
12. Dissektörler

ÜROLOJİK LAPAROSKOPİNİN KONTREDİKASYONLARI

Tablo.2. Ürolojik Laparoskopinin Kontredikasyonları (12)

ÜROLOJİK LAPAROSKOPİNİN KONTREDİKASYONLARI
MUTLAK KONTREDİKASYONLARI:
1. İntestinal obstruksiyon
2. Koagülopati
3. Yaygın peritonit
4. Malign Asit şüphesi
5. Abdominal Duvar Enfeksiyonu
6. Masif Hemoperitonyum,hemoretroperitonyum

RÖLATİF KONTRENDİKASYONLARI(12)
1. Morbit obezite
2. Geçirilmiş Abdominopelvik Cerrahi Öyküsü
3. Pelvik fibrozis
4. Organomegali
5. Asit
6. Gebelik
7. Herniler
8. İliak/ Aortik anevrizmalar

AMELİYAT BAŞLAMADAN ÖNCE GEREKEN BAZI KONTROLLER(12):

1. Elektrocerrahi ünitenin kontrolü
2. İrrigasyon-Aspirasyon ünitesinin kontrolü
3. Kamera ve ışık kaynağının kontrolü
4. Karbondioksit tankının kontrolü ve yedeğinin olup olmadığının kontroü
5. İnsuflator kontrolü
6. Veres iğnesinin kontrolü

LAPAROSKOPİK RENAL CERRAHİ

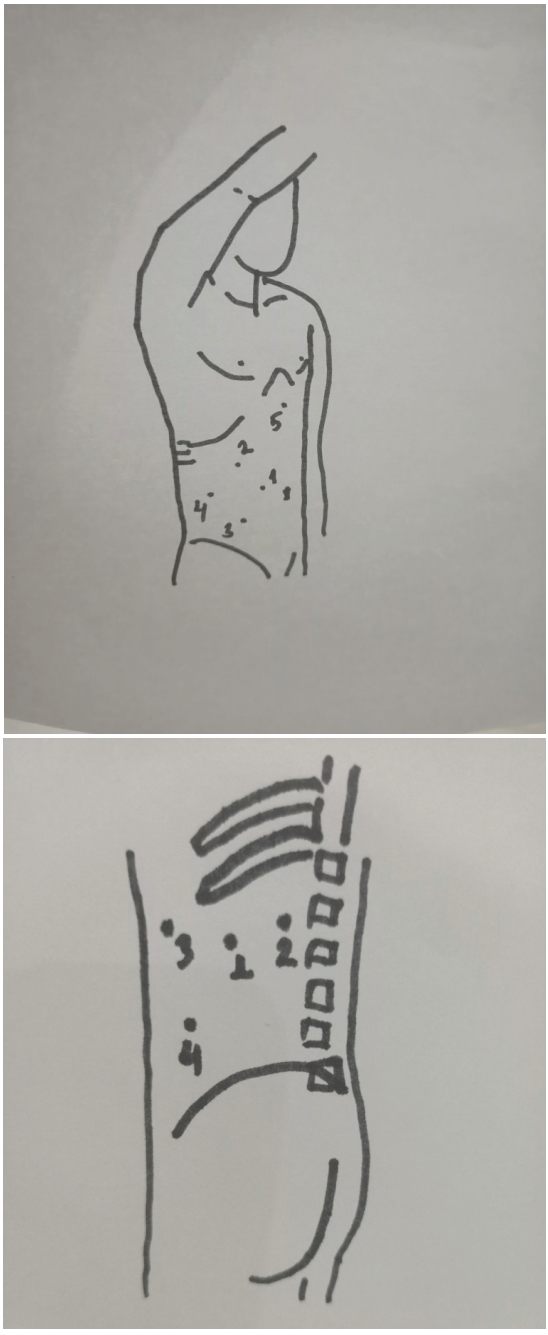
Renal cerrahiler laparoskopik olarak, retroperitoneal veya transperitoneal yöntemler olarak uygulanabilmektedir. Gerek retroperitoneal yöntem gerekse transperitoneal yöntemde hastaya lateral dekübit pozisyon verilir(13).Transperitoneal yapılacak renal cerrahide giriş Veress iğnesi veya Hasson trokarı ile yapılır ve daha sonra portlar yerleştirilir (14).Retroperitoneal yöntemde daha çok Hasson tekniği tercih edilir.

Transperitoneal Laparoskopik nefrektomi yapılacak hastaya pozisyon verme açık cerrahide olan flank yaklaşımla aynıdır. Lateral dekübit olan hastaya 45 derece flank pozisyon verilmeden hemen önce, varis çorapları giydirilir, orogastrik yada nazogastrik tüp takılır. İşlem yapılacak taraf yukarda kalacak şekilde nefrektomi yapılması planlanan hastanın karın ön duvarında 3 adet adet üçgen oluştaracak şekilde port yerleştirilir. İlk port rektus abdominis kasından 2 cm later olacak şekilde subcostal kenarın 1 cm aşağısıdır. Belirlenen bölgenin 1-2 cm medialinde ve 3-5 cm aşağısında bulunan bölge kamera portunun bölgesi olacak şekilde işaretlenir. Son olarak umblicusun 8-10 cm lateralinde 3. bölge işaretlenir. İşaretleme sonra umlikus ile spina iliaka anterior süperior arasında hattın 2/5 dış kenarından küçük bir kesi sonrası veres iğnesi ile girilip serum fizyolojik ile geçiş kontol edildikten sonra 15mmHg'lık bir pneumoperitoneum oluşturulur.

oluşturulduktan sınra ,kamera portu için işaretlenen sahaya 1 cm'lik bir cilt insizyonu yapılır ve fasyaya kadar künt diseksiyon yapılır.Daha sonra 10 mm'lik trokar yerine yerleştirilir (15). Ardından kamera eşliğinde diğer portlar yerleştirilir. Ancak hastanın ve tümörün özelliklerine göre port yerleri farklı yerleştirilebilir. Hilustaki yapıların disseksiyonunu kolaylaştırmak için şişman hastalarda ve Karaciğer ekartasyonu amaçlı sağ tarafta 5 mm.'lik ek port gerekbilmektedir. Retroperitoneal laparoskopik yöntemde 12. kotun hemen altından yapılan küçük bir insizyondan parmak yardımı ile retroperitoneal bölgede bir boşluk oluşturulur ve buradan yerleştirilen balon dilatatör yardımı ile retroperitoneal saha şişirilir. Retroperitoneal yöntemde de transperitoneal yönteme benzer şekilde 4 veya 5 port ile çalışılır retroperitoneal yöntemin transperitoneal yönteme oranla Çalışma alanı daha sınırlı olduğundan olgu seçiminde uygun olanların tercik edilmesi gerekmektedir. Öte yandan karın boşluğuna girilmemesi ise transperitoneal tekniğe göre üstünlük sağlamaktadır. Retroperitoneal yöntemde psoas kası, periton , ve böbreğe ait yapıların tanımlanması önem arzeder . Bu yöntemde böbreğin pedikülüne öncelikle arteri daha sonrasında venini kontrol etmek daha kolaydır. Böbreğin arka yüzünde yer alan tümör ve kİstlerin eksizyonunda retroperitoneal yöntem tercih edilebilir. (2)

Şekil 1. Laparoskopik Renal Cerrahi İçin Lateral Dekübit Posizyonu Gösteren Çizim

Şekil 2. Transperitoneal ve Retroperitoneal Yöntem İle Laparoskopik Renal Cerrahi Port Giriş Yerleri



TRANSPERİTONEAL TEKNİKTE LAPAROSKOPİK NEFREKTOMİ AŞAMALARI

Sağ ve sol nefrektomi birbirinden farklılıklar göstermektedir. Batına girildikten sonra sağ nefrektomi için toldt hattı ve karaciğer trianguler ligamanının kesilip künt disseksiyon yapılıp çıkan kolon mobilizasyonu sağlanır. Daha sonra posterior koronar hepatik ligaman kesilip duodenumun künt disseksiyon ile mediale alınır (Kocher manevrası) . Bir sonraki aşamada inferior vena kava yüzeyinin disseksiyonu ile adrenal ve gonadal venlerin yerinin belirlenmesi gelir. Solda ise toldt hattının kesilmesi sonrası splenik fleksura-batın ön duvar bağlantıları kesilip bölge serbeslenir. Daha sonra Gonadal, adrenal ve lomber venler belirlenip kliplenip kesilir. Hem sol hem de sağ böbrek içinde renal pedikülün kontrolünün ardından önce renal arterin sonra venin klipslenip kesilmesi gelir. Sonra üreterin klipslenip kesilmesi gerçekleşir. En son olarak böbreğin kalan lateral bağlantıların kesilir ve spesmen organ torbasına alınıp ve vücut dışına çıkarılır (2).

TRANSPERİTONEAL TEKNİKTE LAPAROSKOPİK NEFREKTOMİ AŞAMALARI

Retroperitoneal yöntemde daha çok hasson tekniği kullanımakta. İlk akses 12.kostanın ucunun hemen altından 2cm lik bir kesi ile yapılır. Lumbodorsal fasia kesilip kas lifleri ayrılır.İlk alan için parmak yardımı ile boşluk oluşturulur(12). Retroperitoneal teknik transperitoneal tekniğe göre ileri düzeyde cerrahi tecrübe ister.

LAPAROSKOPİK PARSİYEL NEFREKTOMİ

Gerek böbreğin korunması gerekse de onkolojik sonuçların radikal nefrektomiye göre benzer sonuçlar vermesi son zamanlarda laparoskopik parsiyel nefrektomiyi ön plana çıkarmaktadır. Burda cerrahinin tercihinin belirlenmesinde kitlenin büyüklüğü tek başına belirleyici olmamaktadır. Bu nedenle bazı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanlar R.E.N.A.L. ve PADUA skorlama sistemleridir. R.E.N.A.L. nefrometri skoru 10-12 , Padua skor 8'in üzeri olanlar kompleks tümör kabul edilir ve cerrahisinde radikal nefrektomi tercik edilir (17).

Tablo 3. R.E.N.A.L Nefrometri skorlama sistemi

PARAMETRE			
(R)adius:Tömör çapı(cm)	≤4	4.1-7	>7

(E)gzofitik/ Endofitiklik oranı	≥% 50	≤ % 50	Tamamen endofitik
(N) earness:Tümörün renal sinüs veya toplayıcı sisteme yakınlığı (mm)	≥7	4.1-6.9	≤4
(A)nterior posterior yerleşim durumu	Skorsuz	Skorsuz	Skorsuz
(L)okalizasyon (polar hat ile olan ilişki)	Tümör polar hattın tamamen üzerinde veya altında	Tümör polar hattı geçiyor	Tümörün ≥% 50si polar hattı geçiyor veya tümör polar hattın ortasını tamamen dolduruyor

Tablo 4. PADUA sınıflama sistemi

PARAMETRE	ANATOMİK ÖZELLİK	PUAN
Renal Kenar	Lateral	1
	Medial	2
Tümör boyutu(cm)	≤4	1
	4.1-6.9	2
	≥7	3
Renal Sinüs	Tutulum yok	1
	Tutulum var	2
Longitunal(polar) lokalizasyon	Üst/Alt	1
	Orta	2
Toplayıcı sistem	Tutulum yok	1
	Tutulum var	2
Ekzofitik oranı	≥% 50	1
	≤ % 50	2
	Endofitik	3

LAPAROSKOPİK SÜRRENALEKTOMİ

Laparoskopi sürrenalektomi ilk olarak 1992 Gagner ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. Adrenokortikal karsinom dışında sürrenal tümörlerde laparoskopik teknik açık tekniğin tercih açısından önünde yer almaktadır.Gerek açık gerekse laparoskopik teknikle yapılmış sürrenal cerrahili hastaların benzer onkolojik sonuçlar elde edildiği görülmektedir (18).

DİĞER LAPAROSKOPİK RENAL CERRAHİLER

Böbrek ile ilgili birçok patolojide laparoskopi kullanışlmaktadır. Renal kitlelerin %70 ni basit kistler oluşturmaktadır. Semptomatik basit kistler analjezi, perkütan iğne aspirasyonu ve buna eşlik eden skleroterapi ile tedavi edilebilir. Ayrıca laparoskopik renal kist eksizyonu ve açık cerrahide bu kistlerin tedavisinde kullanılabilir yöntemlerdir. Laparoskopik piyeloplastide ilk olarak 1993 de yapılmış ve günümüzde hala önemli bir cerrahi seçeneği olarak tercik edilmektedir. Öte yandan taş cerrahisinde de laparoskopik yardımlı perkütan nefrolitotomi, laparoskopik üreterolitotomi ve laparoskopik pyelolitotomi kullanılabilmektedir (12).

LAPAROSKOPİK RENAL CERRAHİNİN AVANTAJLARI:

Yakın tarihte böbrek patolojilerine müdahalelerde laparoskopik prosedürlere açık cerrahi yöntemlerin giderek yerini almıştır. Mesela günümüzde basit nefrektomi için altın standart cerrahi teknik laparoskopik nefrektomidir(19). biraz tartışmalı olmakla birlikte Böbrek tümörlerindeki ise, öneriler genelde tümörün evresine göre değişiklik göstermektedir. Örneğin birçok cerrahi merkez lokal evreli böbrek tümörlerinde laparoskopik radikal nefrektomiyi standart tedavi olarak kabul etmiştir (20).Böbrek patolojileri için uygulanan laparoskopik cerrahi yöntemin birçok avantajı mevcuttur. Yatış süresinin kısalması, insizyonun küçük olması ve erken mobilizasyon en belirgin avantajlarıdır .

ROBOTİK CERRAHİ

Yakın tarihte robot yardımlı yöntemler ürolojik cerrahiler içerisinde daha geniş yer edinmektedir. Standart laparoskopik aletlerdeki 4 eksenli hareketin daha fazla eksende yapması, insan elini maksimum oranda taklit edebilmesi, , iki boyutlu görüntülemenin üç boyuta dönüştürülebilmesi, kamera için ikinci bir cerraha ihtiyaç olunmaması, robot yardımlı yöntemlerin bilinen bazı avantajlarındandır.

Robotik cerrahinin ürolojideki ilk kullanımı 1989'da transüretral rezeksiyon için kullanılmıştır (21). Sonrasında dönemlerde, böbrek toplayıcı sistem girişlerinde floroskopi eşliğinde robotik cerrahiden faydalanmışlar (22). Laparoskopik girişimlerde ilk kullanılan ticari robotik sistem AESOP (optimal pozisyon için otomatik endoskopik sistem) dur. Aktif, yarı-aktif ve uzaktan kumandalı (master-slave) olmak üzere modern robotik sistemler üç kategoride toplanmıştır. Aktif sistemler yapay bir belleği olan ve otomatik olarak girişimi gerçekleştiren sistemlerdir. Yarı-aktif sistemde robot tarafından yönlendirilmiş bir kılavuz kullanarak cerrah, işlemini gerçekleştirir. cerrah uzaktan kumanda ile operasyonu gerçekleştirebildiği

Uzaktan kumandalı sistemlerde ise cerrahın hareketleri, komutları robotik hareketlere çevrilir. Uzaktan kumandalı sistemlerde Zeus ve da vinci olmak züere iki sistem geliştirilmiştir (23). Zeus sistemi, üç robotik koldan, da Vinci sistemi ise bağımsız olarak duran robotik bir kule ve cerrah konsolundan oluşmaktadır. bir kamera kolu ve 3 adet laparoskopik alet kolu robotik kulede bulunmaktadır. İlk kez 2001'de Guillonneau VE arkadaşları tarafından Böbrek girişimlerinde robotik cerrahi, kullanılmış ve robot yardımlı laparoskopik nefrektomi gerçekleştirilmiştir (24).

LAPAROSKOPİK CERRAHİDE YAPAY ZEKA VE GELECEK

Cerrahide laparoskopik sistemler ile başlayan teknolojik ürünlerin kullanımı ve sağladığı avantajlar anlaşıldıktan sonra robotik cerrahiye doğru bir geçiş yaşandı fakat robotik cerrahide istenilen noktaya halen gelinemedi. Günümüzde kullanılan robotlar aslında hareket kabiliyeti arttırılmış laparoskopik enstrümanlar olarak kullanılmakta, gelinmek istenilen nokta ise programlanan ya da bağımsız olarak işlev yapabilme nitelikleri olan otonom robotlardır. Mevcut robotlar, çevresini algılayabilen, problemleri tanıyarak uygun eylem planları yürüten ve yeni problemler için çözüm üretebilen yapay zeka teknolojisi ile entegre edildiğinde üstün teknik özelliklere ve öngörü kabiliyetine sahip robotlara dönüşeceklerdir. Beraberinde getireceği etik sorunlarla birlikte cerrahi teknikleri taşıyabileceği pratik noktalar tartışma konusudur. Mühendislik, bilgisayar ve robot bilimlerindeki hızlı gelişmeler ile yakın gelecekte otonom robotların ameliyathanelerde cerrahların yardımcısı ya da rakibi olabileceği öngörülebilir (25).

.

KAYNAKÇA:

1. Walsh PC, Retik AB, E. Vaughan D,.Wein AJ. Campbell's urology . Eight edition. W.B. Saunders Company. 2004; 3645.

2. Kural AR, Demirkesen O, Argun B, Üroonkolojik böbrek cerrahisinde laparoskopi,Üroonkoloji Bülteni, 2005, Sayı:4

3.Srisawat N, Kongwibulwut M, Laoveeravat P, Lumplertgul N, Chatkaew P, The role of intraoperative parameters on predicting laparoscopic abdominal surgery associated acute kidney injury, BMC Nephrology volume 19, Article number: 289 (2018)

4. García RA, Gutiérrez RL, Cueto GJ, **Historical evolution of the laparoscopic surgery,** Rev Mex Cir Endoscop 2016; 17 (2)

5. Cortesi N, Ferrari P, Zambarda E, et al: diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. Endoscopy. 1976;8: 33-34.

6. Clayman RV. Kavoussi LR, Figenshau RS, et al: Laparoscopic nephrectomy: Initial case report. J Laparoendosc Sorg. 1991a; 1: 343-349.

7. Winfield HN, Donovan JF, Godet AS ve ark. Laparoscopic partial nephrectomy: initial case report for bening disease. J endourology 1993;7: 521.

8. Jihad H Kaouk , Inderbir S Gill, Laparoscopic reconstructive urology, J Urol. 2003 Oct;170(4 Pt 1):1070-8.doi: 10.1097/01.ju.0000073207.06071.dc.

9. Schuessler WW, Grune MT, Tecuanhuey LV, Preminger GM (1993): Laparoscopic dismembered pyeloplasty. J Urol 150: 1795-1797

10. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Cambell-Walsh Urology, Eleventh edition, Philadelpia: Elsevier;2016.p 195-224

11. Rassweiler JJ, Henkel TO, Potempa DM, Coptcoat M, Alken P. The technique of transperitoneal laparoscopic nephrectomy, adrenalectomy and nephroureterectomy. Eur Urol 1993; 23: 425-430

12. Bedir S, Sarıkaya S. Güncel Üroloji, 2. Baskı, 2018.p 797-804

13. Rosenblatt A, Bollens R, Espinoza Cohen B. Fundamentals of laparoskopic Surgery. Manual of Laparoscopic Urology. 2008:p3-17

14. Clayman R.V. : Laparoscopic radical nephrectomy: Transperitoneal and retroperitoneal. AUA Kurs notları, Laparoscopic organ ablative urology. 2002;234.

15.Mc Dougall EM, Finley D,Clayman RV, Winfield HN, Gill IS, Nakada SY, Shalhav AL, Babayan RK, Sosa RE. Basic Urologic Laparoscopy Handbook

16. Lütfi Tunç, Esat Ak, Transperitoneal Laparoskopik Nefrektomi, Endoüroloji Bülteni 2014;7:99-101 DOI: 10.5350/ENDO2014070212

17. Dursun F, Malkoc E. Laparoskopik Parsiyel Nefrektomi, Derman Kitap Bölümü. Sf 55-71

18. Winfield HN, Hamilton BD, Bravo EL, Novick AC. Laparocopic Adrenalectomy:the preffered choıce? Acompariason to open adrenalectomy. J Urol 1998; 160(2):325-9

19. Aminsharifi A, Goshtasbi B. Laparoscopic simple nephrectomy after previous ipsilateral open versus percutaneous surgery JSLS 2012; 16: 592-6.

20. Eskicorapci SY, Teber D, Schulze M, Ates M, Stock C, Rassweiler JJ. Laparoscopic radicalnephrectomy: Thenewgold standart surgical treatment for localized renal cell carcinoma. TSW Urol 2007; 2: 99-110.

21. Davies BL, Hibberd RD, Ng WS. The development of a surgeon robot for prostatectomies. Proc Inst Mech Eng (H).1999;205(1): 35-8.

22. Cadeddu JA, Bzostek A, Schreiner S et al. A robotic system for percutaneus renal Access. J Urol. 1997.158(4): 1589-93.

23. Eichel L, Thomas E, Clayman MD. Role of robotics in laparoscopic urologic surgery. Urol Clin. N. Am. 2004;31: 781-792.

24. Guillonneau B, Jayet C, Tewari A, Vallancien G. Robot assisted laparoscopic nephrectomy. J Urol. 2001;166(1): 200-1.

25. Emin Köse , Nadi Nazım Öztürk , Servet Rüştü Karahan, Artificial Intelligence in Surgery, Eur Arch Med Res 2018; 34 (Suppl. 1): S4-S6

Bölüm 14

HEMŞİRELİKTE ÖRGÜTSEL BAĞLILIK

Aysun TÜRE[1]
Yusuf SARI[2]

1 Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Yönetimi Anabilim Dalı, 26040 Eskişehir/Türkiye
ature@ogu.edu.tr Orcid ID: 0000-0003-2513-0904
2 Yüksek Lisans Öğrencisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Yönetimi Anabilim Dalı, 26040 Eskişehir/Türkiye
yusuf1sari@gmail.com Orcid ID:0000-0001-8258-5599

1. Giriş

Günümüzde birçok alanda olduğu gibi sağlık alanında da yönetimsel değerler büyük bir hızla değişmektedir. Örgütsel boyuttaki bu değişimler incelendiğinde, onları etkileyen birçok faktörün bulunduğu göze çarpmaktadır. Örgütsel bağlılık da bu faktörlerden birisidir (de Las Heras-Rosas, 2021). Örgütsel bağlılık, çalışanın örgüte karşı duyduğu bağın derecesi olarak tanımlanmaktadır. Örgütsel bağlılık, çalışanların kimliklerini örgütle özdeşleştirdiği, çalışanın örgüte karşı sadakatinin varlığı olarak tanımlanmaktadır (Grant vd., 2001).

Örgüt ve çalışan arasındaki bağın derecesini inceleyen çok sayıda araştırma yapılmıştır (Aven vd., 1993). Örgütsel bağlılığı yüksek bir çalışanın örgüte ve yaptığı işe karşı sahiplenme duygusu geliştirdiği, bunun sonucunda da işten ayrılmayı düşünmemektedir (Naktiyok ve İşcan, 2004). Örgüte karşı iş performansını geliştiren bir çalışan, örgütsel verimliliğin artmasına katkı sağlamaktadır (Arslan, 2008).

Örgütlerin, kurum içerisinde çalışanlarının örgütsel bağlılıklarını arttıracak politikalar belirlemesi hem örgütün yaşamını sürdürebilmesi hem de çalışanların işlerine karşı mutluluk duyması açısından önemlidir. (Sığrı, 2007). Örgütsel bağlılık ile çalışan, iş performansı ve üretkenlik açısından (Güleryüz vd., 2008) sağlık hizmeti veren kurumlar için önemlidir (Duncan, 2001). Bu nedenle, örgütün bir üyesi olan bir çalışanın örgütsel bağlılığını tespit edebilmek, örgütsel başarının sağlanmasında örgütler için oldukça önemli bir konudur (Yalçın ve İplik, 2005).

Toplum sağlığının korunması ve geliştirilmesinde önemli bir rolü olan hemşirelerin, örgüt hedeflerini benimsemesi, bu hedefler doğrultusunda çalıştıkları kuruma karşı iş performansı ve üretkenlik konusunda olumlu davranış sergilemesi, işe geç gelme, devamsızlık ve işten ayrılma niyeti gibi olumsuz davranışlar sergilememesi için sağlık kurumlarında hizmet sunan hemşirelerin örgütsel bağlılıklarını arttırma konusunda önemi ve gerekliliği düşünülmektedir (Eren ve Bal, 2015).

2. Örgütsel Bağlılık Kavramı

Örgüt; belirli hedefler etrafında toplanan bireylerin göstergesidir (Aswathappa, 2010). Bağlılık kavramı ise örgütsel hedeflere ulaşma sürecinde iş çevresine değer katan ve kattığı değerin yansımasında da örgüte pozitif etkilere sahip bir faktördür (Çöl, 2004). Bağlılık kavramı incelendiğinde; "birine karşı sevgi, saygı ile yakınlık duyma, sadakat gösterme ve özveride bulunma" gibi çok çeşitli anlamlara ulaşılmaktadır. Birçok insanın yaşadığı en güçlü duygulardan biri olan bağlılık, aynı zamanda birine, bir kuruma olan bağlılığı ve yerine getirmek zorunda hissedilen bir yükümlülüğü ifade etmektedir (Balay, 2000).

Örgütsel bağlılık, bir bireyin belirli bir örgütle özdeşleşmesinin ve katılımının gücü olarak tanımlanmaktadır. Örgütsel değer ve amaçlara inanç, ahlaki bağlılık ve örgütte kalma arzusu örgütsel bağlılığı oluşturmaktadır (Al-Haroon & Al-Qahtani, 2020). Örgütsel bağlılık, çalışanlarda örgütün amaç ve değerlerine karşı güçlü bir inanç, örgüt adına önemli çaba bir harcama istekliliği ve örgütüne olan üyeliğini sürdürmek için duyulan bir istektir. Örgütsel bağlılık, çalışanın elde tutulması, iş tatmini ve iş performansının önemli bir belirleyicisidir (Al-Haroon, ve Al-Qahtani,2020; Dinc ve ark., 2018; Hakami ve ark., 2020; Satoh ve ark. 2017).

Örgütsel bağlılık, iş performansı artıran, işten ayrılmayı düşünmeyen, çalışanların örgütteki etkinliğinin artmasına katkıda sağlayan önemli bir faktördür(Al-Hussami, 2008). Chang ve arkadaşlarına (2015) göre, örgütsel bağlılık, çalışanın kendini işe adamasının yanında kuruma bağlılığına karşı duyduğu hazzın da ifade etme derecesi olarak ifade edilmiştir.

Bağlılığa sahip çalışan, örgüt amaçlarına ve değerlerine inanmakta, emir ve beklentilere gönülden uymaktadır (Balay, 2000). Örgütsel bağlılık ile çalışan, örgüt çıkarlarını kendi çıkarlarından daha üstün görerek buna yönelik davranışlar sergilemektedir. Örgütsel bağlılığın yüksek olması, örgütün amaç ve değerleri doğrultusunda çabalamaya isteklilik ve örgütten ayrılmayı düşünmemek gibi pozitif çıktılar vermektedir (Aven vd., 1993).

Örgütsel bağlılık kavramı dinamik bir süreç olarak ele alınabilmektedir. Çünkü dinamiği oluşturan faktörler örgüt amaçları ile bireyin amaçlarının süreç içerisinde bütünleşmesi olarak tanımlanmıştır (Hall vd., 1970). Mowday, Porter ve Steers (1979) a göre bu süreç üç unsura bağlı olarak gelişmekte ve bu unsurlar; ‘’örgütsel değerleri ve yargıları benimseme’’, ‘’örgüt için çaba gösterme isteği’’, ‘’örgüt üyeliğini güçlü bir şekilde yürütme ve devam ettirme” olarak ifade edilmektedir.

3. Örgütsel Bağlılığa İlişkin Yaklaşımlar

Çalışanların örgüte bağlılığı, uzun zamandır yönetim araştırmalarında ilgi duyulan bir alan olmuştur (Steyrer vd., 2008). Örgütsel bağlılığın farklı biçimlerde ölçüldüğü ve kavramsal çerçevede değerlendirildiği görülmüştür (Meyer ve Allen, 1991: 1).

Örgütsel bağlılık yaklaşımları incelendiğinde geleneksel olarak tutum bağlılığı ve davranış bağlılığı yaklaşımı olarak iki başlık altında görülmüş, günümüzde çoklu bağlılık yaklaşımı yaygın olarak kabul görmeye başlamıştır. Yapılan araştırmalar kapsamında örgütsel bağlılık, bağlılığın tutumsal, davranışsal ve çoklu model olmasına göre üç ana başlık altında incelenmektedir (İnce ve Gül, 2005).

3.1. Tutumsal Bağlılık Yaklaşımı

Tutumsal bağlılık; bireyin örgütsel amaçları benimsemesi, özümsemesi, örgütsel süreçlere katılımı olarak ifade edilmektedir (Yılmaz, 2009). Tutumsal bağlılıkla ilgili önemli yaklaşımlar incelendiğinde; Kanter (1968), Buchanan (1974), Etzioni (1975), Wıener (1982), Penley ve Gould(1988), O'Reilly ve Chatman (1986) ve Allen-Meyer (1990) tarafından gerçekleştirildiği görülmüştür.

3.1.1. Kanter'in Sınıflandırması

Örgütsel bağlılık, Kanter (1968)'e göre örgütün çalışanlara yükledikleri farklı davranışsal gereklerin sonucu olarak tanımlanmış ve üç bağlılık modeli tanımlamıştır (Güney, 2007).

Devamlılık bağlılığı bireyin, örgütten gördüğü faydanın, örgütteki pozisyon ve devamlılığına bağlı olduğunu düşünmesiyle ortaya çıkmaktadır. Çalışanın örgütün kendisine sağladığı faydaların örgütteki konumu ve bu konumu korumasıyla ilgili olduğunu düşünmektedir. Bu düşünce ile çalışan, örgüte karşı bir değer oluşturmaktadır (Samadov, 2006). Ayrıca çalışanlar, bir örgüte katılmak veya o örgütte kalmak adına önemli fedakârlıklar göstermişlerse, var olan düzenin devamlılığını sürdürme konusunda güçlü bir istek duymaktadırlar (Arslan, 2008; Güney, 2007).

Kenetlenme bağlılığı, örgüt ve grup üyeleri arasında birlik duygusunun oluşturulması ve artan bir kenetlenme bağlılığının geliştirilmesinin hedeflendiği bağlılık türüdür (Arslan, 2008; Güney, 2007). İş atmosferindeki iletişim düzeyi ve ilişkilerin niteliğinin artmasıyla, çalışanın örgüte karşı aidiyet duygusunun gelişmesine ve bu gelişen duygu ile çalışanın işten doyum alarak bağlılığını arttıracaktır (Gül, 2002).

Kontrol Bağlılığı, çalışan örgüte karşı davranışlarını şekillendirirken, olumu davranışlar için örgütün norm, amaç ve değerlerini rehber niteliğinde görmesi ve buna inancıdır (Kanter, 1968: 501).Çalışanların önceki normları açıkça reddederek, kendi haklarındaki fikirlerini örgütün norm ve değerlerine göre yeniden şekillendirilme sürecinin sonucunda gelişmektedir (Arslan, 2008; Güney, 2007).

3.1.2. Buchanan'ın Sınıflandırması

Buchanan'a (1974) göre, örgütle özdeşleşme (örgütün amaçlarını benimseme), işine sarılma (işine karşı psikolojik bağ geliştirme) ve işe sadakat (işe karşı içten ve samimi bağ kurma) başlıklarında bağlılık açıklanmakta ve örgütsel bağlılık hiçbir çıkar gözetmeksizin duygusal olarak gelişen bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Gürkan, 2006; Üstüner, 2008).

3.1.3. Etzioni'in Sınıflandırması

Etzioni'ye (1975) göre çalışanların örgütsel bağlılığı, örgütün güç veya yetkiyi kullanması sonucunda oluşmaktadır (Taşkaya, 2009). Etzioni, örgütsel bağlılığı üç başlık altında ele almıştır.

Ahlaki Bağlılık, çalışan bireyin örgütün hedefleri doğrultusunda, ödüllerin niteliğinden etkilenmeden görevini devam ettirmesi olarak tanımlanmaktadır (Tiryaki, 2005).

Değişim İlişkisine Dayalı (Nötr-Hesapçı) Bağlılık, örgüt ile çalışan arasındaki değişim ilkesine dayanmaktadır (Tiryaki, 2005). Bu bağlılık türüne göre çalışan, aldığı ücrete göre bağlılık geliştirmektedir.

Yabancılaştırıcı Bağlılık, örgütün ve çalışanın arasında bağlılığın çok düşük olduğu bir boyuttur. Bu tip katılım boyutunda çalışan kendini örgüte karşı bağlı görmemekte ama buna zorlanması durumudur. Bu katılım kişi davranışlarının sınırlandırıldığı ve bir disiplin altında tutulduğu durumlarda görülmektedir (Samadov, 2006).

3.1.4. Wiener'in Sınıflandırması

Wiener (1982), araçsal bağlılık (güdüleme) ve normatif-moral (örgütsel) bağlılık ayrımına dayanan kurumsal modelin kurucusudur (Güney, 2007). Güdüleme çalışanın bireysel eğilimleri kapsamında değerlendirilirken, çalışanın örgüte karşı eğilimleri ise örgütsel boyutta incelenmektedir (Balay, 2000).

3.1.5. Penley ve Gould'ın Sınıflandırması

Bu yaklaşımın temelini Etzioni'nin çalışmasındaki eksiklikler oluşturmaktadır. Bunlar, bireysel olarak çalışanların örgütsel boyutta bağlılıklarını kavramsallaştıramamaları, modelin karmaşıklığı ve ölçülemezliğidir. (Sürücü ve Maşlakçı, 2018). Penley ve Gould ahlaki, çıkarcı ve yabancılaştırıcı bağlılığın örgütlerde bir arada bulunabileceğini iddia etmektedirler (Gül, 2002).

3.1.6. O'Reılly ve Chatman'ın Sınıflandırması

O'Reilly ve Chatman (1986), örgüte bağlılığı üç ana başlıkta incelemiştir (Güney, 2007). Uyum bağlılığında çalışanlar belli ödülleri elde edebilmek için örgütte kalarak işin gerektirdiğinden daha fazlasını yapmama eğilimindedirler ve bu uyuma göre çalışanların örgütte kalma istekleri daha düşükken özdeşleşme bağlılığında ise çalışanların iş arkadaşlarıyla yakın ilişkiler kurmak veya bu ilişkiyi devam ettirmek için oluşan bir bağlılık söz konusudur. Bu şekilde çalışan, bir grubun üyesi olmaktan gurur duyabilmektedir (Güney, 2007). İçselleştirme bağlılığıyla çalışan, örgütün değerleriyle bütünleşir. Çalışanlar örgüt için fazladan zaman ve çaba harcamaktadır. Bunun sonucunda da çalışanlar örgütten ayrılmayı düşünmemektedirler.

3.1.7. Allen-Meyer Sınıflandırması

Allen ve Meyer (1990), örgütsel bağlılığı ilk olarak duygusal (affective) bağlılık ve devamlılık (continuance) bağlılığı olarak tanımlamıştır. İkili modele daha sonra normatif (normative) bağlılık boyutunu da ekleyerek üçlü bağlılık modeli olarak ifade etmişlerdir (Erdem, 2007).

Duygusal bağlılık, bireylerin örgütte kalma niyetlerinden bağımsız olarak, çalışanların örgütte devam etme isteği ve örgütle bütünleşmesi olarak tanımlanmaktadır (Sığrı, 2007). Duygusal bağlılık, çalışanların örgüte tutkulu bir şekilde bağlanması, amaçlarında başarılı olduğunu görme arzuları ve bu birliğin bir parçası olmaktan duydukları gururdur (Meyer ve Allen 1997). Duygusal bağlılığı güçlü olan bireyler, örgütün amaç ve değerlerini kabul eder, örgütün yararı için beklenenden daha fazla çalışır ve üyeliklerini sürdürürler (Arslan, 2008). Bu bağlılık türü, örgütte kalma niyetiyle en güçlü şekilde bağlantılı bağlılık olarak tanımlanmaktadır (Orgambídez ve Almeida, 2020).

Devam bağlılığında, çalışanın örgütten ayrılmasının sonuçlarında maliyet ve çeşitli zorluklar olduğu için birey örgütte kalmaktadır (Samadov, 2006). Bu bağlılık türüne göre çalışanlar ihtiyacı olduklarından dolayı örgütte kalmayı tercih etmektedirler. Birey ve örgüt arasındaki ilişkiyi tanımlayan devam bağlılığı, ayrılmanın çalışan için etkin olmayacağı anlayışına dayanmaktadır. Olumlu devam bağlılığı, bireyin duygusal bir bağlılık nedeniyle değil, pratik bir bağlılık nedeniyle bir örgütte kalmasını önermektedir (Meyer ve Allen 1997). "Devam bağlılığı", bireysel olarak örgüte boyun eğmeyi ve uygun iş fırsatlarının olmaması ve deneyim kaybı olmak üzere iki şekilde sunulan örgütten ayrılmanın maliyetlerini göstermektedir.

Normatif bağlılık, çalışanın örgütte kalmayı zorunluluk olarak görmesini, örgütteki sorumluluk ve yükümlüklerine dayandırmasıyla oluşmaktadır (Boylu, 2007). Bu bağlılığa göre çalışanların örgüte karşı katılımları ve bu doğrultuda "yapılması gereken doğru şey" olarak görüldüğünden, çalışanların örgüte karşı etik taahhütlerini içermektedir (Meyer ve Allen 1997). Çalışan, sadakat, görev, yükümlülük gibi hislerinden dolayı organizasyonda kalmayı tercih etmektedir (Çekmecelioğlu, 2006).

3.2. Davranışsal Bağlılık Yaklaşımı

Davranışsal bağlılık, çalışanın iş ortamındaki davranışlarını oluşturma, sürdürme ve geliştirerek yeni davranışlar sergileme süreci olarak tanımlanmaktadır (Yılmaz, 2009). Bireyin örgüt içerisinde geçirdiği çalışma süresi arttıkça söz konusu davranışa uygun veya onu haklı gösteren tutumlar geliştirmekte ve davranışın tekrarlanma olasılığını yükseltmektedir (Bayram, 2005). Bu yaklaşımın Salancik (1977) ve Becker (1960) önemli temsilcileridir.

3.2.1. Becker'in "Yan Bahis" Yaklaşımı (Side-Bet Theory)

Çalışan, birbiriyle tutarlı olan davranışlarını örgüte karşı sergileyerek, bu davranışlar ile doğrudan ilgisi olmayan çıkarları da etkilediğini düşünerek ''yan bahis'' kavramını oluşturur. Becker'e göre birçok yan bahisin olması, çalışanın örgüt içerisindeki tutarlı davranışlarına yansımasına, böylece çalışanın örgüte karşı bağlılık geliştirmesini sağlamaktadır (Becker, 1960: 32).

Çalışan, örgüt ile arasında bahis oluşur ve bunları yatırım olarak nitelendirir (Gül, 2002). Yatırım için çalışanın ortaya koyduklarının değeri ne kadar fazla ise örgüte karşı bağlılığı da aynı doğrultuda artmaktadır (Gül, 2002). Ayrıca çalışanın örgüte yatırımlarının artması, alternatif iş olanaklarının çekiciliğini azaltır (Becker, 1960: 35)

3.2.2. Salancik Yaklaşımı

Salancik (1977) bağlılığı, çalışanın tecrübe ve deneyimleriyle harmanladığı tutarlı davranış bütününün oluşturduğunu ifade etmiştir (O'Reilly ve Caldwell, 1981). Salancik'e göre bağlılığın temelini çalışanın örgüte karşı tutum ve davranışları arasındaki uyumun olmasıyla oluşturmaktadır.

Her iki yaklaşımda örgüte karşı tutum ve davranışlar çalışanın bağlılığını etkilemektedir. Becker (1960)'e göre çalışan, örgüte karşı davranışlarını oluşturan yatırımların farkındalığına bağlarken, Salancik (1997) ise davranışları şekillendiren unsurların, çalışan-örgüt uyumuna ve psikolojik faktörlere bağlı olduğunu belirtmektedir (Sürücü ve Maşlakçı, 2018).

3.2. Çoklu Bağlılık Yaklaşımı

Bu bağlılık yaklaşımına göre çalışan birçok faktöre (meslek, yönetici, çalışma arkadaşları vb) bağlı olarak her bir faktöre farklı düzeyde bağlılık göstermektedir (Küçüközkan, 2015). Çoklu bağlılık yaklaşımı, Reichers'ın (1985) tutumsal bağlılığın gelişmiş formuyla sunmasıyla ortaya atılmıştır (Reichers, 1985: 465). Çalışanlar örgüt içi ve örgüt dışı unsurlara farklı bağlılıklar geliştirmektedir (Balay, 2000; İnce ve Gül, 2005).

Meyer ve Allen'ın "üç boyutlu örgütsel bağlılık modeli" çoklu bağlılık yaklaşımında önemlidir (Küçüközkan, 2015). Çünkü geliştirilen "üç boyutlu örgütsel bağlılık modeli", örgütsel bağlılığı diğer yaklaşımlardan farklı olarak değerlendirmektedir (Meyer ve Allen, 1997:11). Meyer ve Allen, bağlılığı çok boyutlu olarak ele almış, devamlılık, duygusal ve normatif boyutlarıyla kategorize ederek çalışanın bağlılığını tüm boyutlarıyla ve bütün olarak değerlendirmişlerdir (Meyer, Allen, 1997; Küçüközkan, 2015).

Her çalışan, bireysel olarak geliştirdiği bağlılıkların düzeyini çeşitlendirmektedir. Çoklu bağlılık yaklaşımı, örgüt içi ve örgüt dışındaki unsurla-

ra karşı bağlılığın değerlendirilmesi, bağlılığın çok boyutlu olarak çalışan için bir bütüne ulaşması sürecidir.

4. Örgütsel Bağlılığa Etki Eden Faktörler

Çalışanların örgüte bağlılık hissetmesi, hem kendi iş verimleri için hem de örgüt için olumlu sonuçlar doğurmaktadır. Dolayısıyla bir örgütün, çalışanlarına yönelik örgüte bağlılığını arttırabilecek ya da azaltabilecek faktörlerin farkında olması önemlidir (Tatlı, 2008). Örgütsel bağlılığı etkileyen ve belirleyen çeşitli faktörler vardır. Çalışanların örgüte bağlılığını etkileyen faktörlerden yaş (Al-Haroon ve Al-Qahtani, 2020), cinsiyet ve deneyim (Bahrami vd., 2016),örgütsel adalet ve güven (Berthelsen vd., 2018), iş tatmini, yapılan işin önemi (Stewart vd., 2020), algılanan örgütsel destek(López-Ibort vd., 2020)., karar alma sürecine katılım, işin içinde yer alma (Sepahvand vd., 2017), iş güvenliği, işte tanınma, , ücret dışında sağlanan haklar (Karaaslan ve Aslan, 2019), ödüller, terfi olanakları, işgörenlere gösterilen ilgi olumlu olarak etkilerken; örgüt dışındaki iş olanakları (Labrague vd., 2018), rutinlik, işe yabancılaşma ,rol belirsizliği, rol çatışması (Soto-Rubio vd., 2020) gibi faktörler ise olumsuz etkilemektedir.

Örgütsel bağlılık sonuçları arasında düşük örgütsel bağlılık, çalışanın iş konusunda memnuniyetsizliğini dile getirmesi (söylenti, itiraz ve şikâyetler) ve örgüt içerisindeki yayılan zararlı iletişim, çalışanların bakış açısından örgüt otoritesini sorgulanır duruma getirmektedir (Randall, 1987).

Ilımlı örgütsel bağlılık düzeyinde çalışanların deneyimin yüksek ancak bağlılığın tam olmadığı düzeydedir. Ilımlı bağlılık, çalışan ve örgütün değer alışverişi ile örgüt, çalışana insiyatif alma sürecine imkân sağladığından düzey dengeli olmaktadır(Pekmezci, 2010). Bu bağlılık sonucunun olumsuz yönü olarak, çalışan toplum-iş sorumluluğu ve örgüte bağlılık arasında zorlanmaktadırlar. Çalışanın bu dinamikler arasındaki kararsızlığı da örgüt verimliliğime olumsuz yansıyabilmektedir (Tiryaki, 2005).

Yüksek örgütsel bağlılık seviyesindeki çalışanlar, mesleğinde başarılı ve maaş konusunda örgütten beklentileri karşılanmaktadır. Ayrıca çalışanlar çeşitli dış baskılara rağmen örgüte olan içten bağlılıklarını sürdürürler (Saldamlı, 2009). Ayrıca çalışan örgüte amaç ve hedefleri benimseyerek ürün veya hizmeti en verimli şekilde örgütüne sunmaktadır (Saldamlı, 2009). Olumsuz sonuç olarak ise yüksek örgütsel bağlılık çalışan, aile sorumlulukları için ihtiyacı olan vaktini örgütüne ayırmayı tercih ettikleri için iş- aile yaşantısında bu açıdan denge kuramamaktadır (Gözen, 2007).

5. Hemşirelikte Örgütsel Bağlılık

Günümüzde birçok alanda olduğu gibi sağlık alanında da verilen hizmetin niteliğinin önemi giderek artmaktadır. Artan ve değişen rekabet koşulları sağlık organizasyonlarını örgüt-çalışan dinamikleri üzerine yo-

ğunlaşmasını sağlamıştır. Örgütsel bağlılık kavramı da örgüt ve çalışanlar için bu anlamda önemlidir. Örgütsel bağlılık, kişinin örgütü benimsemesi, örgüte karşı hislerinin tümünün yansıması ve bu örgüte kişisel olarak bir katkı, güç verme, destek sağlama istekliliği ve örgütle özdeşleşme duygusu olması sebebiyle multidisipliner sağlık ekipleri için oldukça önem ifade etmektedir.

Sağlık organizasyonlarının bir üyesi olan hemşirelerin örgütsel bağlılığını sağlamak ve artırmak için, kurumun hemşirelere iş doyumu, maaş, terfi imkânları sunulması, sayıca yeterli personele ve güvenli çalışma ortamına sahip olması gerekmektedir (Karami, 2017).

Duncan (2001), hemşirelerin hizmet verdikleri kurumlarda sorunlarla başa çıkmada örgütsel bağlılık davranışlarının önemini ve bu bağlılığın arttırılmasında da örgütsel desteğin önemini vurgulamaktadır. Hemşirelerin en iyi şekilde hizmet verebilmesi ve bakımın istenilen kaliteye ulaşabilmesi için onlara gerekli örgütsel destek sağlanması ve onların bu desteği hissetmesi gerekmektedir (Gupta vd.,2016). Örgütsel destek, çalışanın örgütten ve çalışma arkadaşlarından hissettiği destek ve kendisine verilen değeri algılamasıdır (Kasalak ve Aksu, 2014). Rhoades ve arkadaşları (2001) yöneticinin kurum temsilcisi olarak hemşirelerin öneri ve fikirlerine değer vermesinin hemşireler üzerinde destek algısına olumlu etki yarattığına vurgu yapmış; bu etkinin hemşirelerin kurumsal hedefler doğrultusunda daha yoğun çaba göstermesine önderlik ettiğine dikkat çekmişlerdir (Asiri vd., 2016; Doğru, 2016). Yönetici hemşireler, kararlı hemşireleri işe almak, çekmek ve elde tutmak için stratejiler geliştirerek hemşirelerin örgütsel bağlılığını artırmalıdır (Al-Haroon ve Al-Qahtani, 2020). Çünkü hemşirelerin örgütsel bağlılıkları düzenlemelerden ve çalışma koşullarından etkilenmektedir. Örgütsel destek, liderlik tarzı, kültürel faktörler ve kişiler arası ilişkiler, örgütsel bağlılık üzerindeki olumlu faktörlerdir (Hoeve vd., 2018; Sepahvand ve ark. 2020).

Bağlılığın azaldığı veya çok düşük seviyede olduğu çalışma atmosferinde, hemşireler arasında işgücü devri görülmektedir (Alilu vd., 2020). İşgücü devri çalışanın istifa etmesi ve işten çıkarılması, kurumun yeni personeli işe alma sürecindeki personel sayısındaki değişikliklerdir (Erdoğan, 2002). Bagheri & Tavalaei, (2010) çalışmasında, örgütsel bağlılık ile personel devri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, dolayısıyla örgütsel bağlılığın artmasının işten ayrılmayı azalttığını göstermiştir. Stewart ve arkadaşlarının (2020) hemşireler üzerinde yaptığı çalışmasında örgütsel bağlılığın arttırılmasının, işten ayrılma niyetini ve işten ayrılmayı azaltmada önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Hemşirelerin çalıştığı kurumdan ayrılmaması işe alımları kadar önemlidir (Köse ve Gönüllüoğlu, 2010). Deneyimli çalışanları elde tutmanın

avantajları ve yeni çalışanları işe alma ve eğitmenin yüksek maliyetleri göz önüne alındığında, örgütler genellikle çalışanları elde tutmayı en üst düzeye çıkarmak için oldukça motive olmaktadır. Bireylerin bir örgütte kalma olasılığı üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğu gösterilen bir faktör, onların örgütsel bağlılık düzeyleridir. Örgütsel bağlılık, çalışanın örgütle ilişkisini karakterize eden psikolojik bir durumdur (Mathieu & Zajac, 1990).

Uluslararası Hemşirelik Konseyi (International Council of Nursing-ICN)'nin 2008'de yayınladığı hemşire işgücü raporuna göre gelişmiş ülkelerdeki oranlar %11 seviyesini geçmezken, Baykal ve Eren'in 2004 yılında ülkemizde özel bir hastanede yapılan çalışmada hemşire devir hızı %16 olarak bulunmuştur. Kocaman ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir araştırmada yıllık hemşire devir hızının ülkemizde %17,5'e yükseldiği bildirilmektedir.

Türkiye'de yapılan araştırmalara göre hemşirelerin örgütsel bağlılıklarının orta düzeyde olduğu görülmüştür (Durukan, 2010; Duygulu ve Korkmaz, 2008; Karahan, 2008; Şahin ve Sevinç, 2012). Ayrıca ülkemizde hemşirelerin örgütsel bağlılık düzeylerini düşük olarak ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır (Doğan ve Üngören 2009; Durukan vd.,2010). İntepeler ve arkadaşlarının (2014) yaptığı çalışmada hemşirelerin örgüte bağlılıklarının 2007 yılından 2011 yılına kadar giderek azaldığı belirlenmiştir. Şimşek ve Aslan (2007)'ın yapmış olduğu araştırmada ise hemşirelerin mesleğe duygusal bağlılık ve işten ayrılma niyeti arasındaki ilişkinin olmamasının nedeni, araştırmadaki hemşirelerin büyük çoğunluğun, kamu kurumunda çalışıyor olmasına bağlamışlardır. Ülkemiz dışında da hemşirelerin örgütsel bağlılık düzeylerinin düşük seviyede olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Chang, 2014; Gregory, 2007).

Litaratürde yapılan çalışmalar incelendiğinde, çeşitli meslek gruplarının yanı sıra hemşirelerin de örgütsel bağlılık konusunu araştırdığı ve alt boyutlarını inceleyen çalışmalar yürüttüğünü görmek mümkün olmaktadır (Sürgevil, 2007). Uluslararası literatürde yapılan bazı çalışmalarda hemşirelerin örgütsel bağlılıkları düşük bulunurken (Gregory vd, 2007; Takase vd.,2008), bazı çalışmalarda ise orta düzeyde bulunmuştur (Al-Haroon vd., 2020 ve Al-Qahtani, 2020; Karami, 2017; López-Ibort vd., 2020; Nunes ve Gaspar, 2017; On Hoeve vd., 2020; Torkaman vd., 2020;). Bazı çalışmalarda örneklem grubunun bir kısmında bağlılık yüksek düzeyde bulunmuştur (Stewart vd., 2020; Timalsina vd., 2018).

Çalışma performansını bağlılığı ile yükselten bir çalışanın örgütte kalması ise örgütsel verimliliğin artmasını sağlamaktadır (Arslan, 2008). Sağlık kuruluşuna güçlü bağlılık, personel devrini azaltır, işe alım ve personeli elde tutmayı artırır, iş performansını memnuniyeti arttırır ve hastalara yüksek kalitede bakım sunulmasını sağlar (Mohammadipour ve ark., 2017; de

Oliveira ve ark., 2017; Sepahvand ve ark., 2020). Aksine, düşük örgütsel bağlılığa sahip hemşireler, düşük motivasyon ve devamsızlık gibi sonuçta hastaların memnuniyetinin azalmasına neden olan davranışlar sergilemektedirler (Gholami ve ark., 2017; Sepahvand ve ark., 2020).

Sağlık organizasyonlarında hasta bakım kalitesinin yüksek olması ve hasta merkezli çalışma ortamı sağlamak için iş doyumu önemlidir (Kalisch vd., 2011; Laschinger 2012). İş doyumu ile sağlık hizmeti sunan hemşirelerin iş verimliği ve sundukları hizmetin kalitesi olumlu etkilenecektir (Çam ve Yıldırım 2010). Örgütsel bağlılığın iş doyumu ile ilişkili olduğunu (Lu vd., 2012) ve bu ilişkinin pozitif yönde olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Adeniji vd, 2019; Eskandari vd., 2017; Pereira vd, 2017). Ayrıca yüksek örgütsel bağlılığa sahip çalışanlar kurumun belirlediği hedeflere ulaşabilmek için gösterdikleri çaba ve çalışmadan dolayı örgütten ayrılmayı düşünmemektedir (Çekmecelioğlu, 2006). Litaratürde yapılan çalışmalarda örgütsel bağlılığı yüksek olan çalışanlarda işten ayrılma niyeti daha düşük olarak saptanmıştır (Görgülü ve Akıllı, 2017).

6. Sonuç

Günümüzde rekabetin sağlık alanına da yansımasıyla, sağlık ekibinin profesyonel bir üyesi olan hemşirelerin, sağlık organizasyonları için nitelik ve niceliğinin, örgütsel verimlilik ve maliyet açısından önem kazandığı görülmektedir. Örgütsel bağlılığın düşük olması, hemşirelerin işten ayrılma niyetine ve işgücü devir hızının artmasına, bu durum da hastane yönetimleri için maliyeti artırıcı bir unsur olarak ortaya çıkmaktadır. Hemşire eksikliği ve yüksek personel devir hızı hasta bakım kalitesine ve sağlık giderlerine olumsuz yansırken, yeniden işe alım, finans ve eğitim konuları organizasyonel işlevlerin aksamasına ve bozukluğuna sebep olmaktadır. Sayıca az olan hemşirelerin iş yükünün artması da strese neden olmaktadır.

Sağlık hizmeti veren, tedavinin yanında bakım, eğitim ve araştırma sahası olan yataklı tedavi kurumlarında, hemşirelik hizmetlerinin en iyi şekilde sunulabilmesi için hemşirelerin örgütsel bağlılıklarını arttırmaları gerekmektedir. Örgütsel bağlılığın yüksek olduğu iş atmosferinde hemşirelerin iş performansı ve sunduğu hizmetin kalitesinde pozitif çıktılara ulaşılmakta ve bu olumlu iş atmosferi hem çalışanın bireysel hedef ve beklentilerine hem de örgütün hemşirelerden bekledikleri iş performansı ve organizasyonel hedeflere ulaşmasında süreci olumlu etkilemektedir. Yönetici hemşireler de sürecin verimli yürütülmesi ve hemşirelerin örgütsel bağlılıklarının arttırılmasına yönelik hemşirelerin örgütsel kararlara katılımına ve örgüt içi iletişimin sağlıklı bir şekilde yürütülmesinde destek olmalıdır.

Hemşireler de diğer sağlık profesyonelleri gibi kurum içerisinde mesleki faaliyetlerini, bilgi ve becerilerini, bireysel yeteneklerini ve iş motivasyonlarını geliştirebilmek için uygun örgütsel iş atmosferine ihtiyaç

duymaktadır. Sağlık organizasyonunun profesyonel önemli bir üyesi olan hemşirelerin örgütsel bağlılıklarının artmasıyla, hemşirelik mesleğini sadece finansal getirisi olan bir meslek olarak tanımlamayan, mesleğini seven ve tükenmeden icra eden, iş motivasyonunu bireysel ve mesleki gelişimi için kullanan hemşireler, elde ettikleri bu olumlu fırsatları hasta bakım kalitesinin artmasına ve toplum sağlığının geliştirilmesine yansıtacaktır. Bu doğrultuda yönetici hemşirelerin, gerekli örgütsel destek mekanizmalarını, birlikte çalıştığı meslektaşlarına sağlayarak, örgütsel bağlılığın geliştirilmesinde önemli rol ve sorumlulukları bulunmaktadır.

7. Kaynakça

Abou Elenein, G. A., Davis, K., & Newstrom, J. W. (1989). Instructor's manual to accompany davis & newstrom human behavior at work: organizational behavior. Mcgraw-hill.

Adeniji, A. A., Osibanjo, A. O., Iruonagbe, T. C., Olawande, T., Ibidunni, A. S., & Olokundun, M. A. (2019). From Job Satisfaction to Organizational Commitment: The Mediating Influence of Perceived Treatment of Diversity among Nigeria's Public Healthcare Employees. Open access Macedonian journal of medical sciences, 7(12), 2031

Akkoç, İ., Çalişkan, A., & Turunç, Ö. (2012). Örgütlerde gelişim kültürü ve algılanan örgütsel desteğin iş tatmini ve iş performansına etkisi: Güvenin aracılık rolü. Yönetim ve Ekonomi: Celal Bayar Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 19(1), 105-135.

Al-Haroon, H. I., & Al-Qahtani, M. F. (2020). Assessment of organizational commitment among nurses in a major public hospital in Saudi Arabia. Journal of Multidisciplinary Healthcare, 13, 519-526. https://doi.org/10.2147/JMDH.S256856

Al-Hussami, M., (2008), ''A study of nurses' job satisfaction: the relationship to organizational commitment, perceived organizational support, transactional leadership, transformational leadership, and level of education'', European Journal of Scientific Research, 22 (2), 286-295.

Alilu, L., Zamanzadeh, V., Valizadeh, L., Habibzadeh, H., & Gillespie, M. (2017). A Grounded theory study of the intention of nurses to leave the profession1. Revista latino-americana de enfermagem, 25. https://doi.org/10.1590/1518-8345.1638.2894

Allen, N., Meyer, J. (1990) " The measurement and antecedents of affective, continuance and normative commitment to the organization", Journal of Occupational Psychology, 63, ss.1 18.

Arslan T. (2008). Yöneticilerin statüleri ile örgütsel bağlılık arasındaki ilişkinin tespitine yönelik bir çalışma. Kocaeli Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kocaeli.

Asiri, S. A., Rohrer, W. W., Al-Surimi, K., Da'ar, O. O., & Ahmed, A. (2016). The association of leadership styles and empowerment with nurses' organizational commitment in an acute health care setting: a cross-sectional study. BMC nursing, 15(1), 1-10. https://doi.org/10.1186/s12912-016-0161-7.

Aswathappa, K. (2010). Organizational Behavior. Himalaya Publishing House, Mumbai, 3.

Aven, F., Parker, B., McEvoy G.M.: Gender and attitudinal commitment to organizations: a- meta analysis, Journal of Business Research, Vol: 26, No: 1, Jan., 1993, 63-73.

Baek, H., Han, K., & Ryu, E. (2019). Authentic leadership, job satisfaction and organizational commitment: The moderating effect of nurse tenure. Journal of nursing management, 27(8), 1655-1663.

Bagheri, M., & Tavalaei, R. A. (2010). The effect of organizational commitment on organization performance reviewed.

Bahrami, M. A., Barati, O., Ghoroghchian, M., Montazer-alfaraj, R., & Ranjbar Ezzatabadi, M. (2016). Role of organizational climate in organizational commitment: the case of teaching hospitals. Osong Public Health and Research Perspectives, 7(2), 96–100. https://doi.org/10.1016/j.phrp.2015.11.009

Balay, R. (2000). Yönetici ve öğretmenlerde örgütsel bağlılık, Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.

Balcı, A. (2003). Örgütsel sosyalleşme kuram strateji ve taktikler, Ankara: Pegem A Yayıncılık.

Baykal, Ü., & Eren, D. (2004). Özel bir hastanede hemşirelik personeli devir hızının hemşirelerin iş doyumu ve hasta doyumuyla ilişkisinin araştırılması. Hemşirelik Dergisi, 53(13), 85-100.

Bayram L. (2005). Yönetimde yeni bir paradigma: örgütsel bağlılık. Sayıştay Dergisi, 59: 125-139.

Becker, H. S. (1960). Notes on the concept of commitment. Amwican Journal of Sociology, 66, 32-42.

Bennett, R. (1994). Organizational Behaviour. Second Edition. *M&E Handbook Series*, Pitman Publishing, London, 110.

Berthelsen, H., Conway, P. M., & Clausen, T. (2018). Is organizational justice climate at the workplace associated with individual-level quality of care and organizational affective commitment? A multi-level, cross-sectional study on dentistry in Sweden. International archives of occupational and environmental health, 91(2), 237-245.https://doi.org/10.1007/s00420-017-1275-2

Boylu, Y., Pelit, E., Güçer, E. (2007), "Akademisyenlerin örgütsel bağlılık düzeyleri üzeri-ne bir araştırma", Finans Politik & Ekonomik Yorumlar, 44 (511), ss. 55 74.

Buchanan, B. (1974). Building organizational commitment: The socialization of managers in work organizations. Administrative Science Quarterly, 533-546.

Chang, C. S. (2015). Moderating effects of nurses' organizational support on the relationship between job satisfaction and organizational commitment. Western journal of nursing research, 37(6), 724-745.

Chang, C.S. (2014). Moderating effects of nurses' organizational support on the relationship between job satisfaction and organizational commitment. Western Journal of Nursing Research, 36:4, 1-22.

Çam, O., Yıldırım, S. (2010). Hemşirelerde iş doyumu ve etkileyen faktörler. Türkiye Klinikleri Journal of Nursing,2:1, 64-70.

Çekmecelioğlu H. (2006). İş tatmini ve örgütsel bağlılık tutumlarının işten ayrılma niyeti ve verimlilik üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi: bir araştırma. "İş, Güç" Endüstri İlişkileri ve İnsan Kaynakları Dergisi, 8(2): 154-168.

Çelen, Ö. Teke, A. Cihangiroğlu, N. (2013). Örgütsel bağlılığın iş tatmini üzerine etkisi: gülhane askeri tıp fakültesi eğitim hastanesinde bir araştırma. Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 18:3, 399-410.

Çetin MÖ. (2004) *Örgüt Kültürü ve Örgütsel Bağlılık*. Nobel Yayınları. Ankara, s:54.

Çöl, G. (2004). *İnsan Kaynakları Örgütsel Bağlılık Kavramı ve Benzer Kavramlarla İlişkisi,* Cilt. 6. Sayı:2. S. 4–11.

de Las Heras-Rosas, C., Herrera, J., & Rodríguez-Fernández, M. (2021). Organisational commitment in healthcare systems: a bibliometric analysis. International Journal of Environmental Research and Public Health, 18(5), 2271.https://doi.org/10.3390/ijerph18052271

de Oliveira, D. R., Griep, R. H., Portela, L. F., & Rotenberg, L. (2017). Intention to leave profession, psychosocial environment and self-rated health among registered nurses from large hospitals in Brazil: a cross-sectional study. BMC health services research, 17(1), 1-10.

Dinc M, Kuzey C, Steta N. (2018). Nurses' job satisfaction as a mediator of the relationship between organizational commitment components and job performance. J Workplace Behav Health. 2018;33(2):1–21. doi:10.1080/15555240.2018.1464930

Doğan H. & Üngören E. (2009) Farklı meslek gruplarındaki çalışanların örgüt iklimi algılamaları ve Alanya Başkent Hastanesi'nde bir araştırma. Gazi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 2009; 11 (2): 41-58.

Doğan, S., & KILIÇ, S. (2008). İlişki yönetiminde iç ve dış müşteri memnuniyetinin sağlanması. Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sosyal Ve Ekonomik Araştırmalar Dergisi, 2008(1), 60-87.

Duncan K. (2001), "The work and professional behaviors associated with staff nurses' organizational commitment", Academy for Health Services Research and Health Policy. Meeting. Abstr Acad Health Serv Res Health Policy Meet, 18, 15.

Durukan S, Akyürek Ç, Coşkun E. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde çalışan hemşirelerin örgütsel güven, güçlendirme ve bağlılık düzeylerinin belirlenmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 2010; 15 (3): 411-434.

Duygulu S. & Korkmaz F. Hemşirelerin örgüte bağlılığı, iş doyumları ve işten ayrılma nedenleri. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2008; 12 (2): 920.

Erdem R. (2007). Örgüt kültürü tipleri ile örgütsel bağlılık arasındaki ilişki: elazığ il merkezindeki hastaneler üzerinde bir çalışma. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İİBF Dergisi, 2(2): 63-79.

Erdoğan, H. (2002). Personel devri ve iş tatmini ile işten ayrılma düşüncesi arasındaki ilişkiyi ölçmeye yönelik bir araştırma. İstanbul Üniversitesi. İstanbul.

Eren, H. (2015). Demirgöz Bal M. Hemşirelikte örgütsel bağlılık. Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi, 2(1), 44-50.

Eren, H., & Demirgöz Bal, M. (2015). Hemşirelikte örgütsel bağlılık.

Eskandari, F., Siahkali, S. R., Shoghli, A., Pazargadi, M., & Tafreshi, M. Z. (2017). Investigation of the relationship between structural empowerment and organizational commitment of nurses in Zanjan hospitals. African health sciences, 17(1), 285-292. doi: 10.4314/ahs.v17i1.35. PMID: 29026404; PMCID: PMC5636230.

Etzioni, A. (1975). Comparative analysis of complex organizations, rev. Simon and Schuster.

Gholami, M., Saki, M., Toulabi, T., Moghadam, P. K., Pour, A. H. H., & Dostizadeh, R. (2017). Iranian nursing students' experiences of case-based learning: A qualitative study. Journal of Professional Nursing, 33(3), 241-249.

Gillet, N., Fouquereau, E., Coillot, H., Cougot, B., Moret, L., Dupont, S., ... & Colombat, P. (2018). The effects of work factors on nurses' job satisfaction, quality of care and turnover intentions in oncology. Journal of advanced nursing, 74(5), 1208-1219.

Görgülü, O., & Akıllı, A. (2017). Tükenmişlik sendromu seviyelerinin belirlenmesi, örgütsel bağlılık ve sağlık çalışanlarının iş tatmini. Nijerya klinik uygulama dergisi, 20(1), 48–56. https://doi.org/10.4103/1119-3077.180051

Gözen ED. (2007). İş tatmini ve örgütsel bağlılık, sigorta şirketleri üzerine bir uygulama. Atılım Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Grant, K., Cravens , D W., Low, G. S., Moncrief, W. C., (2001), ''The role of satisfaction with territory design on the motivation, attitudes, and work outcomes of salespeople'', Journal of the Academy of Marketing Science, 29 (2), 165-178.

Gregory DM, Way CY, Lefort S, Barrett BJ, Perfrey PS (2007), "Predictors of registered nurses' organizational commitment and intent to stay", Health Care Management Review, 32(2), ss.119 127.

Guevara Lozano, M., Arroyo Marles, L. P., Pérez Giraldo, B., & Sánchez Herrera, B. (2019). Bağlılık ve insan tonu: geleneksel hizmet ve hemşirelik bakımı arasındaki fark. Investigacion y educacion enfermeria, 37(1), e05. https://doi.org/10.17533/udea.iee.v37n1e05

Gupta, V., Agarwal, U. A., & Khatri, N. (2016). The relationships between perceived organizational support, affective commitment, psychological contract breach, organizational citizenship behaviour and work engagement. Journal of advanced nursing, 72(11), 2806-2817.

Gül, H . (2002). Örgütsel bağlılık yaklaşımlarının mukayesesi ve değerlendirmesi. Ege Academic Review. 2 (1) , 37-56. Retrieved from https://dergipark.org.tr/tr/pub/eab/issue/39832/472230.

Güleryüz, G., Güney, S., Aydın, E. M., & Aşan, Ö. (2008). The mediating effect of job satisfaction between emotional intelligence and organisational commitment of nurses: A questionnaire survey. International journal of nursing studies, 45(11), 1625-1635.

Güney S. (2007) *Yönetim ve Organizasyon*. Nobel Yayınları. Ankara, s:243-252.

Hakami A, Almutairi H, AlOtaibi R, AlOtaibi T, Al Battal A. (2020). The relationship between nurses job satisfaction and organizational commitment. Health Sci J. 2020;14(1):692.

Hall, D.T., Schneider, B., Nygren, H.T. (1970). Personal factors in organizational ıdenfiction, Administrative Science Quarterly, Vol:15, Issue:2, Jun.,.

Hoeve, Y. T., Brouwer, J., Roodbol, P. F., & Kunnen, S. (2018). The importance of contextual, relational and cognitive factors for novice nurses' emotional state and affective commitment to the profession. A multilevel study. Journal of Advanced Nursing, 74(9), 2082-2093.

International Council of Nursing-ICN, (2008). Workforce Profile. http://www.icn.ch/sew_nwp08.htm. (Erişim: 15.07.2014).

İnce, M. Gül, H. (2005). Yönetimde Yeni Bir Paradigma: Örgütsel Bağlılık. İleri Giden Ofset, Ankara.

İntepeler, S. Ş. Güneş, N. Bengü, N. Yılmazmış F. (2014). Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin iş doyumu ve kurumsal bağlılıklarındaki değişim. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 7:1, 2-6.

Kalisch, B., Tschannen, D., Lee, K.H. (2011). Do staffing levels predict missed nursing care? International Journal for Quality in Health Care, 23:3, 302-308.

Kanter, R. M. (1968). Commitment and social organization: A study of commitment mechanisms in utopian communities. American Sociological Review, 499-517.

Karaaslan, A., & Aslan, M. (2019). The relationship between the quality of work and organizational commitment of prison nurses. The Journal of Nursing Research, 27(3), e25.https://doi.org/10.1097/jnr.0000000000000286

Karahan, A. (2008). Çalışma ortamındaki statü farklılıklarının örgütsel bağlılığa etkisi. Sosyal Bilimler Dergisi, 10:3, 231-246.

Karami, A., Farokhzadian, J., & Foroughameri, G. (2017). Nurses' professional competency and organizational commitment: Is it important for human resource management?. PloS one, 12(11), e0187863.https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187863

Kasalak, G., & Aksu, M. B. (2014). Araştırma görevlilerinin algıladıkları örgütsel desteğin örgütsel sinizm ile ilişkisi. Kuram ve Uygulamada Eğitim Bilimleri, 14(1), 115-133.

Kocaman, G. Seren, Ş. Kurt, S. Danış, B. Erer, T. (2010). Üç üniversite hastanesinde hemşire devir hızı. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi, 7:1, 34-38.

Köse, S., & Gönüllüoğlu, S. (2010). Örgütsel desteğin örgütsel bağlılık üzerindeki etkisini belirlemeye yönelik bir araştırma. Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, (27), 85-94.

Küçüközkan, Y . (2015). Örgütsel bağlılık ile cinsiyet arasındaki ilişki: hastanelerde çalışan sağlık personeli üzerinde bir araştırma . Uluslararası Akademik Yönetim Bilimleri Dergisi , 1 (1) , 14-37 . Retrieved from https://dergipark.org.tr/tr/pub/yonbil/issue/42548/512774

Labrague, L. J., McEnroe–Petitte, D. M., Tsaras, K., Cruz, J. P., Colet, P. C., & Gloe, D. S. (2018). Organizational commitment and turnover intention among rural nurses in the Philippines: Implications for nursing management. International Journal of Nursing Sciences, 5(4), 403-408. https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2018.09.001

Laschinger HKS, Finegan J, Wilk P. The Impact of unit leadership and empowerment on nurses' organizational commitment. JONA, 2009; 39 (5): 228-235.

Laschinger, H.K.S. (2012). Job and career satisfaction and turnover intentions of newly graduated nurses. Journal of Nursing Management, 20, 472-484.

Leong, C., Furnham, A. and Cooper, C. (1996). The moderating effect of organizational commitment on the occupational stress outcome relationship. Human Relations, Vol 49-10.

López-Ibort, N., González-de la Cuesta, D., Antoñanzas-Lombarte, T., & Gascón-Catalán, A. (2020). The correlation between leader–member exchange and organisational commitment among spanish registered nurses: The moderating role of sex and hospital size. International journal of environmental research and public health, 17(3), 721.. https://doi.org/10.3390/ijerph17030721

Lu, H., Barriball, K.L., Zhang, X., While, A.E. (2012). Job satisfaction among hospital nurses revisited: a systematic review. International Journal of Nursing Studies, 49:8, 1017-1038.

Mathieu, J. E., & Zajac, D. M. (1990). A review and meta-analysis of the antecedents, correlates, and consequences of organizational commitment. Psychological bulletin, 108(2), 171.

Mohammadipour, F., Atashzadeh-Shoorideh, F., Parvizy, S., & Hosseini, M. (2017). An explanatory study on the concept of nursing presence from the perspective of patients admitted to hospitals. Journal of clinical nursing, 26(23-24), 4313-4324.

Moloney, W., Fieldes, J., & Jacobs, S. (2020). An integrative review of how healthcare organizations can support hospital nurses to thrive at work. International Journal of Environmental Research and Public Health, 17(23), 8757.

Mottaz, C.J.: Determinants of Organizational Commitment, Human Relations, 41 (6): 468, 1988.

Mowday, R T., Porter, L. PL., & Steers, R M. (1982). Employee-organization linkages: The psychology of commitment, absenteeism, and turnover. New York:

Naktiyok, A. İşcan, Ö.F. (2004). Çalışanların örgütsel bağdaşımlarının belirleyicileri olarak örgütsel bağlılık ve örgütsel adalet algıları. Ankara Üniversitesi Siyasal Bilgiler Fakültesi Dergisi, 59:1, 181-200.

Nunes, E. M. G. T., & Gaspar, M. F. M. (2017). Quality of the leader-member relationship and the organizational commitment of nurses. Revista da Escola de Enfermagem da USP, 51.. https://doi.org/10.1590/S1980-220X2016047003263

O'Reilly, C. ve Chatman, J. (1986). Organizational commitment and psychological attachment: the effect of compliance, ıdentification and ınternalization on prosocial behavior, Journal of applied psychology 71, 3: 492-499.

Ten Hoeve, Y., Brouwer, J., & Kunnen, S. (2020). Turnover prevention: The direct and indirect association between organizational job stressors, negative emotions and professional commitment in novice nurses. Journal of advanced nursing, 76(3), 836-845.https://doi.org/10.1111/jan.14281

O'Reilly III, C. A., & Caldwell, D. F. (1981). The commitment and job tenure of new employees: Some evidence of postdecisional justification. Administrative Science Quarterly, 597-616.

Orgambídez, A., & Almeida, H. (2020). Supervisor support and affective organizational commitment: The mediator role of work engagement. Western journal of nursing research, 42(3), 187-193.

Özdevecioğlu, M. (2003). Algılanan örgütsel adaletin bireylerarası saldırgan davranışlar üzerindeki etkilerinin belirlenmesine yönelik bir araştırma. Erciyes Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, (21).

Pekmezci GU. (2010).Hemşirelerin örgütsel bağlılıkları ile özyeterlilik algıları arasındaki ilişkiler. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

Penley, L. E., & Gould, S. (1988). Etzioni's model of organizational involvement: A perspective for understanding commitment to organizations. Journal of Organizational Behavior, 9(1), 43-59.

Pereira, I., Veloso, A., Silva, I. S., & Costa, P. (2017). Compromisso organizacional e satisfação laboral: um estudo exploratório em unidades de saúde familiar portuguesas [Organizational commitment and job satisfaction: an exploratory study in family health units in Portugal]. Cadernos de saude publica, 33(4), e00153914. https://doi.org/10.1590/0102-311X00153914

Price, J.L.: *The Impact of Turnover On The Organization, Work and Occupations*, Vol:16, No: 4, 1989.

Randall, D.M. (1987). Commitment and organization: the organization man revisited. Academy of Management Review. 12. 1: 460–471.

Reıchers, A.E. (1985): "*A Review and Reconceptualization of Organizational Commitment",* Academy of Management Review, Cilt 10, Sayı 3, ss.465-476.

Rhoades, Linda and Eısenberger, Robert, Armelı, Stephen, (2001). Affective commitment to the otganization: the contribution of perceived organizational support, Journal of Applied Psychology, 86(5), 825-836.

Rose, K. (2016). Examining organizational citizenship behavior in the context of human resource development: An integrative review of the literature. Human Resource Development Review, 15(3), 295-316.

Salancik, G. R. (1977). Commitment and the control of organizational behavior and belief. InB. M. Staw & GR Salancik (Eds.), New directions in organizational behavior: 1-54. Chicago: St.

Saldamlı A. (2009) *İşletmelerde Örgütsel Bağlılık ve İşgören Performansı*. Detay Yayıncılık. Ankara, s:33-36.

Samadov S. (2006) iş doyumu ve örgütsel bağlılık: özel sektörde bir uygulama. Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir.

Satoh M, Watanabe I, Asakura K. (2017). Occupational commitment and job satisfaction mediate effort–reward imbalance and the intention to continue nursing. Jpn J Nurs Sci. 2017a;14(1):49–60. doi:10.1111/ jjns.12135

Sepahvand, F., Atashzadeh-Shoorideh, F., Parvizy, S., & Tafreshi, M. Z. (2017). The relationship between some demographic characteristics and organizational commitment of nurses working in the Social Security

Hospital of Khorramabad. Electronic physician, 9(6), 4503.https://doi.org/10.19082/4503

Sepahvand, F., Mohammadipour, F., Parvizy, S., Zagheri Tafreshi, M., Skerrett, V., & Atashzadeh-Shoorideh, F. (2020). Improving nurses' organizational commitment by participating in their performance appraisal process. Journal of nursing management, 28(3), 595-605.

Sığrı Ü. (2007). İş görenlerin örgütsel bağlılıklarının meyer ve allen tipolojisiyle analizi: kamu ve özel sektörde karşılaştırmalı bir araştırma. Anadolu Unıversıty Journal of Socıal Scıences, 7(2): 261-278.

del Carmen Giménez-Espert, M., Prado-Gascó, V., & Soto-Rubio, A. (2020). Psychosocial risks, work engagement, and job satisfaction of nurses during COVID-19 pandemic. Frontiers in public health, 8.https://doi.org/10.3390/ijerph17217998

Stewart, N. J., MacLeod, M. L., Kosteniuk, J. G., Olynick, J., Penz, K. L., Karunanayake, C. P., ... & Morgan, D. G. (2020). The importance of organizational commitment in rural nurses' intent to leave. Journal of Advanced Nursing, 76(12), 3398-3417.

Stewart, N. J., MacLeod, M. L., Kosteniuk, J. G., Olynick, J., Penz, K. L., Karunanayake, C. P., ... & Morgan, D. G. (2020). The importance of organizational commitment in rural nurses' intent to leave. Journal of Advanced Nursing, 76(12), 3398-3417. https://doi.org/10.1111/jan.14536

Steyrer, J., Schiffinger, M., & Lang, R. (2008). Organizational commitment—A missing link between leadership behavior and organizational performance?. Scandinavian Journal of management, 24(4), 364-374.

Sürücü, L., & Maşlakçı, A. (2018). Örgütsel bağlılık üzerine kavramsal inceleme. International Journal of Management and Administration, 2(3), 49-65.

Şahin, A. Sevinç, İ. (2012). Kamu çalışanlarının örgütsel bağlılığı: karşılaştırmalı bir çalışma. Maliye Dergisi, 162, 266-281.

Şimşek, M. Şerif, Aslan, Ş. (2007), "Mesleki ve örgütsel bağlılığın, temel iş özellikleri, rol stresi, örgüte ilişkin davranışsal sonuçlar, iş ve yaşam doyumuyla ilişkilerinin araştırılması", (Editör: Gültekin Yıldız) 15. Ulusal Yönetim ve Organizasyon Kongresi Bildiri Kitabı. Sakarya: Sakarya Üniversitesi Yayınları, ss. 725 731.

Takase, M., Yamashita, N., & Oba, K. (2008). Nurses' leaving intentions: antecedents and mediating factors. Journal of Advanced Nursing, 62(3), 295-306.

Taşkaya S. (2009). Sağlık çalışanlarının örgütsel adalete ilişkin algılamaları ile örgüte bağlılık düzeylerinin iş tatmini ve işten ayrılma niyeti üzerindeki etkileri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Tayfun, A. Çatır, O. (2014). Hemşirelerin örgütsel sinizm düzeylerinin incelenmesi. İşletme Araştırma Dergisi, 6:1, 347-365.

Timalsina, R., Sarala, K. C., Rai, N., & Chhantyal, A. (2018). Predictors of organizational commitment among university nursing Faculty of Kathmandu Valley, Nepal. BMC nursing, 17(1), 1-8.. https://doi.org/10.1186/s12912-018-0298-7

Tiryaki T. (2005) örgüt kültürünün örgütsel bağlılık üzerine etkileri. Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kütahya.

Torkaman, M., Heydari, N., & Torabizadeh, C. (2020). Nurses' perspectives regarding the relationship between professional ethics and organizational commitment in healthcare organizations. Journal of Medical Ethics and History of Medicine, 13.https://doi.org/10.18502/jmehm.v13i17.4658

Üstüner M. (2008). Teachers'organizational commitment scale: a validity and reliability study. Inonu Unıversıty Journal Of The Faculty Of Educatıon, 10(1): 1-17.

Yalçın, D , İplik, Ö . (2005). Beş yıldızlı otellerde çalışanların demografik özellikleri ile örgütsel bağlılıkları arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik bir araştırma: adana ili örneği. Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi , 14 (1) , 395-412 . Retrieved from https://dergipark.org.tr/tr/pub/cusosbil/issue/4371/59811

Yılmaz E. (2009). Examining commitment of primary school teachers regarding to their job satisfaction and their school's organizational organizational creativity. Elementary Education Online, 8(2): 476-484.

Yılmazer, A. (2010). Örgütsel bağlılık ve ekstra rol davranışı arasındaki ilişkiler: İmalat sektöründe bir araştırma. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İİBF Dergisi, 5(2), 236-250.

Bölüm 15

AKUT APANDİSİT

Bahadır ÖNDEŞ[1]
Şule ŞIK[2]

1 Uzman Dr, Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 0000-0002-8080-9664
2 Uzman Dr, Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 0000-0002-2179-1505

Apendiks Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi

Apendiks daha önceleri işlevi olmayan artık bir organ olarak görülmekteydi. Günümüzde ise bağırsak ilişkili lenfoid dokunun (GALT) gelişim ve korunmasıyla, bağırsak florasının onarılmasıyla ilişkili olduğu görülmüştür. Apendiks ileum ve kolonun arasında olup, ilk olarak gebeliğin 8. haftasında belirginleşmeye başlar. Histolojik olarak kolonun bütün tabakalarını içermektedir.[1-2]

Apendiksin erişkindeki ortalama uzunluğu 6-9 cm'dir. Arteriyel kanlanması ileokolik arterin dalından olmaktadır. İnervasyonu superior mezenterik pleksustan (T10-L1) gelen sempatik dallar yardımıyla ve vagus sinirleri ile götürülen parasempatik dallar tarafından sağlanmaktadır.[3-4]

Epidemiyoloji

İnsan yaşamı boyunca apandisit gelişme riski ikinci ve üçüncü dekatlarda en yüksektir. Bir insanın yaşamı boyunca apandisit olma riski %7.6 dır. Erkeklerde kadınlara göre bu risk daha yüksektir. Her ne kadar yıllar içerisinde apendektomi oranı düşse de hala en sık görülen acil abdominal cerrahilerden biridir.[5-6]

Etiyoloji ve Patogenez

Apandisit etiyolojisi muhtemelen lüminal obstrüksiyona bağlıdır. Çocukluk çağında lenfoid hiperplazi, yetişkinlikte ise fekalit, fibrozis veya neoplazi bu tıkanıklığa sebep olabilmektedir. Obstrüksiyon neticesinde bakteriyel invazyon gelişir, intralüminal basınç artar ve periumblikal bölgeye yansıyan ağrı oluşur. Bu enfeksiyöz süreç apendiks serozasına ulaşır ve pariyetal peritona yayılır. Bu gerçekleştiğinde ağrı sağ alt kadrana iner. İnflame apendiksten alınan örneklerde en sık Escherichia Coli ve Bacteriodes fragilis izole edilmiştir.[7-8]

Patolojik Bulgular

Akut apandisit, genellikle fekalit nedeniyle gelişen luminal obstrüksiyonun zemin hazırladığı bakteriyel proliferasyon ve iskemik hasardan kaynaklanır. Makroskopik olarak rezeksizyon materyallerinde serozal yüzde ödem, konjesyon, yapışıklık, eksüda ve nekrotik değişiklikler gözlenenebilir. Perforasyon olabilir. Lümende çoğu olguda fekalit ile birlikte genellikle hemorajik eksüda ve püy izlenir. Erken dönemde serozal yüzey düzgün ve parlak, lümende hafif eksüda olabilir.[9]

Akut apandisitin histopatolojik tanısı muskularis propriada nötrofil lökosit infiltrasyonunun görülmesi ile koyulur. Lümendeki nötrofil kümeleri tek başına Akut apendisit tanısı için yeterli değildir. Ancak akut apendisitin erken döneminde mukoza, submukoza ve muskularis propriada sadece seyrek nötrofil eksüdasyonu olabilir. Daha ileri dönemde

nötrofil eksüdasyonu artar, serozal yüzeyde fibrinopürülan bir reaksiyon oluşur.[10]

Akut apendidisitin değişik evreleri akut fokal, akut süpüratif, gangrenöz (flegmenöz) ve perforatif olarak adlandırılır. Mukozada ülserasyon, duvarda abse oluşumu, ve süpüratif nekroz gelişirse Akut Süpüratif Apandisit, mukozada hemorajik ülserler ve duvarda gangrenöz nekroz gelişirse Akut Gangrenöz Apandisit olarak adlandırılır. Nekroz genellikle serozal yüzeye dek yayılır ve bu alanlarda rüptür gelişebilir. Olguların dörtte birinde tromboze damarlar görülür. Serozal damarlar lenfositlerle dolu olabilir ve bu değişiklik kronik lenfosittik lösemiyi taklit edebilir.[11]

Akut apandisit komplikasyonları perforasyon, peritonit ve periapendisyel abselerdir. Periapendisyel abseler çekum, ileum veya rektum içine perfore olabilir, hatta deri yüzeyine açılabilir. Diğer bir ciddi komplikasyon ise enflamasyonun ileokolik, yukarı mezenterik ve portal venler aracılığıyla karaciğere yayılmassı ve burada pilefilebitik abselerin oluşmasıdır. Apendektomiyi takiben fistül veya sinüs traktı geliştiren hastalarda "Aktinomikozis" akla getirilmelidir.[12]

Periapendisit apandisitin ilerlemiş evrelerinde her zaman görülen bir bulgudur. Ancak eşlik eden primer apendiksiyal enflamasyon yokluğunda bu enflamatuar süreç başka lokalizasyonlardan yayılmış olabileceğinden tanı apandisit olarak değil "periapendisit" olarak tanı verilir.

Klinik Tablo

Apandisit ağrısı genellikle periumblikal bölgede başlar ve daha sonra sağ alt kadrana yerleşir. İnflamasyon genel olarak iştahsızlık, bulantı, kusma ve ateşe yol açar. Apandisit hastaları periton irritasyonu nedeniyle daha yavaş hareket ederler. Muayenede McBurney noktasındaki hassasiyet, defans ve rebound bulunur. Bazı fiziksel bulgular apendiksin lokasyonu hakkında bilgi verir: Rovsing bulgusu, sol alt kadran muayene edildiğinde sağ alt kadranda ağrı olması (normal pozisyon); Dunphy bulgusu, öksürünce ağrı olması (retroçekal apendiks); obturator bulgusu, kalçanın internal rotasyonunda ağrı olması (pelvik apendiks); iliopsoas bulgusu, kalçanın fleksiyonunda ağrı olması (retroçekal apendiks).[13-14]

Apandisitte genellikle lökositoz görülür (10.000hücre/mm^3). Eğer daha yüksek bir lökositoz varsa (17.000-18.000) gangrenöz veya perfore apandisitten söz edebiliriz. Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi, ayrıca nefrolitiazis veya pyelonefriti dışlamak açısından idrar testi yapılması da önerilir.[15]

Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemlerinin rutin kullanıma girmesi neticesinde negatif laparotomi oranları giderek düşmüştür. Görüntüleme apandisit tanısı net olmayan, cerrahi müdahale için yüksek risk taşıyan gebe veya komorbid hastalığı olanlar için öncelikli olarak yapılmalıdır.

Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografinin (BT) apandisit tanısındaki sensitivitesi %95-97, spesifisitesi ise %93-97 dir. Genişlemiş lümen, çift duvar kalınlığının 6 mm'den fazla olması, duvar kalınlığının 2 mm'den fazla olması, apendiçekal duvar kalınlaşması tomografide apandisit düşündüren başlıca bulgulardır. Yapılan birçok meta-analiz apandisit tanısı koymada BT görüntülemenin ultrasona göre daha sensitif ve spesifik olduğunu göstermiştir.[16-20]

Ultrasonografinin sensitivitesi %79-90, spesifitesi %83-95 tir. Apandisit çapının 5 mm'den küçük olması tanıyı dışlar. Ultrasonografide apandisit tanısını destekleyen bulgular ise: çapın 6 mm'den büyük olması, kompresyonla ağrının olması, apendikolit varlığı, yağ ekojenitesinde artma ve periapendiküler sıvı olarak sıralanabilir. Ucuz ve daha kolay ulaşılabilir olması, hastanın radyasyon maruziyetinin olmaması avantajlarıdır. Ancak kişi bağımlı olması ve obez hastalarda sınırlı yarar gösermesi dezavantajlarıdır.[21-22]

Emar görüntüleme de yüksek sensitif ve spesifik olmasına rağmen pahalı olması, uygulama ve yorumlamanın önemli derecede uzmanlık gerektirmesi nedeniyle kontrast madde alamayan hastalarda kullanılır.[23]

Ayırıcı Tanı

Akut batın nedenleri ayırıcı tanıda yer alır. Akut mezenterik lenfadenopati, çekal divertikülit, akut pelvik inflamatuvar hastalık, torsiyone over kisti ve gastroenterit bunların bazılarıdır.

Tedavi Yönetimi

Komplikasyonsuz apandisitlerde tercih edilen tedavi yöntemi apendektomidir. Yetişkin hastalarda apandisitin ameliyatla veya ameliyatsız tedavisini karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar neticesinde ameliyatsız (antibiyotikle) tedavi edilen hastaların yaklaşık %25'inde bir yıl içinde apendektomi ihtiyacı olmuştur. Ayrıca bu hastalar daha komplikasyonlu apandisit tablosuyla başvurmuştur.[24-26]

Cerrahinin zamanlaması konusunda yapılan çalışmalarda hastanın tanı almasından ameliyata alınmasına kadar geçen sürenin 12 saatten az olması veya 12-24 saat arasında olması karşılaştırılmış; her iki grup arasında da enfeksiyon, karın içi apse ve ameliyat süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Şu anda semptomların başlangıcından itibaren

kısa süre geçmiş olan (48 saatten az), perfore ve gangrenöze olmamış apendisit hastalarında 12 saati geçirmeden apendektomi yapmak kabul edilebilir görünmektedir.[27-28]

Açık ve laparoskopik cerrahi seçeneklerini karşılaştıran pek çok meta-analiz yapılmıştır. Laparoskopik cerrahi geçiren hastalar hastanede daha az yatıp, işe daha erken dönmekte ve bu hastalarda daha az yüzeyel yara enfeksiyonu gelişmektedir. Açık cerrahinin avantajları ise kısa ameliyat zamanı ve daha az intra abdominal enfeksiyon oranıdır. Her iki tekniğin maliyeti de hemen hemen aynıdır. Bununla birlikte gelişmiş ülkelerde laparoskopik cerrahinin kullanımı giderek artmaktadır.[29-31]

Komplikasyonlu apandisitler apse veya gangrenli perfore apandisitleri ifade eder. Perfore apandisit hastalarının birçoğunda semptomların başlangıcından itibaren 24 saatten uzun bir süre geçmiştir. Bu hastalarda apse sağ alt kadran, retroperitoneal psoas, karaciğer apseleri şeklinde görülebilir. Bu hastalar ameliyatlı veya ameliyatsız takip edilebilmektedir. Septik hastalarda acil cerrahi seçeneği ön planda olurken, bu hastalarda komplikasyon gelişme ihtimalide yapışıklık ve inflamasyona bağlı olarak artmaktadır. Ameliyatsız takiplerde ise hastaya i.v. antibiyotik verilmektedir. Bu hastalara aynı zamanda görüntüleme eşliğinde drenaj uygulanması da %79 oranında başarı sağlamaktadır.[32-34]

İnterval apendektomi ise başarılı konservatif tedaviyi takiben 6-8 hafta sonra yapılan apendektomi olarak tanımlanır. Başarılı tedavinin ardından apendektomi yapılmasını savunanlar tekrar apandisit olma ihtimalini (%7-8) ve apendiks neoplazilerini (%1) öne sürmekte iken, karşıt görüşlüler ise bu hastaların yaklaşık 3 yıllık takiplerinde %90 herhangi bir bulgu vermemesini öne sürmektedir.[35-36]

Kaynaklar

1. Mohammadi, M, Song, H, Cao, Y: Risk of lymphoid neoplasms in a Swedish population-based cohort of 337,437 patients undergoing appendectomy. Scand J Gastroenterol 2016;51: 583–589.

2.Ceresoli M, Zucchi A, Allievi N et all. Acute appendicitis: Epidemiology, treatment and outcomes- analysis of 16544 consecutive cases. World J Gastrointest Surg. 2016; 8(10): 693–699.

3. Mahadevan V, Anatomy of the caecum, appendix and colon. Surgery (Oxford) 2020; 38: 1-6

4. Prystowsky JB, Pugh CM, Nagle AP. Current problems in surgery. Appendicitis. Curr Probl Surg. 2005;42: 688-742

5. Song H, Abnet CC, Andrén-Sandberg A, Chaturvedi AK, Ye W. Risk of gastrointestinal cancers among patients with appendectomy: a large-scale Swedish register-based cohort study during 1970-2009. PLoS One. 2016;11(3):e0151262.

6. Ares G, Hunter C J. History and Epidemiology of Pediatric Appendicitis. Controversies in Pediatric Appendicitis pp 1-6

7. Birnbaum BA, Wilson SR. Appendicitis at the millennium. Radiology. 2000;215(2):337-348.

8. Bennion RS, Baron EJ, Thompson JE Jr, et al. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis—revisited. Ann Surg. 1990;211(2):165-171

9. Butler C.Surgical pathology of acute appendicitis. Hum Pathol 1981;12:870-878.

10. Kumar W., Abbas A.K., Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 7th Edition 2009; 15: 870-871.

11. Rosai J. MD, Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 10th Edition 2011;11:714-718

12. Stacey E Mills MD, Joel K. Greenson MD, Jason L Hornick MD, PhD, Teri A. Longacre MD, Victor E. Reuter MD, Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology 6th Edition 2015;33:1503-1504

13. Andersson RE. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. Br J Surg. 2004;91(1):28-37.

14. Acharya A, Markar SR, Ni M, Hanna GB. Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost-benefit trade off analysis. Surg Endosc. 2017;31(3):1022-1031.

15. Sevinç MM, Kınacı E, Çakar E et all. Diagnostic value of basic laboratory parameters for simple and perforated acute appendicitis: an analysis of 3392 cases. Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery. 2016; 22(2): 155-162

16. PA Poletti, A Platon, T De Perrot,et all. Acute appendicitis: prospective evaluation of a diagnostic algorithm integrating ultrasound and low-dose CT to reduce the need of standart CT. *European Radiology* 2011;21: 2558–2566

17. Yun SJ, Ryu CW, Choi NY, Kim HC, Oh JY, Yang DM. Comparison of low- and standard-dose CT for the diagnosis of acute appendicitis: a meta-analysis. AJR Am J Roentgenol. 2017;208(6):W198-W207

18. Sulowski C, Doria AS, Langer JC et all. Clinical Outcomes in Obese and Normal-weight Children Undergoing Ultrasound for Suspected Appendicitis Academic emergency medicine2011; 18:167–173.

19. LOCAT Group. Low-dose CT for the diagnosis of appendicitis in adolescents and young adults (LOCAT): a pragmatic, multicentre, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(11):793-804.

20. Keyzer C, Zalcman M, De Maertelaer V, et al. Comparison of US and unenhanced multi-detector row CT in patients suspected of having acute appendicitis. Radiology. 2005;236(2):527-534.

21. Smith MP, Katz DS, Lalani T, et al. ACR Appropriateness Criteria right lower quadrant pain-suspected appendicitis. Ultrasound Q. 2015;31(2):85-91.

22. Kessler N, Cyteval C, Gallix B, et al. Appendicitis: evaluation of sensitivity, specificity, and predictive values of US, Doppler US, and laboratory findings. Radiology. 2004;230(2):472-478.

23. Barger RL Jr, Nandalur KR. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging in the detection of appendicitis in adults: a meta-analysis. Acad Radiol. 2010;17(10):1211-1216.

24. Di Saverio S, Sibilio A, Giorgini E, et al. The NOTA Study (Non Operative Treatment for Acute Appendicitis): prospective study on the efficacy and safety of antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid) for treating patients with right lower quadrant abdominal pain and long-term follow-up of conservatively treated suspected appendicitis. Ann Surg. 2014;260(1):109-117.

25. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: the APPAC randomized clinical trial. JAMA. 2015;313(23):2340-2348.

26. Saverio S,Birindelli A, Kelly MD et all. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis;2016(34):1-25

27. Ingraham AM, Cohen ME, Bilimoria KY, et al. Effect of delay to operation on outcomes in adults with acute appendicitis. Arch Surg. 2010;145(9):886-892.

28. Stahlfeld K, Hower J, Homitsky S, Madden J. Is acute appendicitis a surgical emergency? Am Surg. 2007;73(6):626-629; discussion 629-630.

29. Wei HB, Huang JL, Zheng ZH, et al. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized comparison. Surg Endosc. 2010;24(2):266-2699.

30. Ruffolo C, Fiorot A,Pagura C et all. Acute appendicitis: What is the gold standard of treatment? World J Gastroenterol. 2013;(47): 8799–8807.

31. Rashid A, Nazir S, Kakroo SM, Chalkoo MA, Razvi SA, Wani AA. Laparoscopic interval appendectomy versus open interval appendectomy: a prospective randomized controlled trial. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2013;23(1):93-96.

32. Simillis C, Symeonides P, Shorthouse AJ, Tekkis PP. A metaanalysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon). Surgery. 2010;147(6):818-829.

33. Lin H, Lai HS, Lai R.. Laparoscopic treatment of perforated appendicitis. World J Gastroenterol. 2014; 20(39): 14338–14347.

34. Andersson RE, Petzold MG. Nonsurgical treatment of appendiceal abscess or phlegmon: a systematic review and metaanalysis. Ann Surg. 2007;246(5):741-748

35. Wright GP, Mater ME, Carroll JT, Choy JS, Chung MH. Is there truly an oncologic indication for interval appendectomy? Am J Surg. 2015;209(3):442-446.

36. J. F. Svensson, N. J. Hall, S. Eaton, A. Pierro, T. Wester. A Review of Conservative Treatment of Acute Appendicitis. Eur J Pediatr Surg 2012; 22(03): 185-194

Bölüm 16

DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE CERRAHİDE PROFİLAKTİK ANTİBİYOTİK KULLANIMININ UYGUNLUĞUNUN İNCELENMESİ

Aysun KANDEMİR TÜRE[1]

Bayram ŞAHİN[2]

1 Dr. Aysun KANDEMİR TÜRE, Kırıkkale Üniversitesi, https://orcid.org/0000-0002-3496-5594

2 Prof. Dr. Bayram ŞAHİN, Hacettepe Üniversitesi, https://orcid.org/0000-0003-2772-3033

* Bu çalışma, Prof. Dr. Bayram Şahin danışmanlığında Aysun Kandemir Türe'nin 2021 yılında Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü'nde hazırlanan "Uygun Olmayan Cerrahi Antibiyotik Profilaksi Kullanımını ve Maliyetini Etkileyen Faktörler" başlıklı doktora tezinden üretilmiştir.

1. GİRİŞ

Tıp tarihinin en önemli keşiflerinden biri olan antibiyotikler, kelime karşılığı olarak "hayata karşı" anlamına gelse de yirminci yüzyılın ilk yarısından itibaren yaşamı tehdit eden bakteriyel enfeksiyonların etkili bir şekilde tedavi edilmesini sağlamış ve böylece milyonlarca hayat kurtarılmıştır (Sass, 2017). Enfeksiyonlara karşı korunma amacıyla kullanılan antibiyotikler, modern tıbbın en önemli dayanaklarından biri olmuştur ve bulaşıcı hastalıkları hedef almaları bakımından eşsiz/mucize ilaçlar olarak nitelendirilmiştir (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2017; Ansari, 2010; Sass, 2017; Zinner, 2007; Crawford, 2019). 1940'ların sonlarında bakteriyel hastalıkların tedavisi için antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması, modern dünyanın en büyük yeniliklerinden biri olarak kabul edilmiş ve birçok kişinin, artık tüberküloz, dizanteri, kolera, zatürree gibi hastalıkların insanlar ve sosyal çevreleri üzerinde olumsuz bir etkisi olmayacağına ve bulaşıcı hastalıklara karşı zafer kazanılacağına inanmasına neden olmuştur (Mazel & Davies, 1998; Cohen, 1997). Bu keşifler sayesinde yalnızca birkaç tablet ile bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu ölümcül sayılan hastalıklar tedavi edilebilmeye ve antibiyotik profilaksisi ile cerrahi operasyonlar daha güvenli hale gelmeye başlamıştır (Sass, 2017; Crawford, 2019).

Antibiyotikler keşfedildiğinden bu yana sağlık hizmetleri sunum biçimini değiştirmiş olmakla birlikte, diğer ilaç gruplarında olduğu gibi önemli riskler de taşımaktadır. Antibiyotikler, ilaçlar arasında en fazla tüketilen ve aynı zamanda yanlış kullanımların en fazla olduğu ve buna bağlı olarak direnç, toksisite, tedavi başarısızlıkları, ilaç ve tedavi maliyeti artışları gibi olumsuz etkilerin yaşandığı ilaç grubudur. Bununla birlikte, bir hasta gerekmediği zaman antibiyotik aldığında, herhangi bir fayda görmediği gibi potansiyel olarak ciddi sağlık sorunlarına da maruz kalabilmektedir. Uygunsuz veya gereksiz antibiyotik kullanımı hem bireyde hem de toplumda antibiyotik direnci oluşmasına neden olabilmektedir (CDC, 2017; Edwards vd., 2021; Ansari, 2010; Lee vd., 2014; Oostdijk vd., 2014).

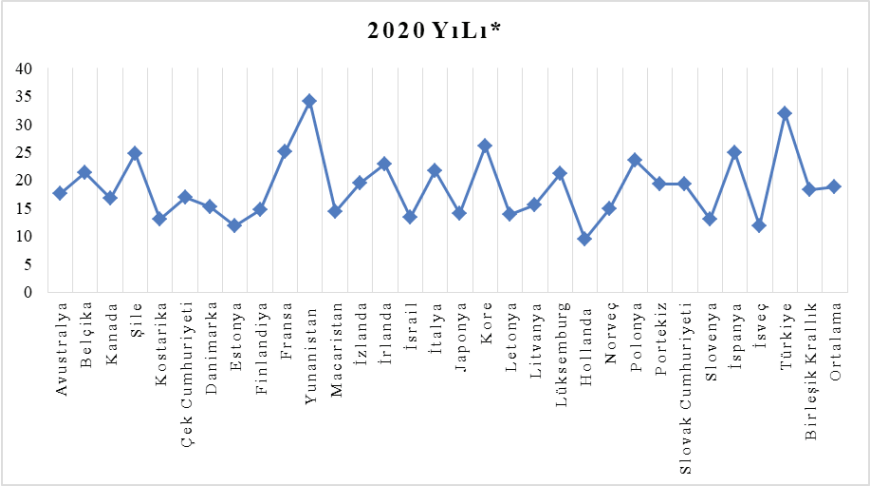
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) başta olmak üzere Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (HÖKM) gibi uluslararası ve ülkelere özgü ulusal kuruluşlar antibiyotiklerin akılcı ve uygun kullanımlarını izlemek ve değerlendirmek amacıyla çalışmalar yapmaktadır. DSÖ'nün antibiyotik tüketiminin izlenmesi ve direnç ile mücadele konusunda küresel bir program amacıyla geliştirilen metodoloji, antibiyotik tüketimi konusunda bir gözetim sistemi kurmak için ortak bir temel sağlamakta ve ulusal düzeyde standart veri toplama olanağı sunmaktadır. Bu metodoloji, antibiyotik ilaç grubunun tüketim miktarlarını saptamak ve akılcı kullanımın sağlanması ve sürdürülmesi hususunda eylem planları gerçekleştirmektedir (WHO Regional Office for Europe, 2017: 2, 3; WHO, 2018: 20). Bu yaklaşım Avrupa

Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin Avrupa Antimikrobiyal Tüketim Sürveyans Ağı'ndan (ESAC-Net) ve DSÖ Avrupa Bölge Ofisi'nin Antimikrobiyal İlaçlar Tüketim Ağı için geliştirdiği protokolden uyarlanmıştır (WHO, 2018: 11). Antimikrobiyallerin tüketiminin izlenmesi, 1997'den bu yana ESAC-Net üzerinden gerçekleştirilmektedir. DSÖ Avrupa Bölge Ofisi, bunu ele almak için, 2011 yılında ulusal Antimikrobiyal İlaç Tüketimi (Antimicrobial Medicines Consumption-AMC) sürveyansının kurulmasına veya güçlendirilmesine ve bölge genelinde AMC gözetimine katkıda bulunmasına yardımcı olmak üzere DSÖ Antimikrobiyal İlaç Tüketim Ağı'nı (WHO Antimicrobial Medicines Consumption [AMC] Network) kurmuştur. DSÖ AMC Ağı, Avrupa Birliği'ndeki Avrupa HÖKM tarafından koordine edilen ESAC-Net'in bir parçası olmayan Bölge'deki tüm ülkeler ve alanları desteklemek amacıyla yapılan bir girişimdir. ESAC-Net, Avrupa Birliği (AB), Avrupa Ekonomik Bölgesi (European Economic Area-EEA) ve Avrupa Serbest Ticaret Birliği (European Free Trade Association-EFTA) ülkelerinden hem birinci basamak hem de hastane sektörü düzeyinden gelen antibiyotik tüketim verilerini toplayıp analiz etmekte ve bu ülkelere antibiyotik tüketim göstergeleri hakkında bilgi ve geri bildirim sağlamaktadır. Bu göstergeler, ülkelerin akılcı antibiyotik kullanımına yönelik ilerlemelerini izlemek için bir temel sunmaktadır (WHO Regional Office for Europe, 2017: 2).

Antibiyotiklerin en yaygın kullanım alanlarından biri olan cerrahi antibiyotik profilaksisi (CAP), cerrahi alan enfeksiyonunu önleme amacıyla kullanılmaktadır. Genel olarak cerrahide kullanılan profilaktik antibiyotikler, "J" Anatomik Terapötik Kimyasal (ATC) ana sınıfında ve "J01 sistemik kullanımlar için antibakteriyeller" alt sınıfında incelenmektedir. DSÖ, 2014-2016 yıllarına ait 65 ülkeden alınan verilerle sistemik kullanım için ulusal antibiyotik tüketimine ilişkin bir rapor yayınlamıştır. Tanımlanmış günlük dozlarda, J01, P01AB, A07AA09 ve A07AA11-12 antibiyotiklerini içeren toplam antibiyotik tüketimi günlük 1000 kişi başına 4,4 ile 64,4 tanımlanmış günlük doz (TGD [defined daily dose-DDD]) arasında değişirken toplam mutlak ağırlık yılda 1 ton ile 2225 ton arasında değişmektedir. Türkiye'de ise 2015 yılı verilerine göre 1000 kişi başına 38,2 TGD (toplam 1.090.722.974 TGD ve 1195,69 ton) antibiyotik tüketimi gerçekleşmiştir. Avrupa Bölgesi'nin antibiyotik tüketim miktarının medyan değeri günlük 1000 kişi başına 17,9 TGD olup en düşük tüketim miktarının 7,7 TGD ile Azerbaycan'da, en yüksek tüketim miktarının ise 38,2 TGD ile Türkiye'de olduğu tespit edilmiştir (WHO, 2018: 27-28, 43). DSÖ Avrupa Bölge Ofisi tarafından hazırlanan raporda ise üye olan ülkelerde (Arnavutluk, Ermenistan, Azerbaycan, Beyaz Rusya, Bosna Hersek, Gürcistan, Kazakistan, Kırgızistan, Karadağ, Kuzey Makedonya, Moldova Cumhuriyeti, Rusya Federasyonu, Sırbistan, Tacikistan, Türkiye, Ukray-

na, Özbekistan ve Kosova) 2011-2017 yılları arasında J01 antibiyotik sınıfına ilişkin ortalama tüketim miktarı 1000 kişi başına 21,1 TGD iken yine Türkiye 36,4 TGD ile Avrupa'da en yüksek antibiyotik kullanım düzeyine sahip ülke olmuştur (WHO Regional Office for Europe, 2020).

Grafik 1. Sistemik Kullanım için Antibiyotik (J01) Tüketim Miktarı Karşılaştırması, 1000 Kişi Başına TGD



Kaynak: *OECD, 2021 *2020 ya da en yakın yıl*

Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (Organisation for Economic Co-operation and Development-OECD) ülkeleri arasında 2020 ya da en yakın yıla ilişkin J01 ATC kodlu sistemik kullanımlar için antibakteriyellerin tüketim miktarlarının uluslararası karşılaştırması Grafik 1'de verilmiştir. Buna göre 1000 kişi başına 31,9 TGD ile Türkiye, Yunanistan'dan (34,1 TGD) sonra en yüksek antibiyotik tüketimine sahip olduğu ve OECD ortalamasının (18,7 TGD) neredeyse iki katı olduğu görülmektedir. Hollanda (9,5 TGD), Estonya (11,8 TGD) ve İsveç (11,8 TGD) ise en düşük antibiyotik tüketimine sahip ülkelerdir (OECD, 2021). Türkiye'de antibiyotik kullanımı ise Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun periyodik olarak yaptığı Ulusal Antibakteriyel İlaç Tüketim Sürveyansı kapsamında izlenmektedir. Yayınlanan 2018 yılına ait son rapora göre Türkiye'de antibakteriyellerin tüketim miktarı 35,79 TGD olup bu ilaç gruplarının içinde en fazla tüketimi 30,96 TGD ile sistemik olarak kullanılan antibakteriyel ilaçların tüketim miktarı bulunmuştur. ATC 3. seviye farmakolojik alt grup dağılımına göre en fazla tüketim miktarları sırasıyla "beta-laktam antibakteriyeller, penisilinlerin (J01C)" (12,4 TGD), "diğer beta laktam antibakteriyelleri (J01D)" (8,27 TGD), "makrolid, linkozamid ve streptograminlerin (J01F)" (4,34 TGD), "kinolon antibakteriyellerin (J01M)" (2,95 TGD), "diğer antibakteriyellerin (J01X)" (1,42

TGD) ve "tetrasiklinlerin (J01A)" (1,25 TGD) olduğu saptanmıştır. ATC 4. seviye kimyasal alt grup dağılımına göre ise en fazla tüketim beta-laktamaz inhibitörü içeren penisilin kombinasyonları (10,96 TGD), 2. kuşak sefalosporinler (4,41 TGD), makrolidler (4,26 TGD), 3. kuşak sefalosporinler (3,05 TGD) ve fluorokinolonlardan (2,95 TGD) oluşturmaktadır (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2020: 16).

Bu sonuçlar, antibiyotiklerin uygun ve akılcı bir şekilde kullanımının küresel bir sorun olduğunu göstermektedir. Uygun antibiyotik kullanımı, belirli bir endikasyonun olduğu durumlarda, hastanın kişisel ve klinik özelliklerine uygun olan antibiyotiğin, uygun doz, uygun zaman ve sürede kullanılmasını içermektedir (Ulusal Antibakteriyel İlaç Tüketim Sürveyansı-2013, 2017). Hastalar, cerrahi işlemler, ameliyathane, hastaneler, cerrahlar ve diğer sağlık personeli ile ilgili pek çok faktör enfeksiyon gelişme riskinde önemli faktörlerdir. Bu faktörlere yönelik dünya genelinde uygulama önerileri ve prensipleri belirlenmiş olmasına rağmen sorunlar tam anlamıyla önlenebilmiş değildir. Bununla birlikte, rehberlerde yer verilen kurallara genel uyumun zayıf olduğu ifade edilmektedir. Doğru endikasyon, doğru ilaç ve doz, uygun yol, uygulama zamanlaması ve süresi olarak tanımlanan CAP uygunluğundaki gelişmeler, ulusal ve uluslararası sağlık hizmetlerinin temel hedefleridir. "Antibiyotik Yönetimi" olarak da adlandırılan bu uygulamalar Amerika Sağlık Bakım Epidemiyolojisi Derneği'ne (Society for Healthcare Epidemiology of America-SHEA) göre hastaların sağlık sonuçlarını iyileştirmek, antibiyotik direncini ve gereksiz maliyetleri azaltmak amacıyla antibiyotiklerin kullanımını iyileştirmek için koordine edilmiş strateji olarak ifade edilmektedir. Ancak, bu amaca ulaşmak için henüz evrensel bir önlem ya da müdahale tanımlanmamıştır (Tiri vd., 2020; SHEA, 2020). Antibiyotiklerin uygunsuz kullanımları dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına, tedavi başarısızlıklarına, ilaç ve tedavi maliyetlerinde artışların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Tünger vd., 2000; Ansari, 2010). Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de yapılan çalışmalar incelendiğinde uygulanan profilaktik antibiyotiklerin rehberlere ya da yönergelere uygunluğunun detaylı olarak takip edilmediği ve uygunluk oranlarının düşük seviyelerde (%7,1, %26,8, %22,1, %24,74) olduğu görülmüştür (Karaali vd., 2019; Karaali vd., 2020; Bedir-Demirdag vd., 2020; Soğancı & Ünal, 2015). Özellikle düşük ve orta gelir düzeyine sahip gelişmekte olan ülkelerde daha büyük bir sorun olan uygunsuz kullanımların miktarının yanında bu kullanımların hangi neden ya da nedenlerden kaynaklandığının araştırılması ve tespit edilmesi önem arz etmektedir. Bu bağlamda bu inceleme ile ulusal ve uluslararası kapsamda hastanelerde cerrahi antibiyotik profilaksisinin uygun olmayan kullanımların düzeyi ve nedenleri ve CAP rehberinin önemi ve antibiyotik yönetim programının gerekliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. CERRAHİ ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Profilaktik olarak cerrahi öncesi kullanılan antibiyotikler, postoperatif komplikasyonlar arasında yer alan cerrahi alan enfeksiyonlarının (CAE) önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (ECDC, 2017; Gouvêa vd., 2015; Schmitt vd., 2017; Saravanan ve Umamaheswari, 2019). Profilaksi, eski Yunancada prophylássō fiilinden türemiş olup önceden önleme veya koruma, hastalıktan önce önlem almak, hastalık oluşmasının engellenmesi anlamlarında kullanılmaktadır (Arslantaş, 2012; Erol, 2012, Türkçe Tıp Dili Kılavuzu, 2006; Aydoğan & Aydoğan, 2013). Kısa ve net bir şekilde tanımlanacak olursa; profilaktik antibiyotikler, kontaminasyon veya enfeksiyon gerçekleşmeden önce hastalara verilen antibiyotiklerdir (Page vd., 1993). Profilaksi, enfeksiyondan korunma amaçlıdır ve birincil profilaksi, ikincil profilaksi ya da eradikasyon olarak sınıflandırılabilir. Birincil profilaksi ilk enfeksiyonun önlenmesi anlamına gelmektedir. İkincil profilaksi daha önceden var olan bir enfeksiyonun yeniden etkin hale gelmesi ya da tekrarlamasına karşı korunmayı ifade eder. Eradikasyon ise bir enfeksiyonun gelişmesini önlemek için kolonize hale gelmiş organizmanın elimine edilmesidir (Bratzler vd., 2013).

Antibiyotikler arasında profilaktik olarak cerrahi öncesi kullanılan antibiyotikler, sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlar içinde yer alan CAE'nin önlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlar, gelişmekte olan ülkelerdeki hastalar için gelişmiş bir ülkeye göre daha fazla epidemiyolojik önemi olan bir yük ve güvenlik sorunu olarak görülmektedir. Yüksek gelirli gelişmiş ülkelere göre düşük ve orta gelirli ülkelerde CAE sıklığı daha fazla görülmektedir (Allegranzi vd., 2011).

2.1. Cerrahi Antibiyotik Profilaksi Kullanımında Etkili Olan Risk Faktörleri

Cerrahi antibiyotik profilaksi kullanımında ve aynı zamanda CAE gelişimini etkileyen risk faktörleri genel olarak hasta ve operasyon ile ilişkili faktörler olarak gruplandırılmaktadır (Mangram vd., 1999). Bunların yanında ise operasyonu gerçekleştiren cerrahın bilgi, deneyim ve tutumlarının da CAE gelişiminde etkili olduğu belirtilmektedir. Hastaya ait değişkenler arasında yaş (çocuk ya da ileri yaşlardaki hastalar), diyabet, yetersiz beslenme, obezite, tütün kullanımı, steroid kullanımı, bağışıklık yetersizliği, kolonize veya enfekte olmuş vücut bölgesi, ameliyat öncesi kalış süresi ve yara kontaminasyonu sayılabilmektedir (Classen vd., 1992; Mangram vd., 1999; Baddour, 2020).

Yaşın ilerlemesi ile savunma mekanizmalarının zayıflaması riski artırmaktadır (Mangram vd., 1999; Kaye vd., 2004). Bir üniversite hasta-

nesinde yaşlı hastalar üzerinde gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada, yaşlılarda cerrahi enfeksiyonun yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Raymond vd., 2001). Başka bir çalışmada ise yaş, CAE dışındaki önceden var olan enfeksiyonlar, temiz kontamine veya kontamine yaralar ve beden kitle indeksi 30 kg/m^2 ve üzerinde olma gibi risk faktörlerinin CAE hızlarının anlamlı derecede yüksek olmasına neden olduğu saptanmıştır (Rosenthal vd., 2009; Bratzler vd., 2013). Bunun yanında Falagas ve Karageorgopoulos (2010) da antimikrobiyal ajanların yetişkinlere reçete edilmesine yönelik herkese uygun ortak bir stratejinin, antibiyotik direncinin arttığı bir çağda modası geçmiş bir yaklaşım olduğuna inanmaktadırlar. Ayrıca hastaların vücut kütlesi ve yapı özellikleri, antimikrobiyal ajanların klinik etkinliğini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Kanıt düzeyi yüksek olan risk faktörlerine bakıldığında, diyabetik hastalarda enfeksiyon gelişme riskinin diyabeti olmayan hastalara göre üç kat daha fazla olduğu ifade edilmektedir. Sigara içen hastalarda kollajen yapımının azalması ve bağışıklık sisteminin zayıflaması yara iyileşme sürelerinin gecikmesine ve yara çevresinde enfeksiyon gelişme riskine neden olmaktadır (Türk Eczacılar Birliği, 2020; Mangram vd., 1999).

Cerrahi yaralar, CAE'nin ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörü olup operasyon sırasındaki yaranın kirlenme olasılığı ve derecesine göre bir sınıflandırma yapılmıştır. İngiltere Ulusal Araştırma Konseyi'nin (National Research Council) "temiz, temiz-kontamine, kontamine ve kirli-enfekte yara" şeklindeki sınıflandırması yaygın olarak kabul edilen bir sınıflandırmadır (Simmons, 1982; Garner, 1986; Mangram vd., 1999; The National Institute of Health Service and Clinical Excellence [NICE], 2019). Bu sınıflandırma şeması, profilaktik antibiyotik önermek, yara yönetimini yönlendirmek ve yara sürveyansına odaklanmak için bir temel teşkil etmektedir. Profilaktik antibiyotik uygulamasında geleneksel tavsiyeler, temiz kontamine ve kontamine yaralara yönelik olmaktadır. Kontrollü klinik çalışmalarda antibiyotik kullanmaksızın ortaya çıkan yüksek enfeksiyon hızı ve antibiyotik kullanımı ile bu oranın azalması profilaksinin etkisini göstermektedir (Page vd., 1993). Kirli-enfekte bir yarada antibiyotik kullanımı, yerleşmiş enfeksiyonun tedavisi olarak tanımlanmakta ve bu nedenle profilaksi alanı içinde geçerli olmamaktadır ve doğrudan terapötik amaçlı antibiyotik tedavisi önerilmektedir (Gorbach vd., 1992; Waddell & Rotstein, 1994; Nichols, 1995; Jocum, 2018). Bu risk sınıflandırması sisteminin sınırlılıklarından en önemlisi hasta riskini açıklamamasıdır. Cerrahi yara enfeksiyonu oranlarının cerrahlar arasında, kurumlar arasında veya zaman içinde anlamlı bir şekilde karşılaştırılabilmesi için bunun ve diğer risk faktörlerinin ortak etkisini yakalayan bir bileşik risk endeksinin gerekli olduğu öne sürülmektedir (Culver vd., 1991). Bunlardan bir diğeri olan ve yara sınıflandırmasının yanında hastaların preoperatif fi-

ziki durumunu değerlendirmek için Amerikan Anesteziyologlar Derneği'nin (American Society of Anesthesiologists-ASA) ASA fiziksel durum sınıflandırma sistemi 60 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Sistemin amacı bir hastanın anestezi uzmanı tarafından anestezi öncesi tıbbi durumunu değerlendirmektir. Bu sınırlandırma; normal sağlıklı (ASA I), hafif sistemik hastalığı olan (ASA II), ağır sistemik hastalığı olan (ASA III), ağır, günlük aktiviteleri etkileyen ve hayati tehlike yaratan sistemik hastalığı olan (ASA IV), cerrahi girişim yapılmış olsun ya da olmasın 24 saatten uzun süre hayatta kalması beklenmeyen (ASA V) ve donör amaçlı organları alınan, beyin ölümü gerçekleşmiş hasta (ASA VI) olarak tanımlanmıştır (ASA Physical Status Classification System, 2019).

HÖKM tarafından geliştirilen ve yaygın olarak kullanılan Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sistemi (National Nosocomial Infection System-NNIS) risk indeksi, 0, 1, 2 ve 3 değerlerini almakta (Emori vd., 1991) ve mevcut risk faktörlerini sayarak her bir operasyonun puanlanmasını içermektedir. Her bir risk faktörü için 0 ve 1 skoru verilir. Buna göre cerrahi bir işlemde, ameliyat öncesi değerlendirme puanı olarak ASA skorunun 3'ten fazla olduğu, yaranın kontamine veya kirli-enfekte olduğu ve operasyon süresi 75 persentilden uzun süren bir işlem için risk indeksi 3 olarak hesaplanmaktadır (Culver vd., 1991). Hastalık derecesi daha ağır olan hastaların enfekte olma olasılığı daha yüksektir (Gaynes vd., 2001). Operasyonun uzun sürmesi (75. persentili geçmesi), öncesi ve sonrası yatış süresinin uzun olması, vücudun başka bir yerinde enfeksiyon varlığı, altta yatan başka hastalıkların şiddeti gibi faktörler CAE gelişme olasılığını artırmaktadır (SHEA, APIC, CDC, SIS, 1992).

Operasyon geçiren hastalar, bir veya daha fazla hastane enfeksiyonu geçirme riski altındadır. Bu enfeksiyonlar, diğer hasta gruplarına göre cerrahi hastalarda daha fazla gelişmektedir ve tüm hastane enfeksiyonlarının yaklaşık %70'inin ameliyat geçiren hastalarda geliştiği saptamıştır (Haley vd., 1981; Simmons, 1982). Ayrıca, cerrahi yara enfeksiyonlarını önlemek için, operasyonu gerçekleştiren personelin önlem alma konusunda öncü olması gerekir, çünkü en önemli önlemler iyi cerrahi tekniğin kullanılması ile gerçekleştirilmektedir (Simmons, 1982). Opere edilecek hastaların cerrahi antibiyotik profilaksi sürecinde CAE gelişmesine neden olan cerrahi dönemlere (preoperatif, intraoperatif ve postoperatif) ve ortama bağlı risk faktörleri de bulunmaktadır. Operasyonla ilişkili risk faktörleri, hem cerrahi prosedürden önce hastanın hazırlanmasını, sterilizasyon protokollerini, intraoperatif olarak meydana gelen olayları hem de operasyon sonrası yara bakımını içermektedir (SHEA, APIC, CDC, SIS, 1992; Baddour, 2020). Çok sayıda araştırma, operasyon döneminde bir dizi önleyici tedbirlerin önemini ortaya koymaktadır. Örnek olarak cilt dekontaminasyonu, cerrahi ekibin hazırlığı, yabancı madde implantasyonu, cerrahi

drenler ve cerrahi teknikler ve antimikrobiyal profilaksi sayılabilmektedir (Mangram vd., 1999; Rosenthal vd., 2009; Alexander vd., 2011).

Profilaktik antibiyotik uygulaması, cerrahide çok yaygın kullanım alanına sahiptir (Page vd., 1993; Gould, 2011). Toplam TGD'ler ile ölçüldüğünde, hastanelerin toplam antibiyotik kullanımının yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır (Gould, 2011). Postoperatif enfeksiyon insidansını azaltmak için kullanılan antibiyotik profilaksisi, enfeksiyonlara atfedilen giderlerden kaçınarak ve hastane kalış süresini kısaltarak genel maliyetleri azaltabilir (Page vd., 1993). Postoperatif yara enfeksiyonu riski, ameliyat prosedürleri, hastaneler ve cerrahlar arasında değişen birçok faktöre bağlıdır. Postoperatif enfeksiyon riski yüksek olan hasta özelliklerinin tanımlanması da dikkate alınmalıdır (Gorbach vd., 1992). Operasyon süresinin uzaması, cerrahın becerisi, ameliyatın karmaşıklığı, hemostaz yeterliliği veya yaradaki doku travmasının derecesi gibi risk faktörlerinin belirleyici olması mümkündür (SHEA, APIC, CDC, SIS, 1992).

Cerrahın teknik becerisi ve muhakemesi ise postoperatif yara enfeksiyonunu etkileyen faktörler arasında tartışılmaktadır (Nichols, 1991). 1989-2001 yılları arasında yapılan ilk ventrikülo-peritoneal şant implantasyonlarında, daha az deneyimli cerrahlar tarafından tedavi edilen hastalara ilişkin enfeksiyon hızı, daha deneyimli cerrahlar tarafından tedavi edilenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Cochrane & Kestle, 2003). Wurtz ve diğerlerinin (2001) yaptığı bir çalışmada ise, ekibe katıldıktan sonraki 6 ay içerisinde eğitimini bitirmiş olan "yeni cerrahlar", eğitimini tamamlayalı 6 aydan daha uzun bir süre olmuş "yeni tecrübeli cerrahlar" ve en az 5 yıl boyunca ekipte olan "deneyimli cerrahlar" arasında CAE hızları arasında olası farklılıklar incelenmiştir. Hastaların ortalama ASA skorunda önemli bir fark olmamasına rağmen, yeni cerrahların daha deneyimli meslektaşlarından daha yüksek CAE hızlarına sahip oldukları ve ameliyathanede daha uzun süre bekledikleri tespit edilmiştir. Rutin perioperatif antibiyotik profilaktik önlemleriyle ilgili uygulamalar tüm perioperatif sağlık personelinin (cerrahi teknikerler, hemşireler ve cerrahi hastaların bakımına katılan tüm hekimler dâhil) koordinasyonunu gerektirmektedir (Crader & Varacallo, 2019). Cerrahide antibiyotik profilaksi prensipleri açıkça belirlenmiş ve çeşitli rehberler yayınlanmış olmasına rağmen bu rehberlerin uygulanması birçok faktör tarafından olumsuz etkilenmekte ve cerrahlar arasında hala sorun olmaya devam etmektedir (Tourmousoglou vd., 2008). Cerrahların bilgilerini güncellemede karşılaştıkları güçlükler, kanıta dayalı uygulamalar yerine alışkanlıklara bağımlı olmaları, kurumsal politikaların eksikliği ve uygulamadaki zorluklar/başarısızlıklar bu olası faktörlerden bazılarıdır (Gul vd., 2005).

2.2. Cerrahi Antibiyotik Profilaksi Uygulamalarında Temel Prensipler

CAE riskini azaltmak ya da önlemek için profilaktik olarak verilen antibiyotiklerde de akılcı ilaç kullanımına yönelik belirlenen kurallara benzer bir şekilde bazı temel prensiplere uyulması gerekmektedir. Bu bağlamda öncelikle antibiyotik kullanabilmek için hastada uygun endikasyonun olması, endikasyon olması durumunda hastaya en doğru, uygun ve yeterli antibiyotiğin seçilmesi ve bu antibiyotiğin uygun zamanda, uygun süreyle ve uygun yolla verilmesi gerekmektedir. Tüm kriterlerin karşılandığı durumda CAP kullanımının uygun olduğu ve bunlardan en az birinin karşılanmadığı durumlarda ise CAP kullanımının uygun olmadığı ifade edilmektedir (Stone, 1984; Kurtaran vd., 2007).

2.2.1. Endikasyonun Varlığı

Endikasyon, bir hasta üzerinde hangi durumlarda tıbbi bir uygulama ya da tedavi yönteminin yapılması gerektiğini ifade etmektedir (Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı, 2016). Cerrahide profilaktik antibiyotik kullanımı için ana endikasyonlar, postoperatif yara enfeksiyonu riskinin yüksek olduğu veya yara enfeksiyonu oranının nispeten düşük olduğu ancak enfeksiyon sonuçlarının önemli olduğu operasyonlardır. Cerrahi profilaksi uygulama kararı verilirken öncelikle opere edilecek hastaya ilişkin risk faktörleri, yara kontaminasyon derecesi ve CAE gelişme riski değerlendirilmektedir (Waddell & Rotstein, 1994). Profilaksi uygulanabilmesi için hastanın başlık 2.1'de bahsedilen risk faktörlerinden birini ya da birkaçını taşıyor olması gerekmektedir.

İngiltere'deki Ulusal Sağlık Hizmetleri ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü, protez veya implant yerleştirilen temiz ameliyatlar, temiz kontamine ameliyatlar ve kontamine ameliyatlardan önce antimikrobiyal profilaksi yapılmasını önermektedir (NICE, 2019; Bratzler vd., 2013). Çoğu temiz operasyonlarda (örneğin mastektomi, kasık fıtığı onarımı) düşük bir enfeksiyon riski vardır ve antibiyotik profilaksisi genellikle kullanılmamaktadır. Buna göre antibiyotik profilaksisi kullanma kararı, CAE ve bununla ilişkili morbiditeyi tedavi etmenin maliyeti ile profilaksi maliyetleri ve bunun olası yan etkileri arasında bir denge oluşturmaktadır (Jocum, 2018).

2.2.2. Antibiyotik Seçimi

Profilaktik antibiyotik kullanım için tüm operasyonlarda etkili olan tek bir antibiyotik ajanı ya da kombinasyonu bulunmamaktadır. Ajan veya ajanlar, öncelikle her klinik ortamda enfeksiyöz komplikasyonlara neden olduğu bilinen ekzojen ve endojen mikroorganizmalara karşı etkinliklerine, güvenlik profillerine ve maliyetlerine göre seçilmelidir. Mevcut ya da

yeni keşfedilen birden fazla ilaç seçeneği arasından eşit derecede etkili ve güvenli olduğu klinik çalışmalarla kanıtlanan(lar)dan sonra yerel olarak hastane maliyet analizleri ve kullanım çalışmaları ile en fazla tasarruf sağlayan ajan seçimi yapılabilmektedir (Gorbach vd., 1992; Nichols, 1995).

Uygun bir profilaktik antibiyotik, öncelikli olarak enfeksiyona neden olması beklenen mikroorganizmalara karşı etkili olmalıdır. Yeterli lokal doku seviyelerine ulaşmalı, minimal yan etkilere neden olmalı ve nispeten daha ucuz olanı tercih edilmelidir. Stafilokok türleri, mukozayı veya iç organı kirletmeyen prosedürlerin çoğunda enfeksiyona neden olabilmektedir. Genel olarak, birinci kuşak sefalosporinler bu kriterleri karşılamakta ve prosedürlerin çoğunluğu için güvenli, düşük maliyetli ve dar spektrumlu olması açısından yeterli profilaksi olarak kabul edilmektedir (Gorbach, 1989; Gorbach vd., 1992; Woods & Dellinger, 1998; Nichols, 2001; Bratzler vd., 2013; Gallagher & MacDougall, 2018; Jocum, 2018). Sefalosporinlere karşı alerjisi olan hastalar için, vankomisin, stafilokok ve metronidazol veya klindamisin makul bir alternatiftir. Uygun olmayan antibiyotik seçimi, herhangi bir endikasyon olmaksızın antibiyotik uygulanması ve geniş spektrumlu antibiyotikler gibi profilaksi için önerilmeyen antibiyotik kullanımı şeklinde ortaya çıkabilmektedir (Khan vd., 2019a).

2.2.3. Antibiyotik Uygulama Zamanı

Profilaktik antibiyotiklerin etkili kullanımı, büyük ölçüde uygulamanın uygun zamanlamasına bağlı olmaktadır (Nichols, 1995). Profilaksi hataları, antibiyotiklerin çok geç, çok sık ya da çok erken verilmesinden dolayı da olabilmektedir. Preoperatif doz verilmesi için optimal zaman daha önce "anestezi indüksiyonunda" ifade edilen cerrahi insizyondan 30 ila 60 dakika içinde verilmesidir (Gorbach vd., 1992; Bratzler vd., 2013; Crader & Varacallo, 2019). İstisnai olarak florokinolonlar, vankomisin ve levofloksasin kullanılacağı zaman insizyondan 120 dakika içinde uygulanması gereken durumlar bulunmaktadır. Bir hasta ameliyattan önce başka bir enfeksiyon için zaten bir antibiyotik alıyorsa ve cerrahi profilaksi için uygunsa, insizyondan sonraki 60 dakika içinde fazladan bir antibiyotik dozu uygulanabilir (Bratzler vd., 2013; Crader & Varacallo, 2019).

2.2.4. Antibiyotik Uygulama Süresi ve Dozu

Cerrahi profilakside antibiyotiklerin tek doz uygulanması esastır. Bununla birlikte bazı işlemlerde (kolorektal cerrahi, komplike sezeryan, ortopedik cerrahi, kardiyovasküler cerrahi vb.) 24 saate kadar, bazı işlemlerde (kalça ve diz artroplastisi) ise 48 saate kadar uzatılabilmektedir. Bu ameliyatlarda tek doz CAP uygulamasının da yeterli olduğu bildirilmektedir (Bratzler vd., 2013; Wittmann & Wittmann-Tylor, 1998). Birden fazla antibiyotik dozu verilmesi yaygın olmamakla birlikte CAE'nin önlenmesinde ameliyat sonrasında profilaktik antibiyotiklerin uzatılması

yani 24 saatten fazla süreli antibiyotik verilmesi gerekçelendirilmelidir. Bu tür kullanımlar enfeksiyon hızlarını düşürmediği gibi postoperatif hastanede kalış süresinde daha dirençli organizmaların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Bratzler vd., 2013; Anderson vd., 2014; Gallagher & MacDougall, 2018). Yapılan çalışmalarda, tek doz uygulamasının çoklu doz kadar etkili olabileceği belirtilmiş olmasına rağmen, antibiyotiklerin verilme sıklığı ve uygun kombinasyonu konusunda tartışmalar bulunmaktadır (Gorbach vd., 1992; Fujita vd., 2007).

2.2.5. Antibiyotik Uygulama Yolu

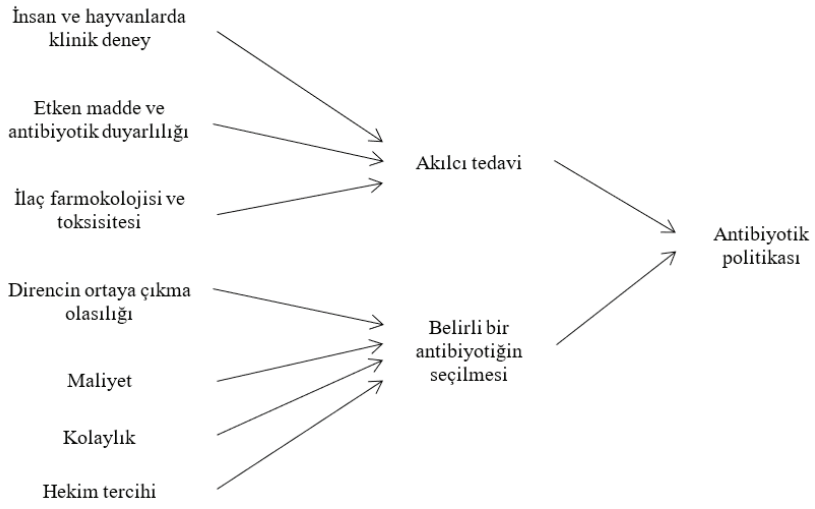
Genel olarak ilaçların zamanlaması, yolu, dozu ve uygulama sıklığının kararı, ilaçların farmakokinetik (ve mümkünse farmakodinamik) davranışlarına, ajanların antimikrobiyal spektrumuna ve aktivitesine ve hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen bilgilere dayanmalıdır (Gorbach vd., 1992). Preoperatif profilaktik antibiyotikler intravenöz, intramuskuler veya oral yol ile verilebileceği gibi kısa sürede serum ve doku seviyesi elde edilmesi sebebiyle operasyonların çoğunda intravenöz yolla uygulanmaktadır (Artuk & Yılmaz, 2013; Crader & Varacallo, 2019).

2.3. Hastanelerde Antibiyotik Yönetimi ve Cerrahi Antibiyotik Profilaksi Rehberleri

Akılcı antibiyotik kullanımını geliştirmeye yönelik faaliyetler ve politikalar aynı zamanda "antibiyotik yönetimi" (antibiotic stewardship) olarak bilinmektedir. Antibiyotik yönetimi, kanıta dayalı önerilere göre doz, tedavi süresi ve uygulama yolu dahil olmak üzere optimal antibiyotik ilaç rejiminin seçimini teşvik ederek antimikrobiyal ajanların uygun kullanımını geliştirmek ve ölçmek için tasarlanmış koordineli müdahaleleri ifade etmektedir. Antibiyotik yönetiminin ana hedefleri, toksisiteyi ve diğer olumsuz olayları en aza indirirken antibiyotik direncinin ortaya çıkmasına neden olan bakteriyel popülasyonlar üzerindeki seçici baskıyı sınırlamak ve maksimum doku konsantrasyonunu sağlamak için antibiyotik kullanımı ile ilgili en iyi klinik sonuçları elde etmektir. Antibiyotik yönetimi, uygun olmayan antibiyotik kullanımına atfedilebilecek aşırı maliyetleri de azaltmaya yardımcı olabilmektedir (Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society, 2012; Allen vd., 2018). Yeni antibiyotik gelişimi, bakteriyel direncin gelişimine ayak uyduramamış ve antibiyotik yönetimi olarak bilinen antibiyotiklerin akılcı kullanımı, çok dirençli organizmaların büyümesiyle mücadelede hayati bir araç olarak uygulanmaya başlanmıştır. Bir antimikrobiyal ajan seçerken, reçete yazan kişi, etki spektrumu, uygulama yolu ve şüphelenilen enfeksiyon bölgesi dahil olmak üzere sayısız faktörü göz önünde bulundurmalıdır (Edwars vd., 2021).

Bir antibiyotik politikasının temel unsurları, kullanılan antibiyotiklerin stabil ve kısıtlayıcı listesini, standart tedavi rehberlerini, reçetelerin denetlenmesini ve geri bildirimini, direnç sürveyansını, antibiyotik kullanımını ve tüm seviyelerde eğitimi içermektedir (Paterson, 2006). Akılcı ve uygun antibiyotik kullanımı, ters ilaç etkilerinin olasılığını ve antibiyotik direncinin ortaya çıkışını veya yayılmasını en aza indiren ve aynı zamanda hastaya yarar sağlayan kullanımları ifade etmektedir (Dellit vd., 2007; Bull vd., 2017). Antibiyotik tüketiminin izlenmesi, ulusal ve yerel antibiyotik yönetim programlarının (AYP) önemli unsurlarından biridir. Antimikrobiyal direnç hakkındaki sürveyans verisine bağlı olarak, antibiyotik tüketiminin hacmi ve dağılımı hakkındaki bilgiler, iyileştirme alanlarını belirlemeye, hedeflenen yönetim müdahaleleri geliştirmeye ve bu tür müdahalelerin etkisini izlemeye ve değerlendirmeye yardımcı olmaktadır (WHO, 2018). Bir antibiyotik politikası, antibiyotik tedavisinin her hasta için rasyonel olacağını varsaymaktadır ve seçilen antibiyotiğin enfeksiyonu tedavi etme veya önleme olasılığı vardır (Phillips, 1979). Antibiyotik politikası, direnç, maliyet, kolaylık ve reçete yazan hekimlerin kişisel tercihlerini göz önünde bulundurarak rasyonel kullanımda üst üste konan bir seçimdir (Şekil 1) (Phillips, 2005).

Şekil 1. *Antibiyotik Politikasının Bileşenleri*



Antibiyotik politikalarının temel amacı, reçete yazmada maliyetin azalmasını, direncin azaltılmasını ve reçeteleme kalitesinin (akılcı, güvenli ve uygun) iyileştirilmesini sağlayacak bir değişiklik meydana getirmektir. Bir antibiyotik politikası geliştirmeye, yaymaya ve uygulamaya başlamadan önce hekimlerin ve kilit karar vericilerin politika gelişiminin başlangıcında, politikanın etkisini nasıl değerlendirmeyi planladıkları

açıkça belirtilmelidir. Politikaları uygulama sürecinin kalite göstergeleri ve bunların çeşitli sonuçlar üzerindeki etkileri belirlenmelidir. Bu göstergeler kuruluşa özgü, basit, ölçülebilir ve anlamlı olmalıdır (Nathwani, 1999).

2014 yılında HÖKM, Amerika'daki tüm hastaneleri AYP uygulamaya çağırmış ve hastanelerin bu hedefe ulaşmalarına yardımcı olmak için Hastane Antibiyotik Yönetim Programlarının Temel Unsurlarını yayınlamıştır. Bu temel unsurlar, başarılı yönetim programlarıyla ilişkili yapı ve süreç bileşenlerini ana hatlarıyla belirtmektedir (CDC, 2019):

• *Hastane yönetiminin sorumluluğu*: Gerekli insan, finansal ve bilgi teknolojisi kaynaklarının tahsis edilmesi konusunda yöneticinin kararlı olması.

• *Hesap verebilirlik:* Doktor ve eczacı gibi program yönetiminden ve sonuçlarından sorumlu bir lider veya ortak lider atanması.

• *İlaç uzmanlığı:* Antibiyotik kullanımını iyileştirmek için uygulama çabalarına öncülük etmek için ideal olarak yönetim programının yardımcı lideri olarak bir eczacı atanması.

• *Eylem:* Antibiyotik kullanımını iyileştirmek için prospektif denetim ve geri bildirim veya ön yetkilendirme gibi müdahalelerin uygulanması.

• *İzleme:* Antibiyotik reçetesi yazmayı, müdahalelerin etkisini ve Clostridium difficile enfeksiyonu ve direnç modelleri gibi diğer önemli sonuçların izlenmesi.

• *Raporlama:* Antibiyotik kullanımı ve reçete yazanlara, eczacılara, hemşirelere ve hastane yönetimine karşı direnç hakkındaki bilgilerin düzenli olarak bildirilmesi.

• *Eğitim:* Reçete yazanların, eczacıların ve hemşirelerin antibiyotiklerden, antibiyotik direncinden ve optimal reçetelendirmeden kaynaklanan ters reaksiyonlar hakkında eğitilmesi.

Bu temel unsurlar, her büyüklükteki hastanelerde kabul edilebilecek kadar esnek olacak şekilde tasarlanmıştır. 2016 yılında HÖKM, sağlık hizmetlerindeki gelişmeleri hızlandırmak için çalışan ve kâr amacı gütmeyen bir kuruluş olan Ulusal Kalite Forumu'nun Ulusal Kalite Ortaklığı ile ortaklık kurmuş ve hastanelerin bu temel unsurları uygulamasına yardımcı olmuştur. Türkiye'de bir hastane için HÖKM tavsiyelerine uygun olarak kapsamlı bir AYP çalışması geliştirilmiştir. Küresel antimikrobiyal direnç çağında, tüm hastanelerin antibiyotik yönetim ekiplerini motive etmesi ve reçete yazan hekimlere gözetimler hakkında geri bildirimde bulunulması gerektiği ve ayrıca akılcı antibiyotik kullanımında iyileşmenin, özellikle

cerrahlar olmak üzere multidisipliner katılım olmadan elde edilmesinin mümkün olamayacağı vurgulanmıştır (Eksi Alp vd., 2021).

Ulusal, eyalet, yerel ve kurumsal gruplar, cerrahi antibiyotik profilaksisinin uygun kullanımını geliştirmek için iş birliğine dayalı çalışmalar yapılmış ve rehber oluşturma konusunda büyük çaba sarf edilmiştir. Bu rehberler, mevcut klinik kanıtlara ve ortaya çıkan sorunlara dayalı olarak CAE'leri önlemek için antimikrobiyal ajanların akılcı, güvenli ve etkili kullanımına yönelik standart bir yaklaşım sunmayı amaçlamaktadır (Bratzler vd., 2003). CAP kullanımlarına yönelik ulusal, uluslararası ve yerel düzeylerde rehberler bulunmaktadır. Bunlardan en önemlileri uluslararası geçerliği olan HÖKM ve Amerikan Cerrahlar Koleji ve Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Derneği (American College of Surgeons and American Society of Health-System Pharmacists-ASHP) rehberleridir. HÖKM rehberi, CAE'nin önlenmesine ilişkin en iyi kanıtların yer aldığı literatürün sistematik bir derlemesine dayalı olarak oluşturulmuştur. 1999 yılında yayınlanan rehberde (Mangram vd., 1999), güçlü olmayan kanıtlar GRADE yaklaşımı (Önerilerin Değerlendirilmesi, Geliştirilmesi ve Değerlendirilmesinin Derecelendirilmesi) ile güncellenerek mevcut rehber 2017 yılında yayınlanmıştır. Bu güncellenmiş öneriler sadece sağlık profesyonelleri için yararlı olmakla kalmaz, aynı zamanda profesyonel topluluklar ve kuruluşlar için daha ayrıntılı uygulama rehberleri geliştirmelerine fayda sağlayabilir veya gelecekteki araştırma önceliklerini belirlemek için bir kaynak olarak kullanılabilir. Cerrahide antimikrobiyal profilaksi için klinik uygulama rehberi ASHP, Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America-IDSA), Cerrahi Enfeksiyon Derneği (Surgical Infection Society) ve Amerika Sağlık Epidemiyolojisi Derneği (Society for Healthcare Epidemiology of America-SHEA) tarafından ortak bir şekilde geliştirilmiştir. Rehberler geliştirilirken, geçerlik, güvenilirlik, klinik uygulanabilirlik, esneklik, açıklık gibi özellikler açısından multidisipliner bir yapıya sahip olması gerekmektedir. Antibiyotik profilaksisinin kullanımına yönelik öneriler mevcut kanıtların gücüne göre derecelendirilmektedir (Bratzler vd., 2013).

Bunların yanında ülkelere, hastanelere ya da cerrahi operasyon türlerine göre hazırlanan spesifik rehberler de bulunmaktadır. Örneğin, AB ve Avrasya Ekonomik Birliği ülkelerinin geliştirdiği rehberler (ECDC, 2016, www.ecdc.europa.eu), profesyonel toplulukların geliştirdiği gastrointestinal endoskopi için cerrahi antibiyotik profilaksi rehberi (American Society for Gastrointestinal Endoscopy, British Society of Gastroenterology – Endoskopi Komitesi) ve 2019 yılında birden fazla dile çevrilen Cerrahide Enfeksiyonlar İçin Küresel İttifak (Global Alliance for Infections in Surgery) bulunmaktadır. Bunların dışında DSÖ Cerrahi Alan Enfeksiyonlarının Önlenmesi için Küresel Rehber (WHO Global Guidelines for

the Prevention of Surgical Site Infection) (www.who.int), Stanford Sağlık Bakım Cerrahi Antimikrobiyal Profilaksi Rehberi (SHC Surgical Antimicrobial Prophylaxis Guidelines, 2019, www.med.stanford.edu), Güney Avustralya Cerrahi Antimikrobiyal Profilaksi Klinik Rehberi, 2017 (Goverment of South Australia, Department for Health and Ageing, www.sahealth.sa.gov.au) ve Batı Avustralya Cerrahi Antimikrobiyal Profilaksi Rehberi (Goverment of Western Australia, Department of Health, www.health.wa.gov.au) yaygın olarak kullanılan rehberlerdir.

Bir antibiyotik yönetim müdahalesi yerel ihtiyaçlara, reçete yazanların davranışlarına, engellerine ve kaynaklarına göre özelleştirilmelidir. Diğer yönergelerin aksine, bu rehberler resmi tavsiyeleri tamamlayan ve uzmanların hangi müdahalelerin uygulanacağını belirlemede daha iyi yol göstermesi için uzman görüşleri içeren yorumlar sunmaktadır (Barlam vd., 2016). Sağlık personelinin ASHP yönergelerine uyum sağlamaları konusunda basit bir müdahalenin etkisini belirlemek amacıyla yürütülen bir çalışma sonucunda önemli iyileşmeler olduğu bulunmuştur. Üç ay boyunca prospektif olarak laparoskopik kolesistektomi, herniyoplasti ve tiroidektomi ameliyatları izlenmiştir. Müdahale, bir afişin gösterilmesini ve personelin yönergeler üzerinden eğitimini içermiş ve takip eden üç ay boyunca günlük klinik uygulamadaki değişiklik izlenmiştir. Çalışmanın ana sonuçlarından biri, perioperatif antibiyotik profilaksi doz sayısına uygunluk oranının müdahale öncesi %0'dan müdahale sonrası fıtık onarımı için %68,8'e ve laparoskopik kolesistektomi için %53,1'e yükselmesi olmuştur. Bunların yanında, hastaneye yatış günlerinin azalmasını ve antibiyotiklerin maliyetinin yarıya inmesini sağlamıştır. Sonuç olarak, sağlık personelini eğitmeyi amaçlayan basit bir müdahale bile perioperatif antibiyotik profilaksi yönergelerine uyum oranında büyük bir iyileşmeye neden olmak için yeterli olmuştur (Martzivanou, 2020). Preoperatif antibiyotik profilaksisinin kalitesini ve maliyet etkililiğini inceleyen bir sistematik derleme çalışmasında bu soruna yönelik olarak yapılan çoğu müdahalenin maliyet-etkili olduğu ortaya konulmuştur. CAP'lerin amacına göre CAE'leri önleyebilmesi için her kurum kendi bünyesinde direnç prevalansına ilişkin farkındalığı artırma ve direnç gelişimini azaltmak için antibiyotik yönetiminin iyileştirilmesi konusunda çalışılması gerektiği görülmüştür (Allen vd., 2018: 96). Ancak, antibiyotik yönetimini maliyet tasarrufu sağlayan bir program olarak gören bir zihniyetten, hasta güvenliği ve kalite iyileştirmesi için gerekli gören bir zihniyete doğru bir değişime ihtiyaç duyulmaktadır. Öncelikli amaç, klinik sonuçların optimizasyonu olmalıdır (Çakmakçi, 2015: 265). Düşük ve orta gelirli ülkelerin yalnızca %4'ünde AYP girişimleri olduğu ve yalnızca %15'inin ulusal politikaları olduğu düşünüldüğünde kat edilmesi gereken daha çok yol olduğu gerçeği kabul edilmelidir. Bu ülkelerden biri olan Nijerya'da

kullanılan profilaktik antibiyotiklerin %20-50'i kadar yüksek bir oranın uygun olmadığı düşünülmektedir. Üç farklı hastaneden 60 cerrah ile görüşülmüş ve rehbere uyma konusunda genellikle istekli oldukları, ancak rehberleri Nijerya'ya uygulamanın genellikle zor, zaman alıcı ve önerilen antibiyotiklere erişimin olmaması nedeniyle kısıtlı olduğu bildirilmiştir (Wood vd., 2019: 416). Pakistan'da ise bir üniversite hastanesinde AYP'nin ana müdahaleleri gerçekleştirdiği zaman etkili olduğu görülmüştür. Bu müdahalelere örnek olarak eczacıları eğitme, doktorların CAP uygulama bilgilerini güncelleme ve kaynak-kontrol-belgelendirme çabalarıyla birlikte ileriye dönük geri bildirimli denetim ve kısıtlı ilaçlar için ön izin alınması sayılabilmektedir. Yetişkin cerrahi yoğun bakımda AYP'nin antibiyotik kullanımı üzerinde güçlü ve önemli bir etkisi olduğu gözlemlenmiştir. AYP'den önceki dönemde uygun antibiyotik seçimi ve tedavi süresi açısından rehbere uyumun zayıf olduğu tespit edilmiştir. AYP'den sonra ise uygun antibiyotik seçimi ve 5 günden daha az süre uygulanması hedefi anlamlı bir şekilde iyileşme göstermiştir. Antibiyotiklerin profilaktik ve ampirik kullanımında yaklaşık %50 düşüş sağlanmıştır. AYP uygulamasının bu dikkate değer etkisi, enfeksiyon hastalıkları eğitimi olan eczacının ekibe katılımı ile ilişkili olabilmektedir. Geri bildirimli ileriye dönük denetim, antibiyotik reçetesi, ilaç dağıtımı ve uygulamasındaki gecikmeleri azaltmıştır. AYP'den sonra cerrahi yoğun bakım hastalarında yatış süresinin kısaldığı gözlenmiştir (Hussain vd., 2020: 5).

3. CERRAHİ ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİ KULLANIMININ UYGUNLUĞU İLE İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR

CAE, tüm alanlardaki cerrahlar için her zaman büyük bir sorun olmuştur ve olmaya da devam etmektedir. Bu enfeksiyonların önlenmesi ile hastada komplikasyon gelişmesi önlenir, hastanede kalış süresinin uzaması engellenir ve hem hastanın hem de sağlık kurumunun fazladan bir harcama yapmasının önüne geçilmiş olur (Kalafat, 2008). CAE, antibiyotik kullanımının artmasına ve hastanede yatış süresinin uzamasına neden olarak bunların sonucunda hem bireye hem de kuruma mali yükler getirmektedir. Hastane uygulama rehberlerinin kullanımı yoluyla bu olumsuzluklara yönelik kısıtlayıcı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Belirli antibiyotiklerin reçete edilebilmesi için enfeksiyon hastalıkları uzmanı onayı gerektirmesi gibi nispeten kısıtlayıcı uygulamalar, birçok hastanede mevcuttur ve genellikle belirli bir program çerçevesinde kullanılmaktadır (Everitt vd., 1990).

2004-2014 yılları arasında perioperatif dönemde uygun antibiyotik profilaksi kullanımının yerel, ulusal ve/veya uluslararası rehberlere uygunluğu konusunda yapılan 18 araştırmanın incelendiği bir çalışmada, uygun endikasyon oranı %70,3 ile %95 arasında değişmektedir. Bu sonuca değinen beş makaledeki cerrahi uzmanlıklar üroloji, genel cerrahi, jineko-

loji ve çoklu uzmanlıklardan oluşmaktadır. Uygun olmayan endikasyon oranının %2,3 ile %100 arasında değiştiği ve altı makalede genel cerrahi, jinekoloji ve çoklu uzmanlıklardan oluştuğu tespit edilmiştir. Doğru zamanda uygulama oranı %12,73 ile %100 arasında değişmekte ve 14 makalede incelenen cerrahi uzmanlıklar genel cerrahi, kulak burun boğaz, sadece üroloji ve çoklu uzmanlıktır. Doğru antibiyotik seçimi oranı %22 ile %95 arasında değişmekte ve 10 makalede incelenen cerrahi uzmanlıklar genel cerrahi, sadece üroloji ve birden fazla uzmanlıktır. 13 makalede yeterli antibiyotik profilaksi kullanımı %0,3 ile %84,5 arasında değişmekte olup genel cerrahi, üroloji, jinekoloji ve birden fazla uzmanlığın incelendiği cerrahi uzmanlıkları içeren çalışmalardır. Dokuz makalede ise antibiyotiğin uygun zamanda kesilmesine ilişkin oran %5,8 ile %91,4 arasında değişmekte ve genel cerrahi, üroloji ve birden fazla uzmanlığın olduğu cerrahi alanlarda incelenmiştir (Gouvêa vd., 2015).

Yalnızca çocuk hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise Avustralya'da üçüncü basamak çocuk hastanesinde 326 vaka arasında, hastanenin CAP yönergelerine genel olarak düşük bir bağlılık (%39,6) gösterdiği bulunmuştur. En düşük uyum doğru doz (%59,2) ve en yüksek uyum ise doğru zamanlama (%85,6) ile olmuştur. Rehbere bağlılık uzmanlık alanlarına göre değişmekte olup, oftalmoloji ve KBB için en yüksek, üroloji için ise en düşük bulunmuştur. Çoklu analiz sonucuna göre ise yanlış yara sınıflandırması ve cerrahi uzmanlık türü genel uyumsuzluk için önemli bir risk faktörüdür. Yanlış antibiyotik seçimi, elektif vakalarda daha yaygın bulunmuştur. Çocuk hastalarda rehbere uyumun genel olarak yetersiz olduğu ve uygun dozu ayarlamak için pratik uygulamaya odaklanan cerrahlar, anestezistler ve bulaşıcı hastalıklar uzmanlarından oluşan çok disiplinli bir yaklaşımın gerekli olduğu görülmüştür (Mohamed Rizvi vd., 2020).

Bunların dışında Tablo 1'de CAP kullanımının temel alınan rehberlere uygunluk konusunda ulusal ve uluslararası yapılan son çalışmalardan örnekler daha detaylı bir şekilde sunulmuştur.

Tablo 1. Cerrahi Antibiyotik Profilaksi Kullanımı Konusunda Yapılan Çalışmalar

Yazar(lar)	Hastane türü	Kaynak alınan rehber	Zaman aralığı	Araştırma tasarımı	İşlem sayısı	Operasyon türleri	Kriterlere uyum oranları ve nedenleri	En sık kullanılan antibiyotikler	CAP maliyeti
Rastegar vd., 2021	Üniversite hastanesi (İran)	ASHP	6 ay	Kesitsel	348	Elektif	%88,5 (endikasyon) %83,9 (antibiyotik seçimi) %98,6 (doz) %49,4 (zamanlama) %27,7 (profilaksi süresi)	-	-
Campos-Lara vd., 2021	Kamu hastanesi (Meksika)	Klinik protokolü	2 ay	Retrospektif Kesitsel	110	Ortopedi hastaları	%14,3 (doz) %89,1 (antibiyotik seçimi)	Klindamisin Gentamisin	-
Van Tuong vd., 2021	Genel hastane (Vietnam)	Hastane kontrol listesi	6 ay	Kesitsel	724	Temiz, temiz kontamine	%55,4 (genel uyum) %73,4 (profilaksi süresi ve zamanlaması) %78 (antibiyotik seçimi) %100 (doz) %100 (uygulama yolu)	Sefalosporin Vankomisin Moksifloksasin Aztreonam	-
Kefale vd., 2020	Genel hastane (Etiyopya)	WHO rehberi	1 yıl	Retrospektif Kesitsel	281	5 ana birim Acil-elektif	%94,4 (endikasyon) %92,8 (antibiyotik seçimi) %94,4 (doz)	Seftriakson Metronidazol	-
Khan vd., 2020a	Üçüncü basamak iki eğitim hastanesi (Pakistan)	HÖKM	8 ay	Gözlemsel kesitsel	660	Elektif Genel cerrahi	%4,2 (antibiyotik seçimi) %51 (zamanlama)	Seftriakson 3.nesil sefalosporinler	-
Khan vd., 2020b	İki eğitim hastanesi (Pakistan)	HÖKM, ASHP	6 ay	Prospektif kesitsel	866	Abdominal cerrahi	%9,5 (Antibiyotik seçimi) %40 (Zamanlama) %97,5 (Endikasyon)	Seftriakson	-
Tiri vd., 2020	Üçüncü basamak (İtalya)	Hastane CAP rehberi	1 yıl	Prospektif	3840	12 cerrahi klinik Elektif	%40,2 (Faz 1) 69,7 (doz), %73,6 (endikasyon), %78,4 (antibiyotik seçimi) %51,1 (Faz 2) %77,8 (endikasyon), %78,4 (antibiyotik seçimi), %83,8 (doz)	Sefazolin	-
Talebi Lak vd., 2020	Kamu (İran)	Ulusal rehber	1 yıl	Retrospektif	299	Genel cerrahi	%62,2 (genel uyum)	Seftriakson+ Metronidazol Sefazolin	-
Bedir-Demirdag vd., 2020	Üniversite (Ankara)	IDSA	8 ay	Prospektif	466	Pediyatri hastaları	%22,1 (genel uyum) %27,8 (profilaksi süresi) %73,4 (antibiyotik seçimi) %75,6 (zamanlama)	Sefazolin Ampisilin-sulbaktam Seftriakson	-
Karaali vd., 2019	Eğitim ve Araştırma (İzmir)	Kliniğe ait rehber	2014 ve 2015	Retrospektif	1205	Genel cerrahi Temiz, temiz kontamine	%7,1 (genel uyum) %55,6 (endikasyon) %81,9 (ilk dozun zamanlaması)	Sefazolin Ampisilin-sulbaktam Siprofilaksasin	-

Tablo 1. Cerrahi Antibiyotik Profilaksi Kullanımı Konusunda Yapılan Çalışmalar (Devam)

Yazar(lar)	Hastane türü	Kaynak alınan rehber	Zaman aralığı	Araştırma tasarımı	İşlem sayısı	Operasyon türleri	Kriterlere uyum oranları ve nedenleri	En sık kullanılan antibiyotikler	CAP maliyeti

Khan vd., 2019a	Üçüncü basamak eğitim (Pakistan)	ASHP	6 ay	Prospektif	400	Apendektomi	%37,3 (antibiyotik seçimi) %49,5 (zamanlama)	Seftriakson	-
Khan vd., 2019b	İki eğitim hastanesi (Pakistan)	ASHP	9 ay	Prospektif gözlemsel	1512	Abdominal ve Ortopedik cerrahi işlemler	%14 (genel uyum) %97,5 (endikasyon) %18,6 (antibiyotik seçimi) %49 (zamanlama)	Seftriakson Sefuroksim	-
Alemkere, 2018	Sevk hastanesi (Etiyopya)	Ulusal ve ASHP	3 ay	Kesitsel	153	Temiz, temiz kontamine ve kontamine	%82,4 ve %80,4 (endikasyon) %10,6 (antibiyotik seçimi)	Seftriakson Metronidazol Ampisilin	-
Schmitt vd., 2017	9 üçüncü basamak hastane (Brezilya)	HICC	Ağustos 2013 – Eylül 2014	Retrospektif	-	Beyin cerrahi Temiz yara	%10 (genel uyum) %26,1 (profilaksi süresi) %64,2 (antibiyotik seçimi) %77,1 (zamanlama)	2.nesil sefalosporinler	-
Giardano vd., 2017	4 hastane (İtalya)	Uluslararası rehber	1 yıl	Retrospektif Tanımlayıcı	1038	Pediyatri hastaları	%5,7 (antibiyotik seçimi) %14,5 (profilaksi süresi) %48,6 (zamanlama)	Seftriakson	-
Şengezer, 2016	Üniversite (Ankara)	ASHP	-	Retrospektif	303	Tüm cerrahi klinikler	%35,6 (antibiyotik seçimi) %68 (profilaksi süresi)	Sefazolin Sefuroksim Seftriakson	-
Soğancı & Ünal, 2015	Kamu (Adana)	Hastane CAP rehberi	4 ay	Retrospektif	760	Temiz, temiz-kontamine ve kontamine	%24,74 (genel uyum) %28 (profilaksi süresi) %80 (antibiyotik seçimi)	Sefazolin Seftriakson Siprofilaksasin	Toplam antibiyotik maliyeti 8.570,45 TL Uygun olmayan profilaksi maliyeti 4.579,13 TL Hasta başına ortalama maliyet 5,25 TL olması gerekirken 11,3 TL
Alavi vd., 2014	Üniversite (İran)	Bulaşıcı hastalıklar kitabı	Nisan 2011- Mart 2012	Basit tanımlayıcı	13763	Tüm yara türleri	%86,9 (antibiyotik seçimi) %8,2 (uygunsuz doz) %9,5 (uzamış profilaksi)	Sefazolin Vankomisin Gentamisin Metronidazol	-
Rafati vd., 2014	Üniversite (İran)	ASHP	Mayıs 2010-Şubat 2011	Retrospektif	759	Genel cerrahi Ortopedi Temiz ve temiz kontamine	%62 (antibiyotik seçimi) %41 (uygun doz) %14 (doğru, seçim, doz, süre)	Sefazolin	-
Yılmaz vd., 2014	Üniversite (Türkiye)	İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzman önerileri	27 Şubat 2014	Nokta prevalans	392	Tüm klinikler	%69 (profilaksi amaçlı genel uyum) %33 (endikasyon) %14,4 (hatalı süre) %5 (hatalı doz) %1 (yanlış ilaç)	Sefuroksim Sefazolin	-

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çok çeşitli ülkelerde ve farklı cerrahi hasta popülasyonlarında yapılmış çalışmalarda da görüldüğü gibi antibiyotik profilaksisinde genel olarak optimal bir kullanımın sağlanamadığı görülmektedir. Optimal

kullanım, hastanelere ve ele alınan parametrelere (endikasyon, antibiyotik seçimi, doz, zamanlama, süre ve uygulama yolu) göre değişkenlik gösterebilmektedir. Postoperatif enfeksiyonların önlenmesinde önemli rol oynayan antibiyotik profilaksisinde akılcı ve uygun olmayan kullanımların kontrol altına alınması için birim ya da kurum bazında ve hatta ulusal ve uluslararası bazda rehberlerin uygulanması gerekmektedir. Rehberlerin önerilerine göre, antibiyotiklere ilişkin farkındalığı ve kullanılabilirliği teşvik etmek CAP'nin doğru kullanımı için yapılabilecek temel müdahalelerdir. Cerrahi hastalarda CAP uygulama rehberlerine uyumun daha sıkı olması ve rehberlerin uygulanmasını hem teşvik etmek hem de iyileştirmek için uygulanabilir önlemlerin alınması gerekli görülmektedir. Genel olarak preoperatif profilaksi için ulusal bir rehberin uygulanmasının profilaksi kalitesini artırdığı ve akılcı antibiyotik kullanımını önemli ölçüde artırdığı görülmektedir. Türkiye'de ulusal bir CAP rehberi bulunmamakta ve Sağlık Bakanlığı'nın önerileri doğrultusunda hazırlanan hastane ya da klinik bazda rehber/protokoller uygulanmaktadır. Tek başına rehber kullanımının da yeterli görülmediği ve uzun yıllardır dünya çapında önemli bir sorun olarak tartışılan ve çözüm yolları araştırılan bu konunun, gelecekte de tartışılacağı öngörülmekte ve aslında sorunun kökenine yönelik çözüm yollarının bulunmasını gerekli hale getirmektedir.

CAE'nin önlenebilmesi ve antibiyotik direncinden kaçınarak uygun CAP uygulamasının gerçekleştirilebilmesi için yenilikçi bir yönetim anlayışının benimsenmesi gerekmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından hastaneler için sağlık hizmetleri kalitesinin değerlendirilmesi ve sürekli iyileştirilmesi amacıyla Hizmet Kalite Standartları belirlenmiştir. Buna yönelik olarak "cerrahi alan enfeksiyon hızı" ve "cerrahi profilakside antibiyotiklerin doğru kullanım oranları" izlenmektedir. Öncelikle bu izlemlerin amacına ulaşması ve işleyişin sistemli olabilmesi için planla-uygula-kontrol et-önlem al olarak adlandırılan PUKÖ döngüsü temel alınmalıdır. Tıbbi bir atasözü olarak ifade edilen "*Önlemek, tedavi etmekten daha iyidir*" sözünün önemi cerrahi profilakside daha iyi anlaşılmaktadır. Cerrahi işlemlerde güvenliğin artırılması, ölümlerin ve komplikasyonların azaltılması amacıyla DSÖ'nün önerisiyle Türkiye'de de Sağlıkta Kalite Standartları kapsamında güvenli cerrahi uygulamaları "Güvenli Cerrahi Hayat Kurtarır" projesi ile hayata geçirilmiştir. Tüm perioperatif süreçte (operasyon öncesi hastanın kabulü, anestezi uygulaması, operasyon sırası ve operasyondan sonra iyileşme süreci) yapılması gereken önleyici uygulamaların eksiksiz bir şekilde tamamlanması gerekmektedir. Yatış süresinin uzaması preoperatif, intraoperatif ve postoperatif faktörlerle ilişkilidir. Maliyetleri düşürmek için intraoperatif bakım sürecini iyileştirmek ve postoperatif komplikasyonları en aza indirmek için çaba gösterilmelidir. Hangi faktörlerin bu süreyi artırdığını belirlemek, maliyetleri düşürme ve

bakım sunumunu iyileştirme konusunda bilgi sağlayabilmektedir. Operasyon sonrası hastaların daha kısa sürede iyileşmesini sağlamak amacıyla sağlık profesyonelleri tarafından birden fazla alanda yapılan kanıta dayalı bir uygulama olan Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileşme programı (Enhanced Recovery After Surgery-ERAS) ile pek çok işlemde kullanılan hastalara yönelik kılavuzlar geliştirilmiştir. ERAS bileşenleri ağırlıklı olarak preoperatif hastaların eğitimi, beslenme desteği, minimal invaziv operasyon, anestezi öncesi medikasyon, antibiyotik profilaksi, perioperatif sıvı yönetimi, sonda ve dren kullanımı, enfeksiyonun önlenmesi, taburcu, takip ve sonuçların denetimi vb. içeren cerrahi tekniklerin iyileştirilmesine ve perioperatif yönetimin optimizasyonuna odaklanmaktadır. Bu sayede hastalar, cerrahi sonrası daha kısa sürede iyileşerek taburcu edilebilmektedir. Bu programın uygulanmasıyla hem güvenli bir cerrahi uygulaması gerçekleştirilmiş olmakta hem de her yönüyle sonuçların incelenebileceği kanıtlar elde edilebilmektedir. Antibiyotiğin fazla ve uzun süreli kullanımına neden olabilecek hasta dışında müdahale edilmesi mümkün etmenler iyileştirilmelidir. Ameliyathane koşullarının iyileştirilmesi, sterilizasyonun eksiksiz olması, cerrahi ekibin titiz davranması ve bu aşamalarda eksikleri ve aksaklıkları gidermek için yalnızca antibiyotiğe güvenilmemesi gerekmektedir. Birbirine bağlı olarak ilerleyen bu süreçlerden birinde ortaya çıkabilecek herhangi bir sorun domino taşı etkisi ile bir sonraki aşamaları da etkileyecektir. Bu nedenle yalnızca operasyon aşamasının iyileştirilmesi yeterli olmamaktadır.

Antibiyotikler ve rehberler hakkında ulaşılabilirliğin ve farkındalığın oluşturulması, uygun CAP kullanımı için önemli müdahaleler arasındadır. Bu nedenle sağlık hizmetleri yönetimi ve diğer ilgili otoriteler, rehberlerle uyumu sağlamak ve antibiyotiklerin ulaşılabilirliğini sağlamak için çalışma yapmalıdır. Preoperatif antibiyotik profilaksi yönetimini güçlendirmek ve antibiyotiklerin irrasyonel kullanımını azaltmak için klinik kalitenin iyileştirilmesi, kontrol ekiplerinin oluşturulması, antibiyotik yönetim programlarının uygulanması görev haline dönüşmektedir. Türkiye'de cerrahi antibiyotik profilaksi için yüksek kullanım miktarları düşünüldüğünde, kanıta dayalı ilke, protokol ya da rehberlere uyulması gereklidir. CAP için ulusal bir rehberin hazırlanması, antibiyotik kullanım kalitesinin artırılması ve iyileştirilmesi için faydalı olacaktır. Antibiyotik seçiminde hekimin gerekçeleri ve kurumda önerilen antibiyotiklerin erişilebilirliği üzerine odaklanılmalıdır. CAP'nin uygun kullanımını sağlayabilmek için cerrahi ekibin ve personelin periyodik eğitimlere ve denetimlere tabi tutulmasının yanında hastanelerde rehberlere uygun CAP'nin mevcudiyeti de antibiyotik seçimini etkileyebilmektedir. Antibiyotik kullanımıyla ilgili olarak klinik karar vermeyi etkileyen faktörler ve bu tür kararları daha uygun bir şekilde alma yolları hakkında birim ve hastane bazında

incelemeler yapılmalıdır. AYP oluşturma sürecinde spesifik olarak bölüm bazında ve hatta cerrahi işlemlere yönelik olarak iyileştirme planları hazırlanmalıdır. Hiyerarşi gözetmeksizin ekip temelli karar verme yaklaşımı ile yapılacak iyileştirme müdahalelerinin tasarımında sorumluluk ve risk paylaşımı yapılmalıdır. Yalnızca tıp eğitimine ya da geleneksel bilgi edinme yöntemlerine dayalı uygulamaların günümüzde yetersiz kaldığı görülmektedir. Başarılı olabilmek için klinik uygulamaya dahil olan herkesin iyileştirme faaliyetlerini benimseyerek katılım göstermeleri ve sorumluluk paylaşımının yapılması gerekmektedir.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde, CAE'nin temel bir sorun olarak ortaya çıktığı Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde standart yönergelere ve rehberlere göre CAP'nin uygun kullanım düzeyi ve uygun olmayan kullanımların miktarı ve nedenlerinin saptanması hem sağlık sistemi hem de halk sağlığı açısından önem arz etmektedir. Bir hastanede CAE'lerin azaltılması ve uygun CAP kullanımlarının optimize edilmesi, uygulamalar ve kanıtlar arasındaki boşlukların azaltılması ve sağlık sonuçlarının iyileştirilmesi yoluyla mümkün görünmektedir. Uygun olmayan kullanımlar sonucu miktarda ve maliyetlerde ortaya çıkabilecek artışların yanında asıl tehlike hastalarda antibiyotik direncinin gelişme olasılığıdır. Yalnızca bireysel olarak değil toplumsal bir sorumluluk arz eden bu sorun, rasyonel olmayan kullanımların en olumsuz sonucu olarak ifade edilmektedir. Her yeni ilaca karşı direnç mekanizmasının gelişmesi nedeniyle ilacın enfekte bir hastayı tedavi edebilme becerisi de zorlaşmakta ve ilaç olması gerekenden daha az etki gösterebilmektedir. Pek çok enfeksiyon hastalıkları uzmanının ortak görüşü altın çağın sona erdiği, post-antibiyotik bir çağa doğru girmekte olduğumuz ve bunun da modern tıbbi çaresiz bırakabileceği yönündedir. Tıpkı pre-antibiyotik çağda olduğu gibi minör bir enfeksiyon eradike edilemediği için ölümlerin yaşanacağı bir distopyanın yakın gelecekte gerçekleşmesi öngörülmektedir. Her ne kadar bazı kesimlerce de bunların felaket senaryoları olduğu düşünülse de konunun vahametinin anlaşılması ve önlemler alınması açısından ciddi bir uyarı olarak görülmelidir. Türkiye'de de bu geç kalınmış farkındalık, son yıllarda yaygınlaşmaya başlamış olmakla birlikte kısıtlama ve izlem önlemleri sayesinde önemli gelişmeler kaydedilmektedir.

KAYNAKÇA

Alavi, S.M., Roozbeh, F., Behmanesh, F., & Aalvi, L. (2014). Antibiotics Use Patterns for Surgical Prophylaxis Site Infection in Different Surgical Wards of a Teaching Hospital in Ahvaz, Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*, *7*(11), e12251.

Alexander, J.W., Solomkin, J.S., & Edwards, M.J. (2011). Updated recommendations for control of surgical site infections. *Annals of Surgery*, *253*(6), 1082-1093.

Allegranzi, B., Nejad, S.B., Combescure, C., Graafmans, W., Attar, H., Donaldson, L., & Pittet, D. (2011). Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *The Lancet, 377*(9761), 228-241.

Allen, J., David, M., & Veerman, J.L. (2018). Systematic review of the cost-effectiveness of preoperative antibiotic prophylaxis in reducing surgical-site infection. *BJS Open*, *2*(3), 81-98.

Anderson, D.J., Podgorny, K., Berrios-Torres, S.I., Bratzler, D.W., Dellinger, E.P., Greene, L. ve diğerleri. (2014). Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, *35*(S2), S66-S88.

Ansari, F. (2010). *Evaluation and Management of Hospital Antibiotic Use*. Doctor of Philosophy, University of Dundee, England.

Arslantaş, D. (2012). Tıbbi Terminoloji. D. Arslantaş (Ed.). *Tıbbi Terminolojisi* (s. 2-22). Eskişehir: T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını.

Artuk, C., & Yılmaz, S. (2013). Cerrahi Enfeksiyonlarda Antimikrobiyal Profilaksiye Güncel Bakış. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, *4*(5), 423-428.

ASA Physical Status Classification System. (2019). *ASA House of Delegates/ Executive Committee,* Erişim: 14 Ocak 2020, https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system.

Aydoğan, A., & Aydoğan, S. (2013). *Medical Translation Dictionary*. Ankara: Ankara Üniversitesi Yayınevi.

Baddour, M.M. (2020). Surgical Infections: Some Facts. M. M. Baddour (Ed.) *Introductory Chapter: Surgical Site Infections-A Quick Glance*. United Kingdom: Intechopen Limited.

Barlam, T. F., Cosgrove, S. E., Abbo, L. M., MacDougall, C., Schuetz, A. N., Septimus, E. J. ve diğerleri. (2016). Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *62*(10), e51–e77.

Bedir-Demirdag, T., Yayla, B.C.C., Tezer, H., & Tapısız, A. (2020). Antimicrobial Surgical Prophylaxis: Still an Issue in Pediatrics, J*ournal of Global Antimicrobial Resistance, 23*, 224-227.

Bratzler, D.W., Dellinger, E.P., Olsen, K.M., Perl, T.M., Auwaerter, P.G., Bolon, M. ve diğerleri. (2013). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy*, *70*(3), 195-283.

Bull, A.L., Worth, L.J., Spelman, T., & Richards, M.J. (2017). Antibiotic prescribing practices for prevention of surgical site infections in Australia: increased uptake of national guidelines after surveillance and reporting and impact on infection rates. *Surgical Infections*, *18*(7), 834-840.

Campos-Lara, L., Garro-Zamora, L.D., & Lizano-Barrantes, C. (2021). Hospital Mexico's preoperative antibiotic prophylaxis protocol for orthopedic patients: a compliance analysis. *Farmacia Hospitalaria: Organo Oficial de Expresion Cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, *45*(2), 61-65.

Centers for Disease Control and Prevention. (2017). *Antibiotic Use in the United States, 2017: Progress and Opportunities*. Atlanta, GA: US Department of Healthand Human Services, CDC. Erişim: 7 Haziran 2019, https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/pdf/stewardship-report.pdf

Centers for Disease Control and Prevention. (2019). *Antibiotic Use in Hospitals, 2017, Antibiotic Use by Healthcare Setting*. Erişim: 9 Nisan 2020, https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/hospital.html.

Classen, D.C., Evans, R.S., Pestotnik, S.L., Horn, S.D., Menlove, R.L., & Burke, J.P. (1992). The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *New England Journal of Medicine*, *326*(5), 281-286.

Cochrane, D.D., & Kestle, J.R.W. (2003). The influence of surgical operative experience on the duration of first ventriculoperitoneal shunt function and infection. *Pediatric Neurosurgery*, *38*(6), 295-301.

Cohen, M.L. (1997). Epidemiological Factors Influencing the Emergence of Antimicrobial Resistance. D.J. Chadwick ve J. Goode (Ed.). *Antibiotic Resistance: Origins, Evolution. Selection and Spread* (s. 223-237). England: John Wiley & Sons.

Crader, M.F., & Varacallo, M. (2019). *Preoperative Antibiotic Prophylaxis*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing.

Crawford, D.H. (2019*). Ölümcül Yakınlıklar: Mikroplar Tarihimizi Nasıl Şekillendirdi?* (G. Koca, Çev.) İstanbul: Metis Yayınları. (2007).

Culver, D.H., Horan, T.C., Gaynes, R.P., Martone, W.J., Jarvis, W.R., Emori, T.G. ve diğerleri. (1991). Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. *The American Journal of Medicine*, *91*(3), S152-S157.

Çakmakçi, M. (2015). Antibiotic stewardship programmes and the surgeon's role. *Journal of Hospital Infection*, *89*(4), 264-266.

Dellit, T.H., Owens, R.C., McGowan, J.E. Jr., Gerding, D.N., Weinstein, R.A., Burke, J.P. ve diğerleri. (2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical Infectious Dis*eases, *44*(2): 159-177.

Edwards, F., MacGowan, A., & Macnaughton, E. (2021). Antimicrobial therapy: principles of use. *Medicine*, in press, corrected proof. https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2021.07.005

Eksi Alp, E., Oncul, A., Dalgic, N., Akgun, C., Aktas, E., & Bayraktar B. (2021). Antibiotic Stewardship Program Experience in a Training and Research Hospital. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hosp*ital, *55*(2), 253–261.

Emori, T.G., Culver, D. H., Horan, T. C., Jarvis, W. R., White, J. W., Olson, D. R. ve diğerleri. (1991). National nosocomial infections surveillance system (NNIS): Description of surveillance methods. *American Journal of Infection Control, 19*(1), 19–35.

Erol, K. (2012). Tıbbi Terminoloji. D. Arslantaş (Ed.). *İlaç Bilimi Terminolojisi* (s. 118-147). Eskişehir: T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını.

European Centre for Disease Prevention and Control. (2016). *Surgical Site Infections*. Erişim: 05 Nisan 2019, www.ecdc.europa.eu.

European Centre for Disease Prevention and Control. (2017). *Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans*. Stockholm: ECDC.

Everitt, D.E., Soumerai, S.B., Avorn, J., Klapholz, H., & Wessels, M. (1990). Changing Surgical Antimicrobial Prophylaxis Practices Through Education Targeted at Senior Department Leaders. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, *11*(11), 578–583.

Falagas, M.E., & Karageorgopoulos, D.E. (2010). Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *The Lancet*, *375*(9710), 248–251.

Fujita, S., Saito, N., Yamada, T., Takii, Y., Kondo, K., Ohue, M. ve diğerleri. (2007). Randomized, multicenter trial of antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery. *The Archives of Surgery, 142*, 657-61.

Gallagher, J.C., & MacDougall, C. (2018). *Antibiotics Simplified*, 4th ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning.

Garner, J.S. (1986). CDC Guideline for Prevention of Surgical Wound Infections, 1985. *Infection Control, 7*(03), 193–200.

Gaynes, R.P., Culver, D. H., Horan, T.C., Edwards, J.R., Richards, C., Tolson, J.S. ve National Nosocomial Infections Surveillance System. (2001). Surgical site infection (SSI) rates in the United States, 1992–1998: the National

Nosocomial Infections Surveillance System basic SSI risk index. *Clinical Infectious Diseases*, *33*(Supplement_2), S69-S77.

Giordano, M., Squillace, L., & Pavia, M. (2017). Appropriateness of surgical antibiotic prophylaxis in pediatric patients in Italy. I*nfection control & hospital epidemiology*, *38*(7), 823-831.

Gorbach, S. L. (1989). The role of cephalosporins in surgical prophylaxis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *23*(suppl_D), 61-70.

Gorbach, S.L., Condon, R.E., Conte, J.E., Kaiser, A.B., Ledger, W.J. & Nichols, R.L. (1992). Evaluation of New Anti-Infective Drugs for Surgical Prophylaxis. *Clinical Infectious Diseases*, *15* (Supplement 1), S313–S338.

Gouvêa, M., Novaes, C.D.O., Pereira, D.M.T., & Iglesias, A.C. (2015). Adherence to guidelines for surgical antibiotic prophylaxis: a review. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, *19*(5), 517-524.

Gul, Y.A., Hong, L.C., & Prasannan, S. (2005). Appropriate antibiotic administration in elective surgical procedures: still missing the message. *Asian Journal of Surgery*, *28*(2),104-108.

Haley, R.W., Hooton, T.M., Culver, D.H., Stanley, R.C., Emori, T.G., Hardison, C.D. ve diğerleri. (1981). Nosocomial infections in US hospitals, 1975–1976: estimated frequency by selected characteristics of patients. *The American Journal of Medicine*, *70*(4), 947-959.

Hussain, K., Khan, M.F., Ambreen, G., Raza, S.S., Irfan, S., Habib, K., & Zafar, H. (2020). An antibiotic stewardship program in a surgical ICU of a resource-limited country: financial impact with improved clinical outcomes. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, *13*, 1-10.

Jocum, J. (2018). Surgical antibiotic prophylaxis: Are you doing it right?. Southern *African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 24(3), (Supplement 1), S49-53.

Kalafat, H. (2008). Perioperatif Antibiyotik Profilaksisi. R. Öztürk, N. Saltoğlu ve G. Aygün (Ed.). *Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol.* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, (60), 193-206.

Karaali, C., Emiroğlu, M., Çalık, B., Sert, İ., Kebapci, E., Kaya, T. ve diğerleri. (2019). Evaluation of Antibiotic Prophylaxis and Discharge Prescriptions in the General Surgery Department. *Cureus* 11(6), e4793.

Karaali, C., Emiroglu, M., Esin, H., Sert, I., Aydın, C., Atalay, S. ve diğerleri. (2020). Assessment of prophylactic antibiotic usage habits of the general surgeons in Turkey. *The Journal of Infection in Developing Countries*, *14*(07), 758-764.

Kaye, K.S., Schmader, K. E., & Sawyer, R. (2004). Surgical site infection in the elderly population. *Clinical infectious diseases*, *39*(12), 1835-1841.

Kefale, B., Tegegne, G.T., Degu, A., Molla, M., & Kefale, Y. (2020). Surgical Site Infections and Prophylaxis Antibiotic Use in the Surgical Ward of Public Hospital in Western Ethiopia: A Hospital-Based Retrospective Cross-Sectional Study. *Infection and Drug Resistance*, *13*, 3627-3635

Khan, Z., Ahmed, N., & Karataş, Y. (2019a). Surgical antibiotic prophylaxis and compliance with the standard treatment guidelines in acute appendectomy at tertiary care teaching hospital. *Cukurova Medical Journal*, 44(Suppl 1), 49-53.

Khan, Z., Ahmed, N., Rehman, A., Khan, F.U., & Rahman, H. (2019b). Pattern of Surgical Antibiotic Prophylaxis for Surgical Site Infections in at two Teaching Hospitals, Islamabad, Pakistan. *Journal of Microbiology & Infectious Diseases*, *9*(3), 104-111.

Khan, Z., Ahmed, N., Rehman, A.ur., Khan, F.U., Saqlain, M., Martins, M.A.P., & Rahman, H. (2020a). Audit of pre-operative antibiotic prophylaxis usage in elective surgical procedures in two teaching hospitals, Islamabad, Pakistan: An observational cross-sectional study. *PLoS ONE*, *15*(4), e0231188.

Khan, Z., Ahmed, N., Zafar, S., Khan, F.U., Saqlain, M., Kamran, S., & Rahman, H. (2020b). Audit of antibiotic prophylaxis and adherence of surgeons to standard guidelines in common abdominal surgical procedures. *Eastern Mediterranean Health Journal*, *26*(9), 1052-1061.

Kurtaran, B., Candevir, A., & Taşova, Y. (2007). Cerrahi Profilaksinin Temel Prensipleri ve Dikkat Edilmesi Gerekenler. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, *16*(4), 318-329.

Lee, H.Y., Chen, C.L., Wu, S.R., Huang, C.W., & Chiu, C.H. (2014). Risk factors and outcome analysis of acinetobacter baumannii complex bacteremia in critical patients. *Critical Care Medicine, 42*(5), 1081–1088.

Mangram, A. J., Horan, T. C., Pearson, M. L., Silver, L. C., Jarvis, W. R., & Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. (1999). Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, *20*(4), 247-280.

Martzivanou, E.C. (2020). *Antibiotic prophylaxis audit and re-audit after interventions aiming to the education of the medical staff.* Postgraduate thesis, Aristotle University of Thessaloniki, Greece.

Mazel, D., & Davies, J. (1998). Antibiotic Resistance: The Big Picture. B. P. Rosen ve S. Mobashery (Ed.). *Resolving the Antibiotic Paradox: Progress in Understanding Drug Resistanceand Development of New Antibiotics.* New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers.

Mohamed Rizvi, Z., Palasanthiran, P., Wu, C., Mostaghim, M., & McMullan, B. (2020). Adherence to surgical antibiotic prophylaxis guidelines in children: A cohort study. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *56*(1), 34-40.

Nathwani, D. (1999). How do you measure the impact of an antibiotic policy? *Journal of Hospital Infection, 43*(Supplement), S265–S268.

Nichols, R.L. (1995). Surgical antibiotic prophylaxis. *The Medical Clinics of North America*, *79*(3), 509-522.

Organization for Economic Co-operation and Development Health Statistics (OECD). (2021). Pharmaceutical Market: Pharmaceutical consumption. OECD Health Statistics (database) Erişim: 11 Eylül 2021, https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH_PHMC

Oostdijk, E.A., Kesecioglu, J., Schultz, M.J., Visser, C.E., de Jonge, E., van Essen, E.H. ve diğerleri. (2014). Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. *The Journal of American Medical Association*, *312*(14), 1429-1437.

Page, C.P., Bohnen, J.M.A., Fletcher, J.R., McManus, A.T., Solomkin, J.S., & Wittmann, D.H. (1993). Antimicrobial Prophylaxis for Surgical Wounds: Guidelines for Clinical Care. *Archives of Surgery*, *128*(1), 79–88.

Paterson, D. (2006). The Role of Antimicrobial Management Programs in Optimizing Antibiotic Prescribing within Hospitals. *Clinical Infectious Disease*, *42*, S90-5.

Phillips, I. (1979). Antibiotic policies. D. Reeves ve A. Geddes (Ed.), *Recent Advances in Infection*. Edinburgh: Churchill-Livingstone.

Phillips, I. (2005). Antibiotic Policies - A Historical Perspective. I. M. Gould ve J. W. M. van der Meer (Ed.). *Antibiotic Policies: Theory and Practice.* New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Rafati, M., Shiva, A., Ahmadi, A., & Habibi, O. (2014). Adherence to American Society of Health-System Pharmacist Surgical Antibiotic Prophylaxis Guidelines in a Teaching Hospital. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, *3*(2), 62-66

Rastegar, R., Rahimi, F., Vahdat, K., Motamed, N., & Bahrami, M. (2021). Prophylactic Antibiotic Administration for Operations in a Teaching Hospital in Bushehr, Iran. *Iran South Med J, 24*(3), 188-196

Raymond, D.P., Pelletier, S.J., Crabtree, T.D., & Schulman, A.M. (2001). Surgical infection and the aging population/Discussion. *The American Surgeon*, *67*(9), 827-32; discussion 832-3.

Rosenthal, R., Weber, W.P., Zwahlen, M., Misteli, H., Reck, S., Oertli, D. ve diğerleri. (2009). Impact of Surgical Training on Incidence of Surgical Site Infection. *World Journal of Surgery*, *33*, 1165–1173.

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı. (2016). *Sağlıkta Kalite Standartları – Hastane*. SKS-Hastane (Versiyon-5; Revizyon-01), Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı.

Saravanan, K., & Umamaheswari, T. (2019). Single dose prophylactic antibiotic before surgery to prevent surgical site infection: a prospective interventional study. *International Surgery Journal*, 6(3), 1-4.

Sass, P. (2017). Antibiotics: Precious Goods in Changing Times. P. Sass (Ed.). *Antibiotics: Methods and Protocols* (s. 3-22). Methods in Molecular Biology, vol. 1520, New York: Humana Press.

Schmitt, C., Lacerda, R.A., Turrini, R.N.T., & Padoveze, M. C. (2017). Improving compliance with surgical antibiotic prophylaxis guidelines: a multicenter evaluation. *American Journal of Infection Control*, *45*(10), 1111-1115.

SHEA, APIC, CDC, SIS. (1992). Consensus paper on the surveillance of surgical wound infections. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, *13*(10), 599-605.

Simmons, B.P. (1982). Guideline for Prevention of Surgical Wound Infections. *Infection Control, 3*(S2), 188–196.

Society for Healthcare Epidemiology of America. (2020). Antimicrobial Stewardship. Erişim: 02 Şubat 2020, https://www.shea-online.org/index.php/practice-resources/priority-topics/antimicrobial-stewardship.

Soğancı, A., & Ünal, E. (2015). Bir Kamu Hastanesinde Cerrahi Antibiyotik Profilaksisi Uygulamasının Uygunluk ve Maliyetleri Açısından Değerlendirilmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, *18*(2), 89-101.

Stone, H.H. (1984). Basic principles in the use of prophylactic antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 14*(suppl B), 33–37.

Şengezer, L. (2016). *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Perioperatif Antibiyotik Profilaksi Uygulamalarının Güncel Kılavuzlara Uygunluğunun Değerlendirilmesi*. Tıpta uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.

Talebi Lak, H., Maghsoudi, H.M., Zarrintan, S., & Hossein Zeinalzadeh, A. (2020). Evaluation of the prevalence and Pattern of Antibiotic Prescription for Preventing Infection after General Surgery compared with the standard guidelines. *Studies in Medical Sciences*, *30*(12), 960-968.

The National Institute of Health Service and Clinical Excellence [NICE]. (2019). *Surgical site infections: prevention and treatment*. NICE guideline [NG125], Erişim: 18 Ocak 2020, www.nice.org.uk/guidance/ng125.

Tiri, B., Bruzzone, P., Priante, G., Sensi, E., Costantini, M., Vernelli, C. ve diğerleri. (2020). Impact of Antimicrobial Stewardship Interventions on Appropriateness of Surgical Antibiotic Prophylaxis: How to Improve. *Antibiotics*, 9(4), 168.

Tourmousoglou, C.E., Yiannakopoulou, E.C., Kalapothaki, V., Bramis, J., & Papadopoulos, J.S. (2008). Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in general surgery: a critical appraisal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *61*(1), 214-218.

Tünger, Ö., Dinç, G., Özbakkaloğlu, B., Atman, Ü.C., & Algün, Ü. (2000). Evaluation of rational antibiotic use. *International Journal of Antimicrobial Agents, 15*, 131-135.

Türkçe Tıp Dili Kılavuzu. (2006). Kocaeli Üniversitesi Basımevi, Kocaeli.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2020). Ulusal Antibakteriyel İlaç Tüketim Sürveyansı- 2018. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1193, Ankara.

Ulusal Antibakteriyel İlaç Tüketim Sürveyansı-2013. (2017). Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1074, Ankara.

Van Tuong, P., Xiem, C.H., Anh, N.C., & Quang, L.N. (2021). Assessment of Antibiotic Prophylaxis in Surgical Patients and Association Factors at Thu Duc District Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam in 2018. *Health Services Insights*, *14*, 11786329211029354.

Waddell, T.K., & Rotstein, O.D. (1994). Antimicrobial prophylaxis in surgery. Committee on Antimicrobial Agents, Canadian Infectious Disease Society. *Canadian Medical Association Journal*, *151*(7), 925-931.

Wittmann, D., & Wittmann-Tylor, A. (1998). Scope and limitations of antimicrobial therapy of sepsis in surgery. *Langenbeck's Archives of Surgery*, *383*, 15–25.

Wood, C., Kostkova, P., Olufemi, O., Soriano, D., Ogunsola, F., Lefevre-Lewis, C., Kpokiri, E., & Shallcross, L. (2019). Understanding non-compliance with surgical antibiotic prophylaxis prescribing guidance, in Nigeria. *European Journal of Public Health*, *29*(Supplement_4), ckz186-088, 415-6.

Woods, R.K., & Dellinger, E.P. (1998). Current guidelines for antibiotic prophylaxis of surgical wounds. *American Family Physician*, *57*(11), 2731-2740.

World Health Organization. (2018). *WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation.* Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

World Health Organization Regional Office for Europe. (2017). *Antimicrobial Medicines Consumption (AMC) Network, AMC data 2011-2014*. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe.

World Health Organization Regional Office for Europe (2020). *Antimicrobial Medicines Consumption (AMC) Network, AMC data 2011–2017.* Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Wurtz, R., Wittrock, B., Lavin, M.A., & Zawacki, A. (2001). Do new surgeons have higher surgical-site infection rates?. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, *22*(6), 375-377.

Yılmaz, G., Öztürk, E.M., Ayhan, M., Coşkun, B., & Azap, A. (2014). Bir Üniversite Hastanesindeki Antibiyotik Kullanımının Araştırılması. *Klimik Dergisi*, *27*(3), 109-13.

Zinner, S.H. (2007). Antibiotic use: present and future. *New Microbiologica*, *30*, 321-325.

Bölüm 17

OLUMSUZ ÇOCUKLUK ÇAĞI DENEYİMLERİNİN BEYİN GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Emrullah Can YAVUZ[1]
Taşkın TAŞTEPE[2]

1 Arş. Gör., Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Çocuk Gelişimi Bölümü, ecanyavuz@gmail.com, ORCID: 0000- 0001-8243-5478
2 Öğr. Gör. Dr., Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü, taskintastepe@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2603-4041

GİRİŞ

Çocukluk çağında yaşanan olumsuz olaylar ve istenmeyen deneyimler, çocukların gelişimleri üzerinde olumsuz etkiler ortaya çıkarmaktadır (Giardino vd., 2009). Çocukları olumsuz etkileyen ve en sık karşılaşılan istenmeyen deneyimler arasında fiziksel, cinsel, duygusal ihmal ve istismar vakaları yer almaktadır. Erken dönemde yaşanan bu olumsuz deneyimler ebeveyn ya da birincil bakım veren kişilerin doğrudan ya da dolaylı olarak çocuğa zarar verme davranışlarının geneli olarak ele alınmaktadır (Leeb vd., 2008). Çocukluk çağında meydana gelen ihmal ve istismar, çocuğun maruz kalabileceği en önemli stres faktörlerinden biridir (Cicchetti & Valentino, 2006). Travmatik sonuçlar meydana getirme olasılığı olan bu olumsuz deneyimlerin etkisi, yaşam boyu sürebilmekte ve kişinin sağlığını etkileyebilmektedir (Collishaw vd., 2007; Werner vd., 2016; Whittle vd., 2013).

Beynin gelişme sürecinde genetik faktörler önemli rol oynasa da gelişimin diğer alanlarında olduğu gibi bireysel ve çevresel faktörlerin beyin gelişimi üzerindeki etkisi de göz ardı edilememektedir. Özellikle gelişimin hızlı olduğu erken dönemdeki hassas veya kritik periyotlarda deneyimlenen olumsuz yaşantılar, beyin yapısının şekillenmesinde etkili olmaktadır (Teicher vd., 2016).

Çocukluk çağında deneyimlenen olumsuz yaşantılar, beynin yapısında ve fonksiyonlarında kalıcı değişikliklere yol açabilen ciddi bir stres kaynağıdır (Teicher vd., 2003). Çocukların akademik, gelişimsel ve davranışsal alanlarda yaşadıkları sorunları anlayabilmek ve arkasındaki nedenleri görebilmek için çocukların erken dönemlerde yaşadıkları olumsuz deneyimleri bilmek ve bunların beyin gelişimi üzerindeki etkilerini göz önünde bulundurarak ele almak gerekmektedir (Rock vd., 2018). Çocuklar tarafından deneyimlenen olumsuz yaşantılar, çocukların akademik performanslarını ve dil gelişimlerini etkilemekte, hafıza ve bellek sorunlarına yol açmaktadır (Pechtel & Pizzagalli, 2011). Olumsuz çocukluk çağı deneyimlerinin çocukların beyin gelişimi üzerindeki etkisini anlayabilmek için çocuk ve ergen beyninin yapısını bilmek, ortaya çıkabilecek nörogelişimsel sorunların nedenlerini açıklayabilmek açısından önemlidir (Rock vd., 2018).

Beyin, yaşantılar sonucu oluşan nöral bağlantıların çeşitlenmesi ve beyindeki sinir hücrelerinin miyelin kılıfıyla kaplanması sonucu gelişmektedir. Bu gelişime paralel olarak da bilişsel, davranışsal, duygusal ve fiziksel beceriler kazanılmaktadır (De Bellis & Zisk, 2014). Bebek ve çocuklarının beyin görüntülemelerine dayanan araştırmalar sonucunda nöronların gelişiminin ergenlik ve genç yetişkinlik dönemine kadar devam ettiği bilinmektedir. Fakat beyin gelişiminin önemli bir kısmının çocukluğun ilk yıllarında meydana gelen sinir bağlantılarındaki çeşitliliğin yansımaları

olduğu ifade edilmektedir (Giedd & Rapoport, 2010).

Beynin sağlıklı olarak gelişimini tamamlamasında çevresel faktörler ve yaşantılar etkili olmaktadır. Erken çocukluk dönemi, bakım veren çevreden alınan uyaranlar ve öğrenme deneyimleri sonucu yeni sinaptik bağlantıların oluşturulduğu bir dönemdir. Ergenlik dönemi ise oluşturulan bu bağlantıların budandığı bir dönemdir. Beyin gelişiminin genel bir ilkesi olarak, aktif ve kullanımda olan bağlantılar korunmakta, kullanılmayan bağlantılar ise budanmaktadır (Rock vd., 2018).

Zengin uyaranların ve öğrenme deneyimlerinin olduğu bir ortamda yetişen çocukların beyinlerindeki yapısal gelişme artarak devam ederken, olumsuz yaşantılara maruz kalan, ihmal edilen ve travmalar yaşayan çocukların beyin hücrelerindeki genlerin kimyasal yapıları değişikliklere uğramaktadır. Beynin genetik yapısını değiştiren olumsuz deneyimler, gelişmekte olan yapının zarar görmesine neden olmakta ve bu zararın etkisi yaşam boyu sürmeye devam etmektedir (National Scientific Council on the Developing Child, 2010).

Beynin gelişim süreci, erken çocukluk dönemindeki öğrenme deneyimleri ve maruz kalınan uyaranlar ile etkileşime giren genetik yapının ortak bir ürünüdür. Beynin hızla geliştiği bu kritik dönemde maruz kalınan olumsuz yaşantıların beyin yapısı üzerinde etkileri olduğunu gösteren araştırmalar yayınlanmıştır. Bu araştırmalarda, beyinde stres yaratan ve beynin hassas bölgelerine zarar veren travmatik deneyimlerin, gelişmekte olan beyin yapısını olumsuz yönde etkilediği ve nörolojik değişimlerin yanı sıra psikopatolojik durumların ortaya çıkmasına da neden olabileceği belirtilmektedir. Çocukluk döneminde deneyimlenen olaylar ve maruz kalınan uyaranlar beyni yetişkinlik yıllarına hazırlamakta, beynin yapısal olarak şekillenmesine destek olmaktadır. Bu dönemde çocukların istenmeyen durumlarla karşılaşması ve olumsuz çocukluk çağı deneyimlerine maruz kalması, beyin yapısında değişikliklere neden olmaktadır. Bu yapısal değişiklikler ve meydana getirdiği sonuçlar, olumsuz çocukluk çağı deneyimlerine maruz kalan bireylerin, beyin yapılarının incelenmesi yönünde ileri tekniklerin kullanılmasına ve derinlemesine incelenmesine yol açmıştır (De Bellis vd., 2011; Teicher vd., 2016).

İhmal ve istismar gibi olumsuz çocukluk çağı deneyimlerinin etkilerini inceleyen araştırmalar, beyin yapısının şekillenmesinde etkili olan genlerde meydana gelen olumsuz değişikliklerle birlikte tehlike anında tepki vermememize neden olduğunu ve verdiğimiz tepkileri düzenleyen stres tepki sistemini, bilgi ve öğrenmelerin işlendiği hipokampusu, korku, kaygı gibi duyguların işlendiği amigdalayı, beynin her iki yarısı arasındaki entegrasyonu sağlayan korpuz kolluzumu ve hipotalamusu olumsuz yönde etkilediği sonuçlarını ortaya çıkarmıştır (Alpay, 2017).

OLUMSUZ ÇOCUKLUK ÇAĞI DENEYİMLERİNİN BEYİNDE MEYDANA GETİRDİĞİ STRES

Stres yaratan durumlar öngörülebilir ve kontrol edilebilir olduğunda bireyi güçlendirebilmekte ve işlevsellik kazandırmaktadır. Fakat olumsuz duygular uyandıran yoğun ve kontrol edilemeyen stres faktörleri bireyde kırılganlıklar meydana getirmekte, istenmeyen sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Maruz kalınan stres faktörleri nöral sistemi uyarmaktadır. Tıpkı yoğun antrenman programı ile çalıştırılan bir kas grubu gibi, nöronlar da maruz kalınan stres sonucunda yoğun bir şekilde uyarılmakta ve hassaslaşmaktadır. Stres faktörü karşısında gösterilen direnç veya savunmasızlık durumu, nöral sistemin geliştirdiği toleransa ve hassasiyete bağlıdır. Hassaslaşan nöral ağlar, stres faktörünün ortaya çıktığı durumlarda ani, beklenmedik ve istenmeyen tepkiler verebilmektedir. Örneğin oyuncak arabalarıyla oynadığı sırada depreme maruz kalan bir çocuk oyuncak araba gördüğü zaman stres tepkisi gösterebilir ya da uçakta türbülans anına şahit olan bir birey uçağa tekrar bindiğinde ani sarsılma hareketleri karşısında stres tepkisi gösterebilir. Beyin ihmal ve istismar gibi yoğun stres yaratan olaylar karşısında savaşma, kaçma ya da donma tepkisi yoluyla yaşadığı durumla ilgili tepkilerini oluşturmaktadır. Kaç veya savaş tepkisi bireyde uyanıklık hali yaratarak saldırgan ve dürtüsel tepkilerin oluşmasına neden olmaktadır (Perry & Szalavitz, 2013).

Tehlike veya korku durumlarında beyinde değişiklikler meydana gelmektedir. Meydana gelen bu değişiklikler bireyin tepkilerini şekillendirmektedir. Tehlike anında korku yaratan durumlar ile karşı karşıya kalındığında, duyusal süreçleri işlemleyen hipotalamus, duygusal süreçleri işlemleyen amigdalaya sinir sinyalleri göndermektedir. Gönderilen sinyaller adrenal bezlerde, vücudu harekete geçmeye hazırlayan kimyasalların üretiminin başlamasını sağlamaktadır. Ayrıca algılanan tehdidin analiz edilebilmesi için prefrontal kortekse de ayrı bir uyarı sinyali gönderilmektedir. Korku tepkisi aktive edildiğinde, adrenal bezler tarafından adrenalin gibi kimyasallar salgılanmaktadır. Bu kimyasallar, solunum hızını, kaslara giden kan akışını ve farkındalığı artırmak için sinir sinyalleri ile birleşmektedir. Bu durumda bireyin hayatta kalabilmesi ve maruz kaldığı stres faktörü ile mücadele edebilmesi için hayati öneme sahip fonksiyonları devreye alınırken; acıkma, bağırsak kontrolünden sorumlu sistemler devre dışı kalmaktadır. Korku, bireye güç veren fiziksel reaksiyonları tetiklemekte, böylece birey kendisine doğru hareket eden köpekten kaçmak için yüksek bir çitin üzerinden atlama gibi normal zamanda yapamayacağı üst düzey performanslar gösterebilmektedir (Woodward, 2013). Bununla birlikte, bireyde stres yaratan korku durumları strese bağlı hastalıklara yol açabilmektedir. Cozolino (2014) uzun süreli stresin protein üretimini engelleme ve hücre ölümleri gibi iki önemli sürece neden olduğunu belirtmektedir.

Bağışıklık sistemi üzerinde etkili olan proteinlerin üretiminin engellenmesi, bireyin sağlık sorunları ile karşı karşıya kalmasına neden olmaktadır. Hücre zarının zarar görmesi sonucunda ise hücre ölümleri gerçekleşmektedir. Cozolino hücre ölümlerinin gerçekleşmesinin, hipokampus üzerinde de etkisi olduğunu ve hafıza sorunlarının ortaya çıkabileceğini belirtmiştir. Ayrıca ihmal, istismar, negatif ebeveynlik ve aile içi ilişkilerden kaynaklı olan uzun süreli stres faktörlerinin, fiziksel ve zihinsel iyi olmayla birlikte öğrenme becerileri üzerinde yaşam boyu etkisinin olabileceğini de ifade etmiştir (Cozolino, 2014).

Yapılan araştırmalarda travma deneyimi olan ve olumsuz deneyimlere maruz kalan çocukların kortizol seviyelerinin yüksek olduğu görülmektedir. Travma geçmişi ve olumsuz deneyim geçmişi olan çocukların kortizol seviyelerinin kontrol grubunda yer alan sağlıklı akranlarına göre daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır (Doom vd., 2014). Bir başka araştırmada ise kurum bakımı altında olan çocukların koruyucu ailelerin yanına yerleştirilmelerinin ardından stres yanıt sistemlerinin esnekliğinin arttığı görülmüştür. Bakım veren yoksunluğu ve olumsuz durumların ortadan kaldırıldığı kaliteli aile bakımı sayesinde yoksunluğun stres tepki sistemindeki olumsuz etkileri azalmaya başlamıştır (McLaughlin vd., 2015).

İhmal ve istismar gibi olumsuz erken çocukluk dönemi deneyimlerinin, stres tepkisinde ve stres tepki sisteminin işleyişinde değişikliklere neden olduğunu ortaya koyan araştırmalar olmakla birlikte herhangi bir değişiklik ortaya koymadığını gösteren araştırmalar da literatürde yer almaktadır. Fakat karşılaşılan olumsuz deneyimler ve bunun sonucunda stres tepki sisteminin salgıladığı hormonlar bireyleri psikopatoloji geliştirmeye yatkın hale getirebilmektedir (Juruena vd., 2020). Ayrıca araştırma sonuçları, çocukluk döneminde yaşanan olumsuz deneyimlerin zamanlamasının ve alt tiplerinin sayısının, salgılanan kortizol düzeylerinde farklılıklar meydana getirdiği ve maruz kalınan olumsuz deneyimlerle birlikte salgılanan kortizol düzeyleri davranış problemlerinin de ortaya çıkmasında etkili bir faktör olduğu açıklanmıştır (Doom vd., 2014).

OLUMSUZ ÇOCUKLUK ÇAĞI DENEYİMLERİ VE BEYNİN YAPISINDAKİ DEĞİŞİMLER

Bakım veren kişilerin ihmali, şiddet, istismar ve duygusal yoksunluk gibi beyinde stres yaratan faktörler, doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim dönemlerinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Erken dönem stres faktörlerine maruz kalan çocuklar, yeni durumlara karşı daha az esnek hale gelebilmekte ve bu faktörlerle baş etme becerisi geliştiremedikleri için de tepkisel davranışlar sergileyebilmektedir. Yaşanan stres durumlarında salgılanan kortizol gibi kimyasallar beyne sinyaller göndererek kortizol reseptörleri barındıran; duyguların, davranışların düzenlenmesi ve amaçlı

hareketlerin koordinasyonunda yer alan singulat korteksin yanı sıra hipokampus ve amigdalayı uyarmaktadır. Sürekli salgılanan ve yüksek seviyelerde seyreden bu kimyasal beynin bu bölgelerine ciddi zararlar vermektedir (Arden & Linford, 2008).

Amigdala, duygusal anıların kodlanmasında, yüz ifadeleri, potansiyel tehditler gibi göze çarpan uyaranların tespitinde ve bunların yanıtlanmasında kritik rol oynayan bir yapıdır (Derntl vd., 2009). Özellikle duygusal travmalar ve yaşanan anılar için bir depo görevi üstlenen amidala; alçaktan uçan bir kuş, örümcek veya korkulan bir hayvanın ortaya çıkardığı korku veren uyaranlar ve korkuların oluşmasından da sorumludur. Amigdala, birey farkında olmadan duygusal uyaranları almakta ve vücudun tehdit veya ödüle karşı çok hızlı tepki vermesini sağlamaktadır (Cozolino, 2014).

Nörogörüntüleme çalışmaları yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan ihmal-istismar gibi olumsuz deneyimlerin meydana getirdiği duygusal uyaranlara yanıt olarak amigdalanın hiperaktif hale geldiğini göstermektedir (Hein & Monk, 2017). Amigdala, korku ve kaygı yaratan uyaranların etkisiyle aktifleşmektedir. Ancak hipokampus tarafından salgılanan oksitosin hormonu, amigdala aktivitesini ve buna bağlı olarak güvende olma hissini sağlayarak korku hissini azaltmaktadır (Cozolino, 2014). Zhu vd. (2019) ergenlik öncesi ve sonrasında kötü muameleye maruz kalma durumlarına göre amigdala aktivasyonunda meydana gelen değişiklikleri incelemiştir. Araştırmada ergenlik dönemi öncesi dönemde ihmal ve istismara maruz kalan çocukların tehdit edici uyaranlara karşı düşük seviyede amigdala aktivasyonu sergiledikleri, ergenlik dönemi sonrasında ihmal ve istismara maruz kalan çocuklarda ise tehdit edici uyaranlara karşı daha hassas bir amigdala aktivasyonu ve yüksek oranda tepki verdikleri tespit edilmiştir. Araştırmacılar ergenlik öncesi dönemde çocukların ihmal ve istismar uygulayan ebeveynlerine daha fazla bağımlı olduklarını ve savaş ya da kaç tepkilerini kontrol edebilecek olgunluğa erişemediklerinden dolayı tehdide karşı amigdala tepkilerinin azalabileceğini ifade etmektedir. Fakat, ergenlerin, savaş ya da kaç tepkilerini daha iyi kontrol edebilecekleri için istismara maruz kalma durumlarına karşı daha fazla tepkisel olabilecekleri ve buna bağlı olarak güçlü bir amigdala tepkisi oluşturabilecekleri vurgulanmaktadır.

Teicher ve Khan (2019) yaptıkları inceleme çalışmasında da ihmal ve istismar gibi çocukluk çağı olumsuz deneyimlerinin amigdala hacmi ve gelişimi üzerindeki etkilerinin farklılık gösterdiği görülmektedir. Araştırmacılar ortaya çıkan bu farklılıkları maruz kalınan dönem ve beyin gelişiminin kritik olduğu dönemlerle ilişkili olabileceği çerçevesinde toplamaktadır. Sinaptik bağlantıların daha yoğun bir şekilde oluştuğu erken çocukluk döneminde maruz kalınan olumsuz deneyimler, uyarıcıların etkisiyle artan sinaptik bağlantılar ile, artan hacimlere işaret ederken; daha ileri yaşlarda

kullanılmayan sinaptik bağlantıların budanmasının etkisiyle daha küçük hacimlerin olabileceğini göstermektedir (Petanjek vd., 2011).

Çocukluk çağı ihmal ve istismar öyküsü olan bireylerle yapılan çalışmalar amigdala hacmine de odaklanmaktadır. Yapılan bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar değişiklik gösterse de ihmal ve istismar gibi olumsuz çocukluk çağı deneyimi olan bireylerin amigdala hacimlerinin daha büyük olduğu belirtilmektedir (Mehta vd., 2009; Tottenham vd., 2010). Olumsuz çocukluk çağı deneyimlerinin yarattığı toksik stres, sinir hücreleri arasındaki elektriksel iletimi sağlayan dendritleri uyararak sinirlerin çoğalmasına ve amigdala hacminin büyümesine yol açmaktadır (Mitra vd., 2005; Teicher & Samson, 2016).

Erken çocukluk döneminde yaşanan olumsuz deneyimlere bağlı travmaların meydana getirdiği olumsuz stres, hipokampus üzerinde de ciddi etkiler yaratmaktadır (Geuze vd., 2005). Hipokampus, uzamsal farkındalık, hafıza ve hatırlama süreçlerinde görev alan bir yapıdır. Anıların oluşturulmasında ve saklanmasında görev alan bu yapı ayrıca öğrenme sürecinde etkili olan kısa süreli bellekteki bilgilerin uzun süreli belleğe aktarılmasından da sorumludur. Duyulardan elde edilen girdiler sonucu beyinde meydana gelen uyarıcılar, yaşanan olayın izlerini beyne işlemekte ve benzer bir uyarıcı ile karşı karşıya kalındığında beyin önceki yaşantılarıyla bağdaştırmaktadır. Görme, koklama veya sesli uyarıcılar aracılığıyla deneyimlenen olaylar, geçmişte yaşanan olayların anısını tetikleyebilmektedir. Örneğin deprem olurken dişlerini fırçalayan bir birey diş fırçası gördüğünde geçmişte yaşamış olduğu deneyimin etkisiyle farklı tepkiler verebilir ya da davranışlarında değişme olabilir (Carter, 2019; Perry & Szalavitz, 2013).

Uzun süreli stresin hipokampus üzerindeki etkisinin, vücudun stres karşısında adrenal bezler tarafından salgılanan kortizol hormonlarından kaynaklı olduğu vurgulanmaktadır. Stres anında vücudun mücadele etmesi için salgılanan kortizol hormonu uzun süreli ve tekrarlayıcı bir şekilde salgılandığında dendritler zarar görmekte ve hücre ölümleri başlamaktadır. Yüksek düzeyde salgılanan kortizol hormonu, hipokampusun fazla çalışmasına ve işlevini yerine getiremeyecek derecede hasar görmesine neden olmakta, hatta hipokampus hacminin azalmasına yol açmaktadır (Cozolino, 2014).

Olumsuz çocukluk çağı deneyimi öyküsü olan çocuklarda hipokampal değişiklikleri inceleyen bir araştırmada, fiziksel istismar öyküsü olan çocukların daha küçük sağ hipokampus hacmine sahip olduğu, erken çocukluk döneminde ihmal edilen ve yoksulluk içinde yaşayan çocukların ise hem sağ hem de sol hipokampus hacimlerinin daha küçük olduğu belirlenmiştir (Hanson vd., 2015). Jedd vd. (2015), olumsuz çocukluk çağı deneyimleri olan bireylerde güçlü bir amigdala-hipokampus bağlantısı ol-

duğunu ortaya çıkarmıştır. Duyguların kodlanması ve anıların çağrılması sürecinde görev alan bu iki yapının, olumsuz duygular oluşturan uyaranların kötü anıları hatırlatması sürecinde de yer almaları olası bir sonuç olarak tahmin edilse de daha fazla araştırma sonuçlarıyla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Stresin nörolojik etkilerine karşı kadın ve erkekler arasındaki farkın incelendiği bir araştırmada kadın hipokampus yapılarının stresin nörolojik etkilerine karşı erkeklere göre daha dirençli olduğu ortaya çıkmıştır. Çocukluk döneminde ihmal ve istismar öyküsü olan 67 yetişkinin dahil edildiği bir araştırmada duygusal istismara maruz kalan erkeklerin kadınlara göre daha düşük hipokampal hacme sahip oldukları sonucuna ulaşılmıştır. Araştırma sonuçları, kadınların stresin nörolojik etkisine karşı dirençli olduğunu gösterse de psikopatolojik bulgular açısından kadın ve erkekler arasında farklılıklar olmadığını da ortaya koymuştur (Samplin vd., 2013). Everaerd vd. (2012)'nin 357 kişi ile yaptıkları araştırmada, şiddetli çocukluk çağı istismarının hipokampal hacmin azalmasına yol açtığı sonucuna ulaşılmıştır. Kadınlarda artan direncin, östrojenin nöroprotektif yani koruyucu etkisine bağlı olabileceği belirtilmekle birlikte, kadınların tamamında bu etkinin görüleceği ve kadınların ihmal ve istismara karşı dirençli oldukları anlamına gelmemektedir.

Beynin her iki yarım küresi arasındaki bağlantıyı sağlayan korpus kallozum, yaşamın ilk yıllarının sonuna doğru gelişmeye başlamaktadır. Korpus kallozumun olgunlaşmaya başlamasıyla birlikte sol yarım küredeki anlamsal beceriler ile sağ yarım küredeki duygusal becerilerin bütünleşmesi gerçekleşmektedir. İnsanın gerçekleştirdiği beceriler beynin her iki yarım küresinde yer alan nöral ağların birbirleri ile iletişimi ve bu yarım kürelerdeki farklı bölgelerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır (Cozolino, 2014).

Araştırmalar, çocukluk çağı ihmal ve istismarı vakalarına bağlı olarak korpus kallozumun etkilendiği ve fonksiyon kaybına uğradığı sonucuna ulaşmıştır. İşlevsel açıdan zarar gören korpus kallozum nedeniyle beynin yarım küreleri arasındaki iletişimin de azaldığı belirtilmektedir (Teicher vd., 2003). Quigley vd. (2003) yaptıkları araştırmada korpus kallozum agnezisi (gelişim problemi) olan hastaların işitsel ve görsel kortekslerdeki hemisferlerarası bağlantılarının düşük seviyede olduğu ve sağlıklı kontrol gruplarına göre bağlantılarının daha zayıf olduğu ortaya çıkmıştır.

Sheridan vd. (2012) kurum bakımı altında olan çocuklarla yaptıkları çalışmada, erken yoksunluğun korpus kallozum seviyelerinde azalmalara neden olduğu fakat bu çocuklar arasından koruyucu ailelerin yanına yerleştirilen çocukların daha sonraki ölçümlerinde anlamlı düzeyde artış meydana geldiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu bulgu araştırmacılar tarafından

erken dönemde yapılacak müdahalenin nöroplastisite açısından önemli olacağı şeklinde yorumlanmıştır. Beyin yarım küreleri arasında iletişim görevi gören ve bağlantıyı sağlayan bu yapının ihmal ve istismar sonucu zarar görmesi ve fonksiyonel olarak görevini yeterli şekilde yerine getirememesi, çocukların bilişisel ve motor becerileri üzerinde de etki yaratacağı düşünülmektedir.

SONUÇ

İncelenen araştırmalar, yaşamın erken dönemlerinde meydana gelen ihmal ve istismar durumlarının beyin yapısında meydana getirdiği değişiklikleri ortaya koymaktadır. Erken dönemlerde yaşanan olumsuz deneyimler, çocukların gelişimlerini olumsuz etkilemekte ve çocuklar için gelişimleri açısından riskler oluşturmaktadır. Beyinde meydana gelen değişiklikler, bireylerin davranışlarında, duygu ve dürtülerini kontrol etmesinde de değişikliklere yol açmaktadır. Yapı ve işlev olarak değişime uğrayan beyin, bireylerin agresif davranışlar göstermesine, duygu ve dürtülerini kontrol edemeyip riskli davranışlarda bulunmasına neden olabilmektedir. Erken çocukluk döneminde maruz kalınan olumsuz yaşantılar, birey üzerinde yaşam boyu izler bırakmaktadır. Bu nedenle çocukların olumsuz yaşam deneyimlerinden korunarak gelişimlerini sağlıklı bir şekilde sürdürebilecekleri aile ve toplumsal ortamların sağlanması büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

Alpay, H. E. (2017). Çocukluk çağı ihmal ve istismarının nörobiyolojik sonuçları: Bir gözden geçirme. *The Journal of Neurobehavioral Sciences, 4*(3), 126–133. doi:10.5455/JNBS.1502640298

Arden, J. B., & Linford, L. (2008). *Brain-based therapy with children and adolescents: Evidence-based treatment for everyday practice*. John Wiley & Sons.

Carter, R. (2019). *The human brain book: An illustrated guide to its structure, function, and disorders*. Penguin.

Cicchetti, D., & Valentino, K. (2006). An ecological-transactional perspective on child maltreatment: Failure of the average expectable environment and its influence on child development. In D. Cicchetti & D. J. Cohen (Eds.), *Developmental psychopathology: Risk, disorder, and adaptation* (pp. 129–201). John Wiley & Sons.

Collishaw, S., Pickles, A., Messer, J., Rutter, M., Shearer, C., & Maughan, B. (2007). Resilience to adult psychopathology following childhood maltreatment: Evidence from a community sample. *Child abuse & neglect, 31*(3), 211–229. doi:10.1016/j.chiabu.2007.02.004

Cozolino, L. (2014). *The neuroscience of human relationships: Attachment and the developing social brain* (Norton series on interpersonal neurobiology). WW Norton & Company.

De Bellis, M. D., Spratt, E. G., & Hooper, S. R. (2011). Neurodevelopmental biology associated with childhood sexual abuse. *Journal of child sexual abuse, 20*(5), 548–587. doi:10.1080/10538712.2011.607753

De Bellis, M. D., & Zisk, A. (2014). The biological effects of childhood trauma. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics, 23*(2), 185–222. doi:10.1016/j.chc.2014.01.002

Derntl, B., Windischberger, C., Robinson, S., Kryspin-Exner, I., Gur, R. C., Moser, E., & Habel, U. (2009). Amygdala activity to fear and anger in healthy young males is associated with testosterone. *Psychoneuroendocrinology, 34*, 687–693. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.11.007

Doom, J. R., Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2014). Longitudinal patterns of cortisol regulation differ in maltreated and nonmaltreated children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 53*(11), 1206–1215. doi:10.1016/j.jaac.2014.08.006

Everaerd, D., Gerritsen, L., Rijpkema, M., Frodl, T., Van Oostrom, I., Franke, B., & Tendolkar, I. (2012). Sex modulates the interactive effect of the serotonin transporter gene polymorphism and childhood adversity on hippocampal volume. *Neuropsychopharmacology, 37*(8), 1848–1855. doi:10.1038/npp.2012.32

Geuze, E. E. J. D., Vermetten, E., & Bremner, J. D. (2005). MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Molecular psychiatry, 10*(2), 160–184. doi:10.1038/sj.mp.4001579

Giardino, A. P., Lyn, M. A., & Giardino, E. R. (Eds.). (2009). *A practical guide to the evaluation of child physical abuse and neglect.* Springer.

Giedd, J. N., & Rapoport, J. L. (2010). Structural MRI of pediatric brain development: what have we learned and where are we going?. *Neuron, 67*(5), 728–734. doi:10.1016/j.neuron.2010.08.040

Hanson, J. L., Nacewicz, B. M., Sutterer, M. J., Cayo, A. A., Schaefer, S. M., Rudolph, K. D., & Davidson, R. J. (2015). Behavioral problems after early life stress: contributions of the hippocampus and amygdala. *Biological psychiatry, 77*(4), 314–323. doi:10.1016/j.biopsych.2014.04.020

Hein, T. C., & Monk, C. S. (2017). Research Review: Neural response to threat in children, adolescents, and adults after child maltreatment–a quantitative meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 58*(3), 222–230. doi:10.1111/jcpp.12651

Jedd, K., Hunt, R. H., Cicchetti, D., Hunt, E., Cowell, R., Rogosch, F., & Thomas, K. M. (2015). Long-term consequences of childhood maltreatment: Altered amygdala functional connectivity. *Development and psychopathology, 27*, 1577–1589. doi: 10.1017/S0954579415000954

Juruena, M. F., Eror, F., Cleare, A. J., & Young, A. H. (2020). The role of early life stress in HPA axis and anxiety. In *Anxiety Disorders* (pp. 141-153). Springer.

Leeb, R. T., Paulozzi, L. J., Melanson, C., Simon, T. R., & Arias, I. (2008). *Child maltreatment surveillance: Uniform definitions for public health and recommended data elements*. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control.

McLaughlin, K. A., Sheridan, M. A., Tibu, F., Fox, N. A., Zeanah, C. H., & Nelson, C. A. (2015). Causal effects of the early caregiving environment on development of stress response systems in children. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 112*(18), 5637–5642. doi:10.1073/pnas.1423363112

Mehta, M. A., Golembo, N. I., Nosarti, C., Colvert, E., Mota, A., Williams, S. C., & Sonuga- Barke, E. J. (2009). Amygdala, hippocampal and corpus callosum size following severe early institutional deprivation: the English and Romanian Adoptees study pilot. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 50*(8), 943–951. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02084.x

Mitra, R., Jadhav, S., McEwen, B. S., Vyas, A., & Chattarji, S. (2005). Stress duration modulates the spatiotemporal patterns of spine formation in the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 102*(26), 9371–9376. doi:10.1073/pnas.0504011102

National Scientific Council on the Developing Child (2010). *Early experiences can alter gene expression and affect long-term development: Working paper No. 10*. Retrieved from https://developingchild.harvard.edu/resources/early-experiences-can-alter-gene-expression-and-affect-long-term-development/

Pechtel, P., & Pizzagalli, D. A. (2011). Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology, 214*(1), 55–70. doi:10.1007/s00213-010-2009-2

Perry, B. D., & Szalavitz, M. (2013). *Köpek gibi büyütülmüş çocuk* (Elif Söğüt, Çev.). Okuyan Us Yayıncılık.

Petanjek, Z., Judas, M., Simic, G., Rasin, M. R., Uylings, H. B., Rakic, P., & Kostovic, I. (2011). Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108*, 13281–13286. Doi:10.1073/pnas.1105108108

Quigley, M., Cordes, D., Turski, P., Moritz, C., Haughton, V., Seth, R., & Meyerand, M. E. (2003). Role of the corpus callosum in functional connectivity. *American journal of neuroradiology, 24*(2), 208–212.

Rock, J., Geier, C. F., Noll, J. G., & De Bellis, M. D. (2018). Developmental traumatology: Brain development in maltreated children with and without PTSD. In *The Biology of Early Life Stress* (pp. 45–56). Springer.

Samplin, E., Ikuta, T., Malhotra, A. K., Szeszko, P. R., & DeRosse, P. (2013). Sex differences in resilience to childhood maltreatment: effects of trauma history on hippocampal volume, general cognition and subclinical psychosis in healthy adults. *Journal of psychiatric research, 47*(9), 1174–1179. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.05.008

Sheridan, M. A., Fox, N. A., Zeanah, C. H., McLaughlin, K. A., & Nelson, C. A. (2012). Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 109*(32), 12927–12932. doi:10.1073/pnas.1200041109

Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M., Navalta, C. P., & Kim, D. M. (2003). The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 27*(1), 33–44. doi:10.1016/S0149-7634(03)00007-1

Teicher, M. H., & Khan, A. (2019). Childhood maltreatment, cortical and amygdala morphometry, functional connectivity, laterality, and psychopathology. *Child maltreatment, 24*(4), 458–465. doi:10.1177/1077559519870845

Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2016). Annual research review: enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *Journal of child psychology and psychiatry, 57*(3), 241–266. doi:10.1111/jcpp.12507

Teicher, M. H., Samson, J. A., Anderson, C. M., & Ohashi, K. (2016). The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nature Reviews Neuroscience, 17*(10), 652–666. doi:10.1038/nrn.2016.111

Tottenham, N., Hare, T. A., Quinn, B. T., McCarry, T. W., Nurse, M., Gilhooly, T., & Thomas, K. M. (2010). Prolonged institutional rearing is associated with atypically large amygdala volume and difficulties in emotion regulation. *Developmental Science, 13*(1), 46–61. doi:10.1111/j.1467-7687.2009.00852.x

Werner, K. B., McCutcheon, V. V., Challa, M., Agrawal, A., Lynskey, M. T., Conroy, E., & Heath, A. C. (2016). The association between childhood maltreatment, psychopathology, and adult sexual victimization in men and women: Results from three independent samples. *Psychological Medicine, 46*(3), 563–573. doi:10.1017/S0033291715002056

Whittle, S., Dennison, M., Vijayakumar, N., Simmons, J. G., Yücel, M., Lubman, D. I., & Allen, N. B. (2013). Childhood maltreatment and psychopathology affect brain development during adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 52*(9), 940–952. doi:10.1016/j.jaac.2013.06.007

Woodward, J. (2013). *How to be a genius*. DK Pub.

Zhu, J., Lowen, S. B., Anderson, C. M., Ohashi, K., Khan, A., & Teicher, M. H. (2019). Association of prepubertal and postpubertal exposure to childhood maltreatment with adult amygdala function. *JAMA Psychiatry, 76*(8), 843–853. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0931

Bölüm 18

PROTETİK DİŞ HEKİMLİĞİNDE 3 BOYUTLU MODELLEME

Emre Mumcu[1]

Mirac Berke Topcu Ersöz[2]

1 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

2 Dt. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, E-mail: mberketopcu@gmail.com, ORCID ID:0000-0003-2953-5255

GİRİŞ

Gelişen teknoloji ile dünya dijitalleşirken, diş hekimliği de bu akıma ayak uydurmaktadır. Dijital teknolojilerin diş hekimliğinde benimsenmesiyle, verim artışı ve hassas dayanıklı malzemelerin kullanımıyla birlikte, hasta memnuniyetinin artışı beklenmektedir. Lazer tarayıcılar, holografi, intraoral tarayıcılar ve yüz tarayıcıları, koni ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT), bilgisayar destekli tasarım / bilgisayar destekli üretim (CAD/CAM) yazılımları ve 3D üretim gibi çeşitli dijital cihazlar, yeni alternatifler sağlamaktadır.

Dijital iş akışının rutin diş hekimliği pratiğinde yer edinmesiyle birlikte, doğru ve net ölçümler, depolama ve zamandan tasarruf etmenin yanı sıra, tedavileri planlamalarının ve değerlendirmelerinin çevrimiçi yapılabilmesi gibi çeşitli avantajları beraberinde getirmiştir. Ayrıca diş hekimliği eğitiminde de temel ve klinik bilimlerde 3 boyutlu (3D) simülasyonların kullanımıyla daha donanımlı ve dijital çağa ayak uyduran hekimlerin yetişmesi hedeflenmektedir

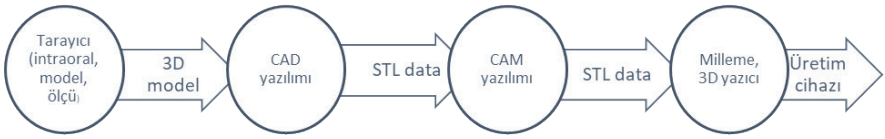
1. Üç Boyutlu Modelleme

1.1. İntraoral Tarayıcılar

Oral kaviteyi ve dokuları dijitalleştirmek ve üç boyutlu sanal bir model oluşturmak için kullanılan cihazlar, intraoral tarayıcı (IOT) olarak bilinmektedir. İlk IOT, 1987'de bir İsviçreli diş hekimi ve bir İtalyan elektrik mühendisi işbirliğiyle Sirona Dental Systems tarafından geliştirilen CEREC'tir (Moörmann, 2006). IOT sistemleri yüksek doğruluk ve hassasiyete sahip olmalıdır. Yüksek doğruluk, cihazın taranan nesnenin gerçek boyutuna yakın veya ona eşit bir sonuç sağladığı anlamına gelir. Daha yüksek hassasiyete sahip bir cihaz, daha tekrarlanabilir ve tutarlı taramalara veya ölçümlere sahiptir. Ancak bu, tüm tarayıcılarda tüm klinik koşullarda her zaman elde edilemez.

2000'lerin sonlarından bu yana, tam ark tarama yapabilen IOT sayısı artmıştır(Renne et al., 2017). Bu sistemlerden bazıları: PlanScan (Planmeca Oy, Helsinki, Finland), CEREC 3D BlueCam, OmniCam , Primescan (Sirona, Bensheim, Germany), Cadent iTero (IT) (Align Technology), 3Shape TRIOS 3 (ST) (3Shape Kuzey Amerika) (Ender, Zimmermann, & Mehl, 2019; Mutwalli, Braian, Mahmood, & Larsson, 2018; Renne et al., 2017). Dijtal iş akışının kilit noktalarından biri de konvansiyonel alçı modeller üzerinden yapılan dijital taramalar ile dolaylı yoldan dijitalleşmedir (Persson, Odén, Andersson, & Sandborgh-Englund, 2009).

Gelişen teknolojiyle birlikte İOT'larla elde edilen görüntü monokromatik yapıdan, renkli video kayıt sistemlerine evrilmiştir (Imburgia et al., 2017; Ting-shu & Jian, 2015).



Şekil 2. Dijital iş akışı komponentleri

1.2. Masaüstü Tarayıcılar

Güncel laboratuar tarayıcıları arasında D700, D810 (3Shape), S900 (Zirkonzahn), DOF Freedom HD (DOF, Seul, Kore Cumhuriyeti), 5Series (Dental Wing) gösterilebilir (Pagano et al., 2019; Runkel, Güth, Erdelt, & Keul, 2020; Son & Lee, 2020).

Konvansiyonel ölçülerdeki eksikliklerinin giderilmesi amacıyla dijital ölçüler elastomerik ölçü materyallerinin yerine veya tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır. Hatalı alanların dijital büyütme ile daha net gözlenmesi ve eksik alanlarının nasıl yakalanacağına dair rehberlik sağlayabilirler. Böylece hatalar anlık yakalanarak, sadece gerekli yerler tekrarlanabilmektedir (Ahlholm, Sipilä, Vallittu, Jakonen, & Kotiranta, 2018). Ayrıca hastaların ölçü toleransını olumlu yönde etkileyerek, hasta başında geçen süreyi kısaltır (Joda & Brägger, 2016). Bu sistemler ana model ve ölçü arasındaki distorsiyonu minimuma indirerek doğruluk oranını artırır (Amin et al., 2017; Andriessen, Rijkens, Van Der Meer, & Wismeijer, 2014; Papaspyridakos et al., 2016).

Dijital ölçü sistemlerinin avantajlarını sıralayacak olursak (Javaid, Haleem, Kumar, & Health, 2019):

1. Hastaların ağrı ve rahatsızlığının azaltılması, konfor artışı
2. Uygulayıcı yükünün azalması
3. Çapraz enfeksiyon riskinin azalması
4. Eşzamanlı tarama ve görselleştirme
5. Basit kopyalama ve seçici tarayabilme özelliği
6. Görüntü yönetimi ve arşivleme
7. Abutment veya restorasyonunun analizi
8. Maliyet ve malzeme israfının azaltılması
9. Sanal takipler
10. Diş ve diş eti renk tonu değerlendirmesi
11. Hızlı veri iletişimi sağlama

12. Maksillofasiyal verilerle birleştirebilme
13. Geçici restorasyona gerek olmaması
14. İmplant tedavi planında geliştirilmiş verimlilik
15. Diş çürük ve çatlaklarının tespiti

Dijital ölçü sistemlerinin limitasyonları şu şekildedir:

1. Eğitim gerekliliği
2. Kuru çalışma sahası gerektirmesi
3. İmplant ölçüleri
4. Sabit mandibular pozisyon
5. Tarama ücretleri ve kapalı sistemler
6. Maliyet

IOT ile ölçü alımı hedef diş ve dokulardan doğrudan ağız içinden optik tarama işlemi yapılması esasına dayanır. Bu tarama ile diş yüzeyi, dişeti şekli, karşıt dişler ve okluzyon 3D olarak elde edilir. Tüm veriler dijital olarak işlenir ve sanal modeller olarak yansıtılır. Daha sonra bu görüntüler CAD/CAM yazı stereolitografi (STL) formatında işlenir ve üretime gönderilir.

Genellikle birçok tarayıcı sistem kendi içinde kapalı sistemlerdir. Görüntü dosyası, CAD sistemi, yazılımı, uygulamanın freze sistemine gönderdiği komut yollar yalnızca kendi içinde uyumludur bu başka bir yazıcı, tarayıcı ya da yazılım kullanımın sınırlanması anlamına gelmektedir. Bu sebeple dijital iş akışındaki bilgi alışverişi, dental laboratuvar ve hekim arasındaki korelasyon kısıtlanmıştır. Ancak gelişen teknoloji ile farklı tarayıcılar, tasarım yazılımı ve üretim cihazları arasındaki bu veri aktarımının sağlanabilmesi, klinik ve laboratuvar iş akışının aksamaması için gereklilik haline gelmiştir.

Tıp ve diş hekimliğinde, görüntüleme yöntemleri arasında bağlantı ve bilgi sağlamak amacıyla bir standart oluşturulmuştur. Veri girişi BT,MR, PET, KIBT gibi görüntüleme cihazlarından elde edilir. Görüntüleme ekipmanı üreticisi birçok firma olduğundan, bir standart dahilinde görüntülerin elde edilmesi, klinik olarak büyük kolaylık sağlamaktadır. Bu amaçla 1993 yılında geliştirilen DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) formatı, standart olarak benimsenmiş ve günümüze kadar birçok kez revize edilmiştir ("About DICOM: Overview," 2021; Mustra, Delac, & Grgic, 2008). DICOM, medikal görüntü ve verileri standardize etmeyi amaçlar. Bunun yanı sıra DICOM, görüntülerin aktarılması veya yazdırılması için ağ odaklı hizmetleri, veri alışverişi için ortam formatlarını, iş

akışı yönetimi, sunum tutarlılığı, kalitesi, cihaz ve programların gerekliliklerini tanımlar. Görüntüler başlangıçta bir DICOM formatında kaydedilir, ancak daha sonra yazıcı tarafından tanınabilecek bir formata dönüştürülür.

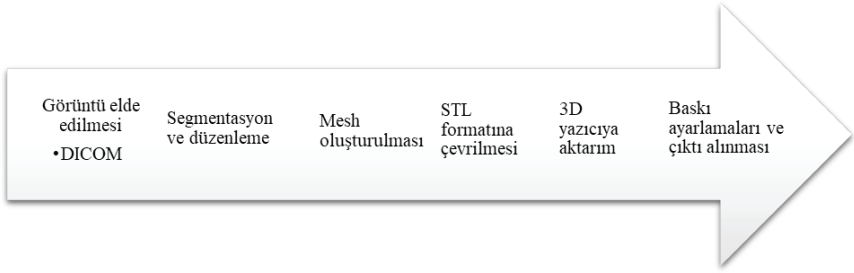
Tablo 1. Güncel İntraoral Tarayıcılar

		Omnicam (Dentsply Sirona)	Primescan (Dentsply Sirona)	Element 5D (İTero)	Trios 4 (3shape)	Planscan (Planmece)
Teknoloji		Devamlı renkli 3D video	Akıllı piksel sensörü	Near-Infrared görüntüleme (NIRI)	Floresan teknolojisi	Projected pattern triangulation
Endikasyon	Tek üye kronlar	+	+	+	+	+
	Çok üye restorasyon	+	+	+	+	+
	İmplant	+	+	+	+	+
Kullanım	Kullanıcı arayüzü	Top, ayak, menü	Dokunmatik ekran ve yüzey	Dizüstü bilgisayarla kullanım	Dokunmatik Kablosuz	Dokunmatik Unit entegrasyonu
	Diğer özellikler	Renkli	Renkli	Proximal Çürük tespiti	Renkli Çürük tespiti	Renkli
	Laboratuar bağlantısı	+	+	+	+	+

DİCOM formatıyla elde edilen görüntülerin 3D yazıcılara aktarılmasıyla, cerrahi rehberler, fixasyon apareyleri, medikal apareyler, anatomik modeller gibi birçok klinik anlamda tedavi edici ve yol gösterici cihazların üretimi ile klinisyenlere kolaylık sağlamaktadır. Planlama ve üretim aşamalarında veri alışverişi yapılırken bilgi kaybı olmamalıdır ve yazıcılar detaylı işleme yapabilmelidir. Düşük çözünürlüklü, artefakt içeren görüntülerle oluşturulan model ile gerçek anatomi arasında tutarsızlık olabileceğinden, görüntü verilerinin seçimi önemlidir (Rengier et al., 2010). Maksillofasiyal cerrahide kullanılan modeller için 0,5-1 mm kesit kalınlıklarından oluşturulan veriler kullanırken, pelvis ve uzun kemik modellerinde 2 mm'ye kadar dilim kalınlıklarını kullanabilmektedir (Bibb & Winder, 2010). 2014 yılında yapılan bir çalışmanın sonuçlarına, göre DICOM verilerinden 3D modelleme ile üretilen insan kafatası örneklerinde, belirgin farklılıklar olduğu ve bunun teşhis ve planlamayı etkileyebileceği belirtilmiştir (Huotilainen et al., 2014).

Bu alanda en popüler ve en çok kullanılan .stl (surface tesselation, stereolitografi) formatıdır (Marro, Bandukwala, & Mak, 2016). STL, üçgen yüzeyler kullanarak bir model elde etmektedir ve bu üçgenler ne kadar küçükse yüzeyin kalitesi o kadar iyi olmaktadır. Bu üçgenler kapalı bir şekil-

de birbirine bağlandığında hastanın anatomisinin veya taranan yüzeyin 3D görüntüsü elde edilmiş olur. STL dosyaları genellik 3D üretim için kullanılır ancak renk ve doku bilgisi içermemektedir. Bu amaçla .ply, .obj / mtl, .x3d, .vrml, .amf, .3mf, .g-code, .3dm gibi birçok format bulunmaktadır ve bu formatlarda ek malzeme özellikleri ve renk bilgisi işlenebilmektedir. Ek olarak mevcut DICOM protokolü PLY, OBJ gibi renk ve doku özellikleri içeren formatları kullanamaz. Sadece STL'i desteklemektedir.



Şekil 1. Görüntüleme verilerinden 3D model oluşturma süreci

Segmentasyon, tıbbi uygulamalarda kullanılan, bilinen veri seti içindeki istenilen alanı izole etmek ve bir yüzey ağı oluşturarak tüm görüntüden istenilen yüzeyi elde etmektir. Bu amaçla en çok kullanılan programlar arasında OsiriX ve MeshLab bulunmaktadır (Cignoni et al., 2008; Rosset, Spadola, & Ratib, 2004). Bu programlar sayesinde DICOM verileri farklı formatlara dönüştürülerek yazıcılar için uygun hale getirilmektedir.

3B model eldesi sadece klinik anlamda düşünülmemelidir. Üretim aşaması öncesinde verinin oluşturulması, saklanması ve üzerinde modifikasyonlar yapılmasını sağlayan, dental alanda da kendine yer edinmiş birçok modelleme ve analiz programı bulunmaktadır. Ansys, Catia, Solidworks gibi yazılımlar, yeni dental malzeme üretiminden, implant tasarımlarının modellemesine kadar birçok şeklide kullanılabilmektedir. Ayrıca bu programlarda çeşitli mekanik analizler de yapılarak malzeme dayanımı hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir (Bulaqi, Mashhadi, Safari, Samandari, & Geramipanah, 2015; Mahajan & Patil, 2016; Parkhe, Hambire, Hambire, & Gosavi, 2015; Swamy, Shenoy, & Aparna, 2017; Vasilev, Skulev, & Dovramadjiev, 2017; Vatu et al., 2019; Vatu, Vintilă, & Popa, 2018).

2. 3 Boyutlu Üretim

CAD/CAM uygulamalarının günlük klinik hayata entegrasyonunun yaygın hale gelmesiyle, yeni malzemeler ve sistemler diş hekimliğinde yer edinmeye başlamıştır. İlk olarak bu süreçte eksiltme yöntemiyle üretim yapan cihazlar kullanılmıştır. Eksiltme yöntemi, frezeleme, aşındırma, delme, tornalama ya da polisajlama yapılarak kalıp materyal üzerinden

istenilen bir nesne elde edilir. Bu sistemler, tanımlanan 3,4,5 eksende hareket ederek, STL formatında oluşturulmuş veriyi üretir. Ancak yüzey çözünürlüğü ve boyutu kullanılan frez çapına, frezeleme sisteminin özelliklerine bağlıdır. Ayrıca tekrarlı kullanım sonrasında frezeleme sistemlerinde gözlenen aşınmalar üretilen objede çatlaklara ya da distorsiyonlara neden olabilmektedir.

Kazıma sistemleri inley, onley, tek kronlardan tam ağız implantüstü restorasyonlara kadar geniş bir yelpazede seçenek sunmaktadır.

Günümüzde frezelenebilir materyaller, mum, polimetilmetakrilat bloklar, kompozit rezin bloklar, yüksek performanslı polimerler, metaller, seramikler, polimer infiltre rezin/seramikler olarak gruplanabilir (Sulaiman & Dentistry, 2020). Silika bazlı seramikler su soğutmasıyla, kompozit, zirkonya gibi bloklar kuru frezlenmektedir. Ancak tüm cihazlar kuru ya da su soğutma seçeneğini sunmamaktadır. O yüzden bu cihazlar dikkatle incelenerek ihtiyaca uygun olacak şekilde temin edilmelidir. Silikat ve oksit bazlı seramikler glazeleme öncesi sinterlenmesi gerekir. Kompozit rezinler ve rezin matriks seramiklerin ise frezeleme sonrasından polişajlanması gerekmektedir. Bu amaçla klinikler kullanım için özel sinter fırınları mevcuttur.

Kazıyıcıları ofis tipi(hastabaşı) ve laboratuar kazıyıcıları olarak gruplamak mümkündür. Bu iki sistem arasındaki sınır net değildir. Ofis tipi kazıyıcılarla üretilebilen restorasyonlar laboratuar kazıyıcıları ile de üretilebilmektedir. Ofis tipi kazıyıcılar sayesinde aynı gün içinde tarama, frezeleme ve restorasyonun bitirilmesi mümkün hale gelmiştir. Dört eksenli (3+1) kazıyıcılar ofisler için standart haline gelmiştir. Beş ve daha çok eksenli kazıyıcıların ürettiği restorasyonların doğruluğunun daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Bosch, Ender, & Mehl, 2014).

Son yıllarda öne çıkan bir diğer üretim metodu ise katmanlı/eklemeli üretimdir. Katmanlı üretimde kullanılan birçok yöntem, materyal ve yazıcı mevcuttur. Bu ekipmanların klinik kullanımı ise, üretilen objenin çözünürlük, hassasiyet ve tekrarlanabilirliğine bağlıdır. Çözünürlük, yazıcıdan elde edilebilen en küçük ve keskin objedir ve mikrometre ya da DPI (nokta/inç) sayısı şeklinde ölçülebilir. Hassasiyet veya tekrarlanabilirlik, bir 3D yazıcının tam olarak aynı 3D boyutlara sahip nesneler üretme yeteneğidir. Gerçeklik, üretilen obje ile istenen objenin gerçek boyutları arasındaki farkı ifade eder. Tabakalı üretimde objenin doğruluğuna etki eden faktörler; lazer hızı, yoğunluğu, üretim yönü (Alharbi, Osman, & Wismeijer, 2016; Ide, Nayar, Logan, Gallagher, & Wolfaardt, 2017; Puebla, Arcaute, Quintana, & Wicker, 2012), katman sayısı(Puebla et al., 2012; Tahayeri et al., 2018), kullanılan yazılım (Plooij et al., 2011), büzülme, taşıyıcı malzeme miktarı ve işlem sonrası yöntemlerdir.

Katmanlı üretim ve eksiltme yöntemi arasında farklar bulunmaktadır:

- Objenin katmanlı, dikey olarak üretimi
- Hiçbir malzeme kaybı olmaması
- Kullanılmamış malzeme geri dönüştürülebilir ve yeniden kullanılabilir
- Büyük hacimde nesneler üretme imkanı (sınırlama: üretim odasının boyutu)
- Pasif üretim (örneğin frezeleme için kuvvet gerekmemesi)
- Dijitalleştirilmiş verilere dayalı ayrıntılı üretim (CT, MRI verilerinden)
- Yeniden üretilebilirlik
- Üretilen obje içinde farklı kıvam ve özelliklerde özelleştirilmiş, bireysel ürünlerin üretimi

Katmanlı üretim için çoğunlukla dental polimerler ile sağlanmaktadır. Bu materyallerin polimerizasyonu lazer stereolithografi (SLA), polimer püskürtme, dijital ışıkla işleme ve füzyon depozisyon modellemesi teknikleri ile sağlanmaktadır.

2.1. Lazer Stereolithografi (SLA)

1986 yılında Amerikan Charles "Chuck" Hall tarafından 3D sistemler için icat edilmiştir. Ultraviyole lazer radyasyonu (200-500 nm arası dalga boyunda) ile başlatılan ışıkla polimerize olan rezinlerin katmanlar halinde bağlanmasıyla gerçekleşir (Hull, 1984; Wendel et al., 2008). İşlem, polimerizasyon odacığının tabanından tavanına doğrudur. Genel olarak, pürüzsüz, detayı ve doğruluğu yüksek yüzeyler elde edilir (Liu, Leu, & Schmitt, 2006; Patzelt, Bishti, Stampf, & Att, 2014). Poliprolen, akrilonitrilbutadienstiren, polikarbonat gibi materyaller kullanılır. Ayrıca renkli olarak epoksirezinler ve akrilik rezinler kullanılabilmektedir (Wendel et al., 2008). Kullanılan materyalerin maliyetinin yüksek olması, üretim sonrası polimerizasyon (post-cure) gerekliliği dezavantajları arasında sayılabilir (Azari & Nikzad, 2009).

2.2. Polimer püskürtme (materyal püskürtme)

Materyal, piezoelektrik çoklu yazıcı uçlar yardımıyla üretim platformuna uygulanır. Yazıcı uçları ile eşzamanlı hareket eden (x-y-yönü) UV lambalar, sıvı monomerlerin polimerizasyonu için kullanılır. Üretim yönü tabandan yukarı doğrudur. UV ışık sayesinde çok ince tabakalar (16–20 μm) üretilebilir ve bu da çok yüksek yüzey kalitesi sağlar. Farklı renkte,

farklı fiziksel özelliklere sahip materyaller aynı anda kullanılabilir (Inokoshi, Kanazawa, & Minakuchi, 2012; Stansbury & Idacavage, 2016).

2.3. Dijital ışıkla işleme

Üretim haznesinde, bir cam levhanın altında, üretilecek objenin konturunu platforma yansıtan UV radyasyonla polimerizasyonu sağlayan projektör kullanılır. Bu projektör uygulanan rezine ve objenin konturuna göre polimerizasyon sağlar. Platform yukarıdan sıvı monomere dalar. Penetrasyon derinliği ve bunun sonucunda üretim haznesinin cam tabanına olan mesafe, katman kalınlığına karşılık gelir (Groth, Kravitz, Jones, Graham, & Redmond, 2014). Bu metot da fotopolimerize rezinler kullanılarak hızlı üretim sağlanabilmektedir (Mu et al., 2017).

2.4. Füzyon depozisyon modellemesi (FDM)

1980'lerin sonunda bir Amerikan firma tarafından geliştirilmiştir (Kruth, Leu, & Nakagawa, 1998). FDM, ısıtılabilen bir üretim haznesi ve yine ısıtılabilen bir başlıktan oluşur. Malzemeyi katman katman işleyerek, x-y yönünde biriktirir. Üretim platformu 3D yapıdan (z-yönü) sorumludur. Farklı renkler kullanılabilir ancak işlem sırasında kartuş değiştirilemediğinden aynı anda kullanımı henüz mümkün değildir. Üretimden sonra yüzey kalitesini artırmak için işlemden geçirilmelidir. Poliamid, polistiren, polieterimid, polioksimetilen ve polietilen gibi materyaller kullanılır (Rocha et al., 2014).

SONUÇ

Teknoloji hayatımızın çok önemli bir kısmında yer almakta ve yaşam kalitemizi yükseltmektedir. Dijital teknolojileri diş hekimliğine entegre etmek çağın gereksinimidir. Dijital hasta kayıtları, fotoğraflar, radyolojik görüntüleme, ağız içi tarama verileri sayesinde hasta hekim arasındaki iletişim kolaylaşacak ve güven duygusu artacaktır. Mevcut üretim tekniklerinin hassasiyet ve doğrulukları arttıkça laboratuar ve kliniklerde daha çok tercih edilmeye başlanmaktadır. Ayrıca kliniklerdeki iş yükü azalarak daha iyi hizmet aktarımı sağlanacak ve hasta memnuniyeti artacaktır.

KAYNAKLAR

About DICOM: Overview. (2021). Retrieved from https://www.dicomstandard.org/about-home

Ahlholm, P., Sipilä, K., Vallittu, P., Jakonen, M., & Kotiranta, U. J. J. o. P. (2018). Digital versus conventional impressions in fixed prosthodontics: a review. *27*(1), 35-41.

Alharbi, N., Osman, R., & Wismeijer, D. J. T. J. o. p. d. (2016). Effects of build direction on the mechanical properties of 3D-printed complete coverage interim dental restorations. *115*(6), 760-767.

Amin, S., Weber, H. P., Finkelman, M., El Rafie, K., Kudara, Y., & Papaspyridakos, P. J. C. o. i. r. (2017). Digital vs. conventional full-arch implant impressions: A comparative study. *28*(11), 1360-1367.

Andriessen, F. S., Rijkens, D. R., Van Der Meer, W. J., & Wismeijer, D. W. J. T. J. o. P. D. (2014). Applicability and accuracy of an intraoral scanner for scanning multiple implants in edentulous mandibles: a pilot study. *111*(3), 186-194.

Azari, A., & Nikzad, S. J. R. P. J. (2009). The evolution of rapid prototyping in dentistry: a review.

Bibb, R., & Winder, J. J. R. (2010). A review of the issues surrounding three-dimensional computed tomography for medical modelling using rapid prototyping techniques. *16*(1), 78-83.

Bosch, G., Ender, A., & Mehl, A. J. T. J. o. p. d. (2014). A 3-dimensional accuracy analysis of chairside CAD/CAM milling processes. *112*(6), 1425-1431.

Bulaqi, H. A., Mashhadi, M. M., Safari, H., Samandari, M. M., & Geramipanah, F. (2015). Effect of increased crown height on stress distribution in short dental implant components and their surrounding bone: A finite element analysis. *The Journal of prosthetic dentistry, 113*(6), 548-557.

Cignoni, P., Callieri, M., Corsini, M., Dellepiane, M., Ganovelli, F., & Ranzuglia, G. (2008). *Meshlab: an open-source mesh processing tool.* Paper presented at the Eurographics Italian chapter conference.

Ender, A., Zimmermann, M., & Mehl, A. J. I. J. C. D. (2019). Accuracy of complete-and partial-arch impressions of actual intraoral scanning systems in vitro. *22*(1), 11-19.

Groth, C., Kravitz, N. D., Jones, P. E., Graham, J. W., & Redmond, W. R. (2014). Three-dimensional printing technology. *J Clin Orthod, 48*(8), 475-485.

Hull, C. W. J. U. S. P., Appl., No. 638905, Filed. (1984). Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography.

Huotilainen, E., Jaanimets, R., Valášek, J., Marcián, P., Salmi, M., Tuomi, J., . . . Wolff, J. J. J. o. C.-M. S. (2014). Inaccuracies in additive manufactured

medical skull models caused by the DICOM to STL conversion process. *42*(5), e259-e265.

Ide, Y., Nayar, S., Logan, H., Gallagher, B., & Wolfaardt, J. J. O. (2017). The effect of the angle of acuteness of additive manufactured models and the direction of printing on the dimensional fidelity: clinical implications. *105*(1), 108-115.

Imburgia, M., Logozzo, S., Hauschild, U., Veronesi, G., Mangano, C., & Mangano, F. G. J. B. o. h. (2017). Accuracy of four intraoral scanners in oral implantology: a comparative in vitro study. *17*(1), 1-13.

Inokoshi, M., Kanazawa, M., & Minakuchi, S. J. D. m. j. (2012). Evaluation of a complete denture trial method applying rapid prototyping. 1201190221-1201190221.

Javaid, M., Haleem, A., Kumar, L. J. C. E., & Health, G. (2019). Current status and applications of 3D scanning in dentistry. *7*(2), 228-233.

Joda, T., & Brägger, U. J. C. O. I. R. (2016). Patient-centered outcomes comparing digital and conventional implant impression procedures: a randomized crossover trial. *27*(12), e185-e189.

Kruth, J.-P., Leu, M.-C., & Nakagawa, T. J. C. A. (1998). Progress in additive manufacturing and rapid prototyping. *47*(2), 525-540.

Liu, Q., Leu, M. C., & Schmitt, S. M. J. T. i. j. o. a. m. t. (2006). Rapid prototyping in dentistry: technology and application. *29*(3), 317-335.

Mahajan, S., & Patil, R. (2016). Application of finite element analysis to optimizing dental implant. *Int Res J Eng Technol, 3*(2), 850-856.

Marro, A., Bandukwala, T., & Mak, W. J. C. p. i. d. r. (2016). Three-dimensional printing and medical imaging: a review of the methods and applications. *45*(1), 2-9.

Moörmann, W. H. J. T. J. o. t. A. D. A. (2006). The evolution of the CEREC system. *137*, 7S-13S.

Mu, Q., Wang, L., Dunn, C. K., Kuang, X., Duan, F., Zhang, Z., . . . Wang, T. (2017). Digital light processing 3D printing of conductive complex structures. *Additive Manufacturing, 18*, 74-83.

Mustra, M., Delac, K., & Grgic, M. (2008). *Overview of the DICOM standard.* Paper presented at the 2008 50th International Symposium ELMAR.

Mutwalli, H., Braian, M., Mahmood, D., & Larsson, C. J. I. j. o. d. (2018). Trueness and precision of three-dimensional digitizing intraoral devices. *2018*.

Pagano, S., Moretti, M., Marsili, R., Ricci, A., Barraco, G., & Cianetti, S. J. M. (2019). Evaluation of the accuracy of four digital methods by linear and volumetric analysis of dental impressions. *12*(12), 1958.

Papaspyridakos, P., Gallucci, G. O., Chen, C. J., Hanssen, S., Naert, I., & Vandenberghe, B. J. C. o. i. r. (2016). Digital versus conventional implant impressions for edentulous patients: accuracy outcomes. *27*(4), 465-472.

Parkhe, N., Hambire, U., Hambire, C., & Gosavi, S. (2015). Enhancing dental implant model by evaluation of three-dimensional finite element analysis. *International Journal of Engineering Science Invention, 4*(12), 26-33.

Patzelt, S. B., Bishti, S., Stampf, S., & Att, W. J. T. J. o. t. A. D. A. (2014). Accuracy of computer-aided design/computer-aided manufacturing–generated dental casts based on intraoral scanner data. *145*(11), 1133-1140.

Persson, A. S., Odén, A., Andersson, M., & Sandborgh-Englund, G. J. D. m. (2009). Digitization of simulated clinical dental impressions: virtual three-dimensional analysis of exactness. *25*(7), 929-936.

Plooij, J. M., Maal, T. J., Haers, P., Borstlap, W. A., Kuijpers-Jagtman, A. M., Bergé, S. J. J. I. j. o. o., & surgery, m. (2011). Digital three-dimensional image fusion processes for planning and evaluating orthodontics and orthognathic surgery. A systematic review. *40*(4), 341-352.

Puebla, K., Arcaute, K., Quintana, R., & Wicker, R. B. J. R. P. J. (2012). Effects of environmental conditions, aging, and build orientations on the mechanical properties of ASTM type I specimens manufactured via stereolithography.

Rengier, F., Mehndiratta, A., Von Tengg-Kobligk, H., Zechmann, C. M., Unterhinninghofen, R., Kauczor, H.-U., . . . surgery. (2010). 3D printing based on imaging data: review of medical applications. *5*(4), 335-341.

Renne, W., Ludlow, M., Fryml, J., Schurch, Z., Mennito, A., Kessler, R., & Lauer, A. J. T. J. o. p. d. (2017). Evaluation of the accuracy of 7 digital scanners: An in vitro analysis based on 3-dimensional comparisons. *118*(1), 36-42.

Rocha, C. R., Perez, A. R. T., Roberson, D. A., Shemelya, C. M., MacDonald, E., & Wicker, R. B. J. J. o. M. R. (2014). Novel ABS-based binary and ternary polymer blends for material extrusion 3D printing. *29*(17), 1859-1866.

Rosset, A., Spadola, L., & Ratib, O. J. J. o. d. i. (2004). OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *17*(3), 205-216.

Runkel, C., Güth, J.-F., Erdelt, K., & Keul, C. J. C. o. i. (2020). Digital impressions in dentistry—accuracy of impression digitalisation by desktop scanners. *24*(3), 1249-1257.

Son, K., & Lee, K.-b. J. M. (2020). Effect of tooth types on the accuracy of dental 3d scanners: An in vitro study. *13*(7), 1744.

Stansbury, J. W., & Idacavage, M. J. J. D. m. (2016). 3D printing with polymers: Challenges among expanding options and opportunities. *32*(1), 54-64.

Sulaiman, T. A. J. J. o. E., & Dentistry, R. (2020). Materials in digital dentistry—A review. *32*(2), 171-181.

Swamy, A., Shenoy, B., & Aparna, I. (2017). Effect of grid size on fatigue life calculations of a dental implant. *Journal of Computational Methods in Sciences and Engineering, 17*(2), 289-293.

Tahayeri, A., Morgan, M., Fugolin, A. P., Bompolaki, D., Athirasala, A., Pfeifer, C. S., . . . Bertassoni, L. E. J. D. m. (2018). 3D printed versus conventionally cured provisional crown and bridge dental materials. *34*(2), 192-200.

Ting-shu, S., & Jian, S. J. J. o. P. (2015). Intraoral digital impression technique: a review. *24*(4), 313-321.

Vasilev, R., Skulev, H., & Dovramadjiev, T. (2017). *Optimization of Design Opportunities and Transfer of Information Between Data 3D Graphics Program Blender and Solidworks CAD System for Use in Dental Industry.* Paper presented at the International Conference on Intelligent Information Technologies for Industry.

Vatu, M., Vintila, D., Mercut, R., Popescu, S. M., Popa, D. L., Petrovici, I. L., . . . Pitru, A. (2019). Three-dimensional modeling of the dental-maxillary system. *Journal of Industrial Design and Engineering Graphics, 14*(1), 207-210.

Vatu, M., Vintilă, D., & Popa, D. L. (2018). *3D Skull Virtual Model, Based on CT or MRI Images, Used for Dentistry Simulations.* Paper presented at the Applied Mechanics and Materials.

Wendel, B., Rietzel, D., Kühnlein, F., Feulner, R., Hülder, G., Schmachtenberg, E. J. M. m., & engineering. (2008). Additive processing of polymers. *293*(10), 799-809.

Bölüm 19

VÜCUT KOMPOZİSYONUNA GENEL BİR BAKIŞ

Kevser GÜRSAN[1]

1 Öğretim Görevlisi, Yozgat Bozok Üniversitesi Çekerek Fuat Oktay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu. ORCİD Numarası: 0000-0002-0304-9913 email: kevser.gursan@bozok.edu.tr

Giriş

İnsan vücudu, belirli bir biyolojik hiyerarşik sistemde oluşmuştur (Alcocer -Cuarón, Rivera ve Castano, 2014: 73). İnsanı oluşturan yapıların tümü birbiri ile ilişkisel düzende çalışmaktadır. Bu düzenin temelinde basitten karmaşığa doğru atom, molekül, organel, hücre, doku, organ, organlar sistemi ve organizma vardır ("Medlibretexts", t.y.). Organizmayı oluşturan bu yapılar vücut kompozisyonunun yapısını da oluşturmaktadır. Vücut kompozisyonu, insan vücudunun ağırlığını oluşturan vücut kısımlarını ifade etmek için kullanılır. Vücut kısımları farklı dokulardan oluşmuştur. Bunlar; yağ dokusu ve yağsız vücut yapıları (kemik dokusu, kas dokusu, organik maddeler ve hücre içi-dışı sıvılardan) oluşmaktadır (Aslan, 2014: 30).

Adipoz dokuda (yağ) meydana gelen değişiklikler vücut kompozisyonunu önemli derecede etkilemektedir (Lönn, Kvist, Ernest ve Sjöström, 1994: 1517). Adipoz doku, vücutta kahverengi yağ hücreleri ve beyaz renkli yağ hücreleri olarak iki kısımda incelenebilir. Beyaz renkli yağ dokusu, insan vücudunda fazla bulunan enerjinin depolandığı ve depolanan enerjinin kullanılmasında görev almaktadır. Bu yağ dokusu, vücutta iki şekilde bulunabilir. Beyaz renkli yağ dokusu, iç organların etrafında ve deri altı yağ tabakasında bulunmaktadır. Adipoz dokunun bir diğer çeşidi olan kahverengi yağ dokusu ise vücutta termoregülasyonu sağlamaktadır. Bu yağ dokusu, kimyasal enerjiyi ısı enerjisine dönüşümünde önemli rol oynar. Kahverengi yağ dokusu bölgesel olarak abdominal, servikal, axillar, supraklavikular, paravertebral bölgelerde bulunur (Mermer ve Tek, 2017: 40).

Vücut Kompozisyonun Belirlenmesinde Vücut Yağ Oranı ve Toplam Su Miktarının Önemi

Vücuttaki yağ oranı, beslenme ile alınan günlük enerji arasındaki ilişki ile ilgilidir. Beslenme ile alınan kalori, günlük alınması gereken kalori miktarından fazla ise vücut yağ oranı artmaktadır. Bu oranının artması, vücut ağırlığının da artması anlamına gelmektedir (Akbulut ve Rakıcıoğlu, 2010: 36). Vücut kompozisyonun ölçülmesi için vücuttaki yağ oranın da bilinmesi gerekmektedir (Özer, Aktaş, Atalar ve Yılmazer, 2019: 16).

Vücut kompozisyonun ölçülmesinde diğer önemli faktör sudur. Su, tüm canlılar için en temel gereksinimdir. Su, insan vücudunun tüm ağırlığının %60'lık kısmını oluşturmaktadır (Çırak ve Çakıroğlu, 2017: 140). Bu suyun, büyük kısmı (%65-70'lik) hücre içi sıvılardan oluşmaktadır. Hücre içi sıvılar hücresel faaliyetlerin işleyişinde ve devam ettirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Vücut suyunun geri kalan kısmı ise hücre dışındaki yaşamsal olayları sürdürmek için gereklidir (Polat, Derya, Yıldırım ve Yılmaz, 2020:132; Schoeller, 1989:1176). Vücuttaki su miktarı yağ oranı

ve yağın dışında kalan kitleye bağlı olarak değişmektedir. Vücut yağ oranı artıkça, vücutta var olan su miktarı azalmaktadır. Bu iki faktör birbiriyle ilişkili olduğundan vücutta var olan su miktarının belirlenmesi önemlidir (Çetin, Muhtaroğlu, Yılmaz ve Kurtoğlu, 2015: 452).

Vücut Kompozisyon Modelleri

Vücudun kimyasal bileşenleri olan; su, protein ve mineral ve yağ dansitesine göre vücut kompozisyon modelleri geliştirilmiştir (Andreoli, Garaci, Cafarelli ve Guglielmi, 2016: 1463).

İki Bileşenli Model

1942 yılında, Albert R. Behnke tarafından iki bileşenli vücut kompozisyon modeli geliştirilmiştir. Bu modele göre, insan vücudunu, her biri sırasıyla 0.900 g / cm^3 ve 1.095 g / cm^3 varsayılan sabit yoğunluğa sahip iki bileşenden oluşan yağlı ve yağsız vücut kütlesi olarak tanımlamıştır (Behnke, 1942: 496).

Üç Bileşenli Model

1956'da Siri, üç bileşenli modelini geliştirmiştir. Bu modele göre, protein (1.34 g/cm^3) ve mineral yoğunluğunun (3.00 g/cm^3) yanında bu bileşenlerden ayrı olarak geriye kalan kombine edilmiş bir vücut kitlesi (1.565 g/cm^3) olmak üzere üç bileşenli modeli tanımlamıştır (Siri, 1956).

Çok Bölmeli (dört veya daha fazla bölmeli) Modeller

Vücut; su, protein, mineral ve glikojenler olmak üzere dört ana bileşenden oluşmuştur. Bu bileşenler, normal koşullar altında sabit kalırken birçok faktöre bağlı olarak birbirleriyle etkileşim halinde olduğu kabul edilmektedir. Siri ve Behnke, standart X ışını filmleri sayesinde kemik mineral katkılarının analizi ile artık kütle bileşenlerini ayırmanın önemini fark edip toplam vücut kemik mineral kütlesini toplam var olan vücut suyu ile birleştirmişlerdir (Heymsfield ve diğerleri, 2015: 283). 1992'de Wang ve diğerlerine göre (1992: 19) vücut kompozisyonunu atomik, moleküler, hücresel, doku sistemi ve tüm vücut olmak üzere beş seviyeye ayrılabileceğini öne sürmüştür. Bu tarihten günümüze kadar bu beş seviyenin içinde 30'dan fazla vücut bileşeni yer almaktadır. Son teknolojik gelişmeler ile vücut kompozisyon modellerin genişletilerek daha fazla ölçüm modellerinin gelişeceği öngörülmektedir (Andreoli ve diğerleri, 2016: 1463).

Vücut Kompozisyonu Etkileyen Faktörler

Cinsiyet, yaş, ırk, beslenme, fiziksel aktivite, hormonal durum vücut kompozisyonunun ana belirleyicileridir (Institute of Medicine (US) Subcommittee on Military Weight Management, 2004).

Cinsiyet

Vücut kompozisyonu cinsiyete göre farklılık göstermektedir (Wiechers, Kirchhof, Maas, Poets ve Franz, 2019: 3). Bu farklılık, aynı vücut kitle indeksine (VKİ) sahip bir kadın ve bir erkekte yağsız ve yağlı kitleler benzer değildir. Erkekler daha fazla yağsız kitleye sahiptir. Kadınlar ise daha fazla vücut yağ kitlesine sahiptir. Buna karşılık erkekler, kadınlardan ortalama olarak daha uzundur ve vücut ağırlıkları daha fazladır (Ergin, 2016: 43; Koç ve Yüksel, 2015: 3). Yapılan çalışmalar sonucunda vücut yağ oranı kadınlarda %20-30, erkeklerde ise %10-20 değerleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul görmüş standartlardır (WHO, 2015). Bu farklılık sadece kitlesel oranda değil aynı zamanda yağların vücutta depolama yerleri de bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Bu depolama, genelde erkeklerde gövde ve abdominal çevresinde iken kadınlarda gluteal ve uyluk bölgesinde görülmektedir (Ersoy ve Çakır, 2007: 108).

Vücut kompozisyonunun belirlenmesinde önemli diğer bir faktör kas dokusudur. Kadının sahip olduğu kas dokusu ve büyüklüğü, erkeğinkine kıyasla daha azdır. Erkeklerin kas kitlesi, cinsi, lifi, şekli, yapısı kadınlarınkinden farklıdır (Koç ve Yüksel, 2015: 3). Ayrıca yapılan çalışmalarda glikojen kullanımları ve glikolitik enzimsel faaliyetler de kadınlarda daha düşüktür. Kadınlarda bulunan vücut sıvı oranı erkeklere kıyasla daha azdır. Erkekler ile kadınlar arasında var olan bu fiziksel ve fizyolojik ayrımların cinsiyet hormonundan kaynaklandığını belirlenmiştir (Aslan ve Çınar, 2012: 33).

Yaş

Yaşlanma süreci, sıklıkla vücut ağırlığı ve VKİ'ye eşzamanlı olarak vücut kompozisyonunda pek çok değişiklik meydana getirmektedir. Bireyler ilerleyen zamanla beraber vücutta bulunan yağ yüzdeleri artmaktadır. Protein sentezi, yağsız kütle ve kemik mineral yoğunluğu ise azalır. Ayrıca, yaşlanmayla birlikte vücut yağ yüzdesindeki artma, kardiyovasküler ve diyabet hastalığı ile ilişkili olan abdominal bölgede daha fazla toplandığı görülmüştür (St-Onge ve Gallagher, 2010: 152). Literatürde yapılan kesitsel bir çalışmada, vücut yağ yüzdesindeki artışın çoğunlukla yağsız kütlenin azalmasına bağlı olduğunu, buna karşılık abdominal yağ yüzdesindeki artışın abdominal bölgede daha fazla yağ birikmesinden kaynaklandığını belirlenmiştir (Atlantis, Martin, Haren, Taylor ve Wittert, 2008: 97).

Vücut kompozisyonundaki değişikliklerin, enerji dengesindeki değişikliklerden kaynaklandığı, kilo alımına yol açan pozitif enerji dengesi ve kilo kaybıyla sonuçlanan negatif enerji dengesi yaygın olarak kabul. görmektedir. Aynı zamanda, yaşlanma ile ilişkili vücut kompozisyonu değişiklikleri genellikle ağırlık dalgalanmalarının olmadığı zaman meydana gelmektedir. Son yapılan araştırmalar da yaşlanma ile değişen vücut kom-

pozisyonun potansiyel nedenleri olarak dinlenim durumundaki metabolizma hızının yavaşlaması ve makro besin oksidasyon hızının yavaşlamasından dolayı etkilendiği öne sürülmüştür (Okşin, 2019: 2). Bireylerin yaşsal özellikleri temel alındığında, yaşlıların vücutunda bulunan su miktarı az iken spor yapan ve/veya genç kişilerin vücut su miktarları daha. yüksek. olduğu bulunmuştur. (JafariNasabian, Inglis, Reilly , Kelly ve Ilich, 2017: 38).

Irk

Vücut kompozisyonunda ırksal farklılıklar yapılan çalışmalar da gözlemlenmiştir. Siyahi erkekler ve kadınlar genellikle, beyaz erkekler ve kadınlardan daha yüksek kiloya, yağsız kitleye ve vücut kitle indeksine sahip olduğu bulunmuştur. Daha yüksek kilo, yağ kütlesi ve VKİ gibi vücut kompozisyonunu belirleyici kavramlar ırklarda fiziksel performans açısından da farklılık gösterebilmektedir. Literatürde yapılan bir çalışmada, siyahi yetişkinlerin, beyaz yetişkinlerden daha güçlü olmasına rağmen, siyah yetişkinlerin daha düşük özgül güce sahip oldukları ve zayıf vücut kütlesine göre daha düşük bir gücü yansıttıkları bulunmuştur. Vücut kompozisyonundaki bilinen ırksal farklılıklar ile kişiler arasında farklı fiziksel performanslara da yol açtığı bilinmektedir (Hendley, Zhao, Coverson, Din-Dzietham, Morris, Quyyumi ve Vaccarino, 2011: 1806; Wagner ve Heyward, 2000: 1400).

Beslenme

Beslenme ile vücut kompozisyonu arasında doğrudan bir ilişki vardır. Vücut kompozisyonu, yağlı vücut kitlesi ile yağsız vücut kitlesinin toplamıdır. Dolayısıyla kişilerin karbonhidrat ve yağ tüketimi, yağlı vücut kitlesine etki ederken protein türevli organik besinler yağsız vücut kitlesine etki etmektedir. Beslenme şekillerine göre vücuttaki yağ. oranı veya yağsız. vücut. ağırlığı artabilmektedir. Bu beslenme şekilleri diyet şeklinde kişilere uygulanarak kişilerin kilo alımlarının önüne geçilmiş olmaktadır (Bilgiç, 2003: 17).

Kilo alımları son yollarda yapılan çalışmalara göre her geçen gün artarak obezite riskini ortaya çıkarmaktadır. Obezite kavramı, enerji alımı ve enerji harcaması arasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Günlük alınan enerji, enerji kullanılmasından fazla ise pozitif enerji dengesi ortaya çıkar. Pozitif enerji dengesi artan enerji tüketimi, azalan enerji tüketimi veya her ikisi de ile sonuçlanabilmektedir (Okşin, 2019: 10). Obez kişilerin ortak özelliği vücut yağı şeklinde aşırı enerji depolamalarıdır. Obez insanların zayıf insanlara göre daha yüksek dinlenme metabolizma hızına ve gün içerisinde daha fazla enerji harcamasına sahip olduğunu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Tütüncü, 2017: 5).

Fiziksel aktivite

Yapılan araştırmalar sonucunda, fiziksel aktivitenin vücuttaki yağ oranını düşürdüğü diyet uygulamasında görülebilen kas dokusundaki yitimleri engellediği kanıtlanmıştır (Manios, Kolotourou, Moschonis, 2005: 165). Fiziksel aktiviteyle kilo alınmanın önüne geçilebilmektedir. Aynı zamanda fiziksel aktivite, kas kuvvetinin artmasını ve vücut yağ oranının azalmasını sağlamaktadır. Fiziksel aktivitenin vücut ağırlığı ve kompozisyonunun sıkı bir ilişki içerisindedir. Bu nedenle literatürde bu konudaki çalışmaların artmasını sağlamıştır. Bu çalışmalar neticesinde, yağsız beden kitlesinin artması, fiziksel performansın olumlu yönde etkilendiği bulunmuştur (Türkoğlu ve Ersoy, 2009: 35).

Hormonal durum

Hormonal durumlar, vücut yağ oranını ve dağılımını önemli ölçüde etkilemektedir (Harbili, Özergin, Harbili ve Akkuş, 2005: 66). Bu önemli etkilenmeye sebep olan hormonlar; insülin, kortizol, büyüme hormonu, östrojen ve tiroit hormonları sayılabilir ("Cathe", t.y.).

İnsülin

İnsülin, glikozun hücreye girmesi için hücre membranın geçiş yollarının kilidini açan bir hormondur. Kan dolaşımındaki yüksek glikoz seviyeleri hücrelere ve dokulara zarar verdiğinden, insülin hormonu hücrelere hızlı bir şekilde glikoz alınmasını sağlamaktadır. Böylelikle hücre içine alınan glikoz enerji kaynağı olarak kullanabilmektedir (Eaton, Cordain ve Sparling, 2009: 284).

İnsülin aynı zamanda bir yağ depolama hormonudur. Yemekten sonra insülin seviyesi gittikçe yükselir. Bu durum hücrenin enerji kaynağı olarak yağ yakmasını engeller. Aynı zamanda yağ depolanmasına neden olmaktadır. İnsülin direnci nedeniyle çoğu zaman yüksek insülin seviyesine sahip kişiler, insülin depolanan yağın salınmasını engellediği için vücut yağlarını kaybetmekte zorlanırlar (Wilcox, 2005: 31).

İnsülin direncine bağlı yüksek insülin seviyeleri, özellikle abdominal bölgesinde vücut yağının depolanmasını kolaylaştırır. İnsülin direnci olan kişilerde sıklıkla aşırı iç organ yağı, pelvik boşluktaki organların etrafını saran derin abdominal yağlanma oluşabilmektedir (Maffeis ve Morandi, 2018: 1239).

Kortizol

Kortizol, böbrek üstü bezler tarafından döngüsel şekilde salgılanmaktadır. Bu döngü sabah maksimum seviyedeyken, akşamları bu seviye düşüşe geçmektedir. Bu seviyeler, fiziksel veya zihinsel stres altındayken bozulabilmektedir. Vücut, stres altındayken fazla kortizol hormonu salgı-

lamaktadır. Fazla kortizol seviyesi bireylerde hipertansiyona, insülin direncine, abdominal ve iç organlar ve çevresinde yağlanmaya ve ilerleyen süreçte kas dokusunun zarar görmesine neden olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür (Mayer vd, 1994; Travison, O'Donnell, Araujo, Matsumoto ve McKinlay, 2007: 71).

Büyüme hormonu

Beyindeki hipofiz bezinden salgılanan büyüme.hormonu, çocukluk.ve ergenlik.çağında büyüme ve gelişme.için.önemli rol oynamaktadır. Büyüme hormonu, yaşlanmayla kandaki seviyeleri düşüşe geçmektedir. Yaşlandıkça kas dokusunu kaybedilmesinin bir nedeni de büyüme hormonundaki seviyelerin düşmesidir. Düşük seviyedeki büyüme hormonu; kas ve kemik dokusu kayıplarına, abdominal yağlanmalara ve kanda bulunan trigliseritlerin yükselmesi ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir ("Health.harvard.edu", t.y.).

Östrojen

Östrojen hormonu, kadınların yumurtalıklarından salgılanan birincil kadın cinsiyet özelliklerinin oluşmasından sorumludur. Bu hormon özellikle kadınların gluteal bölgesinde yağ depolanmasına neden olmaktadır. Kadınların menopozdan sonra ürettiği östrojen hormonu önemli ölçüde azalmaktadır. Bu durumdan ötürü, menopoz sonrası kadınların vücut kompozisyonlarında değişiklikler olduğu gözlemlenmiştir (Maddalozzo, Cardinal, Li ve Snow, 2004: 438).

Tiroid hormonu

Tiroid hormonu, bazal metabolizma hızının ana düzenleyicisidir. Vücut ısısını, iştahı ve enzimlerin aktivitesini değiştirerek metabolizmayı kontrol etmektedir. Tiroit, hipotalamus ve hipofiz bezinin yönetimi altında T3 ve T4 çeşitli iki tiroid hormonu üretir. T4, T3'ün aktif formudur. Karaciğer ve böbrekler de inaktif T3'ü aktif T4'e dönüştürür. Tiroid bezi yeterince aktif olarak çalışmıyorsa, bazal metabolizma hızı düşer. Buna bağlı olarak vücut yağ oranı da artmaktadır (Hulbert ve Else, 2004: 873).

Vücut Kompozisyonun Belirlenmesi için Kullanılan Yöntemler

Vücut kompozisyonunu belirlemek için vücut somatotipinin belirlenmesi ve vücutta bulunan yağ ve yağsız kitlenin bilinmesi gerekmektedir (Ergun ve Baltacı, 2018: 11).

1-Vücut Somatotipinin (Tip) Belirlenmesi

Somatotip, vücut şeklinin ve bileşiminin boyuttan bağımsız olarak ölçülmesi olarak tanımlanır. Literatürde vücut somatotipinin belirlenmesi için birçok sınıflama yapılmıştır. Bunlar:

1.1. Viola Sınıflaması: 1921 yılında İtalyan Fizikçi Viola tarafından vücut somatotipi sınıflandırılması yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre vücut somatotipi; longitip, braditip ve normotip olarak sınıflandırılmıştır. Longitip sınıflaması; gövde, ektremitelerden daha kısa, abdominal bölge ise gövdeye göre daha küçüktür. Braditip sınıflaması; longitip sınıflamasının tam tersidir. Yani gövde ekstremitelerden daha uzun, abdominal bölge ise gövdeye göre daha geniştir. Normotip sınıflaması, gövde ile ekstremitelerin uzunlukları orantılı, abdominal bölge ile de gövde orantılıdır (Akça, 2006: 15).

1.2. Kretschmer Sınıflaması: 1925 yılında Alman psikiyatrist Kretschmer tarafından vücut somatotipi sınıflandırılması yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre vücut somatotipi; piknik, leptosom ve atletik olarak sınıflandırılmıştır. Piknik sınıflaması; yüz bölgesi yuvarlak, boyun bölgesi kısa, gluteal ve uyluk bölgesi yağlı, orta boya sahip vücut tipi olarak tanımlanmaktadır. Leptosom sınıflaması; yüz ve elleri uzun ince ve kemikli, soluk yüz, uzun boylu ve ince vücut tipidir. Atletik sınıflaması; abdominal bölge yağsız, omuz bölgesi geniş, ekstremite ve gövde bölgesi kaslı yapıda olan vücut tipidir (Gümüş, 2005: 16).

1.3. Sheldon Sınıflaması: 1940 yılında Amerikalı araştırmacı Sheldon tarafından sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma günümüzde vücut kompozisyonun belirlenmesi için kullanılan vücut somatotipi olarak kullanılmaktadır. Sheldon; endomorfik, mezomorfik ve ektomorfik olmak üzere üç çeşit sınıflandırmadan bahsetmiştir. Endomorfik yapı, vücudun yağ tabakası abdominal ve göğüs bölgesinde toplanmıştır. Uyluk ve kol bölgesi de yağlı olup vücut küresel bir görünüm kazanmıştır. Mezomorfik yapı, göğüz ve omuz bölgeleri geniş, ekstremiteler kaslı, kemik yapılar sağlam olup, vücut kübik şeklindedir. Ektomofrik yapı, yüz bölgesi soluk, ekstremiteler ince ve uzun, gövde bölgesi dar yapıda olup, kas kitlesi az ve yağsız vücut tipleridir (Genovese, 2008: 375).

Örnek hesaplama: 3-6-4 olarak ifade edilen bir somatotip belirlemesinde; 3 endomorfiyi, 6 mezomorfiyi, 4 ektomorfiyi ifade eder. Bu değerlendirmeler fotoğraflama, antropometrik ölçümler ya da iki tekniğin birlikte kullanımı ile de yapılabilmektedir. Somatotip belirlenirken, üç sınıflamanında her.birinin.derecesine.göre.sayılar.1'den.9'a.kadar.sıralanmıştır. 9. rakamı. maksimum.oranı.gösterirken, 1.rakamı.en.az.oranı.göstermektedir. Bu orana göre, 9.1.1'lik somatotip en büyük oranda endomorfik yapıya sahip olduğunu gösterirken, 1.9.1'lik en büyük oranda mezomorfik yapıyı ve 1.1.9' luk. somatotip.de en. büyük.oranda. ektomorfik yapıyı göstermektedir. Tablo 1'de somatotip karakterlerin rakamsal ifadeleri belirtilmiştir (Kızılay ve Toy, 2019: 38).

Tablo 1:
Somatotip sınıflandırılmasının rakamsal belirlenmesi[1]

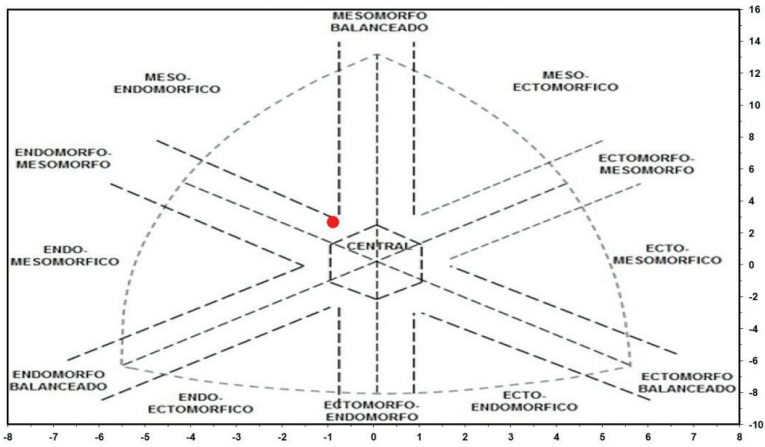
Endomorf- Mezomorf- Ektomorf Özellikleri			
1.9.1İleri derecede mezomorf	6.4.3.Mezomorfik endomorf	1.6.3.Ektomorfik mezomorf	4.2.4.Endoektomorf
1.1.9.İleri derecede ektomorf	5.5.2.Mezomorfi ve endomorfi	2.4.4.Mezomor-fiektomorf	5.2.4.Ektomorfik endomorf
9.1.1.İleri derecede endomorf	5.5.2.Mezomorfi ve endomorf	2.2.5.Dengeli ektomorf	4.3.3.Dengeli somatotip
5.2.2.Dengeli endomorf	2.5.2.Dengeli mezomorf	3.2.5.Endomorfik ektomorf	4.3.4Dengelisomatotip

1.4. Heath-Carter Sınıflaması: 1990 yılında Heath ve Carter tarafından yapılan vücut somatotipinin belirlenmesinde Sheldon'un sınıflandırılması (endomorfik, mezomorfik, ektomorfik) temel alınmıştır. Bu yöntem ile boy, kilo, deri kıvrımları, ekstremite uzunlukları ve çap ölçümleri esas alınarak yapılan ölçümler ile vücut somatotipi matematiksel değerler ile ifade edilmesi amaçlanmıştır. Endomorfik somatotipinin komponentini belirlemek için skinfold denilen deri altı yağ dokusunun saptanmasında kullanılan alet yardımıyla triseps, subskapula, suprailiak ölçümleri alınır. Bu değerler toplanır (Carter ve Heath,1990: 30).

Mezomorfik somatotipinin belirlenmesi için kişinin boyu ölçülerek yazılır. Boy ölçerken inch cinsinden yazılmalıdır. Humerus ve Femurun kondilleri arasından çap ölçülür ve santimetre olarak yazılmalıdır. Kas için kol bölgesinde bulunan musculus biceps brachii, triceps brachinin ve gastrocnemius kasının çevre ölçümleri yapılır. Skinfold ile ölçülen değerden bu değer çıkartılır. Çıkan sonuç somatotip diyagramında daire içine alınır. En alt sapma değeri ve kolan sayısı toplanır (Özkan, Ünver ve Baltacı, 2004: 38).

Ektomorfik komponent: Kişinin kilosu pound cinsinden hesaplanır daha sonra $\sqrt[3]{\ }$kilo=ponderal indeks ortaya çıkar. Somatotip diyagramında en alt tarafa işaretlenerek bulunduğu kolana göre değer alır. Sonuçta ortaya üç komponentten üç sayı çıkar böylelikle kişinin hangi komponent yapısında olduğu tespit edilmiş olur (Carter ve Heath,1990: 30 ; Özkan, Ünver ve Baltacı, 2004: 38).

1 Tablo 1; Kızılay, F.ve Toy, Ş. (2019). Yaşlı Popülasyonda Somatotip Karakter Analizi-Kısa Derleme. Medical Records, 1(1), 37-40 makalesinden alınmıştır.



Şekil 1: Vücut Somatotipinin Belirlenmesi

2-Vücut Yağ Oranının ve Yağsız Oranın Belirlenmesi

Vücut kompozisyonu doğrudan vücut yağ oranı ile ilgilidir. Yağsız vücut ağırlığı kavramında, kemik, kas ve diğer yağsız vücut yapılarını içermektedir. Toplam vücut ağırlığı ise hem yağsız hem de yağlı vücut ağırlığının toplamı olarak hesaplanmaktadır. Vücut kompozisyonu belirlemek uygun egzersiz programlanmasında, sporcuların performansını artırıcı yönelik çalışmaların planlanmasında, yeme alışkanlıkların düzenlemesi gibi birçok alanda sağlık çalışanlarına yol göstermektedir (Turaçlar, Onarlıoğlu, Dönmez, Adıgüzel, 1997: 26)

Vücut kompozisyonu belirlemek için saha da kullanılan metotlar ve laboratuvarda kullanılan metotlar olmak üzere 2 ye ayrılmaktadır (Ergun ve Baltacı, 2018: 15).

2.1. Sahada Kullanılan Metotlar

2.1.1. Skinfold ile Deri Altı Yağ Kalınlığın Ölçülmesi

Skinfold denilen kaliper yardımıyla deri altı yağ dokuları ölçülmektedir. Deri altı yağ dokuları, bulunduğu derenin dokusuna, yapısına, yaşına ve su miktarına göre değişkenlik göstermektedir. Skinfold ile ölçüm yaparken kas dokusu ile yağ dokusunu ayırt edip, sadece yağ dokusundan ölçüm yapılmalıdır. Ölçüm yapan kişi en az 2 kez ölçüm yapmalıdır. Ölçüm yapılırken ölçülen kişi ayakta durmalıdır. Ölçüm yaparken bölgenin en geniş yerinden ölçüm yapılmalıdır. Deriye fazla basınç uygulanmamalıdır. Skinfold ile deri altı ölçümleri 9 bölgede yapılmaktadır. Bunlar; göğüs, aksillar,. triseps,.subskapular,.biseps,.abdominal,.suprailiak,.uyluk. ve.bacak.bölgesinden.ölçüm.yapılmaktadır (Kenney, Humphrey, Bryant ve Mahler,1995: 66).

2.1.2. Çap Ölçümleri

Çap ölçümleri genellikle bir kaliper yardımıyla yapılır. Belirli kemik çıkıntılar arasında yapılmalıdır. Bu ölçüm yapılırken fazla baskı oluşturulmayarak yapılmalıdır. Her bölgede en az 3 ölçüm yapılmalıdır. Her ölçüm yapıldıktan sonra biraz beklenilmelidir. Çap ölçümleri bölgesel olarak omuz, biakromial, biiliak, bitrokanterik, diz,. ayak. bileği, dirsek,. el bileği. gibi. kemik çıkıntılar arasından yapılmaktadır (Otman ve Köse, 2013: 56).

2.1.3. Çevre Ölçümleri

Çevre ölçümleri mezura ya da metre yardımıyla yapılmaktadır. Ölçüm yapılırken deriye baskı uygulanmamalıdır. Mezura ya da metre 0'dan başlanmalıdır. Ölçüm yapılırken bölgenin en geniş yerinden yapılmalıdır. Yalnız istisna olarak boyun ölçümü yaparken en dar bölgesinden ölçülmelidir. Çevre ölçümleri bölgesel olarak; baş boyun, göğüs, bel, abdomen, kalça, uyluk bacak, ayak bileği, omuz, omuz eklemi, kol, ön kol, el bileği bölgelerinden ölçülmelidir (Tamer, 2000).

2.1.4. Uzunluk Ölçümleri

Uzunluk ölçümleri yaparken yine mezura ya da emre kullanılmalıdır. Ölçüm üst ekstremiteler ve alt ekstremiteler olmak üzere yapılır. Bu uygulamalar kişinin anatomik pozisyonda iken yapılması önerilmektedir. Üst ekstremite de kol, önkol ve el ve kulaç uzunluğu ölçülmelidir. Ölçüm yapılırken belirgin kemik çıkıntılar referans alınarak yapılmalıdır. Alt ekstremite de referans noktalar pelvisteki spina iliaka anterior superior veya umbilicius temel alınarak yapılır. Ölçümler uyluk, bacak ve ayak bölgesinden yapılır (Otman ve Köse, 2013: 53).

2.1.5. Vücut Kitle İndeksi

Vücut. Kitle. İndeksi.(VKİ), vücut. kompozisyonun belirlenmesinde önemli ölçüm yöntemlerindendir. VKİ, vücut. ağırlığının. (kilogram cinsinden) boy. uzunluğunun. karesine. (metre. cinsinden) bölerek elde edilir. Bu hesaplama kilogram (kg)/metrekare (m^2) şeklinde ifade edilmektedir. VKİ değerine göre kişilerin sağlık problemlerinin değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Amerikan College of Sports Medicine (ACSM) 'ye göre VKİ'nin değer aralıkları aşağıda yer verilmiştir. VKİ değerinin düşük ya da yüksek olması mortalite ve morbidite oranlarının belirlenmesinde önemlidir (Ergun ve Baltacı, 2018: 21).

Tablo 2:
DSÖ'ye göre Vücut Kitle İndeksi Değerleri[2]

	VKİ (kg/m²)
Vücut ağırlığı altında	<18.5
Normal	18.5-24.9
Aşırı Kilolu	25.0-29.9
Obez	
Obez I	30.0-34.9
Obez II	35.0-39.9
Obez III	≥40

2.1.6.Bel- Kalça Oranı

Bel-Kalça oranı vücut kompozisyonunun belirlenmesinde kullanılan saha testlerindendir. Bel ve kalça çevresi bir mezura yardımıyla santimetre cinsinden ölçülmektedir. Bel çevresi için son costanın hemen altından yapılmalıdır. Kalça çevre ölçümü için kalça çevresinin en geniş bölgesinden ölçüm yapılmalıdır. Bu çıkan değerleri birbirine oranlayarak bel/kalça oranı bulunmuş olur. Bu oran kadınlar da ve erkeklerde farklılık göstermektedir. Bel/kalça oranının kadınlarda ≥0,85 ve erkeklerde ≥0,90 olması metabolik komplikasyon oluşma ihtimalinin yüksek olduğuna işaret etmektedir (WHO, 2008). Bu değerler yağ depolanmasının fazla olduğu kalça çevresine oranla daha çok bel çevresinde olan bireylerde hipertansiyon, kalp hastalıkları, obezite, tip. 2. diyabet. gibi. kronik. hastalıkların. görülme oranının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Yeşil, Özdemir, Arıtıcı ve Aksoydan, 2019: 242)

Tablo 3:
ACSM'ye göre Bel çevre ölçümünün Vücut Ağırlığına göre Hastalık Riski Değerleri[3]

	Erkek ≤ 102 cm Kadın ≤ 88 cm	Erkek>102 cm Kadın>88 cm
Vücut ağırlığı altında	-	-
Normal	-	-

2 Şekil 1; www.cengizolmez.com/vucut-tipleri-ve-antropometrik-somatotip/sitesinden alınmıştır.
3 Tablo 3;Ergun, N., ve Baltacı, G. (2018). Spor Yaralanmalarında Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Prensipleri. Ankara: Sözkesen Matbaacılık. S.21' den alınmıştır.

Aşırı Kilolu	Artmış	Yüksek
Obez		
I	Yüksek	Çok Yüksek
II	Çok Yüksek	Çok Yüksek
III	Aşırı Yüksek	Aşırı Yüksek

2.2. Laboratuvar ortamında kullanılan yağ ölçüm testleri

2.2.1. Biyoelektrik Empedans Analiz Yöntemi (BİA)

Biyoelektrik empedans analiz yöntemi diğer saha yöntemlerine göre daha güvenilir, hızlı ve kolaydır. Bu yöntem özelleşmiş bioempedans analiz cihazı ile yapılmaktadır. Bu cihaz, vücuda.geçen. küçük. bir elektrik. akımının. geçtiği.yol. boyunca.karşılaştığı.dokulardaki..direncin. farklı. olmasından. faydalanarak. ölçüm yapmaktadır. Klinikte. genellikle. her. iki. ayakla. metal. birer. levha. üzerine. basarak. ve. metal. birer. bölüm. avuç. içlerine. değecek. şekilde. tutularak. kullanılan. BİA cihazları kullanılmaktadır (Mollaoğlu, Üçok, Akgün ve Baş, 2006: 27).

2.2.2. *Su Altı Yöntem ile Vücut Ağırlığını Ölçme*

Su altı yöntem ile vücut ağırlığını ölçme, en güvenilir ölçüm araçlarındandır. Bu yöntem fizik kuralları temel alınarak Arşimet'in prensibine dayanarak ölçüm yapılmaktadır. Ölçülen bireyin karadaki ağırlığından, su içindeki ağırlığından. çıkartılır. Vücut hacmi, kişi. su.. içinde.. iken havuzdan taşan suyun hacmine eşittir. Su altındaki ağırlık; akciğer hacmine göre düzeltilerek havadaki ağırlıktan çıkarılır, suyun dansitesine göre düzeltilir ve böylece vücut hacmi bulunur. Sonra. vücut. ağırlığı, vücut. hacmine. bölünerek. vücut. dansitesi. elde. edilir. Bu metoda göre bireylerin vücut yoğunlukları hesaplanır Koz, (2017).

Su. altı. yöntem. vücut. kompozisyonunda. belirtilen modele göre iki modelli bir ölçümdür. Bu ölçümde, kişiler suya batırılması gerekir. Geçerli. bir. ölçüm. için.kişinin maksimum inspirasyondan sonra tamamen suyun içerisine dalması gerekmektedir. Bireyin. suda. kapladığı. hacmin. ve. sualtı. ağırlığının. bireyin. normal. ağırlığı. ile.karşılaştırılması, tüm. vücut. yoğunluğunun. hesaplanmasında. kullanılır. Daha. sonra. sonuç. reziduel. akciğer. hacmi. ile. düzeltilir. Kas. ve. kemik. dokusunun. yoğunluğu, sudan. fazla. iken., yağ. dokusunun. yoğunluğu. daha. azdır. Bu. nedenle. fazla. miktarda. kas. ve. kemik. dokusu. olan. birey. suda. daha. ağır. ölçülmektedir. Bu. nedenle. daha. fazla. vücut. yoğunluğuna ve daha

düşük yağ yüzdesine sahip olmaktadır. Ölçümler yapıldıktan sonra vücut yoğunluğu hesaplanır. Aşağıda yer alan formüllerle vücut yağ oranı belirlenir (Özkaya, 2010: 15).

Vücut yoğunluğu (VY)= VA/[(VA- sudaki ağırlık / su yoğunluğu) – (RV + 0.1l)] .

Vücut yoğunluğu belirlendikten sonra; vücut yoğunluğundan, yağ oranının hesaplanması;

Yağ % = (495 / Vücut Yoğunluğu) – 450 (Siri)

Yağ % = (420.1 / Vücut Yoğunluğu) -381.3 (Keys-Brozek)

Yağ % = (457 / Vücut Yoğunluğu) – 414.2 (Brozek)

Yağ % = (505.3 /Vücut Yoğunluğu) – 461.4 (Behnke- Formülü) formülleri ile yapılmaktadır (Özkaya, 2010:15).

2.2.3. Sulandırılmış Helyum ile Vücut Yağ Ölçümü

Sulandırılmış Helyum yöntemi, Helyum gazının yer değişimi ile vücut hacmini ölçmesi ilkesine dayanır. Bu yöntemde ölçüm yapılacak kişi 400 litre hacmindeki bir odada, 15. litre. hacminde. helyum. ölçme. sistemine. bağlanmıştır. Helyum gazın yoğunluğu ile kişinin hacmi hesaplanmaktadır. Bu hesaplamaya göre. vücut. yağ. oranı. yüksek. olan. kişilerin için helyum yoğunluğundaki yer değişimleri de fazla olmaktadır (Gnaedinger, Reineke, Pearson, Van Huss, Wessel, ve Montoye, 1963: 97).

2.2.4. *Toplam. Vücut. Potasyum. Ölçümü. (K^{40})*

Toplam. Vücut. Potasyum. Ölçümü.(K^{40}), vücut. sayacı. kullanılarak vücuttaki potasyum miktarı ölçülür. Potasyum katyonu (K), depo halindeki yağ asitlerinin yapısında bulunmamaktadır. Bu neden ile vücutta bulunan yağ oranının tespit edilmesinde önemlidir. Vücuttaki var olan tüm potasyum miktarı yağsız. kütleye. aittir. Vücut. sayacı ile gama spektrometresi ile vücuttaki K miktarı ölçülür. Bu ölçüm, radyoaktif sayımla yapılmaktadır. Yağsız. vücut. kütlesinin K. miktarı. elde. edilen.verilere. göre.yağsız ağırlığın. kilogramı. başına. erkeklerde. 2.66g, kadınlarda. 2.5g K^{40} olduğu belirlenmiştir. Yağsız. dokunun. K^{40}'ı absorbe edememesinden dolayı vücuttaki kas miktarı belirlenebilmektedir. Bu belirlemeden sonra vücut ağırlığından kas. kütlesi çıkartılarak yağ kütlesinin. hesaplanabilmektedir. Bu yöntem radyoaktif ve pahalı olması sebebiyle klinikte kullanılan bir yöntem değildir (Kehayias, Fiatarone, Zhuang ve Roubenoff, 1997: 906).

2.2.5. Nötron Aktivasyonu

Nöron Aktivasyon metodu, insan vücudunun atomik düzeyde kimyasal analizine dayanmaktadır. Bu analiz pahalı olması, radyasyon ışını yayması ve klinikte nadir bulunan bir yöntemdir. Fakat en doğru sonucu

bu yöntem ile ölçmek mümkündür. Nötron aktivasyon modeli ile elementlerin izotoplarının çekirdeklerinin. yüksek. ve. düşük. enerji. nötronlarına. dönüşümü temel alınmaktadır. Vücudun bileşenleri saptanarak vücutta bulunan yağ oranının hesaplanmasını sağlamaktadır. Yağsız vücut kitlesini oluşturan (mineral, su, protein) ve yağ bileşenlerinden oluşan 4 bileşenli model temel alınır. Vücutta bulunan toplam protein miktarı belirlenir. Vücuttaki elementlerin atomlarının. nötronlar. tarafından. bombalanması, Ca^{49} .ve. $N^{15.}$ gibi. dengesiz. izotopların. oluşmasına. neden. olur. Böyle. izotoplar gama. ışını. salarak. dengeli. hale. gelirler. Bu. enerji. ölçülerek. o. elementin. miktarı. belirlenir. Tüm. elementlerin. birikimi. ise. emisyon. ölçümüyle. belirlenebilmektedir. Ölçüm işlemi. standart. gama. spektrografik. analizlerle. yapılmaktadır (Özkaya, 2010: 17; Uygur, 2010: 19).

2.2.6. Toplam. Vücut .Suyunun. İzotop. Dilüsyon. ile. Belirlenmesi

Vücutta bulunan yağ dokusu su içermez. Bu doğrultuda, vücuttaki toplam su miktarı belirlenerek, vücut yağı öngörülebilmektedir. Toplam vücut suyu, izotop dilüsyonu ile ölçülebilir. Bu teknik ile ölçüm yapılacak kişiye oksijen izotopu (O^{18}), Döteryum (H^2) ya da Tritium (H^3) ile işaretli su içirilir. İçilen izotoplu su, vücuda dağılır. Bu teknik, izotop elementlerin. vücuda. enjeksiyonu. gerektiğinden. kullanımı. sınırlıdır. İzotop dilüsyon yöntemi ile Na ^{24}, Na^{22}ve K^{42} gibi çeşitli radyoaktif maddeler de kullanılmaktadır (Uygur, 2010: 19).

2.2.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi ile Yağ Ölçümü

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) yöntemi bölgesel olarak yağ ölçümlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yüzden, klinikte daha çok abdominal bölgenin yağ oranı ölçülebilmesi ile tanınmaktadır. MRI, radyofrekans dalgaların cihazdan yayılımından sonra vücut dokularına geçmektedir. Dokuların yapısında bulunan hücrelerin çekirdekleri radyo dalgasından gelen enerjiyi emerek manyetik alanda değişiklik göstermektedir. Radyo dalgaları dokudan ayrıldığında hücre çekirdeği emdiği enerjiyi açığa çıkartmaktadır. Bu enerji bilgisayar tarafından görüntüye dönüştürülür. Salınan. sinyallerin. şiddeti. dokudaki. proton. sayısı. ile ilgilidir. MRI görüntülemede, sinyallerin şiddetinin farklılıkları .saptanarak. yumuşak. dokular. ayrı. ayrı görüntülenebilmektedir (Van der Kooy ve Seidell, 1993: 187).

Manyetik alana ölçüm yapılacak kişi yatırılır. Daha sonra vücut bölgeleri radyofrekans dalgaları ile taranır. Görüntünün parlaklığı, çalışma alanındaki yağ ve su protonlarının. konsantrasyon ve relaksasyon özelliklerine bağlıdır. MRI. incelemesinde, su içeriği daha yüksek olan diğer dokularla karşılaştırıldığında, yağ dokusunun relaksasyon süresi nispeten kısadır ve bu da yağ dokusunu diğer dokulardan ayırmaktadır (Dönder ve Önalan, 2018: 3; Sağlam ve Keskin, 1995: 76).

2.2.8. Ultrasonografi Yöntemi ile Yağ Ölçümü

Klinikte ultrsaonografik yöntem tanı ve teşhis amaçlı kullanılmaktadır. Aynı zamanda bu yöntem ile vücuttaki yağ miktarı belirlenebilmektedir. Ultrason ile yüksek ses dalgaları vücuda gönderilir. Gönderilen ses dalgaları farklı dokulardan yansıyarak geri dönmektedir. Ses dalgaları kas dokusu ve yağ dokusu ile karşılaştığında, bir bölümü yoluna devam ederken, diğer bölümü yansır. Yüzeye. dik. olarak. gelen. ses. dalgaları, dik. olarak. yansıyarak. transdüsere. (ultrason probu) geri gelir. Ses dalgaları. yayıldıktan. sonra.deriyi. geçerek. yağ. dokusuna. ve. oradan. da. kas. dokusuna. ulaşır. Yağ. dokusundan. yansıyan. ses. dalgaları. geriye, transdüsere. döner. Bu ses dalgalarının yansımasıyla yağ dokusunun ölçümü yapılmış olur (Akyer, 2003: 15; Özkaya, 2010: 19).

2.2.7. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile Yağ Ölçümü

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile vücut kesit şeklinde görüntülenir. BT, ince. bir. kesitten. geçen. X-ışınlarının. yardımıyla bilgisayara aktarılır. BT ile incelenen vücut bölgesindeki doku dağılımı ve yoğunluğu hakkında. görsel. ve. sayısal. bilgiler. alınabilir. Özellikle abdominal bölgenin BT'si ile derin. abdominal. yağ. miktarını. doğru. ve. kesin. olarak. belirleyen. bir. tekniktir. BT, toplam yağ doku kitlesinin derialtı ve iç organlara ayrılması rahatlıkla görüntülenmektedir. Bu görüntüleme tekniği, klinikte kas ve kemik dokusunun rahatsızlıklarında sıklıkla kullanılmaktadır. BT'nin dezavantajları arasında periton görülemediği için retroperitoneal yağı intraperitoneal yağdan ayırt etmek imkansızdır. Aynı zamanda BT, X- ışını ile yapılan bu ölçümde kişiler yüksek düzeyde radyasyona maruz kalabilmektedir. Ayrıca pahalı bir ölçüm yöntemidir (Rogalla, Meiri, Hoksch, Boeing ve Hamm, 1998:600; Uygur, 2010: 20).

2.2.8. Dual. foton.. absorbsiyometre. (Dual Photon Absorptiometry, DPA) ve DEXA ile. Yağ Ölçümü

Dual foton absorbsiyometre (Dual Photon Absorptiometry, DPA) vücut dokularının belirlenebilmesi için iki Gadolinium ışını kullanılmaktadır. DPA yöntemi ile ölçüm yaparken cihaz sabit kalıp ölçüm yapılacak kişinin konumu hareket halinde olmalıdır. DPA ile klinikte kemik ve yumuşak dokuların görüntülenmesinde de kullanılmaktadır. Bu yöntem hem radyoaktif ışın kullanımı hem de ölçüm zamanın fazla olması klinikte kullanılabilirliğini sınırlamıştır (Akyer, 2003: 15).

DEXA ilk defa kemik yoğunluğunu ölçmek için geliştirilmiştir. Daha sonra klinikte, bölgesel yağ oranının doğru biçimde belirlenmesini sağlayan. yumuşak. doku. kütlesinin. ölçümünde. kullanılmıştır. DEXA, kemiksiz. doku. kütlesi, yağ. kütlesi, yumuşak. doku. kütlesi, yağsız. doku. kütlesi. ve. vücut. yağ. oranını. ayrı ayrı hesaplayabilmektedir. Bu ölçüm

yöntemi vücut kompozisyonunda yağ dokusu, yağsız doku ve kemik dokusu olmak üzere üç bileşenli modeli kapsamaktadır (Elmacı, Öztürk, Oyar, Sağtaş, Turgut, İşlegen ve Karamızrak, 1997: 169).

DEXA yönteminin DPA'dan farkı, radyoaktif ışınları içermemesidir. DEXA enerji kaynağı olarak röntgen ışınlarını kullanmaktadır. Bu da ölçülen kişinin düşük miktarda radyasyona maruz kaldığından diğer yöntemlere göre daha çok tercih edilmektedir. Zamana içinde yapılan benzer çalışmalarda DEXA, en güvenilir yöntem olan su altı ağırlık ölçüm yöntemiyle benzer sonuçlar verdiği anlaşılmıştır. Bu doğrultuda toplam ve bölgesel yağ miktarının belirlenmesinde doğru bir teknik olduğu sonucuna varılmıştır (Fogelholm ve van Marken Lichtenbelt, 1997: 499).

DEXA; hızlı, tekrarlanabilir, kolay, noninvaziv, güvenli, hasta uyumu yüksek bir yöntemdir. Bundan dolayı, güncel araştırmalarda vücut bileşiminin hesaplanmasında "altın standart" yöntem olarak kabul edilmeye başlanmıştır. DEXA, intraabdominal yağ dokusu ve subkuten yağ dokusu arasında ayrım yapamıyor olması bu yöntemin dezavantajı olarak sayılabilmektedir (Sitil, Çavdar, Yeniçerioğlu, Çömlekçi ve Çamsan, 2002: 190).

2.2.9. Akustik Pletismografi

Akustik Pletismografi yöntemi, kapalı. bir. ortamdaki moleküllerin titreştiği frekansıyla, boşluğun. hacmi. karesiyle. ters. orantılıdır. Ölçüm yapılacak birey kapalı ortama girdiğinde, ortam hacmi. azalırken, titreşimin frekansı. artacaktır. Bireyin.vvücut ağırlığı temel alınarak, vücut. yoğunluğu.hesaplanmaktadır. Çıkan sonuca göre ilgili formüller yardımıyla vücut bileşimi olan yağ oranları hesaplanmaktadır (Porta ve Susso, 1995: 5).

Sonuç

Vücut kompozisyonunun ölçülmesi, kişiye uygun egzersizin programlanması, özel beslenmenin planlanması ve oluşabilecek kronik hastalıkların, mortalitelerin önlenmesinde önemlidir. Vücut kompozisyonu belirlenirken, ölçümün amacı, ölçülen vücut bölgesi ve büyüklüğüne göre kullanılabilecek bir dizi teknik vardır. Bu teknikleri kullanırken klinik açıdan hem doğruluğu hem de güvenilirliğini dikkate almak önemlidir. Aynı zamanda fizibilite, maliyet, gerekli teknik beceri, doğruluk seviyesi, ölçülecek kişinin etkilenimi, radyasyona maruz kalma, ölçülecek zaman, gibi faktörler dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

Akbulut G, Rakıcıoğlu N (2010) Derleme: Şişmanlığın beslenme tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Genel Tip Dergisi*, 20: 35-42.

Akça, F. Y. (2006). *Türkiye Kano Milli Takımı durgunsu kayakçılarının antropometrik-somatotip özellikleri ve çeşitli performans testi sonuçlarının performansla ilişkisinin incelenmesi*. (Doktora Tezi). Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. Ulusal Tez Merkezi (Tez Numarası:194461).

Akyer, Ş. P.(2003). *Deri altı yağ dokusu kalınlığının değerlendirilmesinde skinfold kaliperi ve ultrosonografi ölçümlerinin karşılaştırılması*. Yüksek Lisans Tezi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Ana Bilim Dalı. Ulusal Tez Merkezi (Tez Numarası:138412).

Alcocer-Cuarón, C., Rivera, A. L., ve Castaño, V. M. (2014). Hierarchical structure of biological systems: a bioengineering approach. *Bioengineered*, *5*(2), 73-79.

Andreoli, A., Garaci, F., Cafarelli, F. P., ve Guglielmi, G. (2016). Body composition in clinical practice. *European journal of radiology*, *85*(8), 1461-1468.

Aslan, C. S., ve Çinar, Z. (2012). Aktif veya Sedanter Kadın ve Erkek Bireylerin Seçilmiş Fiziksel ve Fizyolojik Özelliklerinin karşılaştırılması. *Spor Hekimliği Dergisi*, 47(1), 29–36.

Atlantis, E., Martin, S. A., Haren, M. T., Taylor, A. W., ve Wittert, G. A. (2008). Florey Adelaide Male Aging Study. Lifestyle factors associated with age-related differences in body composition: the Florey Adelaide male aging study. *Am J Clin Nutr,* 88(1), 95-104.

Behnke, A. R., Feen, B. G., ve Welham, W. C. (1942). The specific gravity of healthy men: body weight volume as an index of obesity. *Journal of the American Medical Association*, 118(7), 495-498.

Bilgiç, P. (2003). *Spor ve Sporcu Olmayan Bireylerin Vücut Kompozisyonları ve Beslenme Durumları ile Serum Leptin Düzeylerinin Değerlendirilmesi*. (Yüksek lisans tezi). Ankara:T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi (Tez Numarası: 137837).

Carter, J. L., Carter, J. L., ve Heath, B. H. (1990). *Somatotyping: development and applications* (Vol. 5). Cambridge university press.

Çetin, İ., Muhtaroğlu, S., Yılmaz, B., ve Kurtoğlu, S. (2015). Biyoelektrik impedans analiz metodu ile obez çocuklarda cinsiyete göre vücut bileşimlerinin segmental olarak değerlendirilmesi. *Dicle Tip Dergisi*, 42(4), 449-454.

Çırak, O., ve Çakıroğlu, P. F. Sporcularda sıvı dengesi ve performansa etkisi. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, *6*(1), 139-150.

Dönder, E., ve Önalan, E. (2018). Obezitenin Tanımı, Epidemiyolojisi ve Klinik Değerlendirmesi. *Fırat Tıp Dergisi,* 23, 1-4.

Eaton, S. B., Cordain, L., ve Sparling, P. B. (2009). Evolution, body composition, insulin receptor competition, and insulin resistance. *Preventive medicine*, 49(4), 283-285.

Elmacı, S., Öztürk, C., Oyar, O., Sağtaş, E., Turgut, A., İşlegen, Ç., Karamızrak, S. O. (1997). Total ve Bölgesel Vücut Yağ Ölçümünde DEXA, Ultrason ve Skinfold Yöntemlerinin Karşılaştırılması. *Spor Hekimliği Dergisi*, 32 (4), 161-174.

Ergin, A. B. (2016). Obezitenin Kadin Sağliği Ve Toplumsal Cinsiyet Açisindan Değerlendirilmesi. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi,* 1(1), 41–54.

Ergun, N., ve Baltacı, G. (2018). *Spor Yaralanmalarında Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Prensipleri*. (s11-21). Ankara: Sözkesen Matbaacılık.

Ersoy R, Çakır B. (2007). Obezite, *Turkish Medical Journal*, 1, 109-111.

Fogelholm, M., ve van Marken Lichtenbelt, W. (1997). Comparison of body composition methods: a literature analysis. *European journal of clinical nutrition*, 51(8), 495–503.

Genovese, J. E. C. (2008). Physique correlates with reproductive success in an archival sample of delinquent youth. *Evolutionary Psychology*, 6, 369–385.

Gnaedınger, R. H., E. P. Reıneke, A. M. Pearson, W. D. Van Huss, J. A. Wessel, And H. J. Montoye. Determination of body density by air displacement, helium dilution, and underwater weighing. Ann. N. Y. Acad. Sci. 110:96–108, 1963.

Gümüş, M. (2005). *Geleneksel yağlı güreş yapan sporcuların antropometrik profillerinin belirlenmesi*. (Yüksek Lisans Tezi). Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı. Ulusal Tez Merkezi (Tez Numarası: 194307).

Harbili, S., Özergin, U., Harbili, E., ve Akkuş, H. (2005). Kuvvet Antrenmanının Vücut Kompozisyonu Ve Bazı Hormonlar Üzerine Etkisi. *Spor Bilimleri Dergisi*, *16*(2), 64-76.

Hendley, Y., Zhao, L., Coverson, D. L., Din-Dzietham, R., Morris, A., Quyyumi, A. A.,ve Vaccarino, V. (2011). Differences in weight perception among blacks and whites. *Journal of women's health*, 20(12), 1805-1811.

Heymsfield, S. B., Ebbeling, C. B., Zheng, J., Pietrobelli, A., Strauss, B. J., Silva, A. M., ve Ludwig, D. S. (2015). Multi-component molecular-level body composition reference methods: evolving concepts and future directions. *Obesity Reviews*, 16(4), 282-294.

https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/2545/mod_resource/content/1/11. Hafta.pdf

Hulbert, A. J., ve Else, P. L. (2004). Basal metabolic rate: history, composition, regulation, and usefulness. *Physiological and Biochemical Zoology*, 77(6), 869-876.

Institute of Medicine (US) Subcommittee on Military Weight Management. (2004). *Weight Management: State of the Science and Opportunities for Military Programs. Washington (DC):* National Academies Press (US). 3, Factors That Influence Body Weight. Available from: https:/ov/books/NBK221834/

JafariNasabian, P., Inglis, J. E., Reilly, W., Kelly, O. J., ve Ilich, J. Z. (2017). Aging human body: changes in bone, muscle and body fat with consequent changes in nutrient intake. *Journal of Endocrinology*, 234(1), 37-51.

Kehayias, J. J., Fiatarone, M. A., Zhuang, H., ve Roubenoff, R. (1997). Total body potassium and body fat: relevance to aging. *The American journal of clinical nutrition*, 66(4), 904-910.

Kenney, W.L., Humphrey, R.H., Bryant, C.X., Mahler, D.A. (1995). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 5th edition. Baltimore, A Waverly Company, 65-67.

Kızılay, F., ve Toy, Ş. (2019). Yaşlı Popülasyonda Somatotip Karakter Analizi-Kısa Derleme. *Medical Records,* 1(1), 37-40.

Koç, H., ve Yüksel, O. (2015). Kadınlarda Fiziksel ve Fizyolojik Performansın Değerlendirilmesi. *Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 9, 1-12.

Koz, M. (2017). Vücut Kompozisyonu Ve Egzersiz Performansı ile İlişkisi. Powerpoint slides. Erişim Adresi: https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/2545/mod_resource/content/1/11.Hafta.pdf.

Lönn, L., Kvist, H., Ernest, I., ve Sjöström, L. (1994). Changes in body composition and adipose tissue distribution after treatment of women with Cushing's syndrome. *Metabolism*, 43(12), 1517-1522.

Maddalozzo, G. F., Cardinal, B. J., Li, F., ve Snow, C. M. (2004). The association between hormone therapy use and changes in strength and body composition in early postmenopausal women. *Menopause,* 11(4), 438-446.

Maffeis, C., ve Morandi, A. (2018). Body composition and insulin resistance in children. *European journal of clinical nutrition*, 72(9), 1239-1245.

Manios, Y., Kolotourou,M.,Moschonis, G.(2005).Macronutrient intake,physical activity, serum lipids and increased body weight in primary schoolchildren. *Pediatrics International*. 47: 159-66.

Mermer, M. ve Tek, A. N. (2017). *Adipoz doku ve enerji metabolizması üzerine etkileri*. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 8(3), 40-46.

Mollaoglu, H., Kagan, O. C. O. K., Akgun, L., ve Orhan, B. A. S. Biyoelektrik Empedans Analizi ve Antropometrik Yontemler ile Olçülen Vücut Yag Yiüzdelerinin Karsilastırılması (Vücut Yağ Yüzdesini Belirlemede Empedans ve Skinfold Yontemlerln Karsilastılması). Kocatepe Tıp Dergisi, 7(2), 26-31.

Okşin, Ç. S. B. (2019). *Kadin Basketbolcularda Enerji Dengesi ve Besin Tüketim Eğilimleri*. (Yüksek Lisans Tezi). Ankara: T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ulusal Tez Merkezi (Tez Numarası: 581179).

Otman, A. S., ve Köse N. (2013). *Tedavi hareketlerinde temel değerlendirme prensipleri*. Ankara(5.Baskı) : Meteksan yayıncılık. 50-58

Özer, C. M., Aktaş, Ö., Atalar, K., ve Kayatekin, A. Z. Y. (2019). 18-27 Yaş arası bireylerde vücut kütle indeksine göre beslenme alışkanlıklarının, fiziksel aktivitelerinin ve vücut kompozisyonlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, *3*(1), 15-21.

Özkan, F., Ünver, F., ve Baltacı, G. (2004). Amerikan Futbol Oyuncularının Somatotipleri. *Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 10(1), 35-44.

Özkaya, V. (2010). *Vücut Yağının Saptanmasında Çeşitli Antropometrik Ölçümlerle Biyoelektrik Empedans ve Çift Foton Absorbsiyometri Yöntemlerinin Karşılaştırılması*. (Yüksek Lisans Tezi). Kayseri: T.C Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı. Ulusal Tez Merkezi (Tez Numarası: 293062).

Polat Ö. A, Derya İpek K, Yıldırım Maviş Ç, Yılmaz K. Sıvı Dengesi ve Sporcu Performansına Etkisi. Haliç Üniv Sağ Bil Der. 2020;3(3) 131-136

Porta J, Suso JMG. Body composition assessment. Critical and methodological analysis. CAR News Sandoz Sport Research 1995;7:4-12

Rogalla, P., Meiri, N., Hoksch, B., Boeing, H., ve Hamm, B. (1998). Low-dose spiral computed tomography for measuring abdominal fat volume and distribution in a clinical setting. *European journal of clinical nutrition*, 52(8), 597-602.

Sağlam, F., ve Keskin, T. (1995). Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemiyle Yetişkinlerde Vücut Yağ Dağılımının Saptanması ve Bazı Antropometrik Ölçümlerle Karşılaştırılması. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 24(1), 75-85.

Schoeller, D. A. (1989). Changes in total body water with age. *The American journal of clinical nutrition*, 50(5), 1176-1181.

Siri, W. E. (1956). Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods.

Sitil, A., Çavdar, C., Yeniçerioğlu, Y., Çömlekçi, A., ve Çamsan, T. (2002). Vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılan yöntemler ve kronik böbrek yetmezliği hastalardaki uygulama alanları. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 11(4), 189-190

St-Onge, M. P., ve Gallagher, D. (2010). Body composition changes with aging: the cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation? *Nutrition,* 26(2), 152-155.

Tamer K. (2000). *Vücut Kompozisyonu. Sporda Fiziksel-Fizyolojik Performansın Ölçülmesi ve Değerlendirilmesi*. 2. baskı. Ankara: Bağırgan Yayımevi, 155-186

Travison, T. G., O'Donnell, A. B., Araujo, A. B., Matsumoto, A. M., ve McKinlay, J. B. (2007). Cortisol levels and measures of body composition in middle-aged and older men. *Clinical endocrinology*, 67(1), 71-77.

Turaçlar, U. T., Onarlıoğlu, T., Dönmez, B., ve Adıgüzel, E. (1997). Antrene Sporcularda Ve Sedanterlerde Ölçülen Skinfold Parametrelerinin Karşılaştırılması. *Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, *2*(2), 25-30.

Türkoğlu, İ., ve Ersoy, G. (2009). Fiziksel aktivite ve ağırlık yönetimi. *Beslenme ve Diyet Dergisi,* 37(1-2), 27-37.

Tütüncü, Ö. (2017). *Endokrin Bozukluğu Olan Hastalarda Dinlenme Enerji Harcamasinin Belirlenmesinde İndirekt Kalorimetri ile Diğer Enerji Denklemlerinin Karşilaştirilmasi*. (Yüksek Lisans Tezi). Ankara: Başkent Üniversitesi Sağlik Bilimleri Enstitüsü Beslenme Ve Diyetetik Anabilim Dali. Ulusal Tez Merkezi (Tez Numarası:471395).

Uygur, E. (2010). *Farklı Vücut Kütle İndeksine Sahip Bireylerde Aerobik Egzersiz Kapasitesi, İstirahat Metabolizma Hızı, Solunum Fonksiyonları ve Vücut Kompozisyonunun Araştırılması*.(Yüksek Lisans Tezi). Afyon: Türkiye Cumhuriyeti Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fizyolojisi Anabilim Dalı. Ulusal Tez Merkezi (Tez Numarası: 210-017).

Van der Kooy, K., ve Seidell, J. C. (1993). Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *International journal of obesity*, *17*, 187-187.

Wagner, D. R., ve Heyward, V. H. (2000). Measures of body composition in blacks and whites: a comparative review. *The American journal of clinical nutrition*, 71(6), 1392-1402.

Wang, Z. M., Pierson Jr, R. N., ve Heymsfield, S. B. (1992). The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *The American journal of clinical nutrition,* 56(1), 19-28.

Wiechers, C., Kirchhof, S., Maas, C., Poets, C. F., ve Franz, A. R. (2019). Neonatal body composition by air displacement plethysmography in healthy term singletons: a systematic review. *BMC pediatrics*, 19(1), 1-8.

Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *Clinical biochemist reviews*, *26*(2), 19-39.

World Health Organization. (2008).İnt. https://doi.org//entity/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/index.html

World Health Organization. (2015*). Obesity: preventing and managing the global epidemic*.

www.cathe.com/metabolic-aging-how-key-hormones-are-affected-by-aging/ E.T. 19.03.2021

www.cengizolmez.com/vucut-tipleri-ve-antropometrik-somatotip E.T. 20.03.2021.

www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi. E.T. 20.03.2021

www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/growth-hormone-athletic-performance-and-aging, E.T. 19.03.2021.

www.med.libretexts.org, Erişim Tarihi:18.03.2021

Yeşil, E., Özdemir, M., Arıtıcı, G., ve Aksoydan, E. (2019). Bel/boy oranı ve diğer antropometrik ölçümlerin kronik hastalık riski ile ilişkisinin değerlendirilmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (2), 241-246.

Bölüm 20

HÜCRESEL YAŞLANMA VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Sacide PEHLIVAN[1]
Yasemin OYACI[2]

1 Prof. Dr. Sacide Pehlivan, ORCID No: 0000-0003-1272-5845, Kurum: İstanbul İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.
2 M.Sc. Bio. Yasemin Oyacı, ORCID No: 0000-0002-1338-0087, Kurum: İstanbul İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.

GİRİŞ

Yaşlanma, organizmanın işlevsel olarak aktivitesinin azalmasına yol açan biyolojik değişikliklerin birikmesiyle karakterize edilen evrensel bir süreçtir. İnsan yaşlanmasına, kademeli olarak bilişsel ve fiziksel bozulma oluşumu ve kanser, diyabet, kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi ve nörodejeneratif koşullar dahil olmak üzere çok sayıda hastalık geliştirme riski eşlik eder. Yaşlanma, nörodejeneratif hastalığın gelişimi için en önemli risk faktörüdür ve tipik olarak çoğu nörodejeneratif bozukluk yaşlılarda ortaya çıkar (Johnson., 2015). Alzheimer hastalığı (AH) ve Parkinson hastalığının (PH) yıllık insidansının ilerleyen yaşla birlikte katlanarak arttığı gösterilmiştir (Schrijvers vd., 2012; Rocca vd., 2011; Blin vd., 2015; Duncan vd., 2014). AH ve PH vakalarının büyük çoğunluğu sporadiktir ve tipik olarak kalıtsal olanlardan çok daha büyük yaşta ortaya çıkar. İki durum arasındaki patolojideki farklılıklara rağmen, her ikisi de kronik ilerleyici nöron kaybı ve kademeli fonksiyonel düşüş ile kendini gösteren sinaptik bağlantılarıyla karakterize tipik nörodejeneratif hastalıklardır (Nussbaum ve Ellis, 2003). Yaş, aynı zamanda Multipl Skleroz (MS) gibi inflamatuar/demiyelinizan durumlar için de bir risk faktörü olarak tanınmaktadır. Yaş, birincil olarak inflamatuar olan MS'in tekrarlayan evresinden, nörodejeneratif olduğu düşünülen hastalığın ikincil ilerleyici evresine geçiş için en güçlü risk faktörü olarak görülmektedir (Trapp ve Nave, 2008; Scalfari vd., 2011).

Memeli yaşlanmasının altında yatan mekanizmalara ilişkin bilgilerimiz hala eksik durumdadır. Onarım mekanizmalarının başarısızlığının, yaşlanmayı tetikleyen hücresel ve moleküler hasarın birikmesine yol açtığı varsayılmıştır. Genetik arka plan, çevresel faktörler ve organizmanın DNA'sındaki onarılamaz hasarın yaşa bağlı birikiminin stokastik (değişken, rastlantısal) doğası arasındaki etkileşim, yaşa bağlı belirli bir hastalığın gelişme olasılığını da belirleyebilir. Genomik kararsızlık, telomer yıpranması, proteostaz kaybı (protein yapım sürecinin bozulması), düzensiz besin alımı, mitokondriyal işlev bozukluğu, kök hücre tükenmesi, değişmiş hücresel iletişim ve aşırı hücresel yaşlanma, hepsi yaşlanmanın ayırt edici özellikleri olarak kabul edilmektedir (Kirkwood ve Meloy, 2011; López-Otín vd., 2013).

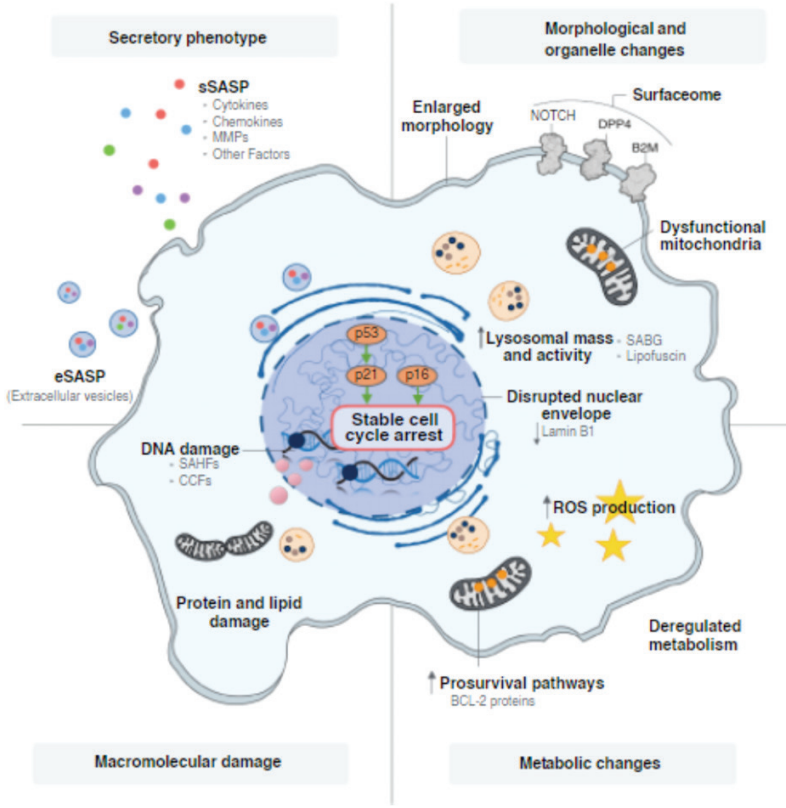
A) HÜCRESEL YAŞLANMA

Hücresel yaşlanma, hasarlı hücrelerin çoğalmasını ve neoplastik dönüşümü önlemeyi amaçlayan homeostatik bir yanıttır (Vicencio vd., 2008; Coppé vd., 2010; Yanagi vd., 2017; Faragher vd., 2017). Tümör oluşumunu önleyen kontrolsüz hücre çoğalmasına karşı koyar ve hasar görmüş veya artık gerekli olmayan hücrelerin ortadan kaldırılmasını kolaylaştırır (Kültz, 2005). Hücresel yaşlanma, gelişim sırasında önemli bir fizyolojik

role sahiptir. Gelişim sırasında yetişkin megakaryositlerde, sinsityotrofoblastlarda, yara iyileşmesinde ve plasental doğal öldürücü lenfositlerde tanımlanmıştır (Chuprin vd., 2013; Rajagopalan ve Long, 2012; Demaria vd., 2014; Muñoz-Espín ve Serrano, 2014; Barbouti vd., 2019). Yaşlanma, süresine ve özelliklerine göre akut veya kronik yaşlanma olarak sınıflandırılmıştır (Van Deursen, 2014). Akut yaşlanma, embriyonik gelişim veya doku onarımı sırasında normal biyolojik süreçlerde rol oynar. Uzun süreli strese maruz kalmanın neden olduğu kronik yaşlanma, hücresel ve doku değişiklikleri üretir. Her iki yaşlanan hücre tipi de in vitro ve in vivo benzer özellikler gösterse de farklı uyaranlar tarafından tetiklenirler ve doku üzerinde farklı sonuçlara sahiptirler. Kronik hücresel yaşlanma, yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili fonksiyonel değişikliklere katkıda bulunur; sağlıklı yaşlanma ile bu fenotipe sahip hücre sayısı artar (Watanabe vd., 2017; Childs vd., 2015; Velarde ve Menon, 2016; Ogrodnik vd., 2019). Akut ve kronik yaşlanmanın yanı sıra replikatif yaşlanma, stres kaynaklı erken yaşlanma ve mitokondriyal işlev bozukluğu ile ilişkili yaşlanma dahil olmak üzere farklı kronik yaşlanma kategorileri de tanımlanmıştır (Kuilman vd., 2010). Hayflick ve Moorhead çalışmalarında, normal insan fibroblast kültürleri seri olarak pasajlandığında, stereotipik fenotipik değişikliklerin eşlik ettiği stabil hücre döngüsü durmasına maruz kaldıklarını gözlemlemişlerdir (Hayflick ve Moorhead, 1961). Replikatif yaşlanma olarak adlandırılan bu hücresel yaşlanma biçimi, belirli bir hücresel yaşlanma tipini oluşturur ve ardışık hücre döngüleri ile telomer kısalması ile ilişkilidir.

Hücresel Yaşlanma Fenotipi

Yaşlanan hücreler çok sayıda hücresel ve moleküler değişiklikler gösterir. Kanıtlar, yaşlanmanın hücresel ve moleküler özelliklerinin hem tetikleyici uyarana hem de etkilenen hücre tipine bağlı olduğunu göstermektedir (Hernandez-Segura vd., 2018).



Şekil 1: *Hücresel yaşlanma fenotipi (Ou vd., 2020).*

<u>Yaşlanmış hücrelerde görülen değişiklikler şunlardır:</u>

Döngünün S fazına girişin engellenmesi nedeniyle kalıcı hücre döngüsü durması

Tipik olarak, yaşlanan hücreler, p16INK4A ve p53-p21-RB (retinoblastoma) tarafından düzenlendiği düşünülen kalıcı hücre döngüsü durması sergiler. p53'ün artan ekspresyonu, başlangıçta hücre döngüsünü durduran CDKi (sikline bağımlı kinaz inhibitörü) p21'in ekspresyonunu yukarı regüle eder. p16INK4A, RB hipofosforilasyonuna yol açan ve S fazına girişi engelleyen CDK4 ve CDK6'yı inhibe ederek kalıcı hücre döngüsü durmasına aracılık eder (Stein vd., 1999; Krenning vd., 2014).

Kromatin yapısını değiştiren ve DNA hasar yanıtını (DDR) aktive eden DNA hasarı

DNA hasarı, yaşlanmayı, artan oksidatif stresi ve β-galaktosidaz aktivitesinde bir artışı indükler. DNA onarımının etkinliği yaşla birlikte azalır ve daha karmaşık aynı zamanda daha az verimli DNA onarım mekanizmaları kullanılır (Nakamura vd., 2008; Rodier vd., 2011; Jurk vd., 2012; Vaidya vd., 2014).

Yaşlanmayla ilişkili salgı fenotipi (SASP) artışı

SASP Proinflamatuar kemokinlerin, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve nöroinflamatuar süreçlerden sorumlu metalloproteinazların sentezi ve salınımından oluşur. IL1α, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL6, IFN-γ ve TNFα da dahil olmak üzere birçok sitokinin salınımını içerirler. Bu faktörler birincil olarak proinflamatuardır ve parakrin ve otokrin tarzda etki ederler, immünosupresif aracılar da SASP'nin bir parçası olarak tanımlanmıştır. Son veriler SASP'nin p53'e bağlı bir şekilde küçük hücre dışı vezikülleri de içerebileceğini göstermektedir (Chen vd., 2015; Acosta vd., 2013; Hoare vd., 2016; Passos vd., 2010; Ventura vd., 2017; Rea vd., 2018; Minciullo vd., 2016).

Oksidatif stresin indüklenmesi yoluyla değişen mitokondriyal fonksiyon ve morfoloji

Yüksek düzeyde oksidatif stresin, yaşlanma sırasında hücresel yaşlanmayı indüklediği, nöronal DNA hasarını, düzensiz bir DDR'yi, hücre döngüsünün girişinde ve ilerlemesinde bir değişikliği ve hücre morfolojisindeki değişiklikleri, erken replikatif yaşlanmayı teşvik ettiği gösterilmiştir. Nöral aktivite için mitokondriyal ATP üretimi gereklidir. Ancak yaşlanma, mitokondriyal bütünlüğü ve işlevi bozar. ATP üretiminin azalmasına, ROS oluşumunun artmasına, mitokondriyal DNA'daki mutasyonlara yol açar (Coppé vd., 2010; Takahashi vd., 2015; Passos vd., 2007; Correia-Melo ve Passos, 2015; De Haan vd., 1996; Chow ve Herrup, 2015; Sedelnikova vd., 2014; Richter vd., 1988; Shigenaga vd., 1994)

Hücresel metabolizmada değişiklikler

Kısmen değiştirilmiş mitokondriyal fonksiyona bağlı olarak hücresel metabolizmada, lizozomal yaşlanma ile ilişkili-β-galaktosidaz artışı, lipofuskin birikimi ve yağ asidi sentezinde bir azalma meydana gelir (Lee vd., 2006; Weichhart, 2018; Höhn ve Grune, 2013; Georgakopoulou vd., 2013; Wu vd., 2017).

B) HÜCRESEL YAŞLANMANIN NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Nörodejeneratif hastalıklarda hücresel yaşlanmanın birincil nedensel rolü, yaşlanmaya bağlı nörodejeneratif patolojileri karakterize eden büyük çeşitlilik göz önüne alındığında pek olası görülmemektedir. Bununla birlikte, hücresel yaşlanma, nörodejeneratif hastalıkların patogenezine önemli ölçüde katkıda bulunabilir ve böylece hastalığa yatkınlığı, hastalık görülme yaşını ve ilerleme hızını belirleyebilir. Nörodejenerasyonda hücresel yaşlanmanın varsayılan rolü için, kronik enflamasyonun indüklenmesi, sinir sisteminin rejeneratif kapasitelerinin tükenmesi ve serebral hipoperfüzyon ve kan-beyin bariyeri (BBB) disfonksiyonu ve fonksiyon

kaybı gibi çeşitli mekanizmalar önerilmiştir.

Kronik enflamasyonun indüklenmesi

Yaşlanmayla ilişkili salgı fenotipi (SASP), yaşlanan hücreleri sürekli pro-enflamatuar aracılar, reaktif oksijen türleri ve metalloproteinaz kaynaklarına dönüştürür. Yaşlanmış hücreler, komşu hücrelere zarar verebilecek veya komşu hücreleri parakrin bir şekilde yaşlanmış hücrelere dönüştürme anlamında "kontamine" olabilen proinflamatuar bir ortamı sürdürebilir. Enflamasyon ile Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının patolojileri arasında birçok bağlantı vardır, bunlar SASP'nin nörodejenerasyonun patogenezine katkıda bulunabileceğini ve hastalığa yatkınlığı belirleyebileceğini veya hastalığın seyrini kötüleştirebileceğini düşündürmektedir (Coppé vd., 2010; Acosta vd., 2013; Nelson vd., 2012; Ribezzo vd., 2016; Giunta vd., 2008; Calabrese vd., 2018).

Sinir Sisteminin Rejeneratif Kapasitelerinin Tükenmesi

Yaşlanmanın yetişkin hipokampal nörojenezi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Hücresel yaşlanmada yetişkin progenitör hücrelerin hücre döngüsünün durması, SSS'nin rejeneratif kapasitelerini azaltabilir. Hücresel yaşlanma nedeniyle yetişkin progenitör hücrelerin yenilenmemesi, SSS'ni nörodejenerasyona duyarlı hale getirebilir (Cipriani vd., 2018; Yang vd., 2017).

Serebral Hipoperfüzyon ve Kan-Beyin Bariyeri (BBB) Disfonksiyonu

Serebral fonksiyon, yeterli kan akışına ve beyin mikro-ortamının homeostazını sürdürmek ve parankimayı, patojenlerden, dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinden, iyonik değişikliklerden ve toksik metabolitlerden korumak için çok önemli olan sağlam bir BBB'ye bağlıdır. Serebral mikrovasküler yapıda yaşa bağlı bir düşüş olduğuna dair kanıtlar vardır ve vasküler patolojinin yaşa bağlı bilişsel bozulma ve nörodejenerasyona eşlik ettiği gösterilmiştir. Bozulmuş serebrovasküler perfüzyon ve BBB fonksiyonunun nöronal ve glial sağkalımı olumsuz etkileyebileceği düşünülebilir (Bell ve Zlokovic, 2009; Hawkins ve Davis, 2005; Brown ve Thore, 2011).

Fonksiyon Kaybı

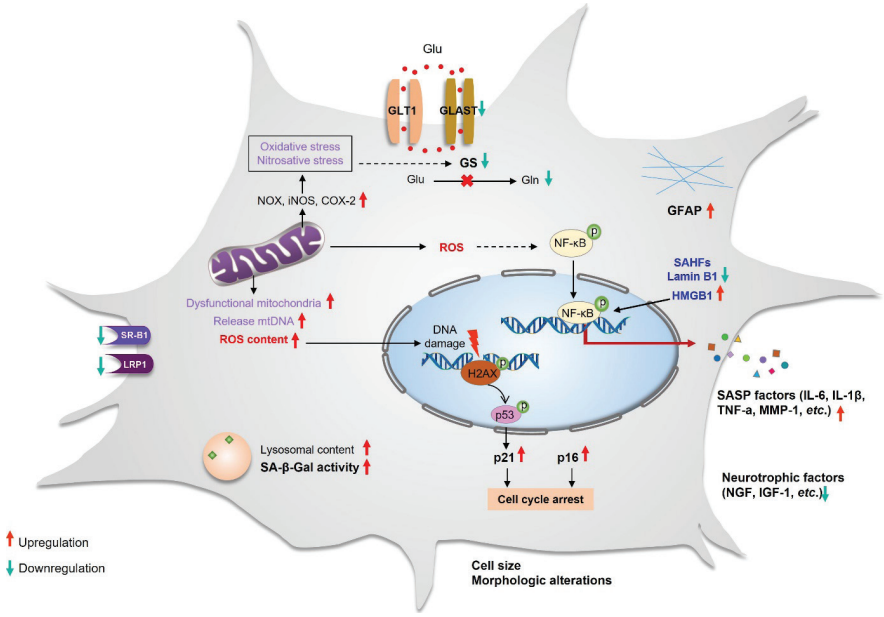
Yaşlanan hücrelerin fonksiyonel durumu tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, hücre döngüsü durması, gen ekspresyonundaki değişiklikler ve hücresel yaşlanmaya eşlik eden fenotipik değişiklikler, farklı hücre tiplerinin işlevselliğinde ciddi kısıtlamalar oluşturur. Yaşla birlikte yaşlanan hücrelerin sayısı artar. Aynı zamanda, yaşlanmanın, beyin hacminin yıllık %0,4'üne varan bir düzeye kadar beyin hücrelerinin kaybıyla ilişkili oldu-

ğu belirtilmektedir. Yaşa bağlı hücre kaybı nedeniyle rezervleri azalmış bir beyinde işlevsiz yaşlanan hücrelerin sayısı belirli bir eşiği aştığında, sinir dokusu işlevinin tehlikeye girmesi muhtemel olarak görünmektedir (Purcell vd., 2014; De Stefano vd., 2016; Rodier ve Campisi, 2011).

Santral Sinir Sistemi Hücrelerinde Hücresel Yaşlanma

Astrositler

Sağlıklı bir Santral Sinir Sistemi'nin (SSS), karmaşık fonksiyonlarında ve ayrıca çeşitli patolojilerde önemli bir role sahip olan SSS'in en bol hücre tipidir. Son birkaç yılda, astrosit yaşlanmasına ilişkin kanıtlar ortaya çıkmaya başladı. Kültürlenmiş sıçan astrositlerinin, artan SA-β-gal boyaması, yüksek ROS üretimi ve azalmış mitokondriyal aktivite gibi yaşlanma özellikleri gösterdiği, nöronları koruma yeteneklerinin kaybına ve dolayısıyla yaşlanan beyinde zararlı etkilere sebep olduğu bildirilmiştir (Sofroniew ve Vinters, 2010; Pertusa vd., 2007; Mansour vd., 2008). SASP, astrosit yaşlanmasının bir başka önemli bileşeni olarak gözlemlenmiştir (Salminen vd., 2011). Çeşitli maddeler ve çevresel toksinler de astrosit yaşlanması ile ilişkilendirilmiştir. Dioksin TCDD, WNT/β-katenin sinyal yolunun aktivasyonu ve ROS üretimi yoluyla kemirgen astrositlerinde erken yaşlanmayı indükleyebilir ve SA-β-gal, p16 ve p21 gibi artan yaşlanma belirteç seviyeleri ile karakterize edilir. Oksidatif stres kaynaklı yaşlanmanın insan astrositleri üzerinde çeşitli transkriptomik değişikliklere neden olabileceğini bildirilmiştir (Nie vd., 2015).



Şekil 2: *Astrositlerin Yaşlanması (Han vd., 2020).*

Mikroglia

Mikroglial hücreler mezenkimal kökenlidir ve SSS'de doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin ana temsilcisidir (Ransohoff ve Brown, 2012). Mikroglial hücrelerin tipik özelliklerle yaşlanmaya uğradığı gösterilmiştir. Kültürlenmiş sıçan mikroglial hücrelerinin telomer kısalması nedeniyle replikatif yaşlanmaya uğradığı bildirilmiştir ve aynı bulgu daha sonra AD hastalarından alınan mikroglial hücreler için bildirilmiştir (Flanary ve Streit, 2004; Flanary vd., 2007). Yaşlanmayla birlikte mikroglial hücreler, tipik reaktif morfolojilerinden farklı olduğu düşünülen distrofik değişiklikler sergiler. Bu distrofik mikroglial fenotip aynı zamanda fonksiyonel değişikliklerle de ilişkilidir, AD gibi nörodejeneratif koşullarda daha fazladır ve hatta nörodejenerasyonun başlangıcından önce gelebilir, bu da mikroglial yaşlanma ile nörodejenerasyon arasında nedensel bir ilişki olabileceğini göstermektedir (Conde ve Streit, 2006).

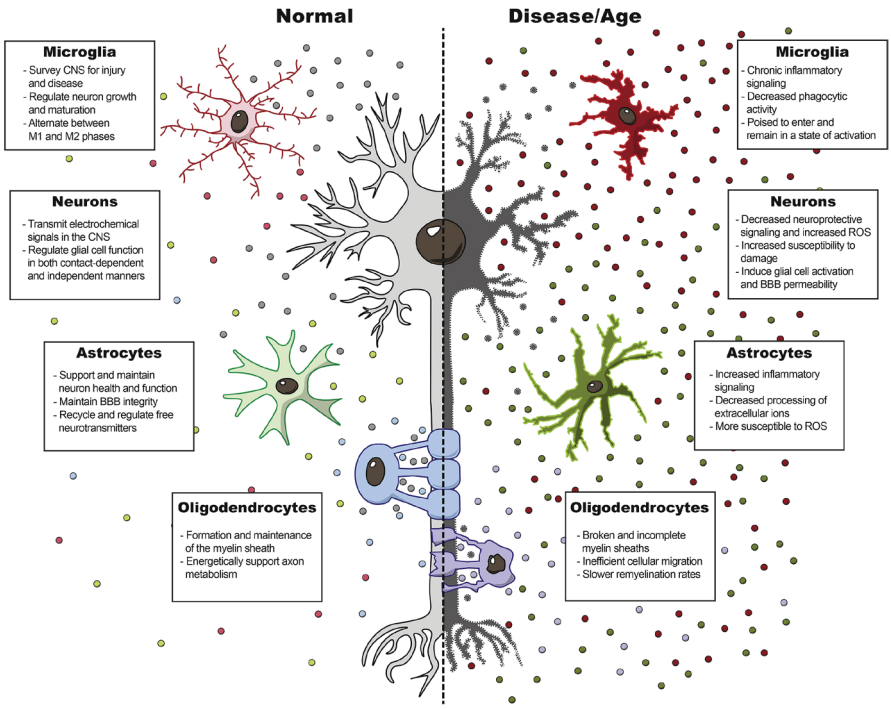
Oligodendrosit ve Oligodendrosit öncü hücreler

Oligodendrositler, miyelinli aksonların miyelin kılıflarını oluşturan, terminal olarak farklılaşmış post-mitotik hücrelerdir. Oksidatif strese karşı son derece savunmasız oldukları bilinmektedir. Oksidatif DNA hasarının ve upregüle edilmiş SA-β-Gal'in kanıtı, oligodendrositlerin yaşlanan bireylerde stresle ilişkili hücresel yaşlanmaya maruz kalabileceğini düşündürmektedir (Giacci vd., 2018; Al-Mashhadi vd., 2015). Oligodendrosit progenitör hücreler (OPC'ler), glial hücrelerin yaklaşık %3-10'unu oluşturan yetişkin progenitörlerin bir popülasyonudur (Dawson vd., 2003). Bazı koşullar altında, asimetrik bölünme geçirme ve miyelinleştirici oligodendrositlere farklılaşarak remiyelinizasyona aracılık etme yeteneğine sahiptirler. Bu süreç, multipl sklerozda miyelin onarımı ile oldukça alakalıdır. OPC'ler replikatif yaşlanmaya uğramamasına rağmen, bazı koşullar altında yaşlanma benzeri bir duruma girdiklerine dair in vitro kanıtlar vardır. Oligodendrositler ve oligodendrosit öncü hücreler (OPC'ler) işlev bozukluğunun yanı sıra miyelin yıkımının da AD'nin patogenezinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür, ancak kesin mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (Tang vd., 2001; Reynolds vd., 2002; Lucchinetti vd., 1999; Patani vd., 2007; Cai ve Xiao, 2016).

Nöronlar ve Nöronal Kök Hücreler

Nöronlar post-mitotik olmasına ve hücresel yaşlanmanın katı tanımına uymamasına rağmen, birkaç kanıt dizisi, olgun post-mitotik nöronların bile yaşlanma benzeri bir fenotip geliştirdiğini göstermektedir. Yaşlı farelerin nöronları, artan miktarlarda çift zincirli DNA kırılmaları, SA-β-Gal ve proinflamatuar sitokinler biriktirir. Yaşlanma ile granüler sitoplazmik lipofuskin birikintilerinin gösterilmesi, insan nöronlarının ayrıca yaşlanma ile ilişkili yaşlanma benzeri bir fenotip kazanabileceği fikrini destek-

lemektedir. Bu yaşlanma benzeri nöronların fonksiyonel aktivitesi ile ilgili çok az veri bulunmaktadır (Sedelnikova vd., 2004). AH'deki nöronal kök hücrelerin terapötik potansiyeli ise, son birkaç yılda kapsamlı bir araştırma altındadır. Bu arada, biriken kanıtlar, bu hücrelerin de yaşlanmaya eğilimli olduğunu göstermektedir. Nöronal kök hücreler, çeşitli stres faktörlerine yanıt olarak in vitro olarak yaşlanmaya uğrayabilir.Nöronal kök hücreler, telomer kısalması ve yaşlanma ile birlikte ROS üretimi gibi hücresel yaşlanma özellikleri sergilemektedir (Duncan ve Valenzula, 2007; Ferron vd., 2004).

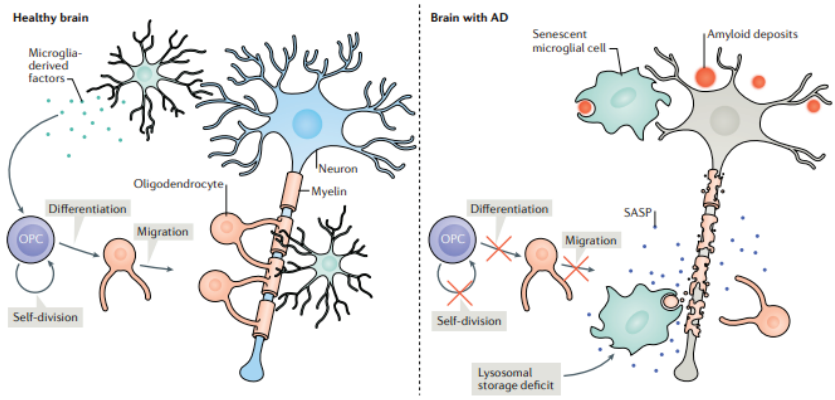


Şekil 3: *SSS hücre tiplerinde sağlıklı hücrelerle yaşlanmış veya hastalık durumundaki hücrelerin farklılıkları (Barbara vd., 2019).*

Alzheimer Hastalığında Hücresel Yaşlanma

Alzheimer hastalığı (AH), hafıza ve bilişte ilerleyici düşüşle seyreden beynin kronik dejeneratif bir bozukluğudur (Long ve Holtzman, 2019). Hastalık, beyin atrofisi, hücre dışı beta-amiloid peptit (Aβ) birikimi, hiperfosforile tau proteininden oluşan nörofibriler yumaklar, sinaps kaybı ve nörotransmisyon işlev bozukluklarının yanı sıra nöroinflamasyon ile karakterizedir (Goedert vd., 2006; Rajmohan ve Reddy, 2017). Çok sayıda kanıt, hücresel yaşlanmayı AH ile ilişkilendirir. Aβ42 oligomerlerinin,

fare nöral kök hücreleri ile yapılan in vitro çalışmalarda yaşlanan fenotipi tetiklediği ve artan sayıda SA-β-Gal pozitif hücreye yol açtığı rapor edilmiştir (He vd., 2013; Magini vd., 2015). Kanıtlar terminal olarak farklılaşmış post-mitotik nöronların anormal hücre döngüsüne girişinin AH'nin patogenezinde kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. p16INK4a düzeylerinin, AH hastalarından alınan nöronlarda ve ayrıca AH fare modellerindeki nöronlarda yükseldiği bildirilmiştir. p53'ün artan seviyeleri, farklı beyin bölgelerinde ve AH hastalarından alınan lenfositlerde ve AH'nin fare modellerinin nöronlarında rapor edilmiştir (Tiribuzi vd., 2011; Esteras vd., 2013; Bialopiotrowicz vd., 2011; Hochstrasser vd., 2011; Arendt vd., 1996; McShea vd., 1997).



Şekil 4: *Miyelin fragmantasyonu ve yaşlanma mekanizmalarıyla Alzheimer Hastalığı Patolojisi (Saez-Atienzar ve Masliah, 2020).*

Alzheimer hastalarının ve Alzheimer fare modellerinin beyinleri, proinflamatuar sitokinler ve diğer SASP aracılarını üreten mikroglia aktivasyonu nedeniyle daha yüksek inflamasyon seviyelerine sahiptir (Hickman vd., 2008; Rawji vd., 2016; Olivieri vd., 2018). Alzheimer hastalarının beynindeki nöroinflamasyon, yaşlanmanın başlangıcında belirgin bir rolü olan birçok SASP aracısından etkilenir. Bir proinflamatuar sitokin olan IL-6, yaşlı beyinde ve AH'de aşırı ekspresyonunun nörodejenerasyonu indüklediği gösterilmiştir. AH hastalarının ve AH fare modellerinin beyinleri ve lenfositleri ayrıca SASP düzenleyici p38MAPK'nin artan aktivitesini gösterir (Kiecolt-Glaser vd., 2003; Freund vd., 2012; Sun vd., 2003). Bu geliştirilmiş p38MAPK aktivitesi, AH beyinlerinde, BOS ve serumda proinflamatuar sitokinler IL-6, IL-1, TGF-β ve TNF-a seviyelerini arttırır. AH beyinleri ayrıca diğer SASP aracıları olan metalloproteinazlar MMP1, MMP-3 ve MMP-10'in de seviyelerinde artışa neden olur. SASP aracılarının yaşlanmanın başlangıcında önemli bir role sahip olması, AH

nöropatolojisinde nöroinflamasyon ve yaşlanma arasındaki ilişkiye destek sağlamaktadır. Nöroinflamasyon AH'yi ağırlaştırır çünkü bu hastalıkta APP (Amiloid β öncü protein) ve Aβ ekspresyonunu arttırır. Proinflamatuar sitokinler, Aβ oligomerlerinin oluşumunu, tau'nun fosforilasyonunu ve ROS üretimini indükler (Luterman vd., 2000; Swardfager vd., 2010; Horstmann vd., 2018; Yoshiyama vd., 2000; Blurton-Jones ve Laferla, 2006; Steele vd., 2007).

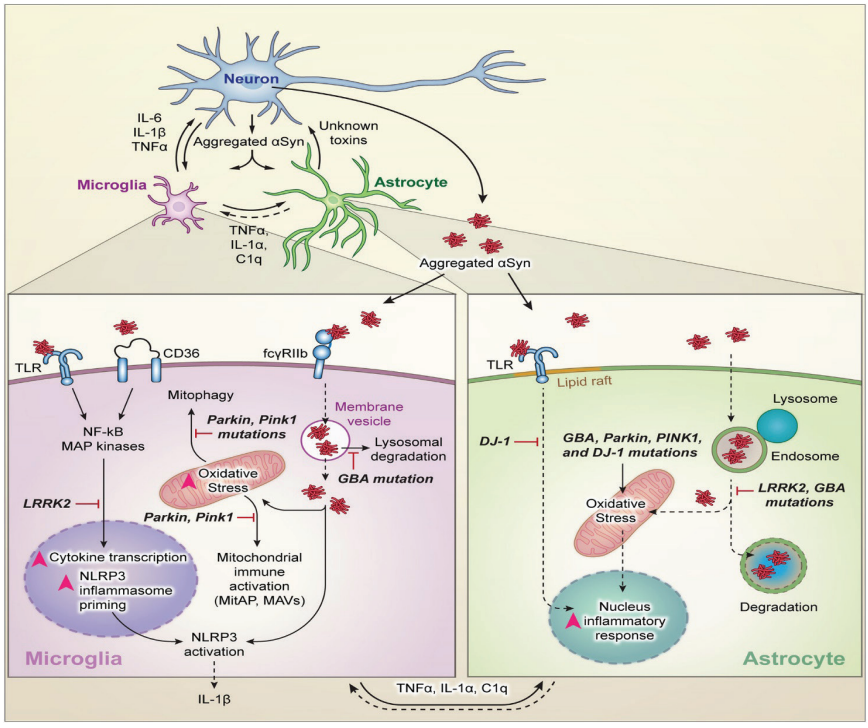
Oksidatif stres, AH'de yaşlanma sırasında bilişsel işlev bozukluğunu hızlandırmaya katkıda bulunan bir diğer önemli mekanizmadır. AH hastaları ve AH'nin fare modelleri, yaşlanmada gözlenene benzer şekilde artan oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon göstermektedirler (López-Otín vd., 2013). Ayrıca, Alzheimer hastalarından alınan hipokampus ve lenfositlerde yüksek fosforile histon γH2AX (H2A histon ailesi üyesi X) seviyeleri rapor edilmiştir, bu da aktif bir DNA hasar tepkisini gösterir (Myung vd., 2008).

Son olarak, telomer kısalması ile AH arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (Eitan vd., 2014; Boccardi vd., 2015; Forero vd., 2016). Bununla birlikte, toplum temelli geniş bir çalışma, Alzheimer hastaları ile bilişsel olarak sağlıklı bireyler arasında telomer uzunluğu açısından hiçbir fark olmadığını bildirmiştir (Hinterberger vd., 2017).

Parkinson Hastalığında Hücresel Yaşlanma

PH, Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritleri şeklinde α-Syn'in anormal birikimi ile bağlantılı olarak substantia nigra pars compacta'da nöron kaybı ile karakterize edilir (Chinta vd., 2018). Çok sayıda veri, PH patogenezinde hücresel yaşlanmanın rolünü desteklemektedir. PH'de hücre döngüsü genlerinin ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Spesifik olarak, kontrollere kıyasla PH beyin örneklerinde p16INK4a mRNA seviyeleri yükselmiştir (Mogi vd., 1994; Lindqvist vd., 2012; Brodacki vd., 2008). Sağlıklı kontrollere kıyasla PH hastalarından alınan BOS'ta artan SA-β-gal seviyeleri de bulunmuştur. Kontrollere kıyasla PH'li hastalarda striatumun BOS, serum ve dopaminerjik bölgelerinde IL-1β ve TNF-α düzeylerinin yükseldiği, hastaların serumunda artan IL-6 seviyeleri bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu sitokinlerin yüksek seviyelerinin PH'de SASP'ye atfedilip atfedilemeyeceği veya bunların sadece hastalığın patofizyolojisinin yerleşik bir parçası olan ayrı bir nöroinflamatuar sürecin parçası olup olmadığı açık değildir (Scalzo vd., 2010; Hofmann vd., 2009). Oksidatif stres, Parkinson hastalığının etiyolojisinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Hastalığın erken evrelerinde bile, önemli bir dopaminerjik nöron kaybından önce, PH hastaları yüksek oksidatif stres sergiler. Bu nedenle, oksidatif stres, nöron kaybının bir sonucu olarak artmasına ek olarak, nörodejenerasyondan kısmen sorumlu olabilir (Ferrer vd., 2011; Trist vd.,

2018). Mitokondriyal disfonksiyon da PH etyopatolojisinde hayati bir rol oynar. Ailesel PH'de, mitokondriyal disfonksiyon yollarıyla ilişkili genlerde farklı mutasyonlar gösterilmiştir ve bu yolların bazıları sporadik PH'de de değişmiştir (Park vd., 2018). ATP sentezi sırasında ROS üretimi, substantia nigra'nın dopaminerjik nöronlarında daha yüksektir. Boyutları ve karmaşıklıkları nedeniyle, dinlenme zar potansiyelini sürdürmek, aksiyon potansiyellerini yaymak ve sinaptik iletimi sağlamak için daha yüksek miktarlarda ATP'ye ihtiyaç duyarlar. Mitokondriyal fonksiyondaki ve oksidatif stresteki bu değişikliklerin yaşlanmanın bir sonucu olması muhtemel olarak görülmektedir (Pissadaki ve Bolam, 2013). Otofajik/lizozomal disfonksiyonun ayrıca, birçok PH mutasyonunun bu yolaklardaki kusurlarla ilişkili olmasıyla birlikte, hastalığın patogenezinde anahtar bir role sahip olduğu düşünülmektedir (Pitcairn vd., 2018; Rivero-Ríos vd., 2016). Hem mitokondriyal hem de otofajik/lizozomal disfonksiyon yolaklarındaki bir dizi anahtar mutasyonun PH patofizyolojisinde önemli rol aldığı gösterilmiştir (Plotegher ve Duchen, 2017). PH'de telomer uzunluğuna ilişkin kanıtlar, çelişkili sonuçlar bildirmektedir (Maeda vd., 2012; Eerola vd., 2010; Guan vd., 2008; Degerman vd., 2014). Tüm bu çalışmaları içeren bir meta-analiz ise, PH hastaları ve aynı yaştaki kontroller arasında telomer uzunluğunda bir fark olmadığını göstermiştir (Forero vd., 2016).



Şekil 5: *Parkinson Hastalığında Nöroinflamasyon (Kam vd., 2020).*

Multiple Sklerozda Hücresel Yaşlanma

Multipl skleroz (MS), beyin ve omuriliği içeren inflamatuar demiyelinizasyon, astroglioz, nöronal ve aksonal kayıp ile karakterize kronik, immün aracılı bir hastalıktır. Etyolojisi belirsizliğini koruyor ancak genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişme olasılığını etkilediği düşünülmektedir. Epidemiyolojik kanıtlar, yaşın MS'in ilerleyici fazına geçiş için en önemli belirleyici olduğunu göstermektedir (Compston ve Coles, 2008; Ebers, 2008). Oksidatif hasar ve mitokondriyal disfonksiyon, MS patolojisinin temel özellikleridir. Belirli bir eşiğin üzerinde yaşlanan hücrelerin hızlandırılmış birikiminin, MS'nin ikincil ilerleyici fazına geçişi belirleyebileceğini ve ilerleyici MS'deki nörodejenerasyonun, yaşlanma ile ilişkili fonksiyon kaybı tarafından yönlendirildiği varsayılmaktadır (Gilgun-Sherki vd., 2004; Mahad vd., 2008; Mahad vd., 2009). Bu hipoteze uygun olarak, halihazırda kullanılan immünomodülatör ve immünosupresif tedaviler, hastalığın ikincil ilerleyici fazında orta derecede etkilidir veya etkisizdir. Ancak muhtemelen inflamatuar nükseden fazda erken kullanıldığında ikincil ilerleyici fazın başlangıcını geciktirebilir (Lassmann vd., 2007; Bergamaschi vd., 2016).

C) TEDAVİDE HÜCRESEL YAŞLANMAYI HEDEFLEMEK

Araştırmacılar, yaşlanma karşıtı bir tedavi yaklaşımının, nörodejeneratif hastalıklarda faydalı olabileceğini belirtmektedirler. Yaşlanma karşıtı veya senoterapötik bir yaklaşım, yaşlanan hücrelerin bir doku üzerindeki yükünü azaltmak (senolitik) veya yaşlanan hücrelerin doku üzerindeki zararlı etkilerini nötralize edecek şekilde SASP'nin veya belirli SASP aracılarının ifadesini bloke ederek modüle etmek (senomorfik) için yaşlanan hücrelerin seçici ölümünü içerebilir. Bu yaklaşımlara uygun olarak çeşitli *in-vivo* ve *in-vitro* çalışmalar yapılmaktadır (Kim vd., 2017; Pan vd., 2017; Demaria vd., 2017; Ballou vd., 2008; Pospelova vd., 2012; Liv d., 2014; Arriola Apelo ve Lamming, 2016; Pitozzi vd., 2013; Vassilev vd., 2004; Mouraret vd., 2013; Poulsen vd., 2014). Nörodejeneratif hastalıkta senoliz ve/veya senomorfizm, sonuçta hastalığın ilerlemesini önlemek için hücre kaybını ve doku yıkımını önlemeyi amaçlar. Presemptomatik tanı bağlamında, erken senoterapötik tedavi, teorik olarak, nörodejeneratif hastalığın klinik sunumunu bile önleyebileceği düşünülmektedir (De la Fuente-Fernández vd., 2011).

Şimdiye kadarki sınırlı deneyimlerden, yaşlanmayı değiştirme etkisinin evrensel olmadığı, daha çok hücre tipine bağlı olduğu ve bu durumun da terapötik yaklaşımı büyük ölçüde karmaşıklaştırdığı bildirilmektedir. Ayrıca, yaşlanma ve bağışıklık tepkisi arasındaki ilişkinin daha fazla açıklığa kavuşturulması gerekiyor. Yaşlanan hücrelerin doğal olarak oluşan immün aracılı klirensi, onu güçlendiren ilaçlar geliştirilerek terapötik

olarak kullanılabileceği ve bağışıklık tepkilerinin yüksek özgüllüğünün, senolitik aşılar geliştirerek spesifik olarak yaşlanan hücre tiplerini hedeflemek için kullanılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca araştırmacılar yaşlanmanın hücre yüzeyi belirteçlerinin ve hücre içi lokalize lipofuskinin, potansiyel olarak hücresel veya hümoral bağışıklık tepkisini hazırlamak için kullanılabileceğini ve onu yaşlanan hücrelere karşı yönlendirilebileceğini belirtmektedirler (Althubiti vd., 2014).

Yaşlanmayı ele almak için kullanılabilecek başka bir yolun da, mTOR yolunu hedeflemenin ve inflamasyonu azaltmanın yanı sıra azalan DNA hasarının patolojiyi etkileyebileceği konusunda görüşler sunan metformin gibi mevcut FDA onaylı ilaçların kullanılması olduğu belirtilmektedir (Barzilai vd., 2016). Ayrıca, yaşlı bireylerde bir rapamisin türevi olan RAD001'in kullanımı , gelişmiş bağışıklık fonksiyonu gösterdi (Mannick vd., 2014). Bu çalışmalar, insanlardaki hastalıkla ilişkili süreçlerin mekanik olarak anlaşılmasının, iyi tasarlanırsa elde edilebileceğini göstermektedir.

Sonuçta, nörodejeneratif hastalığın ilerleyişinin anlaşılması artmış ve yaşlanmanın rolü araştırılırken yeni yollar açılmıştır. Araştırmadaki zorluk, hastalık başlangıcından önce ve sırasında hücre tiplerinin hassas bir şekilde manipüle edilmesine izin veren ve bu bulguları ilaç tedavilerinin geliştirilmesi ve değerlendirilmesinde kullanan yeni araçlar geliştirmek olacaktır.

Sonuç olarak; hücresel yaşlanma, yaşlanmaya bağlı hastalıkta potansiyel olarak nedensel bir rol için kriterleri karşılar. Astrositleri, mikrogliaları, oligodendrosit progenitörlerini ve nöral kök hücreleri etkileyen hücresel yaşlanmanın kanıtları bulunmaktadır. Mitotik sonrası hücrelerde yaşlanma benzeri bir fenotip de gösterilmiştir, bu da nöronların ve oligodendrositlerin de yaşlanabileceğini düşündürmektedir. Hücresel yaşlanmayı nörodejenerasyon mekanizmalarına bağlayan kanıtlar hala dolaylı olarak bulunmaktadır ve yaşlanmanın nörodejenerasyondaki varsayılan rolünün daha fazla araştırılması gerekmektedir. Hücresel yaşlanma, nörodejeneratif hastalıklar için yeni terapötik yollar açan bir terapötik hedef olabilir ve senoterapötiklerin, etkili nöroprotektanlar olduğu da yapılacak çalışmalarla kanıtlanabilir.

REFERANSLAR

Acosta, J. C., Banito, A., Wuestefeld, T., Georgilis, A., Janich, P., Morton, J. P., et al. (2013). A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. Nat. Cell Biol. 15, 978–990.

Al-Mashhadi, S.; Simpson, J.E.; Heath, P.R.; Dickman, M.; Forster, G.; Matthews, F.E.; Brayne, C.; Ince, P.G.; Wharton, S.B. Oxidative glial cell damage associated with white matter lesions in the aging human brain. Brain Pathol. 2015, 25, 565–574.

Althubiti, M.; Lezina, L.; Carrera, S.; Jukes-Jones, R.; Giblett, S.M.; Antonov, A.; Barlev, N.; Saldanha, G.S.; Pritchard, C.A.; Cain, K.; et al. Characterization of novel markers of senescence and their prognostic potential in cancer. Cell Death Dis. 2014, 5, e1528.

Arendt, T.; Rödel, L.; Gärtner, U.; Holzer, M. Expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p16 in Alzheimer's disease. Neuroreport 1996, 7, 3047–3049.

Arriola Apelo, S.I.; Lamming, D.W. Rapamycin: An InhibiTOR of Aging Emerges From the Soil of Easter Island. J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. 2016, 71, 841–849.

Ballou, L.M.; Lin, R.Z. Rapamycin and mTOR kinase inhibitors. J. Chem. Biol. 2008, 1, 27–36.

Barbara L. Swenson, Charlton F. Meyer, Tyler J. Bussian, Darren J. Baker. Senescence in aging and disorders of the central nervous system, Translational Medicine of Aging,Volume 3, 2019: 17-25.

Barbouti, A., Evangelou, K., Pateras, I. S., Papoudou-Bai, A., Patereli, A., Stefanaki, K., et al. (2019). In situ evidence of cellular senescence in Thymic Epithelial Cells (TECs) during human thymic involution. Mech. Ageing Dev. 177, 88–90.

Barzilai, N., Crandall, J. P., Kritchevsky, S. B., & Espeland, M. A. (2016). Metformin as a tool to target aging. *Cell metabolism*, *23*(6), 1060-1065.

Bell, R.D.; Zlokovic, B.V. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2009, 118, 103–113.

Bergamaschi, R.; Quaglini, S.; Tavazzi, E.; Amato, M.P.; Paolicelli, D.; Zipoli, V.; Romani, A.; Tortorella, C.; Portaccio, E.; D'Onghia, M.; et al. Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis. Mult. Scler. J. 2016, 22, 1732–1740.

Bialopiotrowicz, E.; Kuzniewska, B.; Kachamakova-Trojanowska, N.; Barcikowska, M.; Kuznicki, J.; Wojda, U. Cell cycle regulation distinguishes lymphocytes from sporadic and familial Alzheimer's disease patients. Neurobiol. Aging 2011, 32, 2319-e13.

Blin, P.; Dureau-Pournin, C.; Foubert-Samier, A.; Grolleau, A.; Corbillon, E.; Jové, J.; Lassalle, R.; Robinson, P.; Poutignat, N.; Droz-Perroteau, C.; Moore, N. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. Eur. J. Neurol. 2015, 22, 464–471.

Blurton-Jones, M., and Laferla, F. M. (2006). Pathways by which Aβ facilitates tau pathology. Curr. Alzheimer Res. 3, 437–448.

Boccardi, V.; Pelini, L.; Ercolani, S.; Ruggiero, C.; Mecocci, P. From cellular senescence to Alzheimer's disease: The role of telomere shortening. Ageing Res. Rev. 2015, 22, 1–8.

Brodacki, B.; Staszewski, J.; Toczyłowska, B.; Kozłowska, E.; Drela, N.; Chalimoniuk, M.; Stepien, A. Serum interleukin (IL-2, IL-10, IL-6, IL-4), TNFα, and INFγ concentrations are elevated in patients with atypical and idiopathic parkinsonism. Neurosci. Lett. 2008, 441, 158–162.

Brown, W.R.; Thore, C.R. Review: Cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2011, 37, 56–74.

Cai, Z.; Xiao, M. Oligodendrocytes and Alzheimer's disease. Int. J. Neurosci. 2016, 126, 97–104.

Calabrese, V.; Santoro, A.; Monti, D.; Crupi, R.; Di Paola, R.; Latteri, S.; Cuzzocrea, S.; Zappia, M.; Giordano, J.; Calabrese, E.J.; et al. Aging and Parkinson's Disease: Inflammaging, neuroinflammation and biological remodeling as key factors in pathogenesis. Free Radic. Biol. Med. 2018, 115, 80–91.

Chen, H., Ruiz, P. D., McKimpson, W. M., Novikov, L., Kitsis, R. N., and Gamble, M. J. (2015). MacroH2A1 and ATM play opposing roles in paracrine senescence and the senescence-associated secretory phenotype. Mol. Cell 59, 719–731.

Childs, B. G., Durik, M., Baker, D. J., and van Deursen, J. M. (2015). Cellular senescence in aging and age–related disease: from mechanisms to therapy. Nat. Med. 21, 1424–1435.

Chinta, S.J.; Woods, G.; Demaria, M.; Rane, A.; Zou, Y.; Mcquade, A.; Rajagopalan, S.; Limbad, C.; Madden, D.T.; Campisi, J.; et al. Cellular Senescence Is Induced by the Environmental Neurotoxin Paraquat and Contributes to Neuropathology Linked to Parkinson's Disease. Cell Rep. 2018, 22, 930–940.

Chow, H. M., and Herrup, K. (2015). Genomic integrity and the ageing brain. Nat. Rev. Neurosci. 16, 672–684.

Chuprin, A.; Gal, H.; Biron-Shental, T.; Biran, A.; Amiel, A.; Rozenblatt, S.; Krizhanovsky, V. Cell fusion induced by ERVWE1 or measles virus causes cellular senescence. Genes Dev. 2013, 27, 2356–2366.

Cipriani, S.; Ferrer, I.; Aronica, E.; Kovacs, G.G.; Verney, C.; Nardelli, J.; Khung, S.; Delezoide, A.L.; Milenkovic, I.; Rasika, S.; et al. Hippocampal Radial Glial Subtypes and Their Neurogenic Potential in Human Fetuses and Healthy and Alzheimer's Disease Adults. Cereb Cortex 2018, 28, 2458–2478.

Compston, A.; Coles, A. Multiple sclerosis. Lancet 2008, 372, 1502–1517.

Conde, J.R.; Streit, W.J. Microglia in the Aging Brain. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2006, 65, 199–203.

Coppé, J.-P., Desprez, P.-Y., Krtolica, A., and Campisi, J. (2010). The senescenceassociated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. Annu. Rev. Pathol. 5, 99–118.

Correia-Melo, C., and Passos, J. F. (2015). Mitochondria: are they causal players in cellular senescence? Biochim. Biophys. Acta 1847, 1373–1379.

Dawson, M.R.L.; Polito, A.; Levine, J.M.; Reynolds, R. NG2-expressing glial progenitor cells: An abundant and widespread population of cycling cells in the adult rat CNS. Mol. Cell. Neurosci. 2003, 24, 476–488.

De Haan, J. B., Cristiano, F., Iannello, R., Bladier, C., Kelner, M. J., and Kola, I. (1996). Elevation in the ratio of Cu/Zn-superoxide dismutase to glutathione peroxidase activity induces features of cellular senescence and this effect is mediated by hydrogen peroxide. Hum. Mol. Genet. 5, 283–292.

De la Fuente-Fernández, R.; Schulzer, M.; Kuramoto, L.; Cragg, J.; Ramachandiran, N.; Au, W.L.; Mak, E.; McKenzie, J.; McCormick, S.; Sossi, V.; et al. Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease. Ann. Neurol. 2011, 69, 803–810.

De Stefano, N.; Stromillo, M.L.; Giorgio, A.; Bartolozzi, M.L.; Battaglini, M.; Baldini, M.; Portaccio, E.; Amato, M.P.; Sormani, M.P. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2016, 87, 93–99.

Degerman, S.; Domellöf, M.; Landfors, M.; Linder, J.; Lundin, M.; Haraldsson, S.; Elgh, E.; Roos, G.; Forsgren, L. Long leukocyte telomere length at diagnosis is a risk factor for dementia progression in idiopathic parkinsonism. PLoS ONE 2014, 9, e113387.

Demaria, M.; O'Leary, M.N.; Chang, J.; Shao, L.; Liu, S.; Alimirah, F.; Koenig, K.; Le, C.; Mitin, N.; Deal, A.M.; et al. Cellular Senescence Promotes Adverse Effects of Chemotherapy and Cancer Relapse. Cancer Discov. 2017, 7, 165–176.

Demaria, M.; Ohtani, N.; Youssef, S.A.; Rodier, F.; Toussaint, W.; Mitchell, J.R.; Laberge, R.-M.; Vijg, J.; Van Steeg, H.; Dollé, M.E.T.; et al. An Essential Role for Senescent Cells in Optimal Wound Healing through Secretion of PDGF-AA. Dev. Cell 2014, 31, 722–733.

Duncan, G.W.; Khoo, T.K.; Coleman, S.Y.; Brayne, C.; Yarnall, A.J.; O'Brien, J.T.; Barker, R.A.; Burn, D.J. The incidence of Parkinson's disease in the North-East of England. Age Ageing 2014, 43, 257–263.

Duncan, T.; Valenzuela, M. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. Stem Cell Res. Ther. 2017, 8, 111.

Ebers, G.C. Environmental factors and multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2008, 7, 268–277.

Eerola, J.; Kananen, L.; Manninen, K.; Hellstrom, O.; Tienari, P.J.; Hovatta, I. No Evidence for Shorter Leukocyte Telomere Length in Parkinson's Disease Patients. J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. 2010, 65A, 1181–1184.

Eitan, E.; Hutchison, E.R.; Mattson, M.P. Telomere shortening in neurological disorders: An abundance of unanswered questions. Trends Neurosci. 2014, 37, 256–263.

Esteras, N.; Alquézar, C.; Bermejo-Pareja, F.; Bialopiotrowicz, E.; Wojda, U.; Martín-Requero, Á. Downregulation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 activity by calmodulin KII modulates p21 Cip1 levels and survival of immortalized lymphocytes from Alzheimer's disease patients. Neurobiol. Aging 2013, 34, 1090–1100.

Faragher, R. G. A., McArdle, A., Willows, A., and Ostler, E. L. (2017). Senescence in the aging process. F1000Res 6:1219.

Ferrer, I., Martinez, A., Blanco, R., Dalfó, E., and Carmona, M. (2011). Neuropathology of sporadic Parkinson disease before the appearance of parkinsonism: preclinical Parkinson disease. J. Neural Transm. 118, 821–839.

Ferron, S.; Mira, H.; Franco, S.; Cano-Jaimez, M.; Bellmunt, E.; Ramírez, C.; Fariñas, I.; Blasco, M.A. Telomere shortening and chromosomal instability abrogates proliferation of adult but not embryonic neural stem cells. Development 2004, 131, 4059–4070.

Flanary, B.E.; Sammons, N.W.; Nguyen, C.; Walker, D.; Streit, W.J. Evidence That Aging and Amyloid Promote Microglial Cell Senescence. Rejuvenation Res. 2007, 10, 61–74.

Flanary, B.E.; Streit, W.J. Progressive Telomere Shortening Occurs in Cultured Rat Microglia, but Not Astrocytes. Glia 2004, 45, 75–88.

Forero, D.A.; González-Giraldo, Y.; López-Quintero, C.; Castro-Vega, L.J.; Barreto, G.E.; Perry, G.; Kritchevsky, S. Meta-analysis of Telomere Length in Alzheimer's Disease. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2016, 71, 1069–1073.

Forero, D.A.; González-Giraldo, Y.; López-Quintero, C.; Castro-Vega, L.J.; Barreto, G.E.; Perry, G. Telomere length in Parkinson's disease: A meta-analysis HHS Public Access. Exp. Gerontol. 2016, 75, 53–55.

Freund, A., Laberge, R.-M., Demaria, M., and Campisi, J. (2012). Lamin B1 loss is a senescence-associated biomarker. Mol. Biol. Cell 23, 2066–2075.

Georgakopoulou, E. A., Tsimaratou, K., Evangelou, K., Fernandez-Marcos, P. J., Zoumpourlis, V., Trougakos, I. P., et al. (2013). Specific lipofuscin staining as a novel biomarker to detect replicative and stress-induced senescence. A method applicable in cryo-preserved and archival tissues. Aging 5, 37–50.

Giacci, M.K.; Bartlett, C.A.; Smith, N.M.; Iyer, K.S.; Toomey, L.M.; Jiang, H.; Guagliardo, P.; Kilburn, M.R.; Fitzgerald, M. Oligodendroglia Are Particularly Vulnerable to Oxidative Damage after Neurotrauma In Vivo. J. Neurosci. 2018, 38, 6491–6504.

Gilgun-Sherki, Y.; Melamed, E.; Offen, D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: The need for effective antioxidant therapy. J. Neurol. 2004, 251, 261–268.

Giunta, B.; Fernandez, F.; Nikolic, W.V.; Obregon, D.; Rrapo, E.; Town, T.; Tan, J. Inflammaging as a prodrome to Alzheimer's disease. J. Neuroinflamm. 2008, 5, 51.

Goedert M., Klug A., Crowther R. A. (2006). Tau protein, the paired helical filament and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 9 195–207.

Guan, J.Z.; Maeda, T.; Sugano, M.; Oyama, J.; Higuchi, Y.; Suzuki, T.; Makino, N. A percentage analysis of the telomere length in Parkinson's disease patients. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2008, 63, 467–473.

Han, X., Zhang, T., Liu, H., Mi, Y., & Gou, X. (2020). Astrocyte Senescence and Alzheimer's Disease: A Review. *Frontiers in aging neuroscience*, *12*, 148.

Hawkins, B.T.; Davis, T.P. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. Pharmacol. Rev. 2005, 57, 173–185.

Hayflick, L.; Moorhead, P.S. The serial cultivation of human diploid strains. Exp. Cell Res. 1961, 25, 585–621.

He, N.; Jin, W.-L.; Lok, K.-H.; Wang, Y.; Yin, M.; Wang, Z.-J. Amyloid-β1–42 oligomer accelerates senescence in adult hippocampal neural stem/progenitor cells via formylpeptide receptor 2. Cell Death Dis. 2013, 4, e924.

Hernandez-Segura, A.; Nehme, J.; Demaria, M. Hallmarks of Cellular Senescence. Trends Cell Biol. 2018, 28, 436–453.

Hickman, S. E., Allison, E. K., and El Khoury, J. (2008). Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. J. Neurosci. 28, 8354–8360.

Hinterberger, M.; Fischer, P.; Huber, K.; Krugluger, W.; Zehetmayer, S. Leukocyte telomere length is linked to vascular risk factors not to Alzheimer's disease in the VITA study. J. Neural Transm. 2017, 124, 809–819.

Hoare, M.; Ito, Y.; Kang, T.-W.; Weekes, M.P.; Matheson, N.J.; Patten, D.A.; Shetty, S.; Parry, A.J.; Menon, S.; Salama, R.; et al. NOTCH1 mediates a switch between two distinct secretomes during senescence. Nat. Cell Biol. 2016, 18, 979–992.

Hochstrasser, T.; Marksteiner, J.; Defrancesco, M.; Deisenhammer, E.A.; Kemmler, G.; Humpel, C. Two Blood Monocytic Biomarkers (CCL15 and p21) Combined with the Mini-Mental State Examination Discriminate Alzheimer's Disease Patients from Healthy Subjects. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra 2011, 1, 297–309.

Hofmann, K.W.; Schuh, A.F.S.; Saute, J.; Townsend, R.; Fricke, D.; Leke, R.; Souza, D.O.; Portela, L.V.; Chaves, M.L.F.; Rieder, C.R.M. Interleukin-6 serum levels in patients with parkinson's disease. Neurochem. Res. 2009, 34, 1401–1404.

Horstmann, S., Budig, L., Gardner, H., Koziol, J., Deuschle, M., Schilling, C., et al. (2018). Matrix metalloproteinases in peripheral blood and cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. Int. Psychogeriatr. C Int. Psychogeriatr. Assoc. 226, 966–972.

Höhn, A., and Grune, T. (2013). Lipofuscin: formation, effects and role of macroautophagy. Redox Biol. 1, 140–144.

Johnson, I.P. Age-related neurodegenerative disease research needs aging models. Front. Aging Neurosci. 2015, 7, 168.

Jurk, D., Wang, C., Miwa, S., Maddick, M., Korolchuk, V., Tsolou, A., et al. (2012). Postmitotic neurons develop a p21-dependent senescence-like phenotype driven by a DNA damage response. Aging Cell 11, 996–1004.

Kam, T. I., Hinkle, J. T., Dawson, T. M., & Dawson, V. L. (2020). Microglia and astrocyte dysfunction in parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 105028.

Kiecolt-Glaser, J. K., Preacher, K. J., MacCallum, R. C., Atkinson, C., Malarkey, W. B., and Glaser, R. (2003). Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 100, 9090–9095.

Kim, H.-N.; Chang, J.; Shao, L.; Han, L.; Iyer, S.; Manolagas, S.C.; O'Brien, C.A.; Jilka, R.L.; Zhou, D.; Almeida, M. DNA damage and senescence in osteoprogenitors expressing Osx1 may cause their decrease with age. Aging Cell 2017, 16, 693–703.

Kirkwood, T.B.L.; Melov, S. On the Programmed/Non-Programmed Nature of Ageing within the Life History. Curr. Biol. 2011, 21, R701–R707.

Krenning, L., Feringa, F. M., Shaltiel, I. A., Van den Berg, J., and Medema, R. H. (2014). Transient activation of p53 in G2 phase is sufficient to induce senescence. Mol. Cell 55, 59–72.

Kuilman, T., Michaloglou, C., Mooi, W. J., and Peeper, D. S. (2010). The essence of senescence. Genes Dev. 24, 2463–2479.

Kültz, D. (2005). Molecular and evolutionary basis of the cellular stress response. Annu. Rev. Physiol. 67, 225–257.

Lassmann, H.; Brück, W.; Lucchinetti, C.F. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. Brain Pathol. 2007, 17, 210–218.

Lee, B. Y., Han, J. A., Im, J. S., Morrone, A., Johung, K., Goodwin, E. C., et al. (2006). Senescence-associated β-galactosidase is lysosomal-galactosidase. Aging Cell 5, 187–195.

Li, J.; Kim, S.G.; Blenis, J. Rapamycin: One Drug, Many Effects. Cell Metab. 2014, 19, 373–379.

Lindqvist, D.; Kaufman, E.; Brundin, L.; Hall, S.; Surova, Y.; Hansson, O. Non-Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease—Correlations with Inflammatory Cytokines in Serum. PLoS ONE 2012, 7, e47387.

Long J. M., Holtzman D. M. (2019). Alzheimer Disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell* 179 312–339.

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., and Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. Cell 153, 1194–1217.

Lucchinetti, C.; Brück, W.; Parisi, J.; Scheithauer, B.; Rodriguez, M.; Lassmann, H. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. Brain 1999, 122, 2279–2295.

Luterman, J. D., Haroutunian, V., Yemul, S., Ho, L., Purohit, D., Aisen, P. S., et al. (2000). Cytokine gene expression as a function of the clinical progression of Alzheimer disease dementia. Arch. Neurol. 57, 1153–1160.

Maeda, T.; Guan, J.Z.; Koyanagi, M.; Higuchi, Y.; Makino, N. Aging-Associated Alteration of Telomere Length and Subtelomeric Status in Female Patients with Parkinson's Disease. J. Neurogenet. 2012, 26, 245–251.

Magini, A.; Polchi, A.; Tozzi, A.; Tancini, B.; Tantucci, M.; Urbanelli, L.; Borsello, T.; Calabresi, P.; Emiliani, C. Abnormal cortical lysosomal β-hexosaminidase and β-galactosidase activity at post-synaptic sites during Alzheimer's disease progression. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2015, 58, 62–70.

Mahad, D.; Lassmann, H.; Turnbull, D. Mitochondria and disease progression in multiple sclerosis. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2008, 34, 577–589.

Mahad, D.J.; Ziabreva, I.; Campbell, G.; Lax, N.; White, K.; Hanson, P.S.; Lassmann, H.; Turnbull, D.M. Mitochondrial changes within axons in multiple sclerosis. Brain 2009, 132, 1161–1174.

Mannick, J. B., Del Giudice, G., Lattanzi, M., Valiante, N. M., Praestgaard, J., Huang, B., Klickstein, L. B. (2014). mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Science translational medicine*, *6*(268), 268ra179-268ra179.

Mansour, H.; Chamberlain, C.G.; Weible, M.W., II; Hughes, S.; Chu, Y.; Chan-Ling, T. Aging-related changes in astrocytes in the rat retina: Imbalance between cell proliferation and cell death reduces astrocyte availability. Aging Cell 2008, 7, 526–540.

McShea, A.; Harris, P.L.; Webster, K.R.; Wahl, A.F.; Smith, M.A. Abnormal expression of the cell cycle regulators P16 and CDK4 in Alzheimer's disease. Am. J. Pathol. 1997, 150, 1933–1939.

Minciullo, P. L., Catalano, A., Mandraffino, G., Casciaro, M., Crucitti, A.,Maltese, G., et al. (2016). Inflammaging and anti-iInflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. Arch. Immunol. Ther. Exp. 64, 111–126.

Mogi, M.; Harada, M.; Kondo, T.; Riederer, P.; Inagaki, H.; Minami, M.; Nagatsu, T. Interleukin-1β, interleukin-6, epidermal growth factor and transforming growth factor-α are elevated in the brain from parkinsonian patients. Neurosci. Lett. 1994, 180, 147–150.

Mouraret, N.; Marcos, E.; Abid, S.; Gary-Bobo, G.; Saker, M.; Houssaini, A.; Dubois-Rande, J.-L.; Boyer, L.; Boczkowski, J.; Derumeaux, G.; et al. Activation of Lung p53 by Nutlin-3a Prevents andeverses Experimental Pulmonary Hypertension. Circulation 2013, 127, 1664–1676.

Muñoz-Espín, D., and Serrano, M. (2014). Cellular senescence: from physiology to pathology. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 15, 482–496.

Myung, N.-H.; Zhu, X.; Kruman, I.I.; Castellani, R.J.; Petersen, R.B.; Siedlak, S.L.; Perry, G.; Smith, M.A.; Lee, H.-G. Evidence of DNA damage in Alzheimer disease: Phosphorylation of histone H2AX in astrocytes. Age (Omaha) 2008, 30, 209–215.

Nakamura, A. J., Chiang, Y. J., Hathcock, K. S., Horikawa, I., Sedelnikova, O. A., Hodes, R. J., et al. (2008). Both telomeric and non-telomeric DNA damage are determinants of mammalian cellular senescence. Epigenetics Chromatin 1:6.

Nelson, G.; Wordsworth, J.; Wang, C.; Jurk, D.; Lawless, C.; Martin-Ruiz, C.; von Zglinicki, T. A senescent cell bystander effect: Senescence-induced senescence. Aging Cell 2012, 11, 345–349.

Nie, X.; Liang, L.; Xi, H.; Jiang, S.; Jiang, J.; Tang, C.; Liu, X.; Liu, S.; Wan, C.; Zhao, J.; et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces premature senescence of astrocytes via WNT/β-catenin signaling and ROS production. J. Appl. Toxicol. 2015, 35, 851–860.

Nussbaum, R.L.; Ellis, C.E. Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. N. Engl. J. Med. 2003, 348, 1356–1364.

Ogrodnik, M., Salmonowicz, H., and Gladyshev, V. N. (2019). Integrating cellular enescence with the concept of damage accumulation in aging: relevance for clearance of senescent cells. Aging Cell 2019: e2841.

Olivieri, F., Prattichizzo, F., Grillari, J., and Balistreri, C. R. (2018). Cellular senescence and inflammaging in age-related diseases. Med. Inflamm. 2018:9076485.

Ou, H. L., Hoffmann, R., González-López, C., Doherty, G., Korkola, J. E., & Muñoz-Espín, D. (2020). Cellular senescence in cancer: from mechanisms to detection.

Pan, J.; Li, D.; Xu, Y.; Zhang, J.; Wang, Y.; Chen, M.; Lin, S.; Huang, L.; Chung, E.J.; Citrin, D.E.; et al. Inhibition of Bcl-2/xl With ABT-263 Selectively Kills Senescent Type II Pneumocytes and Reverses Persistent Pulmonary Fibrosis Induced by Ionizing Radiation in Mice. Int. J. Radiat. Oncol. 2017, 99, 353–361.

Park, J.-S., Davis, R. L., and Sue, C. M. (2018). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: new mechanistic insights and therapeutic perspectives. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 18:21.

Passos, J. F., Saretzki, G., and von Zglinicki, T. (2007). DNA damage in telomeres and mitochondria during cellular senescence: is there a connection? Nucleic Acids Res. 35, 7505–7513.

Passos, J.F.; Nelson, G.; Wang, C.; Richter, T.; Simillion, C.; Proctor, C.J.; Miwa, S.; Olijslagers, S.; Hallinan, J.; Wipat, A.; et al. Feedback between p21 and reactive oxygen production is necessary for cell senescence. Mol. Syst. Biol. 2010, 6, 347.

Patani, R.; Balaratnam, M.; Vora, A.; Reynolds, R. Remyelination can be extensive in multiple sclerosis despite a long disease course. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2007, 33, 277–287.

Pertusa, M.; García-Matas, S.; Rodríguez-Farré, E.; Sanfeliu, C.; Cristòfol, R. Astrocytes aged in vitro show a decreased neuroprotective capacity. J. Neurochem. 2007, 101, 794–805.

Pissadaki, E. K., and Bolam, J. P. (2013). The energy cost of action potential propagation in dopamine neurons: clues to susceptibility in Parkinson's disease. Front. Comput. Neurosci. 7:13.

Pitcairn, C.; Wani, W.Y.; Mazzulli, J.R. Dysregulation of the autophagic-lysosomal pathway in Gaucher and Parkinson's disease. Neurobiol. Dis. 2018.

Pitozzi, V.; Mocali, A.; Laurenzana, A.; Giannoni, E.; Cifola, I.; Battaglia, C.; Chiarugi, P.; Dolara,P.; Giovannelli, L. Chronic Resveratrol Treatment Ameliorates Cell Adhesion and Mitigates the Inflammatory Phenotype in Senescent Human Fibroblasts. J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. 2013, 68, 371–381.

Plotegher, N.; Duchen, M.R. Crosstalk between Lysosomes and Mitochondria in Parkinson's Disease. Front. Cell Dev. Biol. Cell Dev. Biol 2017, 5, 110.

Pospelova, T.V.; Leontieva, O.V.; Bykova, T.V.; Zubova, S.G.; Pospelov, V.A.; Blagosklonny, M.V. Suppression of replicative senescence by rapamycin in rodent embryonic cells. Cell Cycle 2012, 11, 2402–2407.

Poulsen, R.C.; Watts, A.C.; Murphy, R.J.; Snelling, S.J.; Carr, A.J.; Hulley, P.A. Glucocorticoids induce senescence in primary human tenocytes by inhibition of sirtuin 1 and activation of the p53/p21 pathway: In vivo and in vitro evidence. Ann. Rheum. Dis. 2014, 73, 1405–1413.

Purcell, M.; Kruger, A.; Tainsky, M.A. Gene expression profiling of replicative and induced senescence. Cell Cycle 2014, 13, 3927–3937.

Rajagopalan, S.; Long, E.O. Cellular senescence induced by CD158d reprograms natural killer cells to promote vascular remodeling. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2012, 109, 20596–20601.

Rajmohan R., Reddy P. H. (2017). Amyloid-beta and phosphorylated tau accumulations cause abnormalities at synapses of Alzheimer's disease Neurons. *J. Alzheimers Dis* 57 975–999.

Ransohoff, R.M.; Brown, M.A. Innate immunity in the central nervous system. J. Clin. Invest. 2012, 122, 1164–1171.

Rawji, K. S., Mishra, M. K., Michaels, N. J., Rivest, S., Stys, P. K., and Yong, V. W. (2016). Immunosenescence of microglia and macrophages: impact on the ageing central nervous system. Brain 139, 653–661.

Rea, I. M., Gibson, D. S., McGilligan, V., McNerlan, S. E., Alexander, H. D., andRoss, O. A. (2018). Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. Front. Immunol. 9:586.

Reynolds, R.; Dawson, M.; Papadopoulos, D.; Polito, A.; Di Bello, I.C.; Pham-Dinh, D.; Levine, J. The response of NG2-expressing oligodendrocyte progenitors to demyelination in MOG-EAE and MS. J. Neurocytol. 2002, 31, 523–536.

Ribezzo, F.; Shiloh, Y.; Schumacher, B. Systemic DNA damage responses in aging and diseases. Semin. Cancer Biol. 2016, 37–38, 26–35.

Richter, C., Park, J., and Ames, B. (1988). Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 85, 6465–6467.

Rivero-Ríos, P.; Madero-Pérez, J.; Fernández, B.; Hilfiker, S. Targeting the Autophagy/Lysosomal Degradation Pathway in Parkinson's Disease. Curr. Neuropharmacol. 2016, 14, 238–249.

Rocca, W.A., Petersen, R.C., Knopman, D.S., Hebert, L.E.; Evans, D.A.; Hall, K.S.; Gao, S.; Unverzagt, F.W.; Langa, K.M.; Larson, E.B.; et al. Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. Alzheimers Dement. 2011, 7, 80–93.

Rodier, F., Muñoz, D. P., Teachenor, R., Chu, V., Le, O., Bhaumik, D., et al. (2011). DNA-SCARS: distinct nuclear structures that sustain damage-induced senescence growth arrest and inflammatory cytokine secretion. J. Cell Sci. 124, 68–81.

Rodier, F.; Campisi, J. Four faces of cellular senescence. J. Cell Biol. 2011, 192, 547–556.

Saez-Atienzar, S., Masliah, E. Cellular senescence and Alzheimer disease: the egg and the chicken scenario. *Nat Rev Neurosci* **21,** 433–444 (2020).

Salminen, A.; Ojala, J.; Kaarniranta, K.; Haapasalo, A.; Hiltunen, M.; Soininen, H. Astrocytes in the aging brain express characteristics of senescence-associated secretory phenotype. Eur. J. Neurosci. 2011, 34, 3–11.

Scalfari, A.; Neuhaus, A.; Daumer, M.; Ebers, G.C.; Muraro, P.A. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. Neurology 2011, 77, 1246–1252.

Scalzo, P.; Kümmer, A.; Cardoso, F.; Teixeira, A.L. Serum levels of interleukin-6 are elevated in patients with Parkinson's disease and correlate with physical performance. Neurosci. Lett. 2010, 468, 56–58.

Schrijvers, E.M.; Verhaaren, B.F.; Koudstaal, P.J.; Hofman, A.; Ikram, M.A.; Breteler, M.M. Is dementia incidence declining? Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. Neurology 2012, 78, 1456–1463.

Sedelnikova, O.A.; Horikawa, I.; Zimonjic, D.B.; Popescu, N.C.; Bonner, W.M.; Barrett, J.C. Senescing human cells and ageing mice accumulate DNA lesions with unrepairable double-strand breaks. Nat. Cell Biol. 2004, 6, 168–170.

Shigenaga, M., Hagen, T., and Ames, B. (1994). Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 91, 10771–10778.

Sofroniew, M.V.; Vinters, H.V. Astrocytes: Biology and pathology. Acta Neuropathol. 2010, 119, 7–35.

Steele, M., Stuchbury, G., and Münch, G. (2007). The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. Exp. Gerontol. 42, 28–36.

Stein, G. H., Drullinger, L. F., Soulard, A., and Duli ´c, V. (1999). Differential roles for cyclin-dependent kinase inhibitors p21 and p16 in the mechanisms of senescence and differentiation in human fibroblasts. Mol. Cell. Biol. 19, 2109–2117.

Sun, A., Liu, M., Nguyen, X. V., and Bing, G. (2003). P38 MAP kinase is activated at early stages in Alzheimer's disease brain. Exp. Neurol. 183, 394–405.

Swardfager, W., Lanctôt, K., Rothenburg, L., Wong, A., Cappell, J., and Herrmann, N. (2010). A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. Biol. Psychiatry 68, 930–941.

Takahashi, Y., Karbowski, M., Yamaguchi, H., Kazi, A., Wu, J., Sebti, S. M., et al. (2005). Loss of Bif-1 suppresses Bax/Bak conformational change and mitochondrial apoptosis. Mol. Cell. Biol. 25, 9369–9382.

Tang, D.G.; Tokumoto, Y.M.; Apperly, J.A.; Lloyd, A.C.; Raff, M.C. Lack of replicative senescence in cultured rat oligodendrocyte precursor cells. Science (80-.) 2001, 291, 868–871.

Tiribuzi, R.; Orlacchio, A.A.; Crispoltoni, L.; Maiotti, M.; Zampolini, M.; De Angelis, M.; Mecocci, P.; Cecchetti, R.; Bernardi, G.; Datti, A.; et al. Lysosomal β-galactosidase and β-hexosaminidase activities correlate with clinical stages of dementia associated with Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. J. Alzheimer's Dis. 2011, 24, 785–797.

Trapp, B.D.; Nave, K.-A. Multiple Sclerosis: An Immune or Neurodegenerative Disorder? Annu. Rev. Neurosci. 2008, 31, 247–269.

Trist, B. G., Hare, D. J., and Double, K. L. (2019). Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. Aging Cell 20: e13031.

Vaidya, A., Mao, Z., Tian, X., Spencer, B., Seluanov, A., and Gorbunova, V. (2014). Knock-in reporter mice demonstrate that DNA repair by non-homologous end joining declines with age. PLoS Genet. 10: e1004511.

Van Deursen, J. M. (2014). The role of senescent cells in aging. Nature 509, 439–446.

Vassilev, L.T.; Vu, B.T.; Graves, B.; Carvajal, D.; Podlaski, F.; Filipovic, Z.; Kong, N.; Kammlott, U.; Lukacs, C.; Klein, C.; et al. In Vivo Activation of the p53 Pathway by Small-Molecule Antagonists of MDM2. Science (80-.) 2004, 303, 844–848.

Velarde, M. C., and Menon, R. (2016). Positive and negative effects of cellular senescence during female reproductive aging and pregnancy. J. Endocrinol. 230, R59–R76.

Ventura, M. T., Casciaro, M., Gangemi, S., and Buquicchio, R. (2017). Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation. Clin. Mol. Allergy 15:21.

Vicencio, J. M., Galluzzi, L., Tajeddine, N., Ortiz, C., Criollo, A., Tasdemir, E., et al. (2008). Senescence, apoptosis or autophagy? When a damaged cell must decide its path—a mini-review. Gerontology 54, 92–99.

Watanabe, S., Kawamoto, S., Ohtani, N., and Hara, E. (2017). Impact of senescence-associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence-associated diseases. Cancer Sci. 108, 563–569.

Weichhart, T. (2018). mTOR as regulator of lifespan, aging, and cellular senescence: a mini-review. Gerontology 64, 127–134.

Wu, M., Ye, H., Shao, C., Zheng, X., Li, Q., Wang, L., et al. (2017). Metabolomicsproteomics combined approach identifies differential metabolism-associated molecular events between senescence and apoptosis. J. Proteome Res. 16, 2250–2261.

Yanagi, S., Tsubouchi, H., Miura, A., Matsuo, A., Matsumoto, N., and Nakazato, M. (2017). The impacts of cellular senescence in elderly pneumonia and in age-related lung diseases that increase the risk of respiratory infections. Int. J. Mol. Sci. 18: E503.

Yang, Z.; Jun, H.; Choi, C.-I.; Yoo, K.H.; Cho, C.H.; Hussaini, S.M.Q.; Simmons, A.J.; Kim, S.; van Deursen, J.M.; Baker, D.J.; et al. Age-related decline in BubR1 impairs adult hippocampal neurogenesis. Aging Cell 2017, 16, 598–601.

Yoshiyama, Y., Asahina, M., and Hattori, T. (2000). Selective distribution of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) in Alzheimer's disease brain. Acta Neuropathol. 99, 91–95.

Bölüm 21

ÜRİNER SİSTEM TAŞINDA TANI VE TEDAVİ

Hakan ÜÇOK[1]

1 Op.Dr.Hakan Üçok, İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, e-mail:hucok@hotmail.com
Orcid ID:0000 0002 90428152

Epidemiyoloji:

Üriner sistemde taş oluşumu toplumda yaygın rastlanılan bir durum olup insidansı %1-15 arasında görülmektedir. Genellikle 30 - 60 yaşları arasında görülür. Erkeklerde ,kadınlara oranla 3 kat fazladır. Yetişkin erkekte ömür boyu taş meydana gelme oranı %20 iken kadınlarda bu oran %5-10'dur. Çocuk yaşlarda testesteron etkisi ile karaciğerde oluşan endojen oksalat yapımı düşük olduğundan erkek ve kadında eşit oranlarda görüldüğü iddia edilmiştir. Taş hastalığı olan vakalarda tekrarlama oranı taşın 1. kez oluşumundan başlayarak her 5yıl için %50'nin üzerindedir (3,6).

Erişkin siyah erkeklerde ise taş oluşumu beyaz erkeklere oranla 1/3 veya 1/4 daha az görülmektedir. Taş hastalığında genetik geçişin olabileceği araştırılmış, Curhan ve çalışma grubu 1997'de yayınladıkları çalışmada böbrek taşına sahip hastaların %25'inde aile öyküsü olduğunu; ailesinde taş hastalığı tanısı olanlarda, çevresel ve beslenme faktörleri önlense de, taş hastalığı gelişme olasılığının daha çok olduğu ifade etmişlerdir (7).

Hava sıcaklığı ve taş hastalığının bir bağlantısı bulunamasada hava sıcaklığının fazla olduğu yerlerde taş hastalığı daha çok görülebilmektedir. Buna rağmen Güney Amerika ve Afrika gibi sıcaklığı fazla olan yerlerde de taş oluşumunun düşük görülmesi bu düşünceyi desteklememektedir. Yinede sıcak iklimde yaşıyor olmanın risk etmeni olduğu kesindir (6)

Asper R nin yaptığı 1984 yılındaki araştırmada; sanayi toplumlarında üriner sistemde taş hastalığı sıklığı daha fazladır. Sosyoekonomik seviye ve iş şekli ile ilintili olup, idari ve büro çalışanlarında sıklık artmaktadır (8).

Diyet ve taş oluşumu arasındaki bağıntı belirgin olmasa bile, pürin,oksalat, fosfat, ve sodyumdan zengin besinlerin taş oluşum riskini arttırabildiği bilinmektedir. Bununla beraber yiyeceklerle alınan yüksek oranda şekerin böbreğin tüp hücrelerindeki asit yükünü çoğaltarak idrarla atılan kalsiyumu arttırdığı ve üst üriner sistemde taş oluşumuna yol açtığı öne sürülebilmektedir. Alkol kullanımıylada kanda ürik asit, idrarda ise kalsiyum ve fosfat seviyelerinde artış olduğu bundan dolayı sürekli alkol kullananlarda üriner sistemde taş oluşumu riskinin normale göre daha çok olduğu öne sürülmektedir. (9).

Taş hastalarında hiperkalsiüri, hiperürikozüri, hipositratüri, hiperoksalüri ve hipermagnezüri gibi metabolik bozukluklara (veya bu metabolik bozukluklara yol açan hastalıklara) izole veya kombine halde rastlanmaktadır. Bu metabolik bozuklukların ortaya konması takipte ve rekürrenslerin önlenmesinde önem kazanmaktadır (10).

Taş oluşumundaki predispozan faktörler ise;

- İdrardaki asit yada bazik değişiklikler
- Belli bir yerde veya yaygın üriner enfeksiyonlar
- Üriner staz
- Doğuştan olan anomaliler
- Renal kalsifikasyonlar
- Üriner sistemin yabancı cisimleri
- Üriner sistemle bağlantılı fistüller dir.

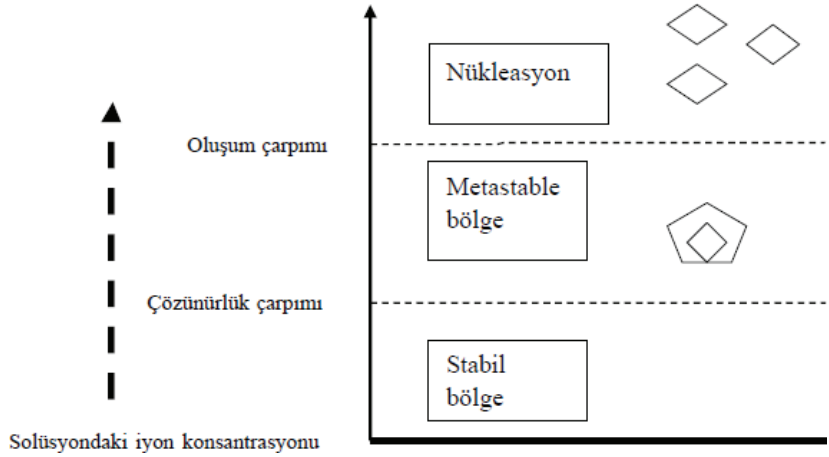
Etiyoloji

Taş hastalığının nedeni birçok faktöre bağlıdır. Dış tesirler, beslenme alışkanlıkları ve metabolik dengesizlikler birlikte rol oynamaktadır. Üriner sistemdeki taş hastalığı tekrar eden bir hastalık olup, esas ve gelişim mekanizması tam olarak aydınlatılabilmiş değildir, bilinen bazı kuramlar mevcuttur (6,11).

1-**Süpersatürasyon-Kristalizasyon**:

Kristalize olabilen bir madde, belli bir sıcaklık ve pH'değerindeki suya koyulduğunda çözelti(solusyon) halini alır. Ancak madde miktarı arttırılırsa belli bir seviyeden sonra çözelti halinde kalamaz bu nedenle kristalizasyon oluşur. Bu doygunluk seviyesi çözünürlük çarpımı olarak adlandırılır (Solubility Product: SP) . Çözeltideki madde düzeyi daha da arttırılırsa artık kristal çekirdekleri oluşmaya başlar. Bunada Oluşum Çarpımı (Formation Product: FP) denir. İki seviye arasındaki bölge Metastable Bölge (metastable region)diye adlandırılır.Çözünürlük Çarpım seviyesinin altındaki bölgeyede stabil bölge denilir. Stabil bölgedeki sıvı,-maddeye kristalize olan miktarda doymamıştır. Stabil bölge kristal çekirdeği oluşmaz. Hatta oluşmuş kristal çekirdeği de eriyebilir (1). (Şekil-1).

Şekil 1: Taş oluşumunda süpersatürasyon- kristalizasyon teorisi



2-**İnhibitörlerin Eksikliği**

Bir günde çıkarılan idrar hacmi ve idrarının kapsadığı, ürik asit, sistin ,kalsiyum ve oksalat miktarı aynı olmasına rağmen kimi insanda taş oluşumu görülürken, kimilerinde olmaması kristalizasyonun meydana gelmesini engelleyen birtakım maddeleri düşündürmüştür (12). Bu nedenle yalnızca süpersatürasyon-kristalizasyon teorisi ile taş oluşmasını açıklamak mümkün olmaz. İdrar yapısında kristal oluşumunu önleyen bazı bileşen ve elementler vardır. Bunlardan organik inhibitörler;, matrix, yüksek molekül ağırlıklı gliko proteinler(nefrokalsin,tamm-horsfall) düşük ağırlıklı peptidler,üre , alanin,,sitrat, sülfidril bağı bulunduran üromukoidlerdir . İnorganik olanlar, magnezyum,çinko ve pirofosfatlardır (6). Bu inhibitör maddelerin yetersizliği de taş oluşmasına sebep olabilir.

3-**Matrix-Çekirdeklenme(Nükleasyon)**:

Matrix yapısı, ,protein, heksamin ve heksandan meydana gelir. Böbreğin proksimal tüp hücrelerinde oluşan, idrar proteinlerinin bir ürünüdür.Kristal büyüme ve agregasyonunu engelleyen matrix, diğer yandan taşın yapısına dahilolabilir. Taşın oluşumunda %2-10 oranında görülebilirler. Tüm üriner sistem taşlarının yapısında matrix bulunmaktadır. İdrar içindeki, epitel döküntüleri, , eritrosit, lökosit, yabancı cisimler gibi hücreler de matrix şelinde hareket ederek üzerlerinde kristalizasyon , agregasyon oluşturabilirler (6).

4-Epitaxy:

Kristal oluşumu ile idrarda kristal oluşturan madde yoğunluğu azalacağı için kristal büyüyemez . İdrarda yüksek satürasyonda başka bir element varsa ilk oluşan kristal üzerine birikerek farklı bir dış tabakaya sahip taş oluşabilmektedir. Bu formasyona epitaxy denilmektedir.

5-Kombinasyon Teorisi:

Buna göre, süpersaturasyon-kristalizasyon, inhibitörlerin yokluğu, matriks- çekirdeklenme ve epitaxy gibi teoriler hep birlikte değerlendirilir, bununla birlikte taşın oluşması içinde böbreğin, kristalize hale gelebilecek maddeleri yeterli miktarlarda atabilecek ve pH'yı ayarlıyabilecek seviyede olması gerektiği de ifade edilmektedir (13).

Taş Cinsleri

Taşlardan en çok kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşları görülmektedir.Sırasıyla ''Kalsiyum oksalat ve fosfat, %45-65, %14-30, magnezyum amonyum fosfat(sitruvit) taşları %13-24, ürik asit taşı %4-8, sistin taşı %5-6 ve mikst taşlar %2 ve endemik taşlar%2 oranında bulunmaktadır'' (10).

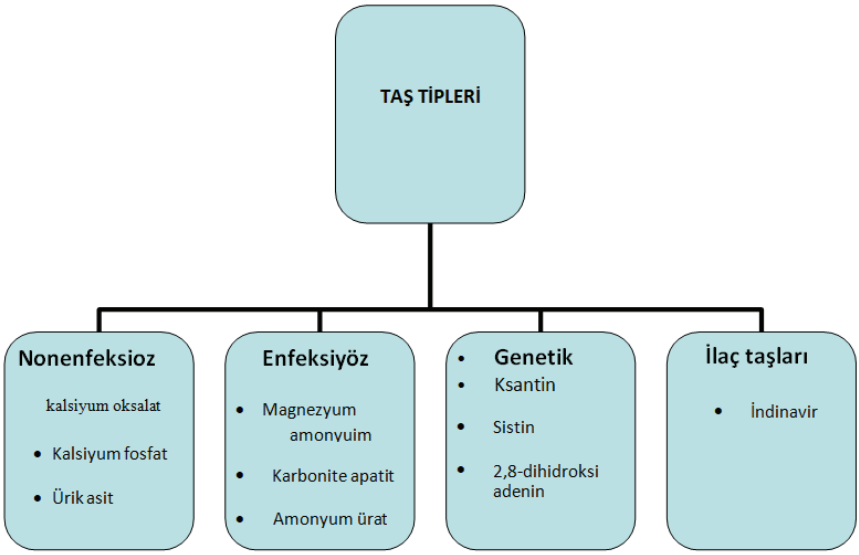
Kalsiyum taşları genellikle miks yapıdadır. Erkeklerde kadınlara oranla 3 misli daha fazladır. Radyopak taşlardır (6).

Sitruvit taşları (magnezyum amonyum sülfat) özellikle üreaz üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyon varlığı ile beraberdir. Kadınlarda ve çocuklarda 3 misli daha çok görülür. İdrar PH'sı sıklıkla 7'nin üzerindedir. Belirtilen özellikteki taşlar genellikle böbrekteki tüm kaliks ve pelvis boşluklarını doldurabilecek şekilde geniştir. (staghorn taş). Modern tedavi yöntemlerine rağmen ilk 6 yıl içinde olguların %30'unda taş nüksü görülür (6,14)

Ürik asit taşları tüm üriner sistem taşlarının yaklaşık %5 kadarını oluşturur ve genellikle erkeklerde görülür (14). ,Kronik myeloproliferatif hastalıklar,gut hastalığı ve malignensi nedeniyle sitotoksik ilaç kullanan hastalarda ürik asit taşlarının görülme ihtimali yüksektir. Ayrıca obez yapı ve metabolik sendromla da ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (15). Genellikle İdrar pH'sı 5.5'in altında ölçülür. Non-opak taşlardır.

Aşağıda EUA kılavuzuna göre taş tipi sınıflandırılması (Şekil 2) ve kimyasal bileşimlerine göre sık görülen taşların özel taş isimleri bulunmaktadır (Tablo 1) (2,10).

Şekil 2: Taş tipleri



Tablo 1: Sık görülen taşların bileşenleri

Madde Adı	Mineral Adı	Formül
Kalsiyum Okzalat Monohidrat	Whewellite	CaC2O4 H2O
Kalsiyum Okzalat Dihidrat	Weddellite	CaC2O4 2H2O
Hidroksiapatit	Hidroksiapatit	Ca10(PO4)6(OH)2
Karbonat-apatit	Karbonat-apatit	Ca10(PO4,CO3,OH)6(OH)2
Kalsiyum Hidrojen Fosfat Dihidrat	Brushite	CaHPO4-2H2O
Trikalsiyum Fosfat	Whitlockite	Ca3(PO4)2
Mg Amonyum Fosfat Heksahidrat	Strüvit	MgNH4PO4 6H2O
Anhidroz Ürik Asit	Yok	C5H4N4O3
Ürik Asit Dihidrat	Yok	C5H4N4O3 2H20
Amonyum Asit Ürat	Yok	C5H3N4O3NH4
Sodyum Asit Ürat Monohidrat	Yok	C5H3N403Na H2O

Taş hastalığında semptomlar

- Kaliks veya renal pelvise yerleşmiş taşlar tam olmayan obstruksyon yaparsa lomber bölgede dolgunluk hissiyle karakterize, künt olarak tanımlanan ağrıya sebep olur. Böbrekteki yada üreterdeki taş tıkayıcı özellikte ise kolik şeklinde ağrı meydana getirir..

-İdrarda kan (hematüri), taşların pelvis renalis veya kaliks mukozasını yaralaması nedeniyle oluşur .Taş kan pıhtılaşmasını önleyen ilaçları alanlarda tedavi dozlarında dahi hematüriye yol açabilir..

- Sitruvit taşları enfeksiyon taşlarıdır. Ayrıca obstruksyona neden olan her taş enfeksiyon gelişimine neden olabilir. Ateş, taşikardi, hipotansiyon gibi ciddi semptomlarla beraber gözlenebileceği gibi sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu da taş hastalığına işaret edebilir.

- Otonom sinir sisteminde, çölyak ganglionları mide dahil sindirim sisteminin çoğunu innerve ederler mide ve böbreğin ortak innervasyonu nedeniyle bulantı kusma görülebilir (6,16).

TANI

Üriner Sistemde Kullanılan Radyolojik Tanı Yöntemleri

1. Direk Üriner Sistem Grafisi(DÜSG)

2. İntravenöz Pyelografi (Urografi)

3. Antegrad Pyelografi

4. Retrograt Urografi

5. Ultrasonografi

6. Bilgisayarlı Tomografi (Kontrastsız)

7. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Üriner sistem taşı düşünüldüğünde rutin olarak öncelikle başvurulan görüntüleme yöntemleri, direkt üriner sistem grafisi, ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) dir.

Direkt üriner sistem grafisi (DÜSG) ile böbrek siluetlerinin durumu, opak taşlar, barsak gazları ve kemik yapılar hakkında fikir verir.

Intravenöz ürografi ile, taşın üriner sisteme etkisi, anatomik yapıda olabilen bir bozukluk, taşın oluşumuna ortam oluşturan bir nedenin olup olmadığı, taşın yeri,ne büyüklükte olduğu, sayısı ve öteki böbreğin ne durumda olduğu gibi birçok bilgiye ulaşılabilir. nonopak taşlar, toplayıcı sistemde, dolma defekti şeklinde görüntülenir.Taş teşhisinde intravenöz ürografi'nun duyarlılığı %75-85, özgüllüğü %90'dır (1).

Ultrasonografi taş hastaların değerlendirilmesinde ve takiplerinde kullanılabilecek invaziv olmayan bir yöntemdir.,Teknik olarak mobil,hızlı ve kolay uygulanabilir. Ayrıca radyasyona maruziyetinin olmaması ve kontrast madde kullanılmaması da gebe ve renal fonksiyonu azalmış hastaların görüntülenmesinde önemli bir yer tutar. Ek olarak hidronefroz ve parankim kalınlığı hakkında da bilgi verir. Taş tanısında duyarlılığı %50-60 özgüllüğü ise %80 civarındadır (17).

Direkt üriner sistem grafisi (DÜSG) ile görüntülenemeyen non opak taşlar bilgisayarlı tomografi (BT)'ile görüntülenebilir.(İndinavir taşları

BT'de görülmez). Kılavuzlarda üriner sistem taşlarında kontrastsız tomografi(NKBT) altın standart görüntüleme yöntemi olarak bildirilmektedir edilmektedir. Kontrastsız bir çekim tekniği olduğundan böbrek fonksiyonu hakkında bilgi vermez (2,18,19). Radyasyon riski düşük doz BT ile 18 azaltılabilir (20). Prospektif yayınların bir meta analizinde düşük doz BT'nin sensitivitesi %96.6, spesifitesi ise %94.6 olarak bulunmuştur (21). Hamilelerde düşük doz BT radyasyon dozu 0.05 Gy altında olmak şartıyla son seçenek olarak düşünülebilir (2).

Manyetik rezonans ile görüntüleme , direkt olarak üriner sistem taş görüntülemesinde kullanılmaz. Radyasyon olmaması, , multiplanar görüntü elde edilebilmesi kontrast çözünürlüğü iyi olan teknikdir . Opak madde verilmeden T2 ağırlıklı sekanslar kullanılarak MR urografi (MRU) olarak isimlendirilen üç boyutlu görüntülerde toplayıcı sisteme yönelik bilgiler alınabilmektedir. Gebelerde tanıda ultrasondan sonra 2. seçenek görüntüleme yöntemi olarak tercih edilebilir (2,19) .

TEDAVİ

Böbrek taşı tanısı alan hastaların taş lokalizasyonu, büyüklüğü, tek veya birden fazla olması, üriner sistem bulguları, hastanın ek morbiditeleri, yaş ve performansı tedavinin şekillenmesinde önem arzeder.. Tedavide öncelıkle akut dönemde hastanın ağrısının giderilmesi ve üriner sistemden taşların uzaklaştırılması, hasta takibinde yeni taş olmasını yada büyümesini engellemektir.

Hastalığın etyolojisi ne olursa olsun tüm taş hastalarına belirgin bir kontrendikasyon yoksa yaşam tarzı ve beslenmeyle ilgili şu önerilerde bulunulmalıdır (6,16,21)

−Yeterli sıvı alımı

−2-2,5 lt/gün idrar çıkartılması

− Nötral içecekeri tüketme

− Liften zengin beslenme

−Sınırlı hayvansal gıda tüketimi (0,8-1 g/kg/gün)

− Kalsiyum tüketimi (1000-1200 mg/gün)

− Şeker ve yağ tüketimini sınırlandırma

− Yeterli fiziksel aktivite

− Beden kitle indeksinin 18-25 kg/m2 arasında tutulması

Taş hastalarında izlem seçeneği tartışmalı bir konudur. 6 aylık izlem periyodunda büyüme göstermeyen ve hidronefroza yol açmayan kaliks taşlarında düzenli takip bir seçenek olarak düşünülebilir (2).

Medikal ekspulsif tedavi (MET)

Üreter taşlarının çoğu kendiliğinden düşebilir. Spontan düşme taş büyüklüğüne, şekline, yerine ve eşlik eden ödeme bağlıdır .Genellikle10 mm den küçük üreter taşlarının düşme olasılığı vardır.Çoğunda, semptomların başlamasından sonra, 6 hafta içinde düşebilir. Hastalara sık hareket etmeleri ve bol su içmeleri (2-3lt/gün) önerilir. Selektif alfa 1 blokerler silodosin/tamsulosin verilerek taşın düşmesi hızlandırılabilir.

Böbrek taşı tedavisinde günümüzde kullanılabilecek tedavi yöntemleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1- Farmakolojik tedavi

- Oral kemoliz
- Perkütan irrigasyon kemoliz

2- Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL)

3- Taş cerrahisinde endoürolojik yöntemler

- Perkütan nefrolitotmi
- Retrograd intrarenal cerrahi (RIRC)

4- Açık / laparoskopik taş cerrahisi

1-Farmakolojik tedavi

Oral yoldan alınan sitrat veya sodyum bikarbonat ile idrarın alkalinizasyonu esasına dayanır. İdrarın 7.0-7.2 civarında pH'sı olması sağlanır. Bu tedavi ürik asit yapısındaki taşlar için uygulanır. Allopurinol tedavisi kan veya idrarda ürat miktarı yüksek hastalara alkalinizasyonla beraber başlanabilir. Bu tedavinin yan etkisi yüksek idrar pH'sının kalsiyum fosfat taşı oluşumuna yol açabilmesidir (23,24).

Perkütan kemoliz ise anestezi yada başka cerrahi prosedürlerden kaçınılması gereken vakalar için uygun seçenek olabilir. Enfeksiyon taşları, ürik asit ve sistin taşları için yapılabilir . İşlem için iki adet nefrostomi traktı açılır. Açılan trakttan kemoliz yapılır.. Kemoliz için Suby's G çözeltisi (%10 hemiacidrin) kullanılır. Taşın çözünmesi için birkaç hafta geçmesi gerekir.Bazı çalışmalarda ESWL ve diğer tedavi yöntemleri ile kombine edilebildiği bildirilmiştir (25,26). Bu çözeltilerle yapılan işlemlerde hipermagnezemi nedeniyle mortalite (kardiyak arrest) riski olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Üriner sistemde yapılanCerrahi girişimlerden hemen sonra kemoliz yapılmamalı ve üreter double j stent ile koruma yapılmalıdır (26).

2- Ekstracorporeal şok dalga litotripsi (ESWL)

ESWL tekniği üriner sistemdeki taş hastalığının tedavisinde 1980'den sonra kullanılmaya başlanmıştır. CH Chaussy ve ark. ile kullanılmaya başlanmış olup uygulama kolaylığı, hospitalizasyon gerektirmemesi, is e engel olmaması gibi nedenlerden dolayı popülaritesi artmıştır (51).

Şok makinelerinde oluşturulan ses dalgaları vücut yumuşak dokuları gibi yapılarda yayılma özelliği olan yüksek şiddetli ses dalgalarıdır. Ses dalgası, taşa geldiğinde enerjinin bir bölümü kaynağa geri yansır, bir bölümü kaybolur, kalan kısmı taştan geçer. Sonuçta taşın yüzeyinde kompressif bir enerji oluşur ve bu enerji taş kenarında bir gerginlik meydana getirir. Fragmantasyon, stabilizasyonu sağlayan bu direncin aşılması ile oluşur (27).

Taşın parçalanmasına etkili olan bir diğer enerji de kavitasyon meydana gelmesidir.Bu etkiyle taş üzerinde küçük kraterler oluşturarak üzerinde erozyonuna sebep olur. Yapılan çalışmalarda, ESWL'etkisiyle taşların kırılmasında kavitasyonun en önemli faktör olduğunu göstermişlerdir (28).

ESWL'nin kullanıma girmesinden sonra taş tedavi endikasyonları büyük ölçüde değişmiştir.Böbrek pelvisi içindeki 20 mm'yi geçmeyen tek taş ESWL için ideal olarak kabul edilirler. Bu taşlarda başarı oranı taşın büyüklüğüne, sertliğine (houndsfield unit) ve içinde bulunduğu kalikse göre %48-98 arasında değişmektedir. 2 cm'den büyük taşlarda bu oran maksimum %50 civarındadır. Ayrıca büyük taşlarda prosedür sonrası komplikasyon ve ek girişim oranları da yüksektir (27,28).

ESWL'de başarıyı etkileyen faktörler şunlardır :

- Taş kırıcının etkinliği
- Taşın yeri, büyüklüğü ve sertliği (içeriği)
- Hastanın vücut yapısı
- ESWL'nin etkin yapılabilirliği

Şu durumlarda ESWL kontraendikedir (29, 30, 31):

- Hamilelik (fetüse olası etkilerinden dolayı)
- Kontrol edilmemiş kanama diatezi
- Tedavi edilmemiş idrar yolu enfesksiyonu
- Ciddi iskelet deformitesi
- Ciddi obezite (taş odaklanamamasından dolayı)
- Taşa yakın arteryel anevrizma

- Taşın distalinde anatomik tıkanıklık varlığı

ESWL'nin komplikasyonları ve görülme sıklıkları aşağıda verilmiştir:

(32,33,34).

- Rezidü taş (%10)
- Renal kolik (%2-4)
- Bakteriüri (%7-23)
- Septisemi (%0,5)
- Steinstrasse/ taş yolu (%5)
- Asemptomatik hematom (%4-19)
- Semptomatik hematom (%0,5)
- Aritmi (%1)
- Hipertansiyon (%8)
- Böbrekte skar oluşumu (%1,3)

3- Taş cerrahisinde endoürolojik yöntemler

Perkütan nefrolitotomi (PCNL)

Perkütan nefrolitotomi skopi ve/veya ultrason eşliğinde cilt ve böbrek arasında yapılan bir trakttan nefroskop ile girilerek buradaki taşların çeşitli yöntemlerle kırılarak alınması şeklinde tanımlanabilir. Tıpdaki teknik ilerlemelerle beraber PCNL minimal invaziv bir girişim olması nedeniyle, böbrek taşı tedavisinde açık cerrahiye göre tercih edilen bir metod olmuştur(35). Taş tedavisinde PCNL ilk defa 1976 'da Fernström ve Johansson tarafından tarif edilmiştir (36). PCNL yıllar içerisinde nefroskop, optik, kamera, taş kırıcı ultrason ,laser ve aksesuarları ile ameliyatta kullanılan ek yardımcı donanımlardaki gelişmelerle bugünkü durumuna ulaşmıştır.

Hasta pozisyonu PCNL'de prone (yüzüstü) pozisyondur. Bunun yanısıra supin, prone-fleks, , supinoblik ve bacaklar ayrık modifiye yan pozisyonlar tanımlanmıştır (37,38).

PCNL'de ilk olarak genel anestezi altında hastaya ucu açık üreteral kateter, supine (sırtüstü) pozisyonunda uygulanmakta, sonra hasta prone pozisyonuna döndürülmektedir. Bu nedenle ek uğraş ve zaman gerektirmektedir. Bu tarz dezavantajlardan kurtulmak ve aynı şekilde üreteral yoldan retrograd işlemleri yapabilmek için son zamanlarda supine pozisyonda PCNL tanımlanmıştır (39).

Supine pozisyonunda PCNL daha lateral bir girişle yapıldığından öncelikle barsak yaralanmaları ve diğer organ yaralanmalarına sebep olabilir. 2013 'de yayınlanan bir çalışmada çok merkezli toplam 1311 PCNL hastası prone ve supine pozisyonunda yapılmasına göre karşılaştırılmışlardır(40). Bu çalışmada yapılan multivariyet analizde, prone pozisyonda PCNL yapılan hastalarda supine pozisyonuna kıyasla daha çok taşsızlık yüzdesi bulunmuştur.

Genelllikle genel anestezi altında PCNL girişimi yapılsada. , intravenöz sedasyon ve lokal anestezi, epidural anestezi ile yapılan PCNL ameliyatları tanımlanmıştır. Türkiye'de Cicek.T ve ark.nın2013 yılında yaptığı bir çalışmada spinal anestezi ile yapılan PCNL'de daha kısa süre hastanede yatış, ameliyat ve skopi sürelerine sahip olduğu bildirilmiştir (41).Böbreğe doğru yerden ve uygun bir biçimde giriş PCNL ameliyatının en önemli adımlarından biridir. Girişte birçok metot kullanılabilir. genellikle tek (monoplanar) yada, iki planlı (biplanar) girişler ve triangulasyon şeklinde giriş teknikleri yeralır (35).

Ciltte yapılan ufak bir kesiden trakt oluşturulurken çeşitli radyolojik görüntülemeler kullanılmaktadır . Genelde bu amaca yönelik floroskopi kullanılmaktadır. Uygun hastalardaNK BT ve magnetik rezonans (MR) eşliğinde de PCNL yapılabilmektedir. Radyasyondan korunmak amacıyla ultrasonografi veya endoskopik yöntemler de kullanılabilmektedir (42). Bu tekniklerin kendine göre avantaj ve dezavantajları vardır..

Ürologlar PCNL ameliyatlarında görüntüleme yöntemi olarak en çok floroskopiyi tercih ederler.Bunun nedeni floroskopide iğne, kılavuz tel amplatz dilatatör gibi kullanılan aletlerin net biçimde görülebilmesidir. Floroskopi ayni zamanda traktın dilatasyonu için kullanımı , PCNL sonrası rezidü tesbiti , reentry kateter yerleştirme ve bu trakttan nefrostografi çekimi için önemli bir kullanım alanıdır. Bundan başka, opak taşların net biçimde görülmesi taşın yerini ve girilecek kaliksi belirlemede opak madde kullanılabiliyor olması,anatomik yapının rahatça değerlendirilmesidir. (42). En önemli aleyhte durum ise hasta ve ameliyat ekibinin karşı karşıya kaldığı radyoaktif ışınlardır.

Anatomik varyasyon,renal anomali gibi kompleks zor olan hastalarda diğer bir giriş seçeneği NKBT eşliğinde yapılan PCNL girişimi, splenomegali,hepatomegali, aşırı obezlerde ,skolyoz gibi iskelet anomalisinde ,radikal batın ameliyatı geçirenlerde ve çokaz veya hidronefrozu olmayanlarda kullanımda öncelik tanınabilir (43).

Kullanılan kılavuz tellerin MR'da görülme zorluğu nedeniyle MR eşliğinde girişim çok sınırlı olarak tercih edilir. Yine laparoskopi yardımlı PCNL de, uygun hastalarda; atnalı böbrek, ektopik böbrek gibi y anomalilerde ve laparoskopi yapılması düşünülen ek hastalıkların eşlik ettiği

zamanlarda tercih edilebilir. PCNL, robot yardımlı uygulanabilir, ancak yüksek maliyetleri sebebiyle kullanumı kısıtlıdır.

Ciltden böbreğe trakt oluşturmak için metalik olan (Alken) teleskopik dilatatör (MTD), metal olmayan Amplatz dilatatör , balon dilatatör kullanılmaktadır. One shot dilatasyon (OSD) tekniği bir seferde trakt oluşturulabilme olanağı sağlar. Aşamalı dilatasyona göre daha az iyonizan ışığa maruz kalınması tabiidir. Bununla birlikte art arda yapılan girişler esnasında kılavuz telin trakttan çıkması, doğru plandan farklı yönlere gidilmesi, toplayıcı sistemin açılması ve kanamaya neden olması görülebilir (44).

PCNL nin başarısında taş kırma cihazlarının etkin olması önem arz eder. PCNL de genelde taş kırma amaçlı pnömotik, ultrasonik, , lazer veya kombine sistemli cihazlar kullanılır. Ultrasonik taş kırma birçok taşı kırması ve kırılan taşların aspire edilmesi sebebiyle daha çok tercih edilebilmektedir.Ultrasonik kırma taşları parçalara ayırmadan kırması , kırılan parçalarında aspire edilerek dışarı alınması ve başka kalikslere kaçabilen taş parçalarının aranması gibi problemlerin olmaması nedeniyle işlem daha kısa zamanda bitirilir.Ancak ultrasonik taş kırmanın sert taşlarda etkisinin az olması ve ultrasonik probun uzun süreli kullanımlarda ısınması bir dezavantajdır.

Pnömatik, ultrasonik ve kombine taş kırma sistemleri, Karakan T, Diri A, Hascicek AM,ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karşılaştırılmıştır (45). PCNL' sonrası 3 aydaki taşsızlık yüzdesi sırasıyla %91.5, %97.2, ve %87.9 şelinde bulunmuştur. Bu çalışmada yazarlar pnömotik ve ultrasonik taş kırma sistemlerinin etkili ve güvenli olduğunu bildirmişler, bununla birlikte ultrasonik taş kırmanın , pnömotik sistemden daha çok taşsızlık oranı sağladığını bildirmişlerdir.

Operasyon sonrasında PCNL traktını hem tampone etmek hemde drenaj için nefrostomi tüpü kullanılmaktadır. Bunun için reentry Malecot kateter , Councill tip kateterler, Foley katater , nelaton kateterle konulabilir ayrıca üreteral stent yerleştirilebilir. Son dönemlerde kateterleri kullanmamak, bunun yerine üreteral stent koymak veya hiçbir şey koymadan total tüpsüz olarak işleme son vermek gibi yaklaşımlar uygulanabilmektedir.

Komplikasyonlar

Açık taş cerrahisinde olan yan etkiler, perkutan nefrolitotominin(PCNL) yapılmaya başlamasıyla belirgin olarak azalmıştır . Buna rağmen, minimal invaziv girişimlerden sonrasında dahi ciddi bir çok komplikasyonlar olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır. PNCL girişimi sırasında ve daha sonrasında karşılaşılan komplikasyonlar olarak en sık;kanama, ateş, idrar kaçağı ve rezidüel kalan taşlar nedeniyle ortaya çıkan sorunlar sayılabilir (Tablo 2) (46).

Ameliyata hazırlanmış olan hastanın idrarın steril olsada , profilaktik antibiyotik kullanılmasına rağmen perioperatif ateş meydana gelebilir. Bu nedenle taşın kendisi dahi bir enfeksiyon kaynağı olabileceği düşünülerek;operasyon esnasında taş kültürü alınması,postoperatif kullanılacak antibiyotiğin belirlenmesi yönünden gerekli olabilir (47).

Operasyon esnasında irrigasyonda kullanılan sıvı basıncının 30mmHg yi geçmemesi ve ameliyat sonrası idrar drenajının sağlanması septik komplikasyonların oluşumunu engelleyebilir.

Postoperatif kanamalar, nefrostomi için kullanılan kateterlerin klempe edilerek durdurulabilir. Devam eden kanamalarda (özellikle açılır kapanır nitelikte hematüride) selektif anjiografi eşliğinde oklüzyon yapılması faydalı olabilir (48).

Tablo 2: PNL sonrası görülen komplikasyonlar ve görülme oranları

Komplikasyon	Transfüzyon	Embolizasyon	Ürinom	Ateş	Sepsis	Torax komp.	Organ yaralanması	Ölüm
%	%7	%0,4	%0,2	%10,8	%0,5	%1,5	%0,4	%0,05

Retrograd İntrarenal Cerrahi (RIRC)

Endoskopik cihazların küçülmesi, optik kalitesinde artış, defleksiyon mekanizmaların gelişmesi üreterorenoskopların böbrek taşlarında kullanımını akla getirmiştir. RIRC, öncelikle 2 cm'den küçük taşı olan, kas-iskelet deformiteleri aşırı obez hastalarda , kanama diyatezi bulunan hastalarda ve ekstrakorporealşok dalga litotripsi (ESWL) tedavisine rağmen kırılamayan böbrek taşlarında primer tedavi yöntemi olarak kullanılabilmektedır (49).

Böbrek taşlarının tedavisinde RIRC'nin tek seansta başarı oranı yaklaşık %86'dır (62). Grasso M, Conlin M, Bagley D. in 1988 de yaptığı çalışmada pelvikaliksiel sistemdeki 2 cm'den büyük ve parsiyel staghorn taşların RIRC ile tedavisi 48 hastanın olduğu bir makalede bildirilmiştir (50). Çalışmada %76 hastada tek seansta, %93 hastada ise aşamalı tedavi sonucu tam fragmantasyon yapıldığı bildirilmiştir. 3 hastada ise taşa erişim sağlanamadığından PNCL'ye geçildiği bildirilmiştir. Bu nedenle çok büyük taşlarda RIRC'nin PNCL'ye karşı uygun bir seçenek olmadığı kabul görmektedir.

4- Açık / laparoskopik taş cerrahisi

Açık taş cerrahisi ESWL ve endoskopik girişimlerin ürolojide yaygın kullanımıyla birlikte belirgin olarak 1980 ler den buyana azalmıştır(3)Taş

cerrahisine gelişmiş ülkelerde vakaların yaklaşık %1.5 i oranında uygulanırken ,bu oran diğer ülkelerde ise %26 da %3.5a düştüğü bildirilmiş.(4.5)

Son zamanlarda, üriner sistem taş hastalığı nedeniyle laparoskopik cerrahi, böbrek ve üreterdeki taş miktarının çok fazla olduğu, ESWL veya endoskopik girişimlerin yetersizliği, anatomik bozukluklar ve obezite gibi özelliği olan durumlarda tavsiye edilmektedir.

Sonuç olarak taş hikayesi ile gelen hastalar öncelikle tit, Direkt üriner sistem grafisi ve ultrasonografi ile yorumlanır..Nonkontrast bilgisayarlı tomografi(NKBT) tanıda şüphe olduğunda değerlendirmeye eklenmelidir.Yinede, taş hastalık hikayesi olmayan yada alışılmadık bulgularla gelen hastalarda birincil olarak NKBT ile değerlendirlebilir.

Gebelerde, çocuk hastalarda, kısa aralıklarla tekrarlanan Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilmiş vakalarda ve tanısı şüpheli hastalarda Manyetik rezonans (MR) alternatif bir görüntüleme yöntemi olabilir. Yapılan MRürografi, renal fonksiyon ve anatomik boşluklar hakkında da bilgi verebilir (22).

Taş nedeniyle renal kolikgeçiren hastalarda, tedavide öncelikli olarak ağrının giderilmesi için nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ) uygulanabilir (2). NSAİİ, prostaglandinE2 inhibisyonu yoluyla , diürezi düşürür ve pelvis ve üreteral basıncını azaltırlar.

Yine tedavide alfa1-adrenoreseptör blokerinin, taşların kendiliğinden düşmesini hızlandırdığı aynı zamanda kolaylaştırdığıyla ilgili bildiriler de mevcuttur (23). 2007 yılında yapılan bir çalışmada alfa1-adrenoreseptör blokerinin konservatif tedavilere göre taş düşüebilrme oranını %44 arttırdığını tesbit etmişlerdir (24). Klinik çalışmalar daha çok Tamsulosinhidroklorür ile yapılmıştır (23). Medikal explussif tedavi düşünüldüğünde, alfa1-adrenoreseptör blokeri, taş düşürücü tedavi olarak hastalara önerilmelidir (2)

Sıvı alımının artmasıyla birlikte tekrar taş oluşumuda %61 lik bir azalma olmaktadır (25). Bazı çalışmalarda, sıvı alımının kalsiyum oksalat ,kalsiyum fosfat, ve monosodium ürat doygunluğunu düşürdüğü ve kalsiyum oksalat kristalizasyonunun eşiğini yükselttiği bildirilmiştir (26-27)

Dengeli beslenme önem arzeder,ve tüm besin çeşitlerinden yeterli miktarda alınmalıdır. Meyva ve sebzenin diyette olması tavsiye edilmelidir meyve ve sebze gibi lif içeren yiyecekler bağırsaklarda kalsiyumu bağlıyarak , kalsiyum emilimini azaltır.Obesitenin diğer sağlık sorunları ile beraber üriner sistemde taş oluşma oranınıda arttırdığı bildirilmiştir (22,28).Bundan başka, kronik böbrek hastalıkları, hipertansiyon, kemik fraktürleri, aterosklerotik kalp hastalığı, tip ll diabet, hiperlipidemi, ve metabolik sendromlar gibi sistemik bir hastalıklarda da dikkatli olunmalıdır.Bu hastalıklarda böbrek taşının oluşumunu çoğaltmaktadır(22)

KAYNAKLAR

1. Pearle M, Lothan Y. Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis. In: Kavuossi L, Partin A, Andrew N, Peters C, editors. Campbell-Walsh Urology. Tenth. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2012. p. 1257–86.

2. C. Türk (Chair), T. Knoll (Vice-chair), A. Petrik, K. Sarica, A. Skolarikos, M. Straub, C. Seitz. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2015. p.16-24

3.Calvert RC, Burgess NA. Urolithiasis and obesity: metabolic and technical considerations. Curr Opin Urol. 2005;15:113-117.

4. Koo BC, Burtt G, Burgess NA. Percutaneous stone surgery in the obese: outcome stratified according to body mass index. BJU Int 2004;93:1296-9.

5. Alyami FA, Skinner TA, Norman RW. Impact of body mass index on clinical outcomes associated with percutaneous nephrolithotomy. Can Urol Assoc J 2012;15:1-5.

6. Özkeçeli R, Satar N : Üriner sistem tas hastalıgı. Temel Üroloji (Anafarta K, Gögüs G, Bedük Y, Arıkan N eds.) Ankara:Günes Kitabevi, s.657- 687, 2011.

7. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. J Am Soc Nephrol [Internet]. 1997 Oct;8(10):1568–73.

8. Asper R: Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. Urol.Res. 12:1,1984.

9. Hess B, Mauron H, Ackermann D, Jaeger P. Effects of a “common sense diet” on urinary composition and supersaturation in patients with idiopathic calcium urolithiasis. Eur Urol. 1999 Aug;36(2):136–43.

10. Lemann J. Calcium and phosphate metabolism: an overview in health and in calcium stone formers. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Preminger G, editors. 45 45 KIDNES STONES: Medical and Surgical Management. First. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1996. p. 259–89.

11. Kim SC: Stone formation is proportional to papillary surface coverage Randall‟s plaque. J. Urol vol:173:117–119, 2005.

12. Durak I, Yasar A, Yurtaslanı Z: Analiysis of magnesium and trace elements in urinary calculi by atomic absortion spektrophotometry. Br.J.Urol. 62:203,1988.

13. Bagga HS, Chi T, Miller J, Stoller ML. New insights into the pathogenesis of renal calculi. Urol Clin North Am [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Mar 24];40(1):1–12.

14. Stoller ML, Bolton DM: Urinary Stone Disease. Smith's General Urology, (eds) Tanagho EA, Mc Aninch JW, Fourteenth Edition, Connecticut, Appleton and Lange Company, 1995; 276-304.

15. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2004;13:181–189.

16. Emeil A, Tanagho Jak W, McAnninch, Urinary stone disease. Smith's General Urology, Seventeenth Edition, 2009. 246-277.

17. Shokeir AA. Renal colic: pathophysiology, diagnosis and treatment. Eur Urol [Internet]. 2001 Mar [cited 2014 Apr 16];39(3):241–9.

18. Anderson KR, Smith RC. CT for the evaluation of flank pain. J Endourol .2001 Feb [cited 2014 Apr 16];15(1):25–9.

19. Kaya T, Adapınar B, Özkan Y. Kontrastlı Radyolojik İncelemer. In: Kaya T, editor. Temel Radyoloji Tekniği .1. Baskı. Bursa: Güneş-Nobel Kitapevleri; 1997 .p. 292–6

20. Jellison FC, Smith JC, Heldt JP, et al. Effect of low dose radiation computerized tomography protocols on distal ureteral calculus detection. J Urol 2009 Dec;182(6):2762-7.

21. Niemann T, Kollmann T, Bongartz G. Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. AJR Am J Roentgenol 2008 Aug;191(2):396-401.

22. Abu Ghazaleh LA, Budair Z. The relat_on between stone disease and obesity in Jordan. Saud_ J K_dney D_sTranspl 2013; 24 (3):610-4.

23. Tzortzis V, Mamoulakis C, Rioja J, Gravas S et al. Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones Drugs 2009; 69 (6): 677-692

24. Parsons JK, Hergan LA, Sakamoto K, et al. Eff_cacy of a-blockers for the treatment of ureteral stones. J Urol 2007 Mar; 177 (3): 983-7

25. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevent_on of nephroli_thiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol 2009; 56 (1):72-80.

26. Pak CY, Galosy RA. Propensity for spontaneous nucleation of calcium oxalate. Quantitative assessment by urinary FPR-APR discriminant score. Am J Med 1980; 69 (5):681-9.

27. Sorensen MD, Kahn AJ, Re_ner AP, et al. Impact of nutr_t_onal factors on _nc_dent k_dney stone format_on: areport from the WHI OS. J Urol 2011; 187 (5):1645-9.

28. Sakhaee K, Maalouf NM, S_nnott B. Clinical review. K_dney stones: pathogenesis, diagnosis, and management.J Cl_n Endocrinol Metab 2012; 97 (6):1847-60.

29. Sakhaee K. Nephrolithiasis as a system_c disorder. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008; 17 (3): 304-9

30. Streem SB, Yost A. Extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with bleeding diatheses. J Urol 1990 Dec;144(6):1347-8.

31. Carey SW, Streem SB. Extracorporeal shock wave lithotripsy for patients with calcified ipsilateral renal arterial or abdominal aortic aneurysms. J Urol 1992 Jul;148(1):18-20.

32. Tan YM, Yip SK, Chong TW, et al. Clinical experience and results of ESWL treatment for 3,093 urinary calculi with the Storz Modulith SL 20 lithotripter at the Singapore general hospital. Scand J Urol Nephrol 2002;36(5):363-7.

33. Muller-Mattheis VG, Schmale D, Seewald M, et al. Bacteremia during extracorporeal shock wave lithotripsy of renal calculi. J Urol 1991 Sep;146(3):733-6.

34. Dhar NB, Thornton J, Karafa MT, et al. A multivariate analysis of risk factors associated with subcapsular hematoma formation following electromagnetic shock wave lithotripsy. J Urol 2004 Dec;172(6 Pt 1):2271-4.

35. Bedir S. Perkütan Nefrolitotomi (Üriner Sistem Taş Hastalığında Cerrahi Tedavi Yöntemleri). Turk Urol Sem 2:75-81, 2011.

36. Fernstrom I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. Scand J Urol Nephrol 10:257- 9, 1976.

37. Honey RJ, Wiesenthal JD, Ghiculete D, Pace S, Ray AA, Pace KT. Comparison of supracostal versus infracostal percutaneous nephrolithotomy using the novel proneflexed patients position. J Endourol 2011;25:947-54.

38. Lezrek M, Ammani A, Bazine K, et al. The split-leg modified lateral position for percutaneous renal surgery and optimal retrograde access to the upper urinary tract. Urology 78:217-20, 2011.

39. Valdivia JG, Valle J, Lopez JA, et al. Technique and complications of percutaneous nephroscopy: experience with 557 patients in the supine position. J Urol 160:1975-1978, 1998.

40. Astroza G, Lipkin M, Neisius A, et al. Effect of Supine vs Prone Position on Outcomes of Percutaneous Nephrolithotomy in Staghorn Calculi: Results From the Clinical Research Office of the Endourology Society Study. Urology 82(6):1240-5, 2013.

41. Cicek T, Gonulalan U, Dogan R, et al. Spinal Anesthesia Is an Efficient and Safe Anesthetic Method for Percutaneous Nephrolithotomy. Urology Nov 6 2013.

42. Lojanapiwat B. The ideal puncture approach for PCNL: Fluoroscopy, ultrasound or endoscopy? Indian J Urol 29(3):208-13, 2013. 48

43. Duty B, Waingankar N, Okhunov Z, et al. Anatomical variation between the prone, supine, and supine oblique positions on computed tomography: Implications for percutaneous nephrolithotomy access. Urology 79:67-71, 2012.

44. Safak M, Gögüş C, Soygür T. Nephrostomy tract dilation using a balloon dilator in percutaneous renal surgery: experience with 95 cases and comparison with the fascial dilator system. Urol Int 71(4):382-4, 2003. 53. Karakan T, Diri A, Hascicek AM, et al. Comparison of ultrasonic and pneumatic intracorporeal lithotripsy techniques during percutaneous nephrolithotomy. ScientificWorldJournal. 2013:604361, 2013.

45. Seitz C, Desai M, Hacker A, et al. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. Eur Urol 2012 Jan;61(1):146-58.

46. Zanetti G, Paparella S, Trinchieri A, et al. Infections and urolithiasis: current clinical evidence in prophylaxis and antibiotic therapy. Arch Ital Urol Androl 80(1):5-12, 2008.

47. Keoghane SR, Cetti RJ, Rogers AE, Walmsley BH. Blood transfusion, embolisation and nephrectomy after percutaneous nephrolithotomy (PCNL). BJU Int 111(4):628-32, 2013.

48. Reşorlu B, Ünsal A. Böbrek Taşlarının Tedavisinde Retrograd İntrarenal Cerrahi (RIRC). Turk Urol Sem 2011; 2: 64-7

49. Wong MYC. Flexible ureteroscopy is the ideal choice to manage a 1.5 cm diameter lower pole Stone. J Endourol 2008;22:1845-6.

50. Grasso M, Conlin M, Bagley D. Retrograde ureteropyeloscopic treatment of 2 cm or greater upper urinary tract and minor staghorn calculi. J Urol 1998;160: 346-51

51. *CH.ChaussyWalterBrendelE.Schmiedt* ***EXTRACORPOREALLY INDUCED DESTRUCTION OF KIDNEY STONES BY SHOCK WAVES*** *The lancetVolume 316, Issue 8207, 13 December 1980, Pages 1265-1268*

Bölüm 22

KORONAVİRÜS ENFEKSİYONU TEDAVİSİNDE BAZI VİTAMİN, MİNERAL VE FİTOKİMYASALLARIN POTANSİYEL TERAPÖTİK ETKİLERİ

Ayşe ARSLAN[1]

1 Dr Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Diyetetik Ana bilim Dalı Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tuşba/VAN

Orchid ID: 0000-0003-3876-8376

E-mail: aysearslan@yyu.edu.tr

Giriş

Koronavirüsler, koronaviridae ailesinin üyeleri olarak, tek sarmallı pozitif sense RNA genomlarına sahip virüslerdir. (Modrow ve ark., 2013). Son yıllarda sağlık alanında küresel çapta sıkıntılara yol açan bu virüs ailesinin 3 önemli üyesi; Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV), Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ve 2019'un sonlarında ortaya çıkan koronavirüs SARS-CoV-2'dir. COVID-19, SARS-CoV-2'nin neden olduğu yeni tanımlanmış bir hastalık olup, ilk defa Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmış ve kısa sürede yayılarak global bir krize neden olmuştur (Guarner, 2020). Genel olarak hastalığa ait semptomlar kişi enfekte olduktan 2 ila 14 gün sonra başlamaktadır ve, ateş, öksürük, kas ağrısı, yorgunluk, baş ağrısı, koku kaybı ve nefes darlığı gibi bulgular öne çıkmaktadır (Lake, 2020) ancak hastalığın klinik özellikleri, asemptomatik taşıyıcılıktan, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve ölüme kadar değişebilmektedir (Zhou ve ark., 2020; Jiang et al., 2019). COVID-19'un şiddeti ve prognozunda yaş, cinsiyet, etnik köken, obesite, beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıkları gibi özelliklerin yanısıra, altta yatan hastalıkların varlığı (hipertansiyon, diyabet, kanser) da önemli rol oynamaktadır (Gao ve ark., 2021). Her geçen gün ölüm ve vaka sayısının arttığı bu küresel salgında bugüne kadar Dünya Sağlık Örgütüne bildirilen onaylanmış vaka sayısı, 30 Ağustos 2021 tarihi itibarıyla 216.303.376 olup, salgında hayatını kaybedenlerin sayısı ise 4.498.451 'e ulaşmıştır (WHO, 2021).

Halen COVID-19 için mutlak bir tedavi protokolü bulunmasa da, mevcut farmakolojik tedavilere destek olmak üzere, komplikasyonları azaltmak ve organ hasarını kontrol etmek için bazı önleyici ve destekleyici tedaviler kullanılmaktadır. (Rodriguez-Morales ve ark., 2020) Bu destekleyici tedaviler arasında, antioksidan, immunomodulatör ve antiinflamatuar özellikleri nedeniyle bazı eser element ve vitaminler öne çıkmaktadır (Calder ve ark., 2020; Galmes ve ark.,2020; Gombart ve ark.,2020). Örneğin D, B6, B12, folat gibi vitaminlerin ve Çinko, Selenyum, bakır ve demir gibi eser elementlerin T ve B hücrelerinin farklılaşmasını, çoğalmasını ve normal işlevini etkileyerek bağışıklık sistemini destekleyici rol oynadıkları bildirilmiştir. Ayrıca bu vitamin ve mineraller patojenlerin yok edilmesinde, antikor üretiminde ve inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar (Gombart ve ark. 2020). Vitamin ve minerallere ek olarak antiviral özellikleri bilinen bazı bitkilerin ve bunlardan elde edilen fitokimyasalların Covid-19 hastalığının önlenmesi ve tedavisinde alternatif ve tamamlayıcı fitoterapi yaklaşımları olarak kullanılmasıyla ilgili çalışmalar da sürmektedir. Modern farmakolojik araştırmalar ve klinik deneylerden elde edilen kanıtlar, zaten bazı fitokimyasalların çok sayıda farmakolojik aktivitesi olduğunu göstermektedir. Örneğin kateşinler, ku-

ersetin, kurkumin gibi bazı fitokimyasalların antiviral, antioksidan, anti-inflamatuar özellikleri başta olmak üzere birçok farmakolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir (Anand ve ark., 2021; Mrityunjaya ve ark., 2020; Praditya ve ark.,2019; Jena ve ark., 2020).

Bu derlemede amaç, D vitamini, folat, B6, B12 vitaminleri ve çinko, bakır selenyum ve demir gibi mikro besinlerin ve bazı fitokimyasalların SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda tıbbi tedaviye destek olarak kullanımı ve potansiyel terapötik rolleri tartışıldı.

D vitamini

D vitamininin insanlarda temel kaynağı, deride bulunan 7-dehidrokolesterolün, güneş ışığındaki ultraviyole-B (UVB) ile teması sonucu doğal olarak gerçekleşen dermal sentezdir. D vitamini deride üretildikten veya diyet yoluyla alınıp gastrointestinal kanaldan emildikten sonra, D vitamini bağlayıcı protein ile karaciğere taşınır. Karaciğerde 25-hidroksi D vitaminine (25(OH)D) dönüştürülür. 25-hidroksi D, 2 ila 3 haftalık yarı ömrü nedeniyle D vitamini durumunu değerlendirmede kullanılır. Daha sonra 25 hidroksi D vitamini böbreklere taşınır ve sonunda aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D'ye (1,25(OH)2D) dönüştürülür (Pecora ve ark., 2020). Diyette doğal olarak zengin D vitamini kaynakları azdır ama yeterince güneşe maruz kalma ile vücudun D vitamini ihtiyacının % 80-100'ünün karşılanabildiği tahmin edilmektedir (Cashman, 2019; Cashman ve Kiely 2019). Bu yüzden, özellikle kış aylarında ve kuzey enlemlerinde (20 derecenin üzerinde) yaşayanlarda D vitamini eksikliği daha yaygın görülmektedir Ayrıca uzun süre kapalı mekanlarda kalan, yeteri kadar güneşe çıkmayan kişilerde ve yaşlılarda (dermal sentez azaldığı için) d vit eksikliği riski yüksektir (Hossein-nezhad ve Hollick, 2013).

D vitamini ve Covid-19 ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada şiddetli COVID-19 vakalarında 25-hidroksivitamin D'nin önemli ölçüde daha düşük olduğu bulundu (Alipio., 2020). New Orleans'ta yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 hastalarında %84,6 gibi yüksek bir oranda D vitamini eksikliği olduğu saptanırken, 75 yaşından genç hastalarda ise bu oranın %100 olduğu belirlenmiştir. D vitamininin bağışıklık sistemine etkileriyle ilgili farklı mekanizmalar tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi; D vitamini, nötrofiller ve makrofajlar gibi bağışıklık sistemi hücrelerinden ve epitelyal solunum hücrelerinden katelisidin ve insan beta-defensin gibi antimikrobiyal peptitlerin üretimini indüklemektedir. (Teymoori-Rad ve ark. 2019; Wang ve ark., 2004; Gombart ve ark., 2005). D vitamini makrofajların antimikrobiyal aktivitesini arttırmaktadır ve ayrıca İnterlökin-12 (IL-12), İnterlökin-16 (IL-16), İnterlökin-8 (IL-8), Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-a), İnterferon-g (IFN-g) gibi proinflamatuar tip 1 sitokinlerin ekspresyon seviyelerini azaltırken IL-4, IL-5, IL-10 gibi tip 2 sitokinle-

ri ve düzenleyici T hücrelerini arttırmaktadır (Jeffery ve ark., 2009). Bu etkilerinden dolayı D vitamini takviyesinin, COVID-19'dan ciddi şekilde etkilenen hastalarda görülen sitokin fırtınasını azalttığı ve hücresel bağışıklığı iyileştirebildiği gösterilmiştir (Grant ve ark., 2020; Huang ve ark., 2020).

Eksiklik yada hastalık durumlarında günlük alınması gereken D vit miktarı ve optimal kan konsantrasyonu konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalarda önleyici olarak günlük 1000-4000 IU yada eşdeğer dozlarda haftalık D3 vitamini takviyesi tavsiye edilmektedir (El-Hajj Fuleihan ve ark., 2015). Alternatif diğer bir öneride ise önleyici olarak D3 vitamininin 4 hafta boyunca günlük 10.000 IU, ardından hedef düzey olan 100-150 nmol/L'ye ulaşmak için günlük 5000 IU olacak şekilde takviye edilmesi hastalığın ilerlemesini azaltmak için önerilmektedir. (Grant ve ark., 2020). Ancak Covid-19 tedavisinde D vitamini takviyesinin, proflaktik yada tedavi edici ideal dozlarının belirlenebilmesi için, iyi tasarlanmış ve çok merkezli ve daha çok deneysel çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

B_6 vitamini

B6 Vitamini, tavuk, balık, tofu, kepekli tahıllar, avokado ve muz gibi çeşitli gıdalarda bulunan ve suda çözünen bir vitamindir. B6 Vitamini piridoksin (PN), piridoksal (PL) ve piridoksamin (PM) ve bunların fosforillenmiş formları, piridoksin 5'-fosfat (PNP), piridoksal 5'-fosfat (PLP) ve piridoksamin 5'-fosfat (PMP) içerir. Bütün bu türevler yiyeceklerde bulunur. (Said 2011; EFSA, 2016) Bunların arasında en aktif formu piridoksal 5′-fosfat (PLP), çeşitli enzimatik reaksiyonlarda koenzim olarak rol oynar (Ueland ve ark., 2017). B6 vitamini, antikorların ve sitokinlerin metabolizmasında koenzim olarak gereklidir. Ayrıca NK (natural killer) hücrelerinin sitotoksik aktivitesinin sürdürülmesi yada arttırılmasında rol oynar (Maggini, 2008). B6 Vitamini, biyoaktif bir lipid aracısı olan sfingosin 1-fosfatın (S1P) metabolizması yoluyla bağırsakta bağışıklığın düzenlemesine katkıda bulunur. S1P, özellikle kalın bağırsakta, bağırsak içine doğru lenfosit hareketliliğini düzenler (Kunisava ve Kiyono., 2013). Bağırsak epitel hücreleri arasında yer alan lenfositler, patojenlere karşı korumada rol olan intraepitelyal hücreler olarak bilinir (Sheridan ve Lefrançois., 2010). Bu nedenle, B6 vitaminin bağırsaklarda immün gözetim için önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Yoshii ve ark., 2019). WHO/FAO yetişkinler için günlük B6 vitamini gereksiniminin 1,3-1,7 mg olarak belirlemiştir (WHO/FAO, 2004).

B12 vitamini

B12 Vitamini (kobalamin), koenzim formu olan metilkobalamin formunda, homosisteinin transmetilasyon yoluyla metionine sentezini katalize eden kobalt içeren bir vitamindir (Bito ve Watanabe., 2016). B12 vitamini, hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sistemlerinin gelişiminde ve işlevinde önemli bir role sahiptir. Ayrıca sağlıklı bir bağırsak mikrobiyatasının desteklenmesinde rol almaktadır (Negi ve ark., 2019). B12 vitamini, B6 vitamini ve folat ile birlikte, nükleik asit ve protein biyosentezinde yer alır (EFSA, 2009) ve sitotoksik T hücrelerinin sayısını arttırarak bağışıklık fonksiyonlarına katkıda bulunur (Maggini., 2008). Yapılan çalışmalarda, B12 vitamini eksikliği olan hastalarda, CD4+/ CD8+ oranının anormal derecede yüksek olduğu ve NK hücre aktivitesinin baskılanmış olduğu tespit edilmiştir (Wintergerst ve ark., 2007). Bir çalışmada B12 vitamininin aktif formu olan metilkobalamin'in viral replikasyonu inhibe ederek viral titrasyonu düşürebileceği ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada enfeksiyon olasılığını ve kritik hastane bakımını azaltmak için tıbbi personel, yaşlılar veya komorbiditesi olan kişiler için profilaktik olarak metilkobalamin reçete edilmesi tavsiye edilmektedir (Narayanan ve Nair., 2020). Başka bir çalışmada 50 yaş ve üzeri 43 covid-19 hastası (17'si D vitamini, magnezyum ve B12 vitamini kombinasyonu almış, 26'sı ise vitamin desteği almamış) incelenmiş ve vitamin takviyesi alanlarda, oksijen tedavisine ve/veya yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyma oranının anlamlı derecede daha düşük olduğu belirtilmiştir (Tan ve ark., 2020). COVID-19 pandemisi sırasında bazı Avrupa ülkelerinde B12 vitamininin alım seviyeleri incelendiğinde, pandemiden en az etkilenen ülkelerden bazılarının en yüksek B12 vitamini alımı seviyelerine sahip olduğu (Portekiz ve Finlandiya'da olduğu gibi) belirlenmiştir. Öte yandan, ortalamanın altında (negatif z puanları) B12 vitamini alımıyla Belçika ve İspanya'nın, koronavirüsten en çok etkilenen ülkeler arasında yer aldığı belirtilmiştir. (Galmes ve ark., 2020). EFSA, yetişkinler için günlük B12 vitamini ihtiyacının 4 μg olarak belirlemiştir (EFSA, 2015).

Folat

Folat (B9 vitamini), bitkisel ve hayvansal kaynaklı birçok besinde bulunur ayrıca bağırsak bakterileri tarafından da sentez edilebilir. Folatlar, metil grubu vericisi olarak tek karbon metabolizmasında kofaktör olarak rol oynarlar. (Shulpekova ve ark., 2021). Folat nükleik asit ve protein sentezindeki rolü nedeniyle bağışıklık sisteminin düzenlenmesine katkıda bulunur (EFSA, 2009). Folat Sitotoksik T lenfositleri (CTL-Enfekte veya hasarlı konakçı hücreleri öldürmekten sorumlu), NK hücre hücre aktivitesini ve T-helper 1 (Th1) aracılı bağışıklık tepkisini destekleyerek bağışıklık sistemine katkıda bulunur (Calder ve ark., 2020; Gombart ve ark., 2020).

Yakın tarihli bir çalışmada, folik asidin tek başına veya türevleri olan tetrahidrofolik asit ve 5-metil-tetrahidrofolik asit ile kombinasyon halinde COVID-19 enfeksiyonuna karşı potansiyel etkili moleküller olabileceği ileri sürülmüştür (Kumar ve ark., 2020).

Çinko

Çinko (Zn) yumurta, süt ürünleri, et, balık, tam tahıllar, kuruyemişler ve baklagillerde bulunur. (Pecora ve ark., 2020). Çinko, hem adaptif hem de doğuştan gelen bağışıklık sisteminin işlevini düzenlemede rolü olan ve çok sayıda enzim için kofaktör görevi gören bir eser elementtir (Gammoh ve Rink.,2017). Aynı zamanda reaktif oksijen türlerini (ROS) etkisizleştirerek antioksidan etki gösterir. Çinko, immunomodulatör etkisiyle, T hücrelerinin gelişimi, farklılaşması ve aktivasyonunu sağlar. (Gombart ve ark., 2020; Calder PC). Çeşitli çalışmalarda çinko eksikliğinin IL-2, IL-6 ve TNF gibi proinflamatuar sitokinlerin aşırı salınımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wong ve ark., 2015; Beck ve ark.,1997)). Çinko ayrıca, akciğer ve bağırsak epitelinde bulunan, patojenlere karşı koruyucu bariyerin bütünlüğünün devam ettirilmesinde de önemli rol oynamaktadır (Finamore ve ark., 2008; Bao ve Knoell., 2006). İn vitro çalışmalarda çinkonun SARS-CoV RNA polimerazını ve dolayısıyla virüsün replikasyon kapasitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Te Velthius ve ark., 2010). Koronavirüs ve çinko ilişkisi ile ilgili olarak, önceki bilimsel kanıtlar, çinkonun diyetle optimal alımının veya uygun takviyelerle desteklenmesinin, COVID-19'un etkilerini azaltmada tedavinin önemli bir parçası olarak görülmesi gerektiğini desteklemektedir (de Almeida Brasiel., 2020) ancak bununla ilgili klinik çalışmalar halen devam etmektedir.

Demir

Demir (Fe), dünya çapında eksikliği en yaygın görülen mikro elementlerden biridir. Özellikle üreme çağındaki kadınlar ve gelişme çağındaki çocuklar demir eksikliği ve anemi açısından riskli grupta bulunurlar. Demir, oksijen taşınmasında, DNA sentezinde, enerji üretimi ve hücre çoğalmasında rol alırken aynı zamanda bazı enzimlerin komponenti olarak da işlev görür (Camaschella, 2015). Demir eksikliği, NK hücrelerinin ve lenfositlerin öldürücü etkinliğinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık, aşırı demir seviyeleri hücresel toksitite oluşturabilir, (Agoro ve ark., 2018) bu yüzden Covid19 hastalarında serum demir seviyelerinin düzenli şekilde takip edilmesi önemlidir.

Şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda aneminin ve özellikle İnflamasyon anemisinin yaygın olduğu ve aneminin daha uzun süre hastanede kalmaya neden olduğu, kötü klinik özelliklere ve düşük sağkalım oranlarına neden olduğu belirtilmiştir. (Bellmann-Weiler ve

ark.,2020). İnflamasyon anemisi, dünya çapında en yaygın görülen ikinci anemi (demir eksikliği anemisinden sonra) türüdür ve hastanede yatan veya kronik hastalığı olan hastalarda daha sık görülmektedir (Weiss ve Godnough, 2005). Sistemik inflamasyon ortamında, serum demir düzenleyici bir peptid hormon olan hepsidin'in IL-6 tarafından uyarılması, demirin makrofajlar tarafından tutulmasına ve intestinal demirin emiliminin azalmasına neden olur. Hemoglobin sentezi için, demir tüketilmeye devam ettikçe, plazma demir seviyeleri düşer. Ayrıca, IL-1 ve TNF'nin, böbrek epitel hücreleri tarafından üretilen eritropoietin (Epo) hormonu oluşumunu engellemesi, inflamatuar ortamda kısalmış eritrosit yarı ömrü de inflamasyon anemisinin (AI) gelişmesine katkıda bulunan faktörlerdir (Theurl ve ark. 2009; Weiss ve Goodnough, 2005). Şiddetli COVID-19 enfeksiyonunda oluşan hiperinflamatuar durum, artmış C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve ferritin gibi inflamasyon belirteçleri ile karakterizedir (Zhou ve ark., 2020; Herold ve ark.,2020). COVID-19 hastalarında yüksek ferritin seviyelerinin şiddetli hastalıkla, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişimi ve ölümle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2020).

Covid 19 hastalarının (53-80 yaş) retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, hastaların %80'inde başvuru sırasında fonksiyonel demir eksikliği bulunduğu ve bunun ileri inflamasyonla ve daha uzun süre hastanede kalmayla ilişkili olduğu gösterildi. Özellikle, ferritin/transferrin oranı > 10 olan hastalarda, yoğun bakım ünitesine kabul riskinin beş kat ve mekanik ventilasyon ihtiyacının sekiz kat daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür (Bellmann-Weiler ve ark.,2020). Sonuç olarak, demir eksikliği, COVID-19 enfeksiyonunun daha ağır geçirilmesine neden olabilir bu yüzden hastaların demir düzeylerinin izlenmesi, hastalığın seyri ve prognozunu iyileştirmek için kullanılabilir. Buna karşın, her hastaya demir takviyesi yapmak doğru bir yaklaşım değildir, çünkü COVID-19'dan etkilenenlerde aşırı serum demiri ve hiperferritineminin de inflamasyonda artış ve doku fibrozu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Perricone ve ark., 2020). Böyle bir durumda, demir şelasyonu, hastalığın şiddetini azaltmak ve klinik sonuçları iyileştirmek için destekleyici bir tedavi olarak kullanılabilir (Abobaker, 2020).

Bakır

Bakır (Cu), insan bağışıklık sistemi ile ilgili önemli işlevleri olan eser elementlerden biridir. Bakır eksikliği, enfeksiyonlara karşı daha az etkili bağışıklık tepkileri ve artan virülans ile ilişkilendirilmiştir (Saeed ve ark.,2016). Ayrıca yardımcı T hücrelerinin, B hücrelerinin, nötrofillerin, doğal öldürücü (NK) hücrelerin ve makrofajların işlevlerinde de bakır önemli rol oynamaktadır (Percival, 1998). Dolayısıyla optimal plazma ba-

kır düzeylerinin hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklığı artırabileceği, COVID-19'a karşı önleyici ve tedavi edici bir faktör olarak etki gösterebileceği ileri sürülmüştür (Raha ve ark.,2020). Bakırın hem eksikliği hem de fazlalığı olumsuz sağlık etkilerine neden olabilir (Gaetke ve ark. 2014) bu yüzden bakır düzeylerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir. İnsanlarda bakır eksikliğine pek rastlanmaz çünkü yiyeceklerde ve suda yeterince bakır bulunur ancak çoğunlukla damar yoluyla beslenenlerde bakır eksikliği görülebilir (Raha ve ark., 2020). Ayrıca Cu eksikliği yaşlılarda ve diyetteki Cu ve diğer mineraller arasındaki dengesizlik (örneğin fazla Zn alınması) sonucu da görülebilir (Williams, 1983). Günlük bakır gereksinimi yetişkin kadınlar için 1.3 mg/gün ve yetişkin erkekler için 1.5 mg/gün olarak önerilmektedir (Panel E, 2015).

Güncel olarak Covid-19 hastalarında bakır takviyesinin hastalığın seyrine etkisiyle ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bununla ilgili daha fazla prospektif ve geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır. Ancak gerek bakır gerekse diğer mineral eksikliklerinin diyet yada takviyelerle uygun dozlarda alınması genel olarak enfeksiyon hastalıklarında, özelde ise Covid-19 hastaları için faydalı olabilir.

Selenyum

Selenyum (Se), bağışıklık sistemine katkı sağlayan çok yönlü bir eser elementtir, yardımcı T hücreleri ve NK hücrelerinin aktivitesini uyarmanın yanında ve antikor oluşumununda da rolü vardır. (Burk, 1994; ve Finch ve Turner,1996). Selenyum fizyolojik işlevlerini selenoproteinler aracılığıyla gerçekleştirir. Selenoproteinler, aktif bölgelerinde selenosistein içerirler ve enzimatik aktivite için selenyuma ihtiyaç duyarlar. (Hoffmann ve Berry, 2008). Selenoprotein P (SELENOP), plazma da selenyum transportunda görev alan bir protein olup, vücuttaki Se durumunun temel göstergelerinden biridir. Son çalışmalar, optimal selenyum düzeylerinin bağışıklık sistemini güçlendirerek, SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla mücadelede önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (Beck ve ark. 2003; Kuras ve ark.,2018; Seale ve ark.,2020). Günlük Selenyum gereksinimi hem yetişkin kadınlar hem de erkekler için 300 μg/gün olarak tavsiye edilmektedir (Panel E, 2014).

COVID-19 ve Se ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, Covid-19 geçirip hayatta kalan hastalarda, COVID-19'dan dolayı hayatını kaybeden hastalara göre serum selenyum ve selenyum taşıyıcı protein (SELENOP) seviyesinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu belirlendi (Moghaddam ve ark., 2020). Çin'de yapılan yeni bir çalışmada ise 147 ilçede toplam 14.045 COVID-19 vakası incelendi. Aynı zamanda bu ilçelerde üst topraktaki ve bu toprakta yetişen bitkilerdeki Se miktarı ölçüldü. Sonuçta bitkilerdeki selenyum içeriğine bağlı olarak, Covid-19 ölüm oranları selenyum eksik-

liği olmayan alanlarda %1,17, orta düzeyde selenyum eksikliği olan alanlarda %1,28 ve ciddi selenyum eksikliği olan alanlarda ise %3,16 olarak tespit edildi (P=0,002). Üst topraktaki selenyum içeriğine bağlı olarak ölüm oranları incelendiğinde ise, selenyum eksikliği olmayan alanlarda %0.76, orta derecede selenyum eksikliği olan alanlarda %1.70 ve ciddi selenyum eksikliği olan alanlarda ise ölüm oranlarının %1.85'e kadar arttığı (P<0.001) tespit edildi. Bu çalışmanın sonucunda, önceki kanıtlara da dayanarak, selenyum eksikliğinin COVID-19'da ölüm riskini arttırdığı ancak olası mekanizmaları netleştirmek için daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Zhang ve ark., 2021).

Fitokimyasallar ve potansiyel etkileri

Kateşinler

Epigallokateşin galat (EGCG) en çok yeşil çayda bulunan ve en sık karşılaşılan polifenolik kateşinlerden biridir (Chacko ve ark., 2010). EGCG'nin bilinen etkileri arasında antiviral (Weinreb ve ark.,2004) aktivitesinin yanında antioksidan (Sartippour ve ark., 2002), antiinflamatuar (Dona ve ark., 2003) ve antikanser (Kavanagh ve ark.,2001) özellikleri öne çıkmaktadır. Çeşitli çalışmalardan elde edilen kanıtlar polifenollerin viral S Protein bölgelerine ve virüsün konakçı hücreye girmesine aracılık eden ACE2 reseptör bölgelerine bağlandığını göstermektedir. Bundan dolayı polifenollerin COVID-19 hastalığının önlenmesi ve tedavisinde potansiyel terapötik faydalarının olabileceği öngörülmüştür (Jena ve ark., 2020).

Kurkumin

Kurkumin, kateşinlere benzer şekilde antiviral, antiinflamatuar özellikleri olan polifenolik bir bileşiktir. (Keihanian ve ark., 2018). Hayvan deneylerinde kurkuminin, makrofajlar tarafından üretilen sitokinleri azalttığı gösterilmiştir (Han ve ark., 2018). Bundan dolayı, sistemik sitokin fırtınasının profilaksisinde potansiyel olarak etkili bir biyoaktif madde olabileceği bildirilmiştir (Liu ve Ying, 2020). Ayrıca çeşitli çalışmalarda kurkuminin antikoagülan ve fibrinolitik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Kim ve ark., 2012). Özellikle şiddetli Covid -19 vakalarında, hastalığın karakteristik özelliklerinden biri, dolaşımdaki artan D-dimer konsantrasyonları ile ilişkili olarak görülen koagülopatidir (Zhang L ve ark, 2020). Covid-19 hastalarında koagulopatiye bağlı olarak ölüm riski artmaktadır (Tang ve ark., 2020). Kurkuminin doğal ve etkili bir antikoagülan olmasından dolayı, özellikle şiddetli seyreden covid-19 vakalarında farmakolojik tedavilerle birlikte tamamlayıcı/alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılması tavsiye edilmektedir (Suresh, 2020; Manoharan ve ark, 2020).

Kuersetin

Kuersetin, elma, üzüm, domates, soğan ve diğer birçok meyve ve sebzede bol miktarda bulunan anti-inflamatuar ve antiviral etkileri olan flavonoid türü bir bileşiktir (Li ve ark., 2016). Kuersetin, inflamatuar enzimler olan (siklooksijenaz (COX) ve lipoksijenaz (LOX)) üretimini baskılar. (Kim ve ark.,1998; Lee ve ark., 2010). Ayrıca çeşitli çalışmalarda kuersetinin hem RNA hem de DNA virüsleri üzerinde antiviral etkileri olduğu gösterilmiştir (Wu ve ark., 2015). Hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda kuersetinin, güçlü bir antioksidan olduğu ve diğer güçlü bir antioksidan olan, C vitamini tarafından bu etkisinin güçlendirilebileceği gösterilmiştir. C vitamini ve kuersetinin birlikte uygulanmasının, benzer antiviral ve immünomodülatör özellikleri nedeniyle sinerjik bir antiviral etki oluşturduğu ve askorbatın kuersetini geri dönüştürme yeteneği nedeniyle, Covid-19 tedavisinde farmakolojik tedavilere destek olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Colunga Biancatelli ve ark., 2020)

Resveratrol

Resveratrol, üzüm, kırmızı şarap, yaban mersini, yer fıstığı gibi besinlerde bol miktarda bulunan doğal bir polifenoldür (Abba ve ark.,2015). Antioksidan, antiinflamatuar, antikanser, antimikrobiyal özellikleriyle resveratrol birçok biyolojik aktiviteye sahip önemli bir bileşiktir (Piotrowska ve ark., 2012). Resveratrol doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemini modüle eder (Svajger ve Jeras., 2012) ancak bağışıklık fonksiyonunu doza bağımlı bir şekilde modüle ettiği, düşük dozlarda bağışıklık sistemini uyardığı, yüksek dozlarda ise bağışıklık sistemini baskıladığı bildirilmiştir (Sharma ve ark., 2007).

Hayvan deneylerinde resveratrolün, interlökin-2, interlökin-10, tümör nekroz faktörü-α, ve interferon-gamma gibi bazı proinflamatuar sitokinlerin mRNA ekspresyon seviyelerini azaltabildiği gösterilmiştir (Huang ve ark., 2020). Ayrıca Sirtuin 1 (SIRT1) ve p53 sinyal yollarını desteklediği ve sitotoksik T lenfositleri ve doğal öldürücü bağışıklık hücrelerini arttırdığı ve bundan dolayı SARS-CoV-2 tedavisinde potansiyel terapötik ajan olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Ramdani ve Bachari., 2020).

Sonuç

Genel olarak hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde beslenmenin önemli rolü olduğu iyi bilinmektedir. Covid-19 gibi yaşamı tehdit eden hastalıklarda da optimal beslenme durumunun sağlanması ve gerekirse bunun için mikrobesin takviyelerinin uygulanması hastalıktan korunmada, hastalığı daha hafif geçirmede ve ölüm riskini azaltmada farmakolojik tedavilere destek olarak uygulanabilir. Özellikle bağışıklık sistemi zayıf

olan, malnütrisyonu olan ve yaşlı olan bireyler için, bağışıklık sistemini güçlendiren besin takviyelerinin uygulanması önemlidir. Bu besin takviyeleri antiviral, antioksidan, antiinflamatuar özellikleri olan vitamin, mineral ve çeşitli fitokimyasalları içerebilir. Vitamin, mineral ve doğal bitkisel bileşiklerin aktivitelerinin bilimsel olarak kanıtlanmış olması ve aynı zamanda ucuz ve güvenilir olmaları nedeniyle, COVID-19'un tedavisinde farmakolojik ajanlarla birlikte kullanılması profilaktik ve terapötik destek sağlayabilir.

Kaynaklar

Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzl H, Modrow S, et al.Viruses with single-stranded, positive-sense RNA genomes Molecular Virology. Germany: Springer Berlin Heidelberg, 2013; p. 185–349.

Guarner J. Three emerging coronaviruses in two decades: the story of SARS, MERS, and now COVID-19. Am J Clin Pathol. (2020) 153:420–1.

Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. Clinical Medicine, 2020; 20(2): 124–127.

Zhou F, Yu T, Du R. Fan G, Liu Y et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Lancet 2020, 395, 1054–1062.

Jiang, F. et al. Review of the clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J. Gen. Intern. Med. 2020;35, 1545–1549.

Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Azkur AK et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. Allergy. (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). 2021;76(2):428-455 .

WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available online: https://covid19.who.int/ (accessed on 30 August 2021).

Rodriguez-Morales AJ, MacGregor K, Kanagarajah S, Patel D, Schlagenhauf P. Going global – Travel and the 2019 novel coronavirus. Travel Medicine and Infectious Disease. 2020;33: 101578.

Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. Nutrients. 2020; 12: 1181.

Galmes S, Serra F, Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. Nutrients. 2020; 12, 2738.

Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system–working in harmony to reduce the risk of infection. Nutrients. 2020;12:236.

Anand AV, Balamuralikrishnan B, Kaviya M, Bharathi K, Parithathvi A et al. Medicinal Plants, Phytochemicals, and Herbs to Combat Viral Pathogens Including SARS-CoV-2. Molecules 2021; 26:1775.

Mrityunjaya M, Pavithra V, Neelam R, Janhavi P, Halami PM et al. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19 Frontiers in Immunology. 2020; 11 Article 570122

Praditya D, Kirchhoff L, Brüning J, Rachmawati H, Steinmann J et al. Antiinfective properties of the golden spice curcumin. Frontiers in microbiology. 2019;10

Jena AB, Kanungo N, Nayak V, Chainy GBN et al. Catechin and curcumin interact with corona (2019-nCoV/SARSCoV2) viral S protein and ACE2 of human cell membrane: Insights from computational study and implication for intervention. Nature 2020.

Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, Esposito S. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. Nutrients 2020;12:3198

Cashman KD. Vitamin D deficiency: defining, prevalence, causes and strategies of addressing. Calcif Tissue Int.2019 ;106, 14–29.

Cashman KD ve Kiely M. Contribution of nutrition science to the vitamin D field – clarity or confusion? J Steroid Biochem. Mol Biol. 2019;187: 34–41

Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective, Mayo Clin. Proc. 2013;88: 720–755.

Alipio M. Vitamin D supplementation could possibly improve clinical outcomes of patients infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). SSRN Electronic Journal. 2020.

Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. Rev. Med. Virol. 2019; 29: e2032.

Wang TT, Nestel FP, BourdeauV, Nagai Y, Wang Q et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. J. Immunol. 2004; 173: 2909–2912.

Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. FASEB J. 2005; 19:1067–1077.

Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. J Immunol Baltim Md 1950. (2009) 183:5458–67.

Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. Nutrients 2020; 12 (4): 988.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395: 497–506.

El-Haji Fuleihan G, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. J Bone Miner Res. 2015;30(7):1119–33.

Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. Biochem J. 2011; 437:357–72.

Ueland PM, McCann A, Midttun Ø, Ulvik A. Inflammation, vitamin B6 and related pathways. Mol Aspects Med. 2017; 53:10–27.

Maggini S. Feeding the immune system: The role of micronutrients in restoring resistance to infections. CAB Rev. Perspect. Agric. Vet. Sci. Nutr. Nat. Resour. 2008; 3.

Kunisawa J, Kiyono H. Vitamin-mediated regulation of intestinal immunity. Front Immunol. 2013; 4:189.

Sheridan BS, Lefrançois L. Intraepithelial lymphocytes: To serve and protect. Curr Gastroenterol Rep. 2010; 12:513–21.

Yoshii K, Hosomi K, Sawane K. Kunisawa J. Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. Front Nutr. 2019; 6: 48. Published online 2019 Apr 17.

WHO/FAO Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition. 2nd ed. Report of a joint WHO/FAO Expert Consultation, Bangkok, Thailand 1998. Geneva: World Health Organization/Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; (2004).

Bito T, Watanabe F. Biochemistry, function, and deficiency of vitamin B12 in Caenorhabditis elegans. Exp Biol Med. 2016; 241:1663–8.

Negi S, Das DK, Pahari S, Nadeem S, Agrewala JN. Potential role of gut microbiota in induction and regulation of innate immune memory. Front Immunol. 2019;10:2441.

European Food Safety Authority (2009) Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B6 and protein and glycogen metabolism (ID 65, 70, 71), function of the nervous system (ID 66), red blood cell formation (ID 67, 72, 186), function of the immune system (ID 68), regulation of hormonal activity (ID 69) and mental performance (ID 185) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/ 2006B6. EFSA J 7, 1225.

Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. Ann. Nutr. Metab. 2007; 51, 301-323.

Narayanan N, Nair DT. Vitamin B12 may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. IUBMB Life. 2020;72(10):2112-2120.

Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S et al. A cohort study to evaluate the effect of combination Vitamin D, Magnesium and Vitamin B12 (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients, medRxiv. 2020; p. 2020.2006.2001.20112334.

EFSA. Scientific opinion on dietary reference values for cobalamin (vitamin B12). EFSA J. 2015, 13, 1–64.

Shulpekova Y, Nechaev V, Kardasheva S, Sedova A, Kurbatova et al. The Concept of Folic Acid in Health and Disease. Molecules 2021; 26: 3731.

European Food Safety Authority (2009) Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B12 and red blood cell formation (ID 92, 101), cell division (ID 93), energy-yielding metabolism (ID 99, 190) and function of the immune system (ID 107) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 EFSA J 7, 1223.

Kumar V, Kancharla S, Jena M. In silico virtual screening-based study of nutraceuticals predicts the therapeutic potentials of folic acid and its derivatives against COVID-19. Virusdisease. 2021; 32(1): 29–37.

Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. Nutrients 2017; 9: 624.

Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. BMJ Nutr Prev Health. 2020; 3(1): 74–92.

Wong CP, Rinaldi NA, Ho E. Zinc deficiency enhanced inflammatory response by increasing immune cell activation and inducing IL6 promoter demethylation. Mol. Nutr. Food Res. 2015; 59:991–999.

Beck FW, Prasad AS, Kaplan J, Fitzgerald JT, Brewer GJ. Changes in cytokine production and T cell subpopulations in experimentally induced zinc-deficient humans. Am. J. Physiol. 1997; 272: E1002–E1007.

Finamore A, Massimi M, Conti Devirgiliis L, Mengheri E. Zinc deficiency induces membrane barrier damage and increases neutrophil transmigration in Caco-2 cells. J. Nutr. 2008;138 :1664–1670.

Bao S, Knoell DL. Zinc modulates cytokine-induced lung epithelial cell barrier permeability. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2006; 291(6): L1132–L1141.

Te Velthuis AJW, van denWorm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ. et al. Zn2+ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathog. 2010; 6:e1001176. de Almeida Brasiel PG. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. Clin. Nutr. ESPEN 2020; 38: 65–66.

Camaschella C. Iron-deficiency Anemia New Eng J Med. 2015; 372: 1832-43.

Agoro R, Taleb M, Quesniaux VFJ, Mura C. Cell iron status influences macrophage polarization. PLoS ONE 2018; 13: 1–20.

Bellmann-Weiler R, Lanser L, Barket R, Rangger L, Schapfl A. et al. Prevalence and predictive value of anemia and dysregulated iron homeostasis in patients with COVID-19 infection. JCM 2020;9:2429.

Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352(10):1011-1023.

Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M. et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: Diagnostic and therapeutic implications. Blood 2009, 113, 5277–5286.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Lancet 2020; 395:1054–1062.

Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC. et al. Elevated levels of interleukin-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. J. Allergy Clin. Immunol. 2020;146: 128–136.

Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, Cafaro G, Guidelli GM. et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: The role of iron depletion therapy. Immunol. Res. 2020; 68(4): 213–224.

Abobaker, A. Can iron chelation as an adjunct treatment of COVID-19 improve the clinical outcome? Eur. J. Clin. Pharmacol. 2020; 395: 1–2.

Saeed F, Nadeem M, Ahmed RS, Tahir Nadeem M, Arshad MS et al. Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds—A review. Food Agric. Immunol. 2016; 27:205–229.

Percival SS. Copper and immunity. Am J Clin Nutr. 1998;67:1064S–1068S.

Raha S, Mallick R, Basak S, Duttaroy AK. Is copper beneficial for COVID-19 patients? Med. Hypotheses. 2020;142: 109814.

Gaetke LM, Chow-Johnson HS, Chow CK. Copper: toxicological relevance and mechanisms. Arch Toxicol. 2014;88(11):1929–1938.

Williams DM. Copper deficiency in humans. *Semin Hematol*. 1983;20:118–128.

Panel E. Nda, A. Scientific opinion on dietary reference values for copper. EFSA J. 2015, 13, 1–51.

Burk RF. Selenium in Biology and Human Health. Springer-Verlag New York Inc.; New York, NY, USA: 1994. p. 221.

Finch JM, Turner RJ. Effects of selenium and vitamin e on the immune responses of domestic animals. Res. Vet. Sci. 1996;60:97–106.

Hoffmann PR, Berry MJ. The influence of selenium on immune responses. Mol. Nutr. Food Res. 2008;52:1273–1280.

Beck MA, Levander OA. Handy J. Selenium deficiency and viral infection. J. Nutr. 2003; 133: 1463S–1467S.

Kuras R, Reszka E, Wieczorek E, Jablonska E, Gromadzinska J. et al. Biomarkers of selenium status and antioxidant effect in workers occupationally exposed to mercury. J. Trace Elem. Med. Biol. 2018; 49: 43–50.

Seale LA, Torres DJ, Berry MJ, Pitts MW. A role for selenium-dependent GPX1 in SARS-CoV-2 virulence. Am. J. Clin. Nutr. 2020; 1–2.

Panel E. Nda A. Scientific opinion on dietary reference values for selenium. EFSA J. 2014, 12, 1–67.

Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A. et al. Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. Nutrients 2020; 12: 2098.

Zhang HY, Zhang AR, Lu QB, Zhang XA, Zhang ZJ. et al. Association between fatality rate of COVID-19 and selenium deficiency in China. BMC Infect Dis. 2021; 21: 452.

Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: a literature review. Chin Med. 2010; 5: 13.

Weinreb O, Mandel S, Amit T, Youdim MBH. Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases. J Nutr Biochem. 2004; 15: 506-516.

Sartippour MR, Shao ZM, Heber D, Beatty P, Zhang L et al. Green tea inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) induction in human breast cancer cells. J Nutr. 2002; 132: 2307-2311.

Dona M, Dell'Aica I, Calabrese F, Benelli R, Morini M et al. Neutrophil restraint by green tea: inhibition of inflammation, associated angiogenesis, and pulmonary fibrosis. J Immunol. 2003; 170: 4335-4341.

Kavanagh KT, Hafer LJ, Kim DW, Mann KK, Sherr DH. et al. Green tea extracts decrease carcinogen-induced mammary tumor burden in rats and rate of breast cancer cell proliferation in culture. J Cell Biochem. 2001; 82: 387-398.

Jena AB, Kanungo N, Nayak V, Chainy GBN, Dandapat J. Catechin and curcumin interact with corona (2019-nCoV/SARSCoV2) viral S protein and ACE2 of human cell membrane: Insights from computational study and implication for intervention. Nature 2020.

Keihanian F, Saeidinia A, Bagheri RK, Johnston TP, Sahebkar A. Curcumin, hemostasis, thrombosis, and coagulation. J Cell Physiol. 2018;233:4497–4511.

Han S, Xu J, Guo X, Huang M. Curcumin ameliorates severe influenza pneumonia via attenuating lung injury and regulating macrophage cytokines production. Clin Exp Pharmacol Physiol 2018;45:84-93.

Liu Z, Ying Y. The Inhibitory Effect of Curcumin on Virus-Induced Cytokine Storm and Its Potential Use in the Associated Severe Pneumonia. Front Cell Dev Biol. 2020; 8:479.

Kim DC, Ku SK, Bae JS. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. BMB Rep. 2012;45(4):221–226.

Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X. et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost. 2020;18(6):1324–1329.

Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18:844–847.

Suresh PS. Curcumin and Coagulopathy in the COVID19 Era. Indian J Clin Biochem 2020; 35(4):1-2.

Manoharan Y, Haridas V, Vasanthakumar KC, Muthu S, Thavoorullah FF et al. Curcumin: a Wonder Drug as a Preventive Measure for COVID19 Management. Ind J Clin Biochem. 2020; 35(3): 373–375.

Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT et al. Quercetin, inflammation and immunity. Nutrients. 2016;8(3):167.

Kim HP, Mani I, Iversen L, Ziboh VA. Effects of naturally-occurring flavonoids and bioflavonoids on epidermal cyclooxygenase and lipoxygenase from guinea-pigs. Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids. 1998;58:17–24. doi: 10.1016/S0952-3278(98)90125-9.

Lee KM, Hwang MK, Lee DE, Lee KW, Lee HJ. Protective effect of quercetin against arsenite-induced COX-2 expression by targeting PI3K in rat liver epithelial cells. J. Agric. Food Chem. 2010;58:5815–5820.

Wu W, Li R, Li X, He J, Jiang S. et al. Quercetin as an antiviral agent inhibits influenza A Virus (IAV) entry. Viruses. 2015; 8:6.

Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and vitamin C: an experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARSCoV-2 related disease (COVID-19). Front Immunol. 2020;11:1451.

Abba Y, Hassim H, Hamzah H, Noordin MM. Antiviral Activity of Resveratrol against Human and Animal Viruses. Adv. Virol. 2015;2015:184241.

Piotrowska H, Kucinska M, Murias M. Biological activity of piceatannol: Leaving the shadow of Resveratrol. Rev. Mutat. Rese. 2012;750:60–82

Švajger U, Jeras M. Anti-inflammatory effects of Resveratrol and its potential use in therapy of immune-mediated diseases. Int. Rev. Immunol. 2012;31:202–222.

Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK, Agrewala JN. Resveratrol and curcumin suppress immune response through CD28/CTLA-4 and CD80 co-stimulatory pathway. Clin. Exp. Immunol. 2007;147:155–163.

Huang H, Liao D, Zhou G, Zhu Z, Cui Y. et al. Antiviral activities of resveratrol against rotavirus in vitro and in vivo. Phytomedicine. 2020;77:153230.

Ramdani LH, Bachari K. Potential therapeutic effects of Resveratrol against SARS-CoV-2.

Acta Virol. 2020;64(3):276-280.

Bölüm 23

LİPOPROTEİN X VE KLİNİK ÖNEMİ

Şenay BALCI[1]
Lülüfer TAMER[1]

1 Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD

Lipoproteinlerin genel yapısı

Plazmadaki temel lipidler kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve serbest yağ asitleridir. Plazmada yağ asitleri, serbest, albumine bağlı veya kompleks oluşturmak üzere diğer bazı organik moleküllerle esterleşmiş olarak bulunur. Lipidlerin en karakteristik özelliklerinden biri suda az miktarda, eter, kloroform, benzen gibi çözücülerde kolaylıkla çözünebilir olmasıdır.[1-4]

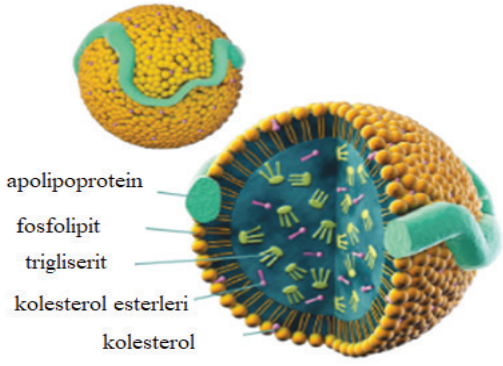
Lipidler polar ve non-polar olmak üzere ikiye ayrılır;

Polar lipidler ; fosfolipidler, glikolipidler, kolesterol ve yağ asitleri

Non-polar lipidler ; trigliserid ve kolesterol esterleri

Suda çözünmeyen lipidlerin, çözünür lipid ve protein kompleksi şeklinde kanda taşınmaları lipoprotein tarafından sağlamaktadır. Plazma lipoproteinleri ilk kez 1920 yılında Frenchman Macheboeuf tarafından tanımlanmıştır. Lipid ve protein içeriklerinin amonyum sülfat ile presipite olduğu gösterilmiştir. 1940'larda Oncley ve arkadaşları, lipoproteinleri ayırmak için Cohn fraksiyon tekniğini denemişlerdir.[5]

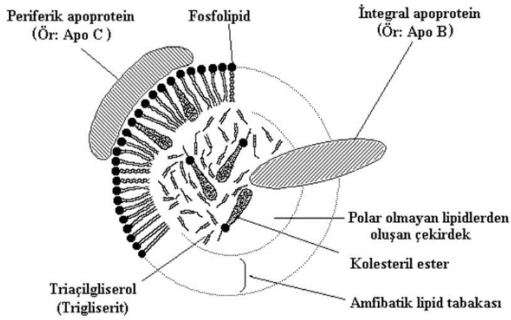
Bir lipoprotein dış kısmında protein (apolipoprotein) ve polar lipidler (fosfolipid ve serbest kolesterol) den oluşan bir tabaka ile iç kısmında hidrofobik ve nötral lipidler(trigliserid ve kolesterol esteri) den oluşan çekirdek yapısı bulunur. İçerdiği lipidlerle hücre plazma membranına benzeyen dış tabaka, plazma ile çekirdekteki nötral lipidler arasında bir tabaka oluşturur. Böylece, bu polar yüzey, plazmada çözünmeyen kolesterol esterleri ve trigliseridlerin bir yerden başka bir yere taşınmasını olanaklı kılar [Şekil 1].[1-3]



Şekil.1. Lipoproteinlerin genel yapısı

Lipoprotein yapısında yer alan proteinler apolipoprotein (apo) olarak adlandırılır. Apolipoproteinlerin bazıları integral apoprotein olup yapıdan

uzaklaştırılamazlar, diğerleri ise serbest olup bir lipoproteinden diğerine aktarılabilirler [Şekil 2].[3]



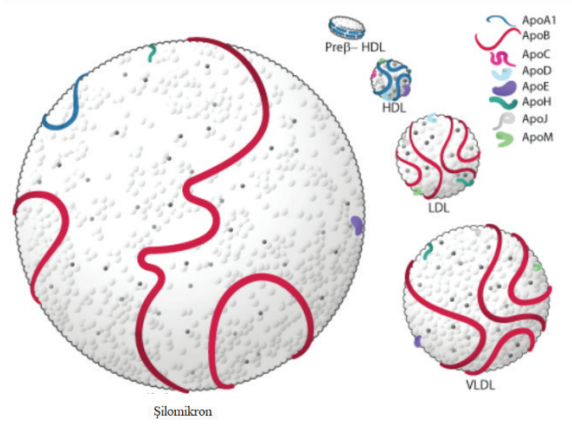
Şekil 2. İntegral ve periferik apolipoproteinlerin şematik gösterimi

Lipoprotein sınıflandırması

Lipoproteinler; Majör lipoproteinler ve

Minör ve Anormal Lipoproteinler olarak sınıflandırılmaktadır.

Lipoproteinleri fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre elektroforez ve ultrasantrifügasyon gibi yöntemlerle ayırmak mümkündür.[6-8]



Şekil 2. Lipoproteinler ve yapılarında yer alan apolipoproteinler

Major plazma lipoproteinlerinin, yoğunluk, elektroforetik göçleri ve apoprotein içerikleri farklıdır.

Majör lipoproteinler, ultrasantrifugasyonda birikmelerine göre;

1. Şilomikronlar

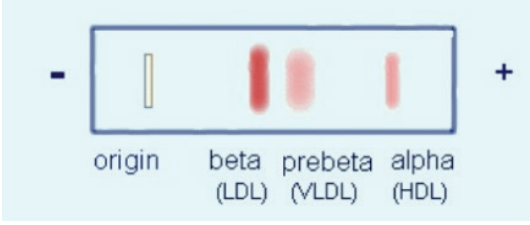
2. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)

3. Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)

4. Orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL)

5. Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) şeklinde sınıflandırılır. Yüksek lipid içeriğine sahip olanlar düşük yoğunluklu ve daha büyük boyuta sahip olup, böylece santrifüj üzerinde yüzmektedir. Yüksek protein içeriği lipoproteinlerin boyutu küçük olmakla birlikte ve yüksek yoğunluğa sahiptirler.[3,6-8]

Serum protein elektroforez tekniği ile serum proteinlerin sınıflandırılmasında olduğu gibi, lipoproteinler de "alfa" ve "beta" olarak sınıflandırılabilirler. HDL-α, VLDL pre-β, LDL-β ve IDL geniş beta lipoproteinlerdir [Şekil 3].[9]



Şekil 3. Lipoproteinlerin elektroforetik göçleri

Major plazma lipoproteinlerinin dansiteleri, elektroforetik mobilite, moleküler ağırlıkları, lipit/protein oranları, taşıdıkları lipitler ve protein içerikleri birbirinden oldukça farklıdır [Şekil 4].[10,11]

Özellik	*Şilomikron*	*VLDL*	*IDL*	*LDL*	*HDL*
Dansite (g/ml)	*<0.95*	*0.95-1.006*	*1.006-1.019*	*1.019-1.063*	*1.063-1.21*
Elektroforetik mobilite	*orjin*	*pre-β*	*β ve pre- β arası*	*B*	*A*
Moleküler ağırlık (Da)	*0.4-30x10⁶*	*5-10x10⁶*	*3.9-4.8x10⁶*	*2.75x10⁶*	*1.8-3.6x10⁶*
Çap (nm)	*>70*	*25-70*	*22-24*	*19-23*	*4-10*
Lipid/Protein	*99/1*	*90/10*	*85/15*	*80/20*	*50/50*
Major lipidler	*Eksojen trigliserid*	*Endojen trigliserid*	*Endojen trigliserid, kolesterol esteri*	*Kolesterol esteri*	*Fosfolipid*
Major proteinler	*AI B48 CI CII CIII*	*B100 CI CII CIII E*	*B100 E*	*B100*	*AI AII*

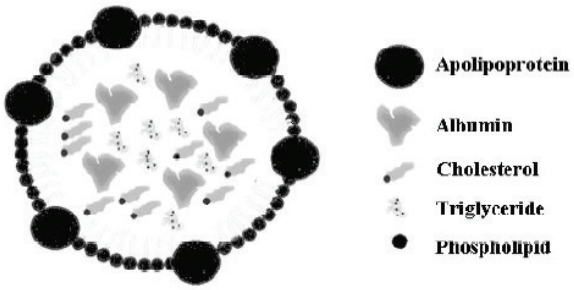
Şekil 4. Majör plazma lipoproteinlerinin özellikleri

Minör ve Anormal Lipoproteinler

Minör ve anormal lipoproteinler sınıfında**,** IDL, Lp(a), Lipoprotein X, β-VLDL bulunmaktadır.[3]

Lipoprotein X Yapısı ve Moleküler Kompozisyonu

Lipoprotein X (LP-X) birçok hastalık durumunda ortaya çıkan anormal serum lipoproteinidir. Normal serumun tersine antiserum ile reaksiyona girmeyen, düşük yoğunluklu lipoproteinin (LDL) alt fraksiyonudur.[12,13]



Lipoprotein X'in elektron mikroskobundaki görüntüsünde, ortalama çapının 69 nm (40 ile 100 nm aralığında) olduğu ve lamelli küresel parçacık şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Diğer lipoproteinler ile karşılaştırıldığında LP-X parçacıklarının, fosfolipit (60-67%) ve kolesterol (23-30%) bakımından zengin olduğu, kolesterol esterleri (% 0.5-2), trigliseritler (% 2-3) ve protein (% 3-7) miktarının ise az olduğu belirtilmektedir. [14]

Lipoprotein X'de bulunan fosfolipitler oranları ise şu şekildedir; Lizofosfatidilkolin (% 4.1), Sfingomiyelin (% 14.2), Fosfatidilkolin (% 77.5) ve Fosfatidiletanolamin (% 2.5).

Ayrıca safra asitleri de LpX yapısında görülmektedir ve bunlar arasında litokolik asit önemli bir bileşenidir.[14]

Lipoprotein X'in protein bileşenine bakıldığında, çekirdek kısmında albumin hakim olduğu görülmektedir. Parçacık yüzeyinde ise apolipoprotein C (I, II ve III) bulunmaktadır.[14]

Lipoprotein X - Albumin

Lipoprotein X'in total protein bileşenlerinin % 40'ını albümin oluşturmaktadır. Albumin, lipidlerle çevrili LP-X'in internal su kompartımanında yer almakta ve sadece LP-X'in tam delipidasyonu sonucunda görünür hale gelmektedir. [14,15]

Lipoprotein X ile ilişkili albuminin rolü açık olmamakla birlikte, LP-X'e kolesterol metabolize edici enzimlerin bağlanması için gerekli olduğu

gösterilmiştir. Ayrıca, safra lipoproteinine albümin eklenmesi sonucu LP-X'e dönüştüğü gösteren veriler de mevcuttur ve bunun LP-X'in kökenine ilişkin olası bir açıklama olabileceği düşünülmektedir. [14,15]

Lipoprotein X oluşumu

Yapılan araştırmaların çoğunda, sonuçlar, LP-X oluşumunun yeni bir metabolik yola bağımlı olmadığını, daha ziyade kolestaz ile yakından ilgili olan patofizyolojik bir süreçten kaynaklandığını düşündürmektedir.

Ekstrahepatik safra yolu tıkanıklığı sırasında safra, safra kanalından karaciğer lenfatiklerine, buradan torasik lenfatik kanala ve nihayet kan dolaşımına geçmektedir. LP-X'in muhtemelen karaciğer tarafından safra içine atılan, ancak kolestatik koşullar altında LP-X olarak görülen plazma havuzuna geri akış yaptığı bir "öncü" lipoprotein kompleksinden kaynaklandığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır.

Serumdan izole edilen LP-X'in lipit kompozisyonu, normal plazma lipoproteinlerinden önemli oranda farklılık gösterirken safradaki lipitlerle büyük benzerlik göstermektedir. Biliyer kolesterolün neredeyse tamamı, LP-X'de olduğu gibi esterleşmemiş haldedir. Fosfolipid konsantrasyonu hem safra hem de LP-X'deki kolesterol konsantrasyonunun yaklaşık iki katı kadardır. Safra'nın fosfatid dağılımı LP-X'de bulunan fosfatidlere çok benzemektedir. Ayrıca, hepatik safra ve LP-X'in fosfolipid yağ asitleri benzerlik göstermektedir. Bu bilgiler, safra lipitlerinin ve LP-X'in ortak bir orijini ve ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.[16,17]

LpX'in oluşumu ile ilgili teori; Safra içerisinde izole edilebilen bir lipoprotein formunun, LP-X'e hemen hemen benzer bir lipid kompozisyonunda olduğu, ancak protein / lipit oranı ve immünolojik ve elektroforetik özellikler açısından LP-X'den farklı olduğu bulunmuştur.[16,17]

Safra LP'in majör ya da tek protein kısmı albumindir. Bununla birlikte, sadece safra asidi çözeltisinde veya delipidasyondan sonra saptanabilir. Safra lipoproteini, albumin veya serum ekleyerek LP-X'e dönüştürülebilmekte ve LP-X içeren bir fraksiyona safra tuzlarının eklenmesi safra LP parçacıklarının oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Bunun yanı sıra, ortak safra kanalının vena kava ile deneysel bağlantısından birkaç saat sonra plazmada LP-X benzeri materyallerin tespit edilmesi, safra LP'sinin LP-X için bir öncü lipoprotein olduğunu kuvvetle ileri sürmektedir.[16,17]

İn vitro deneyler ve hayvan modeli çalışmalarında, bu dönüşümün sadece fizikokimyasal gerekliliklerine bağlı olduğu ve herhangi bir aktif metabolik prosesden bağımsız olduğu kavramıyla uyumludur.

Yüksek safra tuzu konsantrasyonu, serumda olduğu gibi yüksek albümin konsantrasyonunda bile LP-X'i safra LP benzeri bir parçacık haline

dönüştürebilmektedir. Dolayısıyla, kolestatik karaciğer hastalığının bulunduğu hastaların plazmasında bulunan LP-X'in, geri akış safra LP'sinin gerekli miktarda albumin ile temas halindeki dönüşümünden türetilmesininde muhtemel olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, bu dönüşümün, safra LP'si dolaşıma girdiğinde veya plazma albumin ile herhangi bir bölgede temas ettiğinde gerçekleşebileceği ise araştırılması gereken bir konu olarak gösterilmektedir. Yapılan bir çalışmada, böyle bir dönüşümün, gerekli fiziko-kimyasal koşullar sağlanırsa karaciğerde de gerçekleşebileceği, bağlanma sonrası kolestasız farelerin safra kanallarında LP-X benzeri parçacıkların %50'sinin bağlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları albumin'in LP-X'in fizikokimyasal özelliklerinin idame ettirilmesi için vazgeçilmez bir gereklilik olduğunu göstermektedir. Ayrıca, kolestatik karaciğer hastalarının serumundan izole edilen LP-X'lerde, küçük miktarlarda diğer apolipoproteinlerdeki gibi apo C proteini kısmı saptanmakta, fakat bunun LP-X'in yapısal bütünlüğüne göre önemsiz olduğu bildirilmektedir.[14,16,17]

VLDL	LDL	LP-X	HDL
Major apolipoproteins			
Apo-B100	Apo-B100		Apo-A1
Apo-C1		Apo-C1	Apo-A2
Apo-C2		Apo-C2	
Apo-C3		Apo-C3	
Apo-E			
Minor apolipoproteins			
Apo-D		Apo-E	Apo-C1
		Apo-A1	Apo-C2
			Apo-C3

Şekil 5. Farklı lipoproteinlerdeki apolipoproteinler sınıfları

Apolipoprotein C

Keşfi, 1964 yılında Gustafson ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş olup, ilk olarak apolipoproteinin seperasyonu çok düşük yoğunluklu lipoproteinden (VLDL) yapılmış ve sonraki yıllarda, sağlıklı bireylerin plazmasında, VLDL ve tüm lipoprotein sınıflarından izole edilmiştir.[18]

Lipit bağlama kapasitesi yüksek, immünokimyasal özellikleri ve peptid kalıpları diğer plazma apolipoproteinlerden farklı ve N-terminal bölgesinde serin ve treonin amino asitleri bulunması ile karakterize edilmiştir. apolipoproteinlerin aminoasid dizilişi, hidrofobik aminoasidler bir tarafa ve hidrofilik polar aminoasidler diğer tarafa gelerek amfipatik yapı oluşturacak şekildedir. Buda lipidlerin sulu ortamda taşınmasına olanak sağlamaktadır.[14]

Apolipoprotein	N-terminal	C-terminal
Apo-A	Asp	Thr, Gln
Apo-B	Glu	Ser
Apo-C	Thr, Ser	Ala, Val, Glu

Şekil 6. Aporoteinlerin terminal bölgelerindeki aminoasitler

Apolipoprotein C, şilomikronların, VLDL ve HDL'nin yapısında bulunan düşük molekül ağırlıklı bir apoproteindir. Sentez yeri karaciğerdir. Açlıkta apo C'nin çoğu VLDL ve HDL'nin yapısında bulunmaktadır. Diğer apolipoproteinlerle aynı yapısal özellik olan amfipatik heliks içerir. Hidrofobik amino asitler sarmalın bir tarafında ve hidrofilik amino asitler diğer tarafında yer alır. Hidrofilik kısmı fosfolipid hidrofilik gruplarla etkileşimde iken heliksin hidrofobik kısmının, fosfolipidlerin açil zincirleri ile etkileşime girdiği düşünülmektedir.

Apo C'nin üç formu bulunmaktadır;

C1 ve C2 kromozom 19, C3 kromozom 11 üzerinde yer alan gen tarafından kodlanır.

Apo C-I: 57 amino asitten oluşur. İşlevi bilinmemektedir.

Apo C-II: 78 amino asitten oluşur. Ekstrahepatik LPL'nin kofaktörüdür. Ayrıca VLDL ve ŞM'lerin karaciğerde bulunan reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder.

Apo C-III: 79 amino asitten oluşur. Sialik asit içeriğine göre birkaç polimorfik şekil gösterir. Apo C-III, LPL'nin inhibitörüdür.

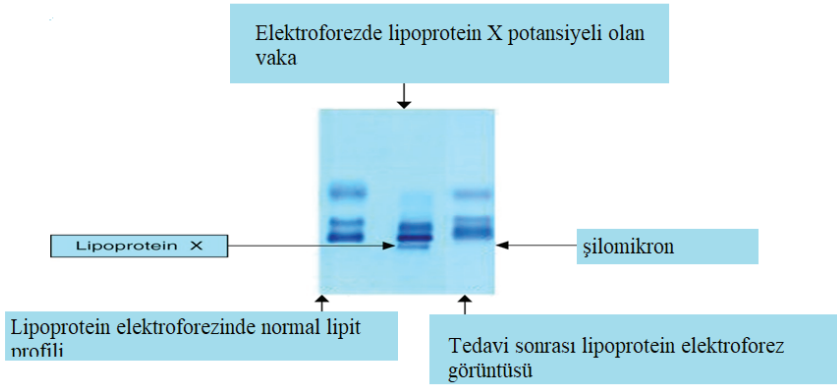
HDL'nin yapısında bulunan apo C yeni sentezlenen ŞM ve VLDL'ye transfer edilir. ŞM ve VLDL hidrolize uğradıktan sonra apo C-II bu lipoproteinlerden HDL'ye transfer edilmektedir.[19]

Lipoprotein X'in Analizi

Hidroksiapatit kromatografisinde yapılan analiz ile LP-X'in, LDL'ye göre daha yüksek molekül ağırlığına sahip olduğu görülmüştür. Buna ek olarak, proton manyetik rezonans çalışmaları da, LDL ile karşılaştırıldığında Lp-X'in açil zincirleri ve/veya kolesterol halka hareketlerinin çok daha kısıtlı olduğunu göstermektedir. LP-X'in önemli karakteristik özelliği agar jel elektroforezinde katoda doğru olan hareketliliğidir. Bu durum, pH 8.6'daki parçacıktaki pozitif yük kaynaklı olmadığı gösterilmiştir. Bu göçün nedeni, nispeten küçük protein bileşeni olan büyük parçacığın göç

etmesini güçlü bir şekilde etkileyen bu mediumda belirgin bir elektro-endosmosis bölgesinin olmasıdır.

Analizleri yapılıp, özellikleri belirlenmiş olmasına rağmen ölçümü zordur ve rutinde mevcut bir ölçüm yöntemi bulunmamaktadır. LDL fraksiyonuna benzer bir yoğunluğa sahip olmasından dolayı ultrasantrifüj ile kolaylıkla ayrılması mümkün olmamaktadır. Bununla birlikte, agaroz jel elektroforezinde benzersiz katodik bir hareketlilik sergilediğinden dolayı tek başına elektroforez tanımlamaya yetebilir [Şekil 7]. Elektroforez ve LP-X'in polianyonik bileşiklerle (magnezyum klorür gibi tuzlar ve heparin) çökeltilmesi, ardından çöktürülen bandın dansitometrik taraması (nicelleştirme) veya immünokimyasal teknikler (radyal veya elektroimmunodifüzyon) kullanılarak da analizi gerçekleştirilebilir. [17,20]



Şekil 7. Lipoprotein elektroforez görüntüsü

Zonal ultrasantrifüj kullanılarak LP-X, üç izoforma ayrılabilir; LP-X1, LP-X2 ve LP-X3. Bu üç izoformun yoğunlukları, fosfolipid içerikleri ve apolipoprotein bileşimleri farklılık göstermektedir. LP-X2 ve LPX3, apolipoprotein C'ye ek olarak apolipoprotein A1 ve apolipoprotein E ihtiva etmektedir.[20]

Karaciğer ve safra yolu hastalıklarında LP-X

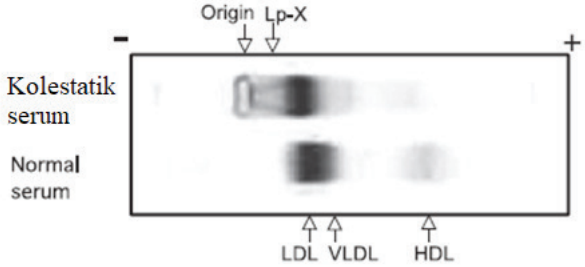
Lipoprotein X ilk olarak, kandan izole edilmiş ve obstrüktif sarılık görülen karaciğer hastalığı olan hastaların incelenmesiyle tanımlanmıştır. Daha sonraki çalışmalar, kolestatik özellikteki karaciğer hastalık vakalarının % 45'inde LP-X varlığının tespit edildiğini, serum lipid düzeylerinde yükselme, hiperkolesterinemi ve hiperlipoproteinemi bulunduğunu ve kolestaz görülmeyen karaciğer hastalıklarında saptanmadığını göstermiştir. Farklı kolestatik nedenlerde LP-X görülme sıklığının farklı olduğu göste-

rilmiştir. % 75 oranıyla başlangıçta ekstrapatik tıkanıklığı olan olgularda en yaygın olduğu gösterilmişken, primer biliyer sirozda % 48 oranında bulunmuştur. Çeşitli karaciğer ve safra yolları hastalıklarına sahip hastaların vaka incelemeleri ve büyük ölçekli araştırmalar da dahil olmak üzere farklı araştırma grupları tarafından gerçekleştirilen araştırmalar, intrahepatik kolestaz (primer biliyer siroz, kolanjit, hepatik siroz, psödohiponatremi ile ilişkili hiperkolesterolemi, allojenik kemik iliği transplantasyonundan sonra karaciğerin graft-versus-host hastalığı, karaciğer malignitesi vb.) ve ekstrahepatik kolestazlı (ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon, tümörler ve koledokolitiazis, gebeliğin kolestaz vb.) hastaların kanlarında LP-X varlığını ortaya koymuştur. [13,21,22]

Farklı karaciğer hastalıkları olan hastalarda, LP-X testi, kolestazın histolojik bulgusu gözlenen hastaların % 82-100 oranında pozitif ve histolojik incelemenin negatif olduğu % 95-98 arasında negatif olarak bulunmuştur. Ekstrahepatik kolestaz olan hastalarda LP-X konsantrasyonlarının intrahepatik kolestaz olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Akut viral ve toksik hepatitli hastaların kanında da LP-X tespit edilmiştir. Hepatit A hastalarının % 96'sında ve hepatit B'nin% 82'sinde pozitif sonuçlar bulunmuştur. Viral hepatitin akut evresinde, LP-X'in kolestaz varlığını belirlemedeki en spesifik test olduğu gösterilmiştir. İlaca bağlı kolestatik hepatit, kronik kolestatik hepatit ve viral hepatit NANB olan hastalarda LP-X düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Karaciğer hastalığı (progresif ailesel intrahepatik kolestaz, karaciğerde görülen kronik graft-versus-host hastalığı) olan çocuklarda ve biliyer atrezi ve ekstra ve intrahepatik orijinli (uzun süreli sarılık, koledok kistleri, hipoplastik ekstrahepatik safra yolları, ekstrahepatik safra yollarının yokluğu, rabdomiyoblastomun yol açtığı safra kanallarının mekanik olarak oklüzyonu, doğuştan gelen enzimatik karaciğer fonksiyon bozukluğu, neonatal hepatit, neonatal kolestaz, Alagille sendromu vb) biliyer ageneziye bağlı kalıcı kolestatik sarılıklı bebeklerde kanda LP-X'in yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir. [23-27]

LP-X'in kandaki konsantrasyonu, karaciğer ve safra yolları hastalıklarının önemli ve bilgilendirici bir işareti olarak düşünülmüştür ve LP-X kanda düzeylerinin belirlenmesi kolestazın klinik teşhisi ve etkinliğinin

izlenmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır.[25]



Şekil 8. Elektroforezdeki kolestatik serum LP-X görüntüsü

LP-X'in plazma konsantrasyonu, alkalin fosfataz ve serum bilirubinin plazma aktivitesi ile anlamlı derecede korelasyona sahiptir ancak intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz arasındaki ayrımda bu iki parametreden daha üstün olduğu düşünülmektedir. 400 mg / 100 ml'nin üzerindeki LP-X plazma seviyeleri, ekstrahepatik biliyer tıkanıklığın göstergesidir.[25]

Deneysel kolestaz modellerinde, plazmada LpX ilk 20 saat içinde tespit edilebilmektedir. LP-X'in hesaplanan fraksiyonel katabolik hızı, köpekler için 0.450 ±0.069 ve sıçanlarda 1.553 ± 0.096 olarak bildirilmiştir. Biyolojik yarılanma ömrü 37.7 ± 6.4 saat veya 10.7 ± 0.6 saat olduğu bulunmuştur.[25]

LpX'in ortaya çıkış nedeni bilinmemekle birlikte, ilişkili biyokimyasal özelliklerin analizi, karaciğer hücresi fonksiyonunun bozulması yerine fiziksel biliyer tıkanıklıkla ilişkisini ortaya koymuştur.

LP-X'in antiaterojenik özellikleri

Hiperkolesteroleminin, genel popülasyonda ateroskleroz insidansını arttırdığı, ancak plazma LDL kolesterolündeki belirgin artışlarla bağlantılı bir kolestatik karaciğer hastalığı olan primer biliyer sirozlu hastalarda görülmemesi, LP-X'in antiaterojenik özellikleri üzerine gidilmesine neden olmuştur. Yüksek kolesterol düzeylerine rağmen, çeşitli aşamalardaki primer biliyer sirozlu 312 hastanın ortalama 7.4 yıllık prospektif gözleminde yaş ve cinsiyete uyan kontrollerle karşılaştırıldığında, aterosklerotik ölüm insidansında artış olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlara dayanarak, okside LDL ürünlerinin oluşumunu önleyerek ve böylece LDL aterojenisitesini azaltarak, LP-X'in biyoaktivitesinin bu fenomenden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Bu öneri yapılan in vitro bir çalışmada ile de doğrulanmıştır. Bu çalışmada, bakır ile uzun süreli inkübasyondan, primer biliyer siroz hastalarının kanlarından izole edilen LDL içeren LpX'in, kontrol LDL'de görülen oksidasyon indeksini veya elektroforetik mobiliteyi art-

tıramadığını ortaya koymuştur. Kontrol LDL ile LP-X veya LDL içeren LP-X karışımı kullanılarak LDL oksidasyonu, agaroz jel elektroforezi ile değerlendirilmiş, doza bağlı bir şekilde oksidasyonu önlediği gösterilmiştir.

Primer biliyer sirozlu hastaların kanlarından izole edilen LDL içeren LP-X, kompetitif ELİSA'da, fare monoklonal anti-oxLDL antikoruyla bağlanma için bakır-okside LDL'ye (oxLDL) karşı nonkompetitif olduğu gözlemlenmiştir. OxLDL proapoptotik ve antianjiyojenik etkilerini kısmen fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF2) ekspresyonunu inhibe ederek uyguladığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, OxLDL'nin, LDL içeren LP-X ile preinkübasyonu sonucunda, kültüre edilmiş sığır aort endotel hücrelerinde FGF2 ekspresyonu üzerinde oxLDL'nin önleyici etkilerini zayıflattığı gösterilmiştir.

Primer biliyer siroz hastalarının kanlarından izole edilen LP-X'in antioksidan ve prosurvival özelliklerinin, ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, LP-X'in, hiperkolesterolemi varlığında endotel hücrelerinin bütünlüğünü korumak için LDL oksidasyonunu önleyerek LDL aterojenitesini azalttığını düşündürmektedir.[13,28]

Ayrıca, LDL bileşiminin değiştirilmesinin, aterosklerozun önlenmesi veya tedavisinde LDL konsantrasyonunun düşürülmesi kadar önemli olabileceğini de öne süren çalışmalar mevcuttur.

Ailesel lesitin-kolesterol açiltransferaz eksikliğinde LP-X

Lesitin-kolesterol açiltransferaz (LCAT) (fosfatidilkolin-Sterol O-asiltransferaz, EC 2.3.1.43), serbest kolesterolü, bir lipoprotein parçacığının çekirdeğine kenetlenmiş olan kolesterol esterine (daha hidrofobik bir kolesterol şekli) dönüştüren bir enzimdir ve sonunda yeni sentezlenmiş lipoproteinleri küresel yapmaktadır. Enzim kan plazmasında HDL ve LDL'ye bağlı şekilde bulunmaktadır.

Ailesel LCAT eksikliği, kromozom 16 (16q22.1) kodlanmış LCAT üzerinde polimorfik genin birkaç allellik mutasyonuna bağlı olarak gelişen, kolesterol esterifikasyonunu etkileyen monojenik otozomal resesif özelliktedir. Hastalık, korneada opaklık, hemolitik anemi ve proteinüri ile beraber böbrek yetmezliği ile karakterizedir. LCAT eksikliği, bazı vücut dokularında esterleşmemiş kolestrol birikimine, düşük HDL ve LDL düzeylerine ve LP-X birikimine neden olabilmektedir (disk benzeri bir yapı oluşturan ve bir roleaux formasyonunda yığılmış LP-X).[13,29]

Ailesel LCAT eksikliğinde, LP-X'in plazma konsantrasyonu, ortalama 43 mg / 100 ml ila 251 mg / 100 ml arasında değişmekte ve ortalama 127 mg / 100 ml'dir. Bu değerlerin, intrahepatik kolestaz olan hastalarda bulu-

nan ortalama seviyenin altında (49 mg / 100 ml) ve ekstrahepatik kolestaz olan bir grup hastada bulunan LpX ortalamanın üstünde (341 mg / 100 ml) olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, LP-X'in mesangial hücreler tarafından MCP-1 (monosit kemoatraktan protein-1) ekspresyonunu içeren bir mekanizma yoluyla monosit infiltrasyonunu stimüle ederek ailesel LCAT eksikliğinde glomerüloskleroz ve ardından meydana gelen böbrek yetmezliğinin patogenezine katıldığını ileri sürmektedir. MCP-1, monositlerin önemli bir kemoatraktanı olup glomerülosklerozun patogenezindeki kilit olay, etkilenen glomerüllere monositlerin infiltrasyonudur.[13,14,29]

Ailesel LCAT eksikliğinin LP-X'in azalmış katabolizması ile karakterize olduğu gösterilmiştir, ancak bu hastalığın LP-X birikimi mekanizmaları henüz belirsizdir.

Lp-X ile indüklenen monosit kemotaksisi için önerilen mekanizma

Lp-X, mesangial hücrelerdeki fosfatidilkoline spesifik fosfolipaz C (PLC) aktivitesini uyarmaktadır. Bunun sonucunda diasilgliserol seviyeleri artar ve PKC aktive olur. Artan PKC aktivitesi, NF-KB'nin MCP-1 genine bağlanmasını uyarır ve bu MCP-1 mRNA ekspresyonunda ve protein sekresyonunda artışa neden olur. Lp-X ile indüklenen MCP-1 sekresyonuna bağlı artmış monosit kemotaksisi, glomerülosklerozun gelişmesinde anahtar olaylar olan monosit infiltrasyonu, lipid birikimi ve köpük hücre oluşumuna katkıda bulunmaktadır.[30]

Diğer hastalıklarda LpX

İskemik inme ve ailevi Akdeniz humması hastalarının kanında da LP-X varlığı gösterilmiştir. Bu hastalıklar ile ilgili yapılan çalışmalarda, iskemik inmeli hastalar inmenin başlangıcından sonra farklı zamanlarda incelenmiştir ve hastaların kanında LP-X, inme başlangıcından sonra 1-7 günlerde hem serbest hem de kriyoglobuline bağlı biçimde tespit edilmiştir. Ailevi Akdeniz humması olan hastalar remisyon aşamasında ve hastalığın akut evresinde incelenmiştir ve hastalarının kanlarında serbest LP- X tespit edilmiştir.[31,32]

Lynn ve ark.[30] çalışmasında, LP-X'in MCP-1 ekspresyonunu içeren bir mekanizma yoluyla monosit infiltrasyonunu uyardığını göstermiştir. Hem hayvan hem de insan çalışmaları, MCP-1'e bağlı inflamatuar hücrelerin migrasyonunun iskemik inmenin patogenezinde rol oynadığını ileri sürmektedir.

Dahası, inme sonrası 1-7 günlerde iskemik inmeli hastalarda serum MCP-1 seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Bu nedenle, inme sonrası ortaya çıkan inflamatuvar yanıta LP-X'in olası bir katılımının olduğu önerilmektedir.

Benzer şekilde, aynı mekanizma ailevi akdeniz ateşi için de geçerlidir. Bu hastalık, 16 no'lu kromozomda bulunan bir protein olan ve pirin kodlayan polimorfik genin birkaç alelik mutasyonuna bağlı gelişen genetik bir otozomal resesif otoinflamatuar bir hastalıktır (16p13.3). Pirin, inflamasyonun düzenleyici yolunun bir parçasıdır ve bağışıklık yanıtını deaktive ederek inflamasyonu kontrol altında tutmaya yardımcı olur. Pirini kodlayan gendeki mutasyonlar, bozulmuş protein ve kontrol edilemeyen inflamasyona yol açar. Böylece, iskemik inme ve ailesel akdeniz humması ve LCAT eksikliği durumunda, LP-X muhtemelen MCP-1 ekspresyonunun indüksiyonu yoluyla inflamasyonun tetikleyicisi gibi davranır. [31,32]

Sonuç olarak, Lipoprotein X, anormal bir lipoprotein olup genellikle %90 lipid, %10 protein içermektedir. Lipid içeriğinin büyük kısmını fosfolipidler ve serbest kolesterol oluştururken az miktarda kolesterol esteri içermektedir. Protein olarak apoC ve albumin ihtiva eder. Karakteristik olarak, safra kanalı tıkalı hastaların plazmasında görülmektedir. Sağlıklı kişilerde saptanamayan LpX, kolestazda ve ailesel LCAT eksikliği olan hastalarda bulunmaktadır. Klinik olarak değerli bir parametre olmasına rağmen analizindeki zorluklardan dolayı rutinde kullanılamamaktadır.

KAYNAKÇA

1. Delibaş, N., & Tahan, V. (1995). Lipoprotein Metabolizması ve Ateroskleroz ile İlişkisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, *2*(2).
2. *Baytak, M., Top, C. (*2012). Lipoprotein Metabolizması/ Lipoprotein Metabolism. Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 5(1):1-6
3. Lieberman, M., & Marks, A. D. (2009). *Marks' basic medical biochemistry: a clinical approach*. Lippincott Williams & Wilkins.
4. Blanco, G., & Blanco, A. (2017). *Medical biochemistry*. Academic Press.
5. Eisenberg, S. (1984). High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res*, *25*, 1017-1058.
6. Rosenson, R. (2005). Lipoprotein classification; metabolism; and role in atherosclerosis. *UpToDate. Wellesley, MA, USA: UpToDate*.
7. Lewis, B. A. R. R. Y. (1973). Classification of lipoproteins and lipoprotein disorders. *Journal of Clinical Pathology. Supplement (Ass. Clin. Path.)*, *5*, 26.
8. Etxebarria, A., Benito-Vicente, A., Palacios, L., Stef, M., Cenarro, A., Civeira, F., ... & Martin, C. (2015). Functional Characterization and Classification of Frequent Low-Density Lipoprotein Receptor Variants. *Human mutation*, *36*(1), 129-141.
9. Kunitake, S. T., Mendel, C. M., & Hennessy, L. K. (1992). Interconversion between apolipoprotein AI-containing lipoproteins of pre-beta and alpha electrophoretic mobilities. *Journal of lipid research*, *33*(12), 1807-1816.
10. Chapman, M. J., Goldstein, S., Lagrange, D., & Laplaud, P. M. (1981). A density gradient ultracentrifugal procedure for the isolation of the major lipoprotein classes from human serum. *Journal of lipid research*, *22*(2), 339-358.
11. Alaupovic, P., Lee, D. M., & McConathy, W. J. (1972). Studies on the composition and structure of plasma lipoproteins: distribution of lipoprotein families in major density classes of normal human plasma lipoproteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, *260*(4), 689-707.
12. Fellin, R., & Manzato, E. (2019). Lipoprotein-X fifty years after its original discovery. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *29*(1), 4-8.
13. Crook, M. A. (2013). Lipoprotein X: clinical implications.
14. Boyajyan, A. S., Arakelyan, A. A., Ayvazyan, V. A., & Mkrtchyan, G. M. (2010). Abnormal lipoprotein-X. *Հայաստանի բժշկագիտություն*, *50*(2), 18-32.

15. *Seidel D.* Studies on the structure and metabolism of lipoprotein-X (LP-X), the abnormal plasmalipoprotein in cholestasis. Klin. Wochenschr., 1977, 55(13), p.611-623.

16. Manzato, E., Fellin, R., Baggio, G., Walch, S., Neubeck, W., & Seidel, D. (1976). Formation of lipoprotein-X. Its relationship to bile compounds. *The Journal of clinical investigation*, *57*(5), 1248-1260.

17. Narayanan, S. (1984). Biochemistry and clinical relevance of lipoprotein X. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, *14*(5), 371-374.

18. Gustafson, A., Alaupovic, P., & Furman, R. H. (1964). Studies of the composition and structure of serum lipoproteins: Physical-chemical characterization of phospholipid-protein residues obtained from very-low-density human serum lipoproteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Specialized Section on Lipids and Related Subjects*, *84*(6), 767-769.

19. Protter, A. A., Levy-Wılson, B. E. A. T. R. I. Z., Mıller, J., Bencen, G., Whıte, T., & SeılhameR, J. J. (1984). Isolation and sequence analysis of the human apolipoprotein CIII gene and the intergenic region between the apo AI and apo CIII genes. *Dna*, *3*(6), 449-456.

20. Matsushima, K., Sugiuchi, H., Anraku, K., Nishimura, H., Manabe, M., Ikeda, K., ... & Irie, T. (2015). Differences in reaction specificity toward lipoprotein X and abnormal LDL among 6 homogeneous assays for LDL-cholesterol. *Clinica Chimica Acta*, *439*, 29-37.

21. Seidel, D., Büff, H. U., Fauser, U., & Bleyl, U. (1976). On the metabolism of lipoprotein-X (LP-X). *Clinica Chimica Acta*, *66*(2), 195-207.

22. Suzuki, L., Hirayama, S., Fukui, M., Sasaki, M., Hiroi, S., Ayaori, M., ... & Miida, T. (2017). Lipoprotein-X in cholestatic patients causes xanthomas and promotes foam cell formation in human macrophages. *Journal of clinical lipidology*, *11*(1), 110-118.

23. Ross, A., Murphy, G. M., Wilkinson, P. A., Mills, G. L., & Sherlock, S. (1970). Occurrence of an abnormal lipoprotein in patients with liver disease. *Gut*, *11*(12), 1035-1037.

24. Ritland, S., Blomhoff, J. P., Elgjo, K., & Gjone, E. (1973). Lipoprotein-X (LP-X) in liver disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*, *8*(2), 155-160.

25. Simon, J. B., & Poon, R. W. (1978). Lipoprotein-X levels in extrahepatic versus intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*, *75*(2), 177-180.

26. Sörös, P., Böttcher, J., Maschek, H., Selberg, O., & Müller, M. J. (1998). Lipoprotein-X in patients with cirrhosis: Its relationship to cholestasis and hypercholesterolemia. *Hepatology*, *28*(5), 1199-1205.

27. Heimerl, S., Boettcher, A., Kaul, H., & Liebisch, G. (2016). Lipid profiling of lipoprotein X: implications for dyslipidemia in cholestasis. *Biochimica*

et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, *1861*(8), 681-687.

28. Ashorobi, D., & Liao, H. (2021). Lipoprotein X Induced Hyperlipidemia. *StatPearls [Internet]*.

29. Freeman, L. A., Shamburek, R. D., Sampson, M. L., Neufeld, E. B., Sato, M., Karathanasis, S. K., & Remaley, A. T. (2019). Plasma lipoprotein-X quantification on filipin-stained gels: monitoring recombinant LCAT treatment ex vivo. *Journal of lipid research*, *60*(5), 1050-1057.

30. Lynn, E. G., Siow, Y. L., Frohlich, J., Cheung, G. T., & Karmin, O. (2001). Lipoprotein-X stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells via nuclear factor-κB. *Kidney international*, *60*(2), 520-532.

31. Manukyan, L., Boyajyan, A., Arakelyan, A., Ayvazyan, V., Arakelova, E., Sim, R., & Grigoryan, G. (2009). Immunochemical composition of cryoglobulins generated in stroke. *Journal of clinical immunology*, *29*(3), 274-281.

32. Manukyan, L. A., Boyajyan, A. S., Arakelyan, A. A., Sim, R. B., Ayvazyan, V. A., & Grigoryan, G. S. (2007). Molecular composition of cryoglobulins isolated from the blood of patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni SS Korsakova (Moscow)*, *19*, 56-62.