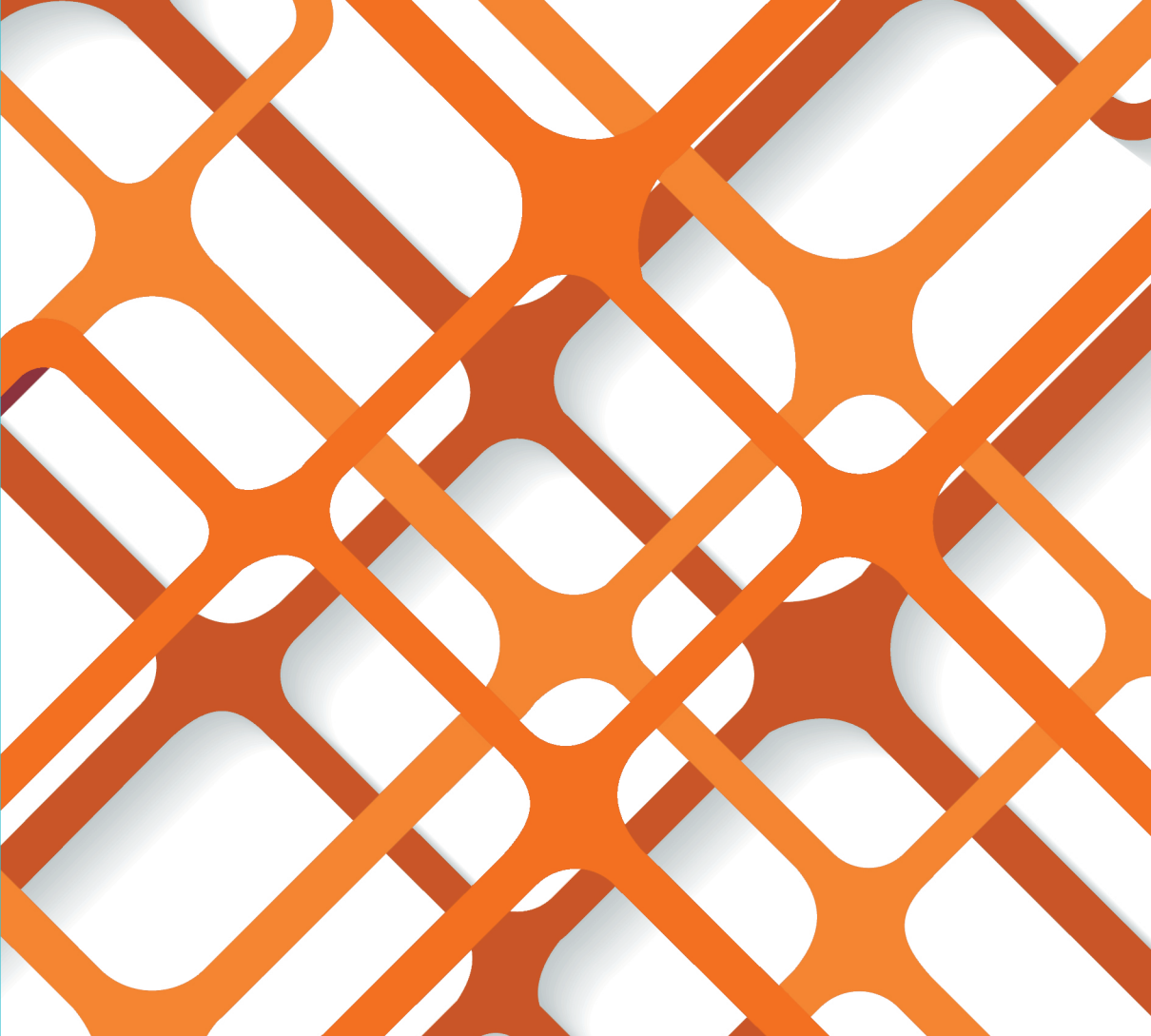




SAĞLIK BİLİMLERİNDE ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER - I

EYLÜL/2021

EDİTÖR
PROF. DR. CEM EVEREKLIOĞLU

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 Evereklioglu
Birinci Basım / First Edition • © Eylül 2021
ISBN • 978-625-8002-27-0

© 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 - I Cilt I

EDİTÖR
PROF. DR. CEM EVEREKLİOĞLU¹

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

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

TRİKOTİLLOMANİ

Çağlar SEZİŞ1

Bölüm 2

AĞIZ İÇİ TARAYICI SİSTEMLER VE İMPLANT ÜSTÜ PROTETİK YAPILARDA DİJİTAL ÖLÇÜ BAŞARISINA ETKİLER

Mehmet Çağatay ULUCAN & Ayşegül Göze SAYGIN9

Bölüm 3

TOPLUM TEMELLİ BİR BAKIM YÖNETİMİ: YAŞLILAR İÇİN HER ŞEY DAHİL BAKIM PROGRAMI (PACE)

Serap CANLI39

Bölüm 4

ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN MONİTORİZASYONU VE BISPEKTRAL İNDEKS (BIS)

Kenan KART.....55

Bölüm 5

COVID 19 PANDEMİSİNDE ORTOREKSİYA NERVOZA

Gülcan ARUSOĞLU & Hatice Seren DONAT.....71

Bölüm 6

COVID 19 PANDEMİSİNİN FERTİLİTE ÜZERİNE ETKİLERİ VE EBELİK YAKLAŞIMLARI

Ebru SAĞIROĞLU & Yasemin AYDIN KARTAL93

Bölüm 7

BİSFENOL A'NIN İNSAN SAĞLIĞINA ETKİLERİ VE BİYOKİMYASAL MEKANİZMALARI

Velid UNSAL.....109

Bölüm 8

KOMPLİKASYONSUZ GEBELİKLER İÇİN ANTENATAL BAKIMDA KANITA DAYALI UYGULAMALAR

Ayça BALMUMCU131

Bölüm 9

ÜÇ BOYUTLU YAZICILARIN TIP ALANINDA ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİDE KULLANIMI

Yaşar Mahsut DİNÇEL & Erdem CAN & Alper DÜNKİ151

Bölüm 10

HEMODİYALİZ HASTALARINDA EGZERSİZ

Muhammed Enis AKKOYUN & Zülfünaz ÖZER175

Bölüm 11

ÜST ÜRİNER SİSTEM ÜROTELYAL KARSİNOMU

Ediz VURUŞKAN201

Bölüm 12

TESTİS KANSERİNE GENEL BİR BAKIŞ VE EVRE I SEMİNOMDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ (2021 AVRUPA ÜROLOJİ KLAVUZU (EAU) EŞLİĞİNDE)

Kadir KARKIN221

Bölüm 13

DENTAL İMPLANT TEDAVİSİNDE DAYANAK MATERYALLERİ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Ayşegül GÖZE SAYGIN & Mehmet Çağatay ULUCAN237

Bölüm 14

ÖZEL SAĞLIK KURUMLARINDA İTİBAR YÖNETİMİ

Murat SAĞLAM & Füsun TOPSÜMER.....259

Bölüm 15

ANTİDİYABETİK BİR İLAÇ: METFORMİNİN MULTİFONKSİYONEL ETKİLERİ

Ümit KILIÇ283

Bölüm 16

SJÖGREN SENDROMU: GÜNCEL BİLGİLER IŞIĞINDA SİSTEMATİK DERLEME

Erkan ÖZDURAN309

Bölüm 17

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA KANITA DAYALI UYGULAMALAR VE EBELİK YAKLAŞIMI

Sema AKER & Yasemin AYDIN KARTAL329

Bölüm 18

COVID-19'A KARŞI BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNDE MİKROBESİNLERİN ROLÜ

Asude Rabia ÖZKAN & Didem Önay DERİN.....347

Bölüm 19

ERKEN ÇOCUKLUK ÇAĞI ÇÜRÜKLERİNİN AĞIZ DİŞ SAĞLIĞINA BAĞLI YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ

Zeynep Şeyda YAVŞAN & Gül TOSUN363

Bölüm 20

COVID-19'DA LİPOPROTEİNLERİN YERİ

Meltem MALKOÇ & Birgül VANİZOR KURAL387

Bölüm 21

MENİSKÜS YARALANMALARİ VE REHABİLİTASYON SÜRECİ

Ayşenur GÖKŞEN409

Bölüm 22

KARACİĞER HİSTOLOJİSİ

Eda YILDIZHAN425

Bölüm 23

KRONİK HEPATİT B HASTALARI İLE HEPATİT B'YE KARŞI DOĞAL BAĞIŞIK BİREYLERDE NÖTROFİL–LENFOSİT (NLR) VE TROMBOSİT-LENFOSİT (PLR) ORANLARININ HBV KLİRENSİ ÜZERİNE ETKİSİ

Ersin AKGÖLLÜ437

Bölüm 24

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE ELEKTROKARDİYOGRAFI

Bahattin BULDUK453

Bölüm 1

TRİKOTİLLOMANİ

Çağlar SEZİŞ¹

¹ Doç. Dr., Northwest Üniversitesi, Klinik Psikoloji Bölümü

GİRİŞ

Trikotillomani, ilk kez 1889 yılında, saçlarını tutamlar halinde koparan ve bir tür alopesi olarak değerlendirilen bir hastanın incelenmesi sonucu, dermatolog Hallopeau tarafından tanımlanmış ruhsal bir bozukluktur (Keser ve diğerleri, 1999). Trikotillomani, Yunanca bir sözcük olup saç (trich), yolma (tillo) ve hastalık derecesinde dürtü (mania) sözcüklerinin bir araya gelmesiyle oluşmuştur.

Bireyin saçlarını yineleyen ve belirgin saçsız alanların oluşacağı şekilde yolduğu, yolmadan önce gerginlik hissi duyulduğu, saç yolarken haz alma duygusunun görüldüğü bir rahatsızlıktır. Trikotillomani hastalarının çoğunluğu yetişkin olup ortalama başlangıç yaşı 13'tür (Annagür,2010). Trikotillomani hastaları Trikotillomani hastalarında, en çok saç yolmanın, daha az olarak da kaş, kirpik, sakal-bıyık, koltukaltı ve kasık gibi vücudun farklı yerlerinden kıl yolma gözlemlenmektedir. Olguların büyük çoğunluğunda saç kayıplarını gizlemek için peruk, şapka, başörtüsü vb. aksesuarların kullanıldığı görülmüştür.

Koparma eyleminin sıklığı zaman zaman değişiklik gösterir. Trikotillomani seyrinde hastalar koparma eylemini bazen tama yakın durdurmayı başarsalar da bu genellikle kalıcı olmaz. Trikotillomani, bireyin hayatını ve işlevselliğini hem yolma hem de eylemin sonuçlarından dolayı olumsuz olarak etkiler. Yolma davranışını kontrol edememeleri, yolmanın dış görünüşlerinde oluşturduğu farklılıklar sebebiyle kişiler utanç ve özgüven kaybı yaşayabilirler.

Yolma davranışının ortaya çıkardığı olumsuz sonuçları yakınları ve çevresinden gizlemek için yapılan stratejiler kişilerin iletişimlerini sınırlandırarak onları yalnızlaştırabilir. Ağır vakalarda bu saklanmalar sosyal izolasyona dönüşebilir.

DSM-5'te "Obsesif ve Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar" sınıfında yer almaktadır. Trikotillomani tanı ölçütleri; saç yitimi ile sonuçlanacak biçimde kişinin yineleyici olarak saçını yolması, yineleyici olarak saç yolmayı azaltma ya da durdurma girişimleri, saç yolma, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında düşmeye neden olur, saç yolma ya da saç yitimi başka bir sağlık durumuna (örn. dermatolojiyle ilgili bir durum) bağlanamaz, saç yolma başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz (örn. beden algısı bozukluğunda dış görünümle ilgili algılanan kusur ya da özürü düzeltme girişimleri) (DSM-5 syf-133).

Bu makalede, günlük hayatta sık karşılaşılan bir bozukluk olmayan trikotillomaninin sosyokültürel ve sosyoekonomik açıdan incelenmesi, hastalığın etyolojisinin ve tedavisinin ortaya çıkartılması amaçlanmıştır.

ETİYOLOJİ

Trikotillomaninin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Neden olarak birçok etyolojik etken ileri sürülmüştür. Bunlardan bazıları; ebeveynlerin boşanması, yaşanan bölgeden başka bir yere taşınma, okul değiştirme, fiziksel kötüye kullanım, travma, kayıp ya da kayıp algısı gibi yaşam olaylarıdır (Konkan ve diğerleri, 2011). Trikotillomani hastalarının aile bireylerinde trikotillomani veya benzer psikiyatrik rahatsızlıklarla karşılaşılması genetik yatkınlığın etkisinin olabileceğini düşündürmüştür.

TEDAVİ

Bilindiği üzere tıbbi anlamda hekimlerin kullandığı SSRI'lar ve kломipramin ile ilaç tedavileri başta olmak üzere alışkanlığı tersine çevirme eğitimi (HRT) gibi tedavi modelleri mevcuttur.

Fakat hekim dışı terapi modelleri olarak bakıldığında davranış terapisi ağırlıklı (CBT) Bilişsel davranışçı terapi'de, özellikle imajinasyon çalışması sonuç almaya yakın etkinliği ile özellikle de Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp ve Psikoloji bilimi tarafından ise Hipnoterapi çok etkin rol oynadığını terapötik yaklaşımla, gerek dolaylı telkin, gerekse direkt telkin olmak üzere tedavinin daha hızlı ve daha sonuç odaklı olduğu görülmüştür.

TRİKOTİLLOMANİ'DE ÇEVRE DEĞİŞİKLİĞİNİN ÇOCUKLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Birçok aile maddi veya manevi nedenlerden dolayı taşındığında oldukça zorlu süreç yaşayabilmektedir. Çocuklar üzerinde, tanıdık bir çevreden ayrılıp farklı bir yere taşınmanın, manevi anlamda çok çeşit etkileri olabilmektedir. Farklı bir yere adapte olmak için strese yanıt olarak başa çıkma davranışları sergilemektedirler. Davranış bozuklukları, hiperaktivite, alıngan davranışlar, düşük benlik algısı, depresif durum, utanç, saldırgan davranışlar bir çok taşınan ailelerin çocuklarında görülebilmektedir. Bu davranışlarla birlikte mutsuzluk, suçluluk, kızgınlık, kaygı, gerginlik, üzüntü duyguları yaşanabilmektedir. Çevre değişikliği sadece taşınmayla ilgili olmamakla birlikte çocuklarda ana okul, kreş değişikliği de aynı davranış bozukluklarını doğurmaktadır. Sınıf arkadaşları, öğretmenleri yenedir. Yabancı bir ortama her çocuk farklı davranış ve duygu durumuyla baş etmeye çalışır.

BULGULAR

Yaptığımız ve görüştüğümüz 40 kişilik ankette ulaştığımız sonuçlar aşağıdaki gibidir; %100'lük kesimin 0-10 yaş arası sosyal çevresini değiştirmiş olması Trikotillomani hastalığının ilk başlangıç sebebi olarak görülmektedir. Anket sorularının cevapları ve görüşmelerimiz doğrultusunda sosyal çevre ve sosyokültürel açıdan okul başlangıcı (kreş ya da

ilköğretim), mahalle ve çevre değişikliğinin kişilerde kaygı bozukluğu ile birlikte Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) olarak Trikotillomani hastalığının başladığını veya bu rahatsızlığın temellerinin atıldığını görüyoruz. Buna göre yapılan anket çalışmasında Trikotillomani rahatsızlığı olan bireylerde 0-10 yaşları arasında hastalığın ilk başlangıç temellerinin %18.4 oranında oluştuğunu görüyoruz. 10-18 yaş aralığına baktığımızda ise kişi de ilk başlangıç temellerinin atılması üzerine aynı duruma maruz kalmayla birlikte bu oranın %50 olduğuyla karşılaşmaktayız. 18-30 yaş arası bireylerde ise %18.4 oranında aynı duruma maruz kalma sonucunda hastalığın artık başladığını görmekteyiz. Bunun sebebi ise kişinin yaşadığı psikolojik problemin bilinç dışı zihin tarafından kaçış olarak gözükeren ileri de aynı sorunla karşılaşıldığında Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) olarak yer etmesidir. Araştırmamız doğrultusunda Trikotillomani rahatsızlığının 20 yaşından önce ortaya çıktığını söyleyebiliriz. Trikotillomani'nin erkeklere oranla kadınlarda daha yüksek (%86.8) görüldüğü ile karşılaşmaktayız. Trikotillomani rahatsızlığının ortaya çıkmasında kayıp, taciz vb. travmaların etkili olmadığı gözlemlenmiştir. Çalışmamızda Trikotillomani hastalarının yüksek oranda (%73.7) farklı sebeplerden dolayı sosyal çevre değişikliği yaptığı görülmüştür. Kişilik özelliklerinin (sosyal, asosyal vb.) hastalığın başlamasını etkilemediği ve Trikotillomani hastalarının büyük çoğunluğunun kendini değersiz, yetersiz, umutsuz ve çaresiz hissettiği görülmüştür.

Önemi

Hayatımızda çevre değişikliği her zaman yaparız. 0-6 yaş arası çocuklar yetişkinler gibi yeni ev veya okula kolayca adapte olamazlar. Bu süreçte onların duygularını doğru anlamamız gerekmektedir. Çocuğu doğru gözlemlemeliyiz, alışma sürecinde onu desteklemeliyiz. Çocukla etkili iletişim kurarak onun sorunlarını dinlemeliyiz. Motivasyonu ve özgüveni artırmalıyız. Bu zorlu dönemde çocukların yaşadığı sosyal çevre değişikliği başta olmak üzere yetersizlik, asosyallik, çaresizlik, yalnızlık, stres, öfke duyguları trikotillomani hastalarının yaşadığı duygularla eşdeğerdir.

Sayıtlar

Rastgele seçilen trikotillomani hastaların ölçeği dürüst ve objektif biçimde yaptığı varsayılmaktadır.

Araştırmanın Amacı

Bu araştırma iki amaç bulunmaktadır.

1- Obsesif kompulsif bozukluklar başlığı altında yer alan, trikotillomanin başlangıcının hangi sebepten kaynaklandığını araştırıp bulmak,

2- Trikotillomani rahatsızlığının tedavi/terapi süreci ile ilgili yönteminin geliştirilerek trikotillomani'yi baskılamak veya tedavisini sağlamak amaçlanmaktadır.

YÖNTEM

Araştırma Deseni

Bu araştırma nicel araştırma modeli olan ilişkisel araştırma modeli kullanılarak trikotillomani hastaların çocukluğunda yaşadığı çevre değişikliği, okul veya ev ortamının değişmesiyle birlikte 0-6 yaş çocukluğunda yaşadığı duygu ve davranış bozuklukların hastalıkla olan ilişkisi incelenmiştir.

Evren/Örneklem

Araştırma, DSM-V-TR tanı ölçütlerine göre trikotillomani tanısı almış olan %86'sı kadın %14'ü erkek olmak üzere 40 hasta dahil edildi. Hastalara çalışma ile ilgili bilgi verilerek onayları alındı.

Veri Toplama Araçları

“Kişisel Bilgi Formu” Katılımcıların yaşı, cinsiyeti vb. kişisel bilgilerini içeren formdur.

KAYNAKÇA

- (1) Keser V.,Tükel R.,Karalı N.,Çalhkuşu C., ve Olgun Ö.T.(1999). Trikotillomanide Klinik Özellikler.Klinik Psikiyatri Dergisi,1,26-33
- (2) Annagür B.B.(2010). Saçlarının Döküldüğüne İnanan Bir Trikotillomani Olgusu.Selçuk Tıp Dergisi,26(1):29-31
- (3) Fettahoğlu E.Ç.(2014). Primer Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkili Saç Kayıpları. Türkderm - Deri Hastalıkları ve Frengi Dergisi,48(1):52-5
- (4) Konkan R.,Şenormancı Ö., Sungur Z.M.(2011).Trikotillomani:Tanı, Farmakoterapi ve Kognitif Davranışçı Terapisi.Klinik Psikofarmakoloji Bülteni,21(3):268-277
- (5) Durmuş E., Yürümez Y.(2020).Trikotillomani ve Hipnoterapi:Olgu Sunumu.Geleneksel ve Tamamlayıcı Anadolu Tıbbi Dergisi,2(2):27-30
- (6) Çıldır A.D., Özbek A., Mustan T.A.(2018). Trikotillomanisi Olan Çocuklarda Ebeveynlik ve Aile Uyumu: Olgu Kontrol Çalışması.İzmir Dr. Behçet Uz. Çocuk Hast. Dergisi,8(3):196-204
- (7) Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Koroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara,2013.

Bölüm 2

AĞIZ İÇİ TARAYICI SİSTEMLER VE İMPLANT ÜSTÜ PROTETİK YAPILARDA DİJİTAL ÖLÇÜ BAŞARISINA ETKİLER

Mehmet Çağatay ULUCAN¹

Ayşegül Göze SAYGIN²

1 Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Çağatay ULUCAN, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tavşanlı Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Dişçilik Hizmetleri Bölümü, Ağız ve Diş Sağlığı Programı, 0000-0003-2574-7197

2 Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül Göze SAYGIN, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi ABD, 0000-0003-2826-5011

1. GİRİŞ

Dijital teknolojinin artık hayatımızın her alanıyla etkileşim halinde olduğu tartışılmaz bir gerçektir. 2000 yılından günümüze kadar, günlük yaşantıda internetin kullanımı, tüm dünyada istatistiksel olarak %1300 oranda artış gösterdiği gibi, haziran 2019 tarihin itibariyle dünya popülasyonunun %57,3 ü, Avrupa ve Kuzey Amerika nüfusunun ise %80'den fazlasının cep telefonu sahibi olduğu bildirilmektedir [1]. Günlük hayatta yaygın kullanımı olan cep telefonlarındaki dijital asistanlarla sesli konuşarak rutin gereksinimlerden, yemek siparişi vermeye, yabancı dilden çeviri yapmaya kadar pek çok işlem kolayca yapılabilmektedir [2]. Hatta artık kullandığımız otomobillerin dijital yazılımları içinde bulunan, sürücü erken uyarı sistemleri ve otomatik etkileşim özellikleriyle sürücü ve yolculara daha güvenli, konforlu ulaşım olanağı sunmaktadır [3].

Günlük yaşantıda teknoloji alanında değişimler gerçekleşirken, dijital sistemlerin dış hekimliği uygulamalarında da yer bulması kaçınılmazdır. Tedavilerde gelişmiş sensor teknolojilerinin kullanılmasını sağlamakla birlikte, yapay zekaya sahip enstrümanlarla çalışılması, üç boyutlu yazıcı sistemleriyle ileri hassasiyetli işlemlerin yapılabilmesi, konforlu ve pratik tedavi uygulamalarının gerçekleştirilebilmesi gibi olanaklar sunulduğunu söyleyebiliriz [4]. Ayrıca günümüzde implant planlamalarının ve cerrahi guide işlemlerinin dijital sistemlerle uygulandığı, sonuçlarının ise geleneksel yöntemlerle yapılan implant cerrahilerinden daha başarılı olduğu belirtilmektedir [5-7].

Geçmiş yıllardan günümüze kadar görülen teknolojik gelişmeler sayesinde farklı tedavi endikasyonları ve tedavi seçenekleri ortaya çıkmaktadır. Tedavilerin uygulanması sırasında izlenen basamakların değişmesi, gelişmesi ve yeni yöntemlerin de keşfine olanak sağlamıştır. Ayrıca bu gelişmelerin laboratuvar ortamında üretim işlemlerindeki hata olasılığını da azaltacak yöntemler bulunmasına katkı sağladığını da söyleyebiliriz [4]. Dijital teknolojiler dental tedavilerin uygulanması sırasında, hekimlerin ve hastaların taleplerinin karşılanması da kolaylaşmaktadır. Bu talepleri; tedavi süresinin kısaltılması, hastaların konforunun artırılması, tedavilerde yaşanabilecek komplikasyon ihtimallerinin azaltılması, restorasyonların üretiminin hızlanması, protetik restorasyonların biyolojik uyumlarının ve mekanik özelliklerinin yükseltilmesi ile yapılan tedavilerin ömrünün uzatılması vb. olarak sıralaya biliriz [4, 8].

Dijital sistemlerin gelişmesiyle protetik tedavilerde klinik ve laboratuvar ortamlarında uygulanan geleneksel yöntemlerin yerini dijital ortam ve bilgisayar destekli yöntemler almaya başlamıştır. Laboratuvar üretim aşamasında, bilgisayar destekli tasarım/bilgisayar destekli üretim (CAD/CAM), sistemleri, klinik ortamda ise başarı ve konforun artırılması ama-

cıyla, dijital teknolojilerin büyük oranda etkilediği alanların; görüntüleme sistemleri ve ölçü sistemleri üzerine olduğunu söyleyebiliriz [4]. Dijital ölçü alımını sağlayan sistemlerinden olan ağız içi dijital tarayıcı sistemler (IOS) son yıllarda diş hekimliğinde daha da önemli bir yer edinen teknolojilerdendir. IOS ve CAD/CAM sistemlerinin kombine kullanılması sayesinde ağız içi anatomik yapılar, bilgisayar ortamına dijital olarak aktarılmaktadır [9]. Her geçen gün bir yenisi tanıtılan dijital ölçü sistemi “ağız içi tarayıcı sistemleri” (IOS) dikkat çekmekle birlikte bu sistemlerin klinikte uygulanabilirliği merak uyandırmaktadır.

Dental işlemler sırasında, dijital sistemler gibi implant ve implant üstü tedavi uygulamaları da gelişme göstermekte ve giderek yaygınlaşmaktadır [10]. Son yıllardaki atılımlara paralel olarak, implant üstü protetik yapıların tedavisinde, ağız içi tarayıcı sistemlerinin kullanımı önem kazanmaktadır.

2. DİJİTAL TEKNOLOJİLERİN DİŞ HEKİMLİĞİNDE İLERLEMESİ

Dental tedavilerin dijital teknolojiyle paralel bir ilerlemesi, tedavilerde gelişmiş sensor teknolojilerinin kullanılmasını sağlamakla birlikte, yapay zekaya sahip enstrümanlarla çalışılması, üç boyutlu yazıcı sistemlerle ileri hassasiyetli işlemlerin yapılabilmesi, konforlu ve pratik tedavi uygulamalarını gerçekleştirilebilmesi gibi olanaklar sunduğunu söyleyebiliriz [4]. Ayrıca günümüzde implant planlamalarının ve cerrahi guide işlemlerinin dijital sistemlerle uygulandığı, sonuçlarınınsa geleneksel yöntemlerle yapılan implant cerrahilerinden daha başarılı olduğu belirtilmektedir [5-7].

Diş hekimliğinde dijital teknolojik gelişmeleri sıralarsak;

2.1. Görüntüleme yöntemleri

Diş hekimliği uygulamalarında temel ihtiyaçlardan biri haline gelen dijital görüntüleme sistemlerinin, ilk versiyonlarından biri olan ağız içi kamera sistemleri (IOC) 1987 yılında tanıtılmıştır [11]. Bu sistemler ilk versiyonlarında, maliyetin yüksek olması, kullanımın pratik olamaması bakımından dezavantajlarına sahipti. Fakat günümüze kadar yapılan geliştirilmeler sayesinde bu dezavantajları bulunmamakta ve neredeyse tüm kliniklerde ihtiyaç duyulan ve standart kullanımı olan dental enstrümanlar haline gelmişlerdir [12]. Ağız içi görüntülemede kullanılan kameralar sayesinde, ağız içi yapıların görüntülenmesi, fotoğrafının çekilmesi, video kayıtların yapılabilmesi gerçekleştirilebilmektedir [13]. Bu seçenekler ağız içini hekimler için incelemeyi kolaylaştırmakta, diagnoz ve tedavi için daha detaylı ve doğru inceleme yapılabilmesini, hatta kayıtların tutulabilmesini sağlamaktadır. Ayrıca ağız içi kameraların kullanımının, hastalarda görüntüleri görmesi sayesinde tedavilerini ve ağız içi durum-

larını daha iyi anlayabilmelerini sağlamaktadır. Bunun hasta-hekim kooperasyona yardımcı olduğu belirtilmiştir [14]. Yapılan çalışmada çocuk hastaların kamera sistemleriyle muayene olmayı daha kolay kabul ettiği açıklanmıştır [15].

Dijital görüntüleme sistemlerinin, diş hekimliğinde geliştirildiği bir diğer alan, radyografik görüntüleme sistemleri üzerinde olmuştur [16-18]. Yine diğer dijital teknolojiler gibi 1980'li yılların sonlarına doğru diş hekimliğine giriş yapan, dijital radyografi görüntüleme tekniklerinin geleneksel yöntemlere göre pek çok avantajı bulunmaktadır. Bu avantajları, uygulamaların hızlanması, bilgilerin dijital ortamda saklanması, filmlerin inceleme işlemlerinin detaylı yapılmasının doğruluğun artması sebebiyle dozaj ve atık miktarının azalması olarak sıralaya biliriz [4, 16].

2.2. CAD/CAM sistemleri

1973 yılında CAD/CAM sisteminin fikir babası Dr. Francois Duret, Claude Bernard Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesinde (Lyon, Fransa) “Empreinte Optique” (Optical Impression) adlı tez çalışmasında CAD/CAM sistemini tanıtmıştır. 1984 yılında da bu sistemin patentini almıştır. Yine 1984 yılında “Chigaco Midwinter Meeting”’de gerçekleşen bir sunumda CAD/CAM sistemi kullanılarak dental kron üretimi yapılmıştır. Bu sunum ile CAD/CAM sistemi klinik diş hekimliğine giriş yapmıştır [19, 20].

Bilgisayar destekli tasarım bilgisayar destekli üretim temeline dayanan ve devrim niteliğinde gelişmeler sağlayan CAD/CAM sistemleri, ilk zamanlarında tek üye ve basit inley onlay gibi protetik restorasyonların tedavilerinde kullanılırken, günümüzde tüm ağız kapsayan kompleks yapıların protetik tedavilerinde, implant cerrahileri için cerrahi guide üretiminde, ortodontik tedavilerin aparey üretiminde kullanılarak diş hekimliğinde geniş bir çalışma alanı bulmaktadır [4].

2.3. Ağız İçi Tarayıcı Sistemler

CAD/CAM sistemlerinin uygulama alanı giderek artarken 1987 yılında İsviçreli diş hekimi, Dr. Werner Mörmann ve İtalyan makine mühendisi Marco Brandestini, CAD/CAM sisteminde kullanılan dijital ölçünün bir tarayıcı kullanılarak ağız içi ortamda alınması fikri ile ticari bir ürün olan, “CEREC® by Sirona Dental Systems LLC (Charlotte, USA)” cihazını geliştirilmiştir [19, 21, 22]. Böylece ağız içi tarayıcı sistemler ile alınan dijital ölçü teknikleri diş hekimliği uygulamalarında yerini almıştır.

Ağız içi tarayıcılar, geçmişten bugüne diş hekimliğine birçok yönden büyük katkı sağlamıştır. Ağız içi tarayıcıların temel amacı, diş hekimliğinin günlük prosedürlerini iyileştirmek ve hasta için maksimum konfor sağlamaktır.

Ağız içi tarayıcıların avantajlarından bahsedecek olursak;

- Hasta ağız içi ortamının fotoğraflanması,
- Üç boyutlu verinin süre kısıtlaması olmadan arşivlenebilmesi,
- Protez yapısında yaşanacak olumsuzluklarda tekrar ölçü alımına gerek duyulmaması,
- Tanılamada veya preparasyon yapılan sahada istenilen noktaların daha detaylı incelenebilmesi,
- Kapanış kaydının kontrol edilebilir olması,
- Tarayıcılarla uyumlu kazıyıcı cihazları bulunan kliniklerde tek seanslı tedavilere olanak sunması gibi artılarıyla hekim çalışmalarına kolaylık sağlamaktadır.

Geçmiş yıllardaki çalışmalarda, ağız içi tarayıcı sistemleri ile dijital ortamda alınan ölçüler, geleneksel ölçülerle kıyaslandığında, ağız içi tarayıcı sistemlerin doğruluk paylarının, önemli ölçüde daha düşük doğruluk bildirilmiştir [23, 24] fakat güncel literatürde bu bulguların aksi öne sunulmaktadır. Mevcut klinik çalışmalar tam çene ölçülerinin doğruluğu ile ilgili olarak, güncel yazılımlara sahip ağız içi tarayıcı sistemleri ile alınan ölçülerin, geleneksel polieter ölçüler ile arasında önemli bir farkın olmadığı belirtilmektedir [25]. Bu nedenle, dijital ölçülerin konvansiyonel tekniklere göre belirleyici bir avantaja sahip olduğunu ve tedavi sürecinde yaşanacak olumsuzlukları azalttığını söyleyebiliriz.

Teknolojinin gelişimi göz önüne alındığında, sistemlerin zaman-maliyet faydalarının, geleneksel ve dijital iş akışları arasındaki farkların, hasta ve hekim tercihlerinin incelenmesi gerekmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, ağız içi tarayıcı ekipmanlara yapılan ilk yatırımın oldukça yüksek olmasına rağmen ilerleyen dönemlerde ağız içi tarayıcı sistemlerin dijital iş akışı, klinik çalışmalar, hasta başında harcanan süre, laboratuvar üretimde harcanan zaman ve malzeme giderleri gibi genel maliyetleri düşürmekte önemli ölçüde yardımcı olduğunu belirtilmiştir [26]. Üstelik, geleneksel ölçü prosedürünün daha fazla zamana ihtiyaç duyması, ölçü alımı esnasında hastalarda öğürme refleksine sebep olması, aspire edilecek boğulma tehlikesi olması gibi sebeplerden dolayı daha az zaman alan ağız içi tarayıcı sistemler hem hasta hem de hekimler tarafından daha çok tercih edilir olmuştur [27].

IOS cihazları tanıtıldığı ilk günden bu yana pek çok farklı firma tarafından çeşitli özelliklerde üretilmiştir. Cihazlar, görüntüleme aparatları vasıtasıyla ölçüsü alınacak objeye ışın yollar, objeye çarpan ışınlar objenin yüzeyinde dağılır ve yansır. Bu ışınlardaki değişimler, cihazın çalışma aparatındaki sensörler tarafından algılanır. Algılanan veriler uzaysal or-

tamda noktasal koordinatlar haline getirilir. Daha sonra cihazın yazılımları sayesinde bu noktasal koordinatlar birleştirilir ve taranan objenin üç boyutlu görüntüsü halinde kaydedilir [28-33]. Bu görüntü verileri standart hale getirilmiş STL (Standart Tessellation Language) formatında kaydedildiği gibi bazı üretici firmaların tarayıcı cihazları kendi CAD/CAM yazılımları sayesinde klinik ortamda, protetik tasarıma ve üretime de olanak tanımaktadır [34]. Ağız içinde, sıvı varlığı, ışık geçirgenlikleri ve yansıtma özellikleri farklı olan yüzeyler (diş, diş eti, restorasyonlar vb) ve hareketli bölgeler bulunması, elde edilen üç boyutlu görüntülerde parazit (noise) oluşumuna sebep olabilmektedir, bu parazitlerin önüne geçilmesi ölçülerin başarısı için önemlidir. Bu yüzden, tarama için kullanılan temel yöntemler ağız içi tarayıcı cihazlarda ayrı ayrı ya da kombine olacak şekilde farklılık göstermektedir [33]. Bu tekniklerin farklılığı da cihazların taramalardan elde edecekleri dijital ölçülerin doğruluğuna ve kesinliğine etkisi bulunmaktadır. Fakat bu etkileri azaltmak ve başarılı ölçü alımı gerçekleştirmek için, geliştirici firmalar, cihazlarında geliştirmeler ve güncellemeler yapmaktadır.

Farklı IOS cihazları temassız görsel taramaları, fotogrametri (photogrammetry), üçgenleme (triangulation), konfokal mikroskopi (confocal microscopy), active wavefront sampling gibi, farklı temel yöntemleri ayrı veya birlikte kullanarak gerçekleştirmektedir [33, 35].

2.3.1. Fotogrametri (photogrammetry)

Fotogrametri tekniğinin çalışma prensibi şu şekildedir; ölçüsü alınan nesnenin en az iki farklı yönden fotoğrafları çekilir, akabinde cihaz yazılımı, elde edilen görüntüleri cismin kendisi ve çeken kameranın merkezi ile hizalar ve ölçüsü alınan objelerin uzaysal alandaki konumlarını belirler [36]. Bu teknik, implant üstü yapıların uzaysal konumlarının doğruluğunda çok başarılı olmasına rağmen, yumuşak dokuyu tanıyamaması, diş ve implant üstü yapıların birlikte olduğu tedavilerde tatmin eden sonuçlar vermemesi, oklüzal ilişkinin kaydının alınamaması gibi dezavantajları sebebiyle cihazın klinik ortamda kullanımı yaygınlaşamamıştır [37].

2.3.2. Üçgenleme (triangulation)

Temassız optik veri toplama yöntemini kullanan üçgenleme tekniğinde, ölçüsü alınmak istenen objelere cihazın projektör kısmından tek dalga boylu ve çok dalga boylu ışık gönderilir. Objelerden geri yansıyan ışık, cihazın ağız içindeki sensörleri aracılığıyla veri dijital olarak kaydedilir. Tarama sırasında objelerin konumları üçgen düzlem oluşturma yöntemiyle belirlenir. Tekniğe adını veren bu yöntemde projektör-sensör-obje noktalarında oluşturulan üçgensel düzlemin açıları Pisagor Teoreminden yararlanılarak kullanılır, kenar uzunlukları hesaplanır ve mesafeler belirlenir [34, 38]. Bu teknikte ışık yansımalarına etkisi olacağı için ışık yansıtma

karakteristikleri benzer olan objelerin tarama alanında olmasına dikkat edilmelidir. Eğer farklı özelliklere sahip yüzeylerin ölçüsü alınacak ise ölçünün doğru alınması için özel spreyleyin (light powder dusting) kullanılması önerilmektedir. Üreticilerin bu teknolojiyi kullanan sistemlere örnek ilk sürüm ağız içi tarayıcı cihazlardan olan CEREC AC Bluecam (Sirona, Long Island City, NY, USA) gösterilebilir. Firma yaptığı geliştirmeler sayesinde ilk sürüm olan CEREC AC Bluecam, yerine farklı donanım ve yazılım içeren bu sayede tarama hızı belirgin düzeyde yükselmiş cihazları, CERE Omnicam ve CEREC Primescan (Sirona, Long Island City, NY, USA) ağız içi tarayıcı cihazlarını üretmiştir [35].

2.3.3. Konfokal Mikroskopi (confocal microscopy)

Günümüzde CEREC Omnicam (Sirona, Long Island City, NY, USA) ve The Trios 3 IOS (3Shape, Copenhagen, Denmark) tarayıcı cihazları konfokal mikroskopi teknolojisini kullanan sistemlerdendir [28]. Bu teknikte fizikteki lenslerin odak noktası ilkesinden faydalanılmaktadır. Tarama sırasında cihazın projektöründen gönderilen lazer ışınları, objeye ulaşmadan önce asferik bir lensin içinden geçmektedir. Asferik lensin hareket etmesiyle odak noktasına denk getirilen ışınlar taranacak objeye gönderilir. Objeden geri yansıyan ışınlar, tekrar lens içinden geçerek lensin cihaz içindeki odak noktasında toplanır. Toplanan ışınlar bu konumda bulunan özel bir filtre yardımıyla (focal filter) sensöre yansır ve veri oluşturulur. Veriler sayısal ve dijital ortamda kaydedilir. Bu teknikte kullanılan pinhole (soğurma deliği) filtre görevi görmektedir ve sadece odak alanı içindeki ışığın geçmesine izin verir. Böylece sensöre konsantre bir ışın ulaşmış olur. Elde edilen verilerdeki düzensizliklerden dolayı parazit oluşumu önlenir. Cihaz, kullandığı lensin odak konumunu tanıdığı için taradığı objelerin mesafelerini de uzaysal ortamda tanımlayabilir [38]. Cihazın yazılımı ‘point-and-stitch reconstruction’ adı verilen yöntemle elde ettiği verileri, topografik kesitler haline getirmekte ve sonra bu kesitleri birleştirerek 3D görüntü oluşturulmaktadır [39]. Bu teknolojinin, tarama sırasında özel tarama spreyi kullanımı gerektirmemesi ve renkli görüntü elde edilebilmesi hatta renk hesaplaması yapılabilmesi avantajları bulunmaktadır[28, 40, 41]. Fakat kullanılan mekanizmanın cihaz boyutunu ve ağırlığını arttırması gibi dezavantajları da vardır [33].

2.3.4. Active Wavefront Sampling

Çok sayıda lensin kullanıldığı kompleks bir tarama sistemi olan Active Wavefront Sampling tekniğinde ‘3D-in-motion technology’ ismi verilen bir yöntem kullanılmaktadır [33]. Tarama işlemi sırasında objeden cihaza gelen ışınlar lens sisteminden geçerek sensöre iletilir. Bu sırada sensörde oluşan görüntü, odak noktasında ise objenin mesafesi ve konumu lenslerin odak mesafelerinin çıkarılmasına göre belirlenir. Fakat sensörde oluşan

görüntünün odak noktasından farklı bir konumda oluşması durumunda, cihazın yazılımı görüntüdeki boyutsal değişimi algılayarak matematiksel hesaplamalarla objenin gerçek konumunu belirler [38]. 3D video görüntüleme sunan sistemde off-axis dönen hareketli bir açık parça sayesinde objelerin farklı pozisyonlarında görüntüleri elde edilmektedir. Bu sayede görüntü verileri üst üste çakışmamakta, görüntü hassasiyeti ve çözünürlüğü artmaktadır [33]. Bu teknolojiyi kullanan ağız içi tarayıcı sistemlerinden olan Lava COS (3M ESPE, Seefeld, Germany) ve aynı firmanın güncellenmiş versiyonu olan True Definition (3M ESPE, Seefeld, Germany) tarama sırasında ışık saçılması sebebiyle oluşacak bozulmaları engellemek için titanyum oksit içeriğe sahip opak tarama spreyine (light powder dusting) ihtiyacı bulunmaktadır [28].

3. İMPLANT DESTEKLİ TEDAVİLERE ETKİLEYEN ETMENLER

İmplant üstü protetik tedavilerde ağız içi tarayıcı sistemlerin ölçü başarısını değerlendirebilmek için, implant üstü protetik tedavi sistemlerinin uyumluluğuna, uzun süreli başarısına ve ömürlerine etki eden faktörleri bilmek gerekmektedir. Bu faktörler hasta kaynaklı, klinik ve laboratuvar kaynaklı olarak temellendirebiliriz.

Bu faktörlerden cerrahi aşamada etkileyen etmenlerin başında; implantların protetik planlamaya uygun konumlandırılması ve açılandırılması gelmektedir. Cerrahi sonrası protetik aşamada ise doğru ve kaliteli ölçü alınması [42, 43], protetik yapının doğru mekanik özelliklere ve ağız dinamiklerine uyumlu bir oklüzyona sahip olması gelir.

Cerrahi ve protetik tedavi aşamalarında yaşanabilecek herhangi olumsuzluk bir dizi komplikasyonu beraberinde getirebilir. Örneğin implant üstü yapının ölçüsünün doğruluğunun negatif yönde etkilenmesi protetik restorasyonun implant yapılarına pasif ve uyumlu olmaması sonucunu doğurur. Bu uyumsuzluk da protetik yapıda ve implant parçasında stres oluşumuna sebep olur. Stresler ise ilerleyen dönemde, protetik yapıda çeşitli çatlaklara ve kırılmalara, implant dayanak yapılarında vida gevşemelerine hatta vida kırılmalarına, implant ana yapılarında kırılmalara, implant etrafındaki destek dokularda kayıplara sebep olarak tedavinin başarısızlıkla sonuçlanmasına yol açar [44, 45].

İmplant üstü tedavilerde protetik aşamada başarıyı etkileyen önemli faktörlerin başında ölçü başarısı gelmektedir. Alınan ölçünün doğruluğu protetik restorasyonun implant üstü yapılara pasif oturmasını ve uyumluluğunu sonuç olarak da protezin ömrünü önemli ölçüde etkilemektedir [46-48]. Akademik çalışmalardan ve klinik ortamdan elde edilen bilgiler ışığında şunu söyleyebiliriz ki, implant üstü yapıların tedavilerinde, konvansiyonel tekniklerle alınan ölçülerin başarısı, uygulanan ölçü alım

teknikğine, ölçü maddesine, ölçüsü alınan implantların konum ve açılanmalarına ve implant abutment ara bağlantı tiplerine bağlıdır [49, 50].

Klinik çalışmalarda, implant açısı ve konumlarının alınan ölçüleri etkilediği görülmüştür [49, 51, 52]. Konvansiyonel ölçü alımı sırasında, ölçü yapısının ağız ortamından pasif şekilde çıkarılması sırasında zorluklar ortaya çıkabileceği, ölçüde hasar ve bozulmalar yaşanabileceği anlaşılmıştır [49]. Ağız içinde derin pozisyonlandırılmış implantların ölçü parçalarının ölçü maddesinde yetersiz konumlanacağı ve stabilitesinin yeterli olamayacağı, sonuç olarak ölçünün başarısına etki edeceği belirtilmiştir [52]. Ek olarak, konvansiyonel ölçü alım işlemi başarılı sonuçlansa bile, laboratuvar aşamasında implant ölçü parçalarının oynatılması ve kullanılan materyallerdeki boyutsal değişimler gibi etmenler restoratif yapı uyumunun bozulmasına sebep olmakta, tedavinin başarı ve ömrüne etki etmektedir [50].

Literatürde belirtilmiştir ki; maalesef implant üstü restorasyonlar için alınan ölçülerde mükemmel pasif uyum kolay sağlanamamaktadır [53]. Birtakım çalışmada da geleneksel implant üstü ölçülerinin çalışıldığı alçı modellerin, implant konumlarını tam anlamıyla göstermediğine değinilmiştir [46, 54, 55].

Konvansiyonel ölçü yöntemleri, laboratuvar üretimi sırasında çok basamaklı işlemler gerektirmektedir. İşlem basamaklarının çok olması da basamaklardan herhangi birinde yaşanacak bir olumsuzluk ihtimalini artırmaktadır. Bu ihtimalleri en aza indirmek başarılı bir sonuç için oldukça önemlidir. Bunun yanında geleneksel ölçü, ölçü alımı sırasında hastalar için pek konforlu bir yöntem değildir. Hastanın kusma refleksi göstermesi veya uygulama sırasında hareket etmesi ölçü parçalarında hareketlere neden olur ve hatalı sonuçlara sebebiyet verir [56, 57]. Bu sebepler nedeniyle klinik ortamda hasta ve hekim için daha konforlu olan ve üretimi daha az basamaklı olan ağız içi tarayıcı sistemlerle alınan dijital ölçüler ön plana çıkmaya başlamıştır [58, 59]. Ağız içi tarayıcı sistemleri kullanılarak alınan ölçülerin konvansiyonel sistemlere alternatif olup olmayacağını inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda dijital ölçülerin diş üstü kronlar için klinik ortamda tatmin edilir sonuçlar verdiğini belirtilmektedir. [60]. Dijital tarayıcı sistemler ile yapılan restorasyonların, konvansiyonel ölçü yöntemleri ile yapılanlara göre daha iyi bir marjinal uyuma sahip olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır [61-63].

Bu bulgular ışığında, geleneksel ölçü sistemlerinde yaşanan dezavantajların azaltılması ihtiyacı doğmuş ve gelişen teknoloji sayesinde bu alana yönelim artmıştır. Dijital iş akışının, implant üstü restorasyonlarda kullanımının tedavi sürecini olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir. Bu düşünce ile dijital sistemlerin konvansiyonel ölçü yöntemleri ile karşı-

laştırılması gereksinimi doğmaktadır [26].

Dijital iş akışıyla gerçekleşen tedavilerde, dijital implant üstü yapı ölçüleri, direkt ya da endirekt yöntemle alınmaktadır [64].

3.1. Endirek Dijital Ölçü Tekniği

Dijital ölçü alımının endirekt yöntemle yapıldığı iş akışında implant üstü yapının ağız içinde ölçüsü geleneksel yöntemler ile elde edilir, akabinde alçı modele aktarılır. Model, laboratuvar ortamına bir teknisyen tarafından dijital tarayıcılar ile taranır ve dijital ortama aktarılır. Endirekt yöntemde iş basamaklarından birinin geleneksel ölçü olması, konvansiyonel sistemlerde yaşanan hata olasılığını arttırmaktadır. Bunlar, ölçü maddeğinde meydana gelebilecek boyutsal değişimler, implant üstü transfer parçalarında oynamalar, hastanın konforunun düşmesi sonucu ağız içinde ölçünün doğru alınamaması gibi dezavantajlardır [65, 66].

3.2. Direk Dijital Ölçü Tekniği

Direkt teknikle alınan dijital ölçü iş akışında, implant üstü yapı ölçüsü bu iş için özel olarak geliştirilen “Ağız İçi Tarayıcı Cihazlar” (IOS) kullanılarak elde edilir. IOS ile ağız içi yapılar görüntülenerek dijital ortama aktarılır. Bu yöntemin klinik ortamda diş hekimleri tarafından gerçekleştirilebilmesi ve geleneksel ölçü alımına ihtiyaç duyulmaması bu yöntemin avantajlarından [65].

4. İMPLANT ÜSTÜ YAPILARDA AĞIZ İÇİ TARAYICI SİSTEMLERİN BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Ağız içi tarayıcılarda dijital ölçülerin başarı durumları göz önüne alındığında, literatürde anlatılan iki temel kavramın anlaşılması gerekmektedir. Bu kavramlardan birincisi ölçünün (trueness) doğruluğudur. İkinci kavram ise kesinliktir (precision).

Doğruluk kavramı, değerlendirme sırasında ölçüsü alınan objenin gerçekte var olan boyutsal verilerinin, dijital ölçüdeki veriler ile aynı olması olarak tanımlanır [31, 32]. Kesinlik kavramı, ağız içi tarayıcılar kullanılarak bir objenin ölçünün tekrarlanan taramalar sonucunda alınması elde edilen çoklu verilerin bu karşılaştırılması olarak tanımlanır [31, 32]. İyi bir ağız içi tarayıcı cihazının ölçülerinin yüksek trueness ve precision’a sahip olması istenmektedir [28].

Ağız içi tarayıcıların implant üstü protetik tedavilerinde, konvansiyonel ölçü tekniklerine alternatif haline gelmesi ile, bu cihazların başarı durumlarının incelenmesi ihtiyacı doğmuştur [24, 67-73]. Tarayıcıların başarı ve ölçü doğruluğuna etkileri incelendiğinde bu sistemlerin implant üstü yapılarda da etkili olacağı görülmüştür [28, 74, 75]. Literatürde implant üstü yapılarda, abutment ve implant yapılarında uyumsuzluk ve hata

paylarıyla ilgili sayısal veri olarak 100µm limiti verilmiştir. Bu limit sınır olarak kabul edilip altında kalan farklılıklar klinik ortamda kabul edilebilir olarak belirlenmiştir [76].

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde IOS sistemlerinin donanımlarının (hardware) ve yazılımlarının (software) ölçünün netliği ve tedavilerin başarısında direkt etkili ilk basamak olduğu söylenebilmektedir [25, 29, 77, 78]. Çeşitli çalışmalarda, eski sistemler ve eski yazılımlara sahip olan IOS sistemleri ile geleneksel ölçü yöntemleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda IOS sistemlerinin geleneksel ölçülere göre eksik yönlerinin olduğu belirtilmiştir [23, 24].

Çalışmalarda, ölçü kesinliği ve doğruluğu araştırılırken, farklı tarayıcı sistemleri kendi aralarında karşılaştırılmış [24, 28, 34, 38, 79, 80], aynı firmaların farklı türdeki cihazları kendi aralarında karşılaştırılmış [80] ve farklı yazılım versiyonlarına sahip olan aynı model cihazlar kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Çalışmalar sonucunda ulaşılan veriler incelendiğinde kullanılan farklı teknolojilere sahip farklı marka cihazların başarıları ve birbirlerine göre üstünlükleri konusunda ortak bir sonuç bulunmamaktadır [28]. Fakat ortak kanaat olarak yeni donanımlara ve yazılımlara sahip olan ağız içi tarayıcı cihazların, dijital ölçülerin doğruluk ve kesinlik oranlarına olumlu etki ettiği görülmüştür [28, 78, 81].

Ağız içi tarayıcı sistemleri ile ölçü alım işlemi, üç boyutlu tarama sırasında verilerini seri halinde tekli görüntüler oluşturup, kaydetmesi şeklindedir. Fakat eşleştirme süreci sırasında bir hata ile karşılaşılırsa üç boyutlu ortamda dijital ölçüde kaymalar meydana gelmektedir bu da implant konumunun, modele transferinde hatalar olmasıyla sonuçlanmaktadır [23-25, 82, 83]. Genel olarak çalışmaların klinik verileri az olması sebebiyle, daha çok geleneksel ve dijital implant ölçüleri hakkında geçerli klinik verilere ihtiyaç duyulmaktadır [84-88].

Yeni tür cihazlarda görüntü veri setlerinin elde edilip, birleştirilmesi sırasında oluşan eksiklerin giderilmesi amacıyla yeni tarama teknikleri geliştirilmiş ve yazılımlarında güncellemeler yapılmıştır. Literatürdeki son bilgilere göre sistemlerdeki hataların azaltılması amacıyla yapılan geliştirmeler sayesinde, cihazların karşılaştırma ve eşleştirme algoritmalarının geliştirildiği IOS sistemlerinin başarı oranlarının, çok yüksek olduğu belirtilmiştir [25, 89]. Böylece yazılımlarda doğruluk ve kesinlik oranlarında da iyileştirme sağlanmıştır. Ayrıca literatürde cihazların ağız içi taramaları sırasında kullanılan opak spreylelerin (light powder dusting) tarama kesinliğine etkisinin olduğu da belirtilmiştir [80].

Çalışmalardan elde edilen bir diğer veri ise ağız içi tarayıcılarda ölçü netliğine ve başarısına etki edebilecek bir diğer faktörün, cihazı kullanan operatörün tecrübesi olduğudur. Literatürde farklı düşünceler olmakla

birlikte, Gimenez ve ark. yaptığı çalışmada operatör tecrübesinin tarama stratejisinin doğru uygulanması ve ölçü başarısına etkisinin olduğu belirtilmiştir. Elde edilen bulgular operatörlerin sahada tecrübe kazandıkça dijital ölçü alımındaki hataların azaldığını göstermektedir [75, 90-93].

Cihaz üretici firmaları ve araştırmacılar ağız içi dijital ölçü alımı ile ilgili kendi stratejilerini geliştirmiş ve tanıtmışlardır. Örnek olarak; Ender ve Mehl yaptıkları çalışmada, oklüzal yüzeyden başlanan ve sonra 30° eğim verilerek bukkal ve palatinal yüzeylerin taranması ile devam eden yöntemin diğer tarama yöntemlerine göre daha başarılı olduğu savunmuştur [94].

Sirona firması CEREC primescan (Sirona, Long Island City, NY, USA) cihazı için ise oklüzal yüzeyden başlanan taramanın daha sonra 45° derece eğim verilerek palatinal yüzeyin taranmasıyla devam ettiği, sonrasında palatinal yüzeyde 90° açı verilerek görüntülerin elde edildiği ve aynı hareketlerin bukkal yüzeylerde tekrarlandığı tarama tekniğinin en başarılı sonucu verdiğini açıklamıştır. Bir başka cihaz üreticisi 3Shape firması (Copenhagen, Denmark) ise taramanın maxillada oklüzalden başlaması daha sonra bukkale hareket ederek taramanın devam etmesi ve ardından palatinalde sonlandırılması, mandibulada yapılan taramanın ise oklüzalden başlanarak lingualele devam edilmesini son işlemlerin bukkal yüzeyde son bulması ile başarılı bir sonuç alınacağını belirtmiştir (Figure 1).

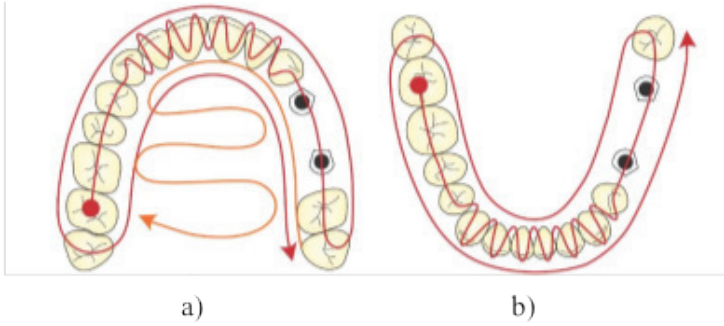


Figure 1: Üretici Firmanın Belirttiği Şekilde Maxilla (a), Mandibulada (b) Tarama Stratejisi [95].

Motel ve arkadaşlarının ağız içi tarama parçası (ISB) ile tarama stratejisinin etkisini inceledikleri çalışmalarında şu bulgulara ulaşmışlardır. Tarama başında ISB'lerin yerleşik olduğu ve taramanın tek seferde yapılarak alınan ölçüler, başlangıçta ISB'ler olmadan sonra ISB'ler yerleştirilerek tekrar taranarak alınan dijital ölçülerden daha başarılı sonuç vermiştir [96].

Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda araştırmacıların belirttiklerine göre; tarama stratejisi, tarayıcı cihazın performansını etkileyebilir ve bu da dolaylı olarak dijital ölçünün doğruluğunda rol oynar [38, 55, 93, 96-98]. Gimenez-Gonzalez ve arkadaşları çalışmalarında tarama stratejisiyle ilgili şu noktaya değinmiştir; genellikle tarama sırasında ilk taranan yarım çene alanının, sonradan taranan yarım çeneye göre açılanma ve mesafelerden dolayı daha doğru sonuç vermektedir. Bu yüzden, Gimenez-Gonzalez ve arkadaşları yarım çene restorasyonlarda genelde restorasyon yapılacak olan alandan taramaya başlanmasını tavsiye etmektedir.[93].

Çeşitli akademik çalışmalardan elde edilen verilere göre, tarama stratejileri farklılıklar gösterse bile, gerekli durumlarda uygulanan doğru tarama stratejisinin ölçü başarısına doğrudan etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır [28, 75].

Tarayıcı sistemler genel olarak pürüzsüz yüzeyli objeler ile opak ve mat renkli objeleri, pürüzlü, parlak yüzey özelliğine sahip objeler ile translucent objelere göre daha rahat algırlarlar. Bu sebeple ağız içinde bulunan katlanılır, açılanmış, derin yerleşimli, ulaşılması zor bölgelerin verilerinin elde edilmesi zordur. Literatür taramalarına göre elde edilen bilgilere göre ağız içinde bulunan tükürük, ışığın etkileşimini değiştireceği için ölçü başarısına etki edecektir. Bu sebeple tarama işlemi sırasında bölgenin kuru olmasına özen gösterilmelidir [28]. Ayrıca üreticilerin cihaz kullanım talimatlarında belirtildiği gibi cihaz operatörleri cihazların kendi ürettikleri ışıklar dışında ekstra ışık kaynağı kullanmamalıdır [33, 34].

Ağız içi tarayıcı cihazlar ile implant üstü restorasyonların ölçüsü alınırken, firmaların tarayıcılar için özel geliştirdiği ‘‘ağız içi tarama parçaları’’ (ISB) kullanılır. [99]. Bu ISB’ler üç kısımdan oluşmaktadır. Implant bağlantı kısmına oturtulan bölüme ‘‘base’’, arada bulunan ve yapının tamamını taşıyan bölümüne ‘‘body’’ asıl tarayıcı cihazın tarama sırasında algılayacağı en üstte bulunan bölüme de ‘‘scan region’’ ismi verilir (Figure 2).

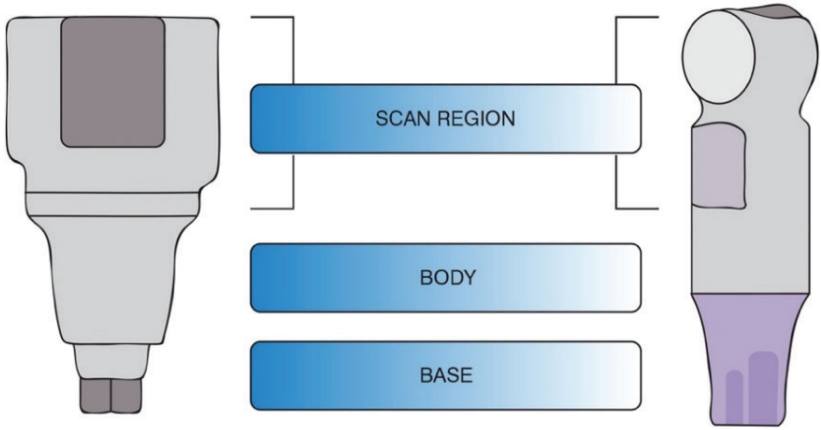


Figure 2: Temel Ağız İçi Tarama Parçası (ISB) Şeması [100]

Ağız içi tarama parçalarının çalışma prensibi implant pozisyonlarının scan region vasıtasıyla algılaması ve dijital ölçüde implant konumlarını belirlemesi temeline dayanmaktadır. Bu algılama ve konum belirleme, parçaların şekil ve yüzey karakteristikleri açısından özelleştirilmeleriyle gerçekleşmektedir. ISB parçalarının scan region kısımları bir ya da daha fazla tarama yüzeyinden oluşmaktadır. Bu yüzeylerin ve tarama parçalarının, IOS tarafından tanınmalarını kolaylaştırabilmek ve okunabilirliğini arttırabilmek için asimetrik bir geometrilerde olması avantaj sağlayabilmektedir.

Literatürde, daha derine yerleştirilmiş implantların tarama parçalarının da kısa kalması sebebiyle IOS tarafından algılanmalarının zorlaşacağı ve ölçünün başarısına etki edebileceği belirtilmiştir [93]. Bu sebeple ISB parçalarının 3 ile 17 mm arası uzunluklarda varyasyonları üretilmiştir [100]. Unutulmamalıdır ki tarayıcı yazılımının parçalarının kolay ve hızlı okuması, hekim ve hasta için de konforu arttıracaktır.

Çalışmalara göre tarayıcı parçaları dişsiz ağızlarda çalışıldığında anatomik yapı kayıpları sebebiyle tarayıcı cihazlar bölgeleri analiz etmede ve tanımda zorlanmaktadır [88]. Bu yüzden ağız içi tarama parçalarının dijital ölçünün başarısında büyük öneminin olduğu bilinmelidir [28, 38, 90, 101]. Literatürde, implant derinlik seviyesinin ölçülere etkisi araştırılmış olmasına rağmen, implant üstü ölçü alımları sırasında yapıların abutment seviyesinden veya implant seviyesinden taranmasının, ölçüye etkisinin olup olmadığı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır [102]. Fakat derinleşen taper verilmiş implant ile tarama parçasının bağlantısının hatalı konumlandırılmaya yatkın olması ile başarısızlıkların ortaya çıkabileceği söylenmiştir [100].

Çalışmalarda implant üstü dijital ölçünün başarısında ağız içi tarama parçalarının markalarının, yüzey özelliklerinin, şekillerinin, birbirlerine olan mesafelerinin, üretildikleri materyallerin, dijital ölçüye direk etkileyeceğini bildirilmiştir [96, 97, 103, 104]. Üretici firmalar, dijital ölçü başarısını arttırmak amacıyla pek çok farklı varyasyonda ağız içi tarayıcı parçaları geliştirmiştir (Figure 3). Bu parçalar farklı şekil ve yüzey özelliklerine sahip olmakla birlikte, ağız içi tarama parçalarında kullanılan materyalleri açısından da farklılıklar göstermektedir. Genellikle yapılarda kullanılan materyal polietetereterketon (PEEK) olsa da [38, 40, 55, 93, 96, 97, 103-105], seramik [57], titanyum [104, 106], metal (inox) [107] veya titanyumun ve metalin PEEK ile kombine kullanımı gibi varyasyonlarını da görebilmekteyiz [96, 97, 104, 108].

Arcuri ve arkadaşlarının farklı PEEK ve titanyum materyallerinden üretilen ağız içi tarama parçalarını karşılaştırıldığı çalışmalarında, sadece PEEK materyalinden yapılmış ağız içi tarayıcı parçalarının, sadece titanyumdan üretilen yada yapısında PEEK ve titanyumu birlikte bulunduran ağız içi tarayıcı parçalardan daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir [104].

Yapılan çalışmalardan elde edilen ortak bulgulara göre, ISB tasarımlarının, ağız içi dijital ölçülerde doğruluk ve kesinlik bakımından etkilerinin olduğu görülmüştür [96, 97, 108, 109]. Mizumoto ve arkadaşlarının çalışmasında farklı ISB tasarımlarının implant açılanmalarında etkisinin incelendiği çalışmalarında elde edilen sonuçlara göre farklı ISB tasarımlarının, açışimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklı sonuçlar verdiği görülmüştür [97].



Figure 3: Ağız İçi Tarama Parçaları (ISB) Varyasyonları [100]

ISB'ler ile ilgili yapılan akademik çalışmalarda bildirilen bir diğer konu işe alan büyüklüğü ve mesafedir. Taranan alanın büyüklüğünün ve mesafenin artmasının ölçü başarısında negatif bir rolünün olduğu belirtilmiştir [30, 40, 93, 110-114]. Dijital ölçü başarısının araştırıldığı bir çalışmada, tam dişsiz ağızlarda ölçünün başarısının, parsiyel dişsiz alanlardan alınan dijital ölçülere göre düşük olduğu söylenmiştir [40]. Bu durumun ortaya çıkmasına neden olarak, tarayıcı yazılımının taradığı bölgeleri geçerken, verileri uç uca eklediği görüntülerde oluşan küçük hataların, me-

safeler arttıkça uzaysal boşlukta büyük etkilerinin olması açıklanmıştır [93].

In vitro ortamda yapılan çalışmalar; implant üstü parsiyel sabit restorasyonların üretilmesi sırasında alınan ağız içi dijital ölçülerin, geleneksel ölçüler kadar başarılı olup olmadığı konusunda anlamlı bir farkın bulunmadığı belirtir fakat ful-ark sabit restorasyonların yapımında geleneksel ölçü yöntemlerinin hala daha geçerli olan ölçü tekniği olduğu belirtilir [41, 57, 93, 106, 115, 116].

İmplant açılanmalarının ölçüde doğruluğu ve başarıyı etkileyip etkilemediği incelenen çalışmalar yapılmıştır. Bir takım çalışmada, geleneksel ölçü yöntemleri ile alınan implant üstü ölçülerde, implant açılanmalarının doğruluk ve başarıyı etkilediği, özellikle 20° ile 25° derecelere varan açılanmalarda hataların daha fazla olduğu belirtilmiştir [50, 52, 117-123]. Arcuri ve arkadaşlarının, Gedrimieni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, dijital ölçü yöntemleri ile alınan implant üstü ölçülerde de implant açılanmalarının ölçü doğruluğunu etkileyeceği belirtilmiştir [95, 104].

Fakat literatürde karşı fikri savunan değerlendirmelerde bulunmaktadır. Gimenez-Gonzalez ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ve başka bilimsel araştırmalara göre, implant açılanmalarının dijital ölçülerin doğruluğuna direk etkisinin olmadığı, implantlarda oluşacak açılanma sebebiyle ISB görünür kısmının boyutunun değişebileceği, bu durumda tarayıcı cihaz tarafından okunmasının etkileneceği ve dolaylı yoldan ölçünün doğruluğuna etkisinin olacağı açıklanmıştır [41, 93, 96, 106, 107, 124].

İmplant üstü yapıların ölçüleri, geleneksel yöntemler ile özel transfer parçaları sayesinde; kapalı kaşık veya transfer parçaların splinte edildiği açık kaşık veya splinte edilmediği açık kaşık teknikleriyle alınmaktadır. Literatür çalışmalarına göre; splinte edilmiş parçalarla alınan açık kaşık ölçülerin doğruluğunun diğer yöntemlere kıyasla daha yüksek olduğu bilinmektedir [55]. Dijital ağız içi ölçülerde ise özel yapılmış modifikasyonların ve splinte edilmiş tarayıcı parçalarının ölçü doğruluğuna etkisinin olmadığı belirtilmiştir [97].

Yukarıda bahsettiğimiz ana etkenlerin yanında, cihaz kullanılması sırasında da kullanıcı bazı bazı etkenlerin ölçü doğruluğu ve kesinliğine etkisinin olacağı bilinmelidir (Figure 4).

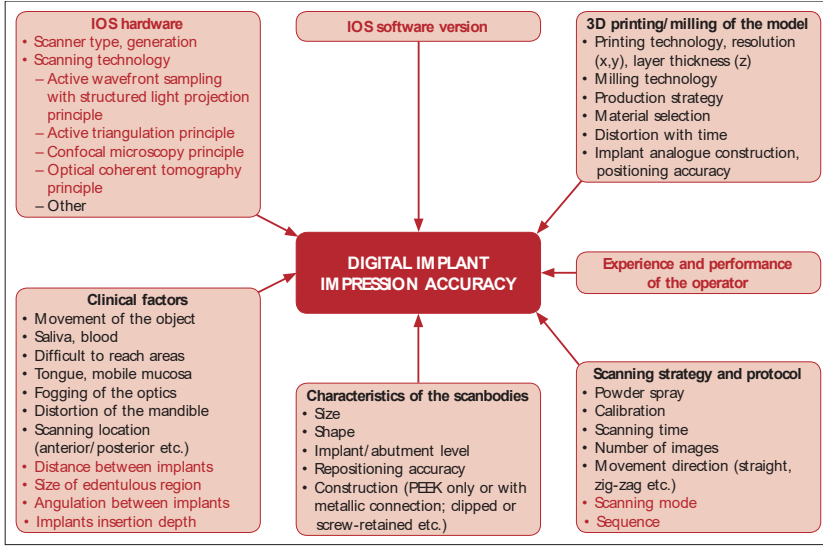


Figure 4: *Ağız İçi Tarayıcı Sistemlerle Alınan Dijital Ölçüye Etki Eden Etkenler. Kırmızı Renkliler Bahsettiğimiz Ana Etkenler Olmakla Birlikte Literatürde İncelenen Başlıklardır [75].*

Örneğin; ağız içi tarayıcıların ölçü başarısını potansiyel olarak etkileyebilecek bir diğer faktörde tarayıcı cihaz sensörünün ısıdır. Genel olarak üreticiler cihazların kullanımıyla ilgili; tarayıcı ucunun ölçü alımından önce en az 15 ile 20 dakika gibi bir süre boşa beklemesini ve tarayıcı ucunun kendi ısıtıcı sistemiyle ısınmasına zaman tanınmasını önermektedir. Bu ısınma sayesinde tarayıcı ucu kamerasının, ağız içinde ölçü alınması sırasında buhar problemiyle karşılaşmayacağı, böylece ölçü netliğinin ve doğruluğunun yüksek olacağı belirtilir.

Üretici firmaların bir diğer önerisi ise; tarayıcı ucunun temizliği sırasında ya da tarama işlemi sırasında dikkatli olunması ve kamera yüzeyinde çizilmeye sebep olacak hareketlerden kaçınılması gerektiğidir. Tarayıcı kameranın sensör yüzeyinde oluşabilecek muhtemel çizikler, cihazın odaklanmasını bozar ve ışınlarının doğru çalışmasını engeller, sonuç olarak da taramanın doğruluğunu ve keskinliğini kötü yönde etkilenir. Bu gibi olumsuz sonuçlar ile karşılaşılması ya da elimine edilmesi için üretici firmalar cihazlara ekstra koruyucu kılıflar sağlamaktadır.

İmplant üstü yapılarda ağız içi tarayıcı sistemlerin başarısını etkileyen faktörlerden bir diğeri de hasta faktörüdür.

Örneğin; hasta ağız açıklığının azalması nedeniyle tarayıcı uç, tarama stratejisine uygun hareket ettirilemez ve bunun sonucunda ölçü başarısı olumsuz etkilenir. Dilin konumu ve büyüklüğü dijital ölçünün alınacağı bölgele din görüntülenmesini zorlaştıracaktır. Bu da doğrudan ölçü

başarısını etkileyecektir. Bazı hastalarda karşılaşılan aşırı duyarlı kusma refleksi ve hasta hareketlerinin engellenememesi de ölçü doğruluğuna negatif etki eder. Hastanın ağız solunumu alışkanlığı ise tarayıcı cihaz ağız içi aparat sensöründe engellenemeyen buhar oluşumuna neden olarak ölçü başarısını etkiler. Tarayıcı ucunun ulaşamayacağı anatomik varyasyonların bulunması da ölçü başarısını olumsuz etkileyen hasta kaynaklı faktörlerdendir. Bu hasta kaynaklı faktörlerin dijital ölçünün başarısını negatif yönde etkileyeceği unutulmamalıdır [75].

5. SONUÇ

Diş hekimliğinde güncel teknolojinin yakından takip edilmesi ve yeniliklere açık olunması, alandaki uygulamaların başarısının artmasına katkı sağlamaktadır. Elde edilen veriler ışığında; ağız içi tarayıcı cihazların dijital ölçü başarısını etkileyen etmenlerin hem diş üstü yapıların hem de implant üstü yapıların ölçü başarısını etkileyeceği sonucuna ulaşılabilmektedir.

Ağız içi tarayıcı sistemler kullanılarak alınan dijital ölçülerin, geleneksel yöntemle alınan ölçülere kıyasla avantajlarının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu avantajlar şu şekilde sıralanabilir; dijital ölçünün daha hızlı olması ve daha az basamağa ihtiyaç duyması, açık kaşık ölçü yöntemi gibi geleneksel uygulamaların aksine işlem öncesi kişisel hazırlık gerektirmemesi (transfer parçalarının ağız içinde splitlenmesi, kişisel kaşıkların yapılması ihtiyacının olmaması vb.), hasta kusma refleksine karşı daha konforlu olması, ölçü maddesinin yutulması veya nefes yoluna kaçma tehlikesinin olmaması, ölçü sonrası laboratuvar hatalarının elimine edilmesi, alınan dijital ölçülerin sınırsız saklanabilmesi ve ihtiyaç halinde tekrar ölçü alınmasına gerek duyulmaması.

Ağız içi tarayıcı cihaz donanımının ve cihaz yazılımının güncel olması gerek tarama sırasında gerekse verilerin işlenip dijital ortamda ölçüyü oluşturma sırasında, cihazın doğruluk ve kesinlik bakımından yüksek başarı göstermesinde etkili olacağı unutulmamalıdır.

Ağız içi tarayıcı parçaların üretim materyalleri de ölçü doğruluğunu ve kesinliğini etkileyeceği literatürdeki çalışmalarla desteklenmiştir. Bu parçaların PEEK materyalinde olması ölçü doğruluğunu ve kesinliğini olumlu yönde etkileyecektir. Tarama parçalarının scan region bölgesinin yüzey karakteristiği de ölçü başarısını doğrudan etkilemektedir. Scan region bölgesinin asimetrik olması, pürüzsüz ve opak bir yüzey özelliğine sahip olması ölçü doğruluğunu ve kesinliğini olumlu yönde etkiler.

Yapılan çalışmaların çoğunluğunda implant açılarının dijital ölçü doğruluğuna direk anlamlı bir etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir fakat, bu düşüncenin aksini savunan çalışmalar da bulunmaktadır. İmplant açısı

lanmalarının ISB parçalarının tarayıcı tarafından görünecek kısımlarının boyutunu etkilemesi durumunda ölçü başarısına etkisinin olacağı hatırlanmalıdır. Bu farklı fikirler doğrultusunda implantların açılanması ile ilgili klinik laboratuvar ortamında yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ağız içi tarayıcılar kullanılarak alınan implant üstü dijital ölçülerde, tarayıcı parçaların karakteristikleri, tarama protokolünün uygulanışı, implantlar arası mesafeler, implantların derinde konumlanması gibi konuların da ölçü başarısında etkisi olduğu, bu etkilerden implantların derinde konumlanmasının gene dolaylı yoldan ISB lerin tarayıcılar tarafından okunabilir yüzeylerinin boyutlarıyla alakalı olduğu bildirilmiştir.

Ağız içi dijital ölçülerin, kısa mesafeli ve daha çok yarım çeneyi ilgilendiren sabit restorasyonlarda geleneksel ölçülerden daha başarılı ve tercih edilebilir bir ölçü tekniği olduğu kanıtlanmıştır fakat daha büyük mesafeli ve dişsiz bölgelerin fazla olduğu alanlarda tarayıcıların algılama başarılarının düştüğü ve bu durumun ölçü kalitesini düşürdüğü görülmüştür. Bu nedenle dijital ölçü yönteminin geleneksel ölçü sistemlerine tam anlamıyla alternatif olamayacağı belirtilmiştir.

Sonuç olarak bu teknolojinin son yirmi yılda kat ettiği mesafe göz önüne alındığında, yakın bir gelecekte ağız içi tarayıcılarla alınan tam dişsiz veya tüm ağız dijital ölçülerin implantoloji ve diğer diş hekimliği dallarında daha yaygın olarak kullanılması kaçınılmazdır.

Geçmişten günümüze kadar elde edilen veriler incelendiğinde, bu teknoloji ile ilgili gelişmeler devam ederken, klinik ve laboratuvar çalışmalarına yeni çalışmaların ve araştırmaların eklenmesi gerektiği unutulmamalıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Internet World Stats, M.M.G. *Internet world stats: usage and population statistics*. 2020 31 Dec 2020]; Available from: <https://www.internetworldstats.com/stats.htm>.
2. Amazon. *The best voice assistants*. 2019 July 2019]; Available from: <https://www.reviews.com/voice-assistant/>.
3. Endsley, M.R., *Autonomous Driving Systems: A Preliminary Naturalistic Study of the Tesla Model S*. Journal of Cognitive Engineering and Decision Making, 2017. **11**(3): p. 225-238.
4. Rekow, E.D., *Digital dentistry: The new state of the art — Is it disruptive or destructive?* Dental Materials, 2020. **36**(1): p. 9-24.
5. Smitskarn, P., et al., *The accuracy of single-tooth implants placed using fully digital-guided surgery and freehand implant surgery*. Journal of Clinical Periodontology, 2019. **46**(9): p. 949-957.
6. Schubert, O., et al., *Digital implant planning and guided implant surgery – workflow and reliability*. British Dental Journal, 2019. **226**(2): p. 101-108.
7. Al Yafi, F., B. Camenisch, and M. Al-Sabbagh, *Is Digital Guided Implant Surgery Accurate and Reliable?* Dental Clinics, 2019. **63**(3): p. 381-397.
8. Samet, N., et al., *A clinical evaluation of fixed partial denture impressions*. J Prosthet Dent, 2005. **94**(2): p. 112-7.
9. Jo, S.-H., et al., *Effect of impression coping and implant angulation on the accuracy of implant impressions: an in vitro study*. The journal of advanced prosthodontics, 2010. **2**(4): p. 128.
10. Patzelt, S.B., et al., *The all-on-four treatment concept: a systematic review*. Clinical implant dentistry and related research, 2014. **16**(6): p. 836-855.
11. McCann, D. and S. Fisch, *Dental technology: knocking at high-tech's door*. The Journal of the American Dental Association, 1989. **118**(3): p. 285-288.
12. Snyder, T.L., *Integrating technology into dental practices*. J Am Dent Assoc, 1995. **126**(2): p. 171-8.
13. Boye, U., et al., *Comparison of an intra-oral photographic caries assessment with an established visual caries assessment method for use in dental epidemiological studies of children*. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 2013. **41**(6): p. 526-533.
14. Pentapati, K.-C. and H. Siddiq, *Clinical applications of intraoral camera to increase patient compliance - current perspectives*. Clinical, cosmetic and investigational dentistry, 2019. **11**: p. 267-278.

15. Boye, U., et al., *Children's views on the experience of a visual examination and intra-oral photographs to detect dental caries in epidemiological studies*. Community dental health, 2012. **29**(4): p. 284-288.
16. Brennan, J., *An introduction to digital radiography in dentistry*. Journal of Orthodontics, 2002. **29**(1): p. 66-69.
17. Bansal, G.J., *Digital radiography. A comparison with modern conventional imaging*. Postgrad Med J, 2006. **82**(969): p. 425-8.
18. van der Stelt, P.F., *Filmless imaging: the uses of digital radiography in dental practice*. J Am Dent Assoc, 2005. **136**(10): p. 1379-87.
19. Birnbaum, N.S., et al., *3D digital scanners: a high-tech approach to more accurate dental impressions*. Inside Dentistry, 2009. **5**(4): p. 70-4.
20. Duret, F. and C. Termoz, *Method of and apparatus for making a prosthesis, especially a dental prosthesis*. 1987, Google Patents.
21. Brandestini, M. and W.H. Moermann, *Method and apparatus for the three-dimensional registration and display of prepared teeth*. 1989, Google Patents.
22. Mörmann, W.H., M. Brandestini, and F. Lutz, *[The Cerec system: computer-assisted preparation of direct ceramic inlays in 1 setting]*. Quintessenz, 1987. **38**(3): p. 457-70.
23. Guth, J.F., et al., *A new method for the evaluation of the accuracy of full-arch digital impressions in vitro*. Clin Oral Investig, 2016. **20**(7): p. 1487-94.
24. Kuhr, F., et al., *A new method for assessing the accuracy of full arch impressions in patients*. J Dent, 2016. **55**: p. 68-74.
25. Schmidt, A., et al., *Accuracy of Digital and Conventional Full-Arch Impressions in Patients: An Update*. J Clin Med, 2020. **9**(3).
26. Joda, T. and U. Brägger, *Digital vs. conventional implant prosthetic workflows: a cost/time analysis*. Clinical oral implants research, 2015. **26**(12): p. 1430-1435.
27. Joda, T. and U. Brägger, *Patient-centered outcomes comparing digital and conventional implant impression procedures: a randomized crossover trial*. Clinical Oral Implants Research, 2016. **27**(12): p. e185-e189.
28. Marques, S., et al., *Digital Impressions in Implant Dentistry: A Literature Review*. Int J Environ Res Public Health, 2021. **18**(3).
29. Logozzo, S., et al., *Recent advances in dental optics—Part I: 3D intraoral scanners for restorative dentistry*. Optics and Lasers in Engineering, 2014. **54**: p. 203-221.
30. Zimmermann, M., et al., *Intraoral scanning systems-a current overview*. International journal of computerized dentistry, 2015. **18**(2): p. 101-129.

31. Gjølsvold, B., et al., *Intraoral digital impression technique compared to conventional impression technique. A randomized clinical trial*. Journal of Prosthodontics, 2016. **25**(4): p. 282-287.
32. Goracci, C., et al., *Accuracy, reliability, and efficiency of intraoral scanners for full-arch impressions: a systematic review of the clinical evidence*. European journal of orthodontics, 2016. **38**(4): p. 422-428.
33. Logozzo, S., et al., *A comparative analysis of intraoral 3D digital scanners for restorative dentistry*. Internet J Med Technol, 2011. **5**(1): p. 1-12.
34. Patzelt, S.B., et al., *Accuracy of full-arch scans using intraoral scanners*. Clin Oral Investig, 2014. **18**(6): p. 1687-94.
35. Mangano, F.G., et al., *Trueness and precision of 5 intraoral scanners in the impressions of single and multiple implants: a comparative in vitro study*. BMC Oral Health, 2019. **19**(1): p. 101.
36. Rivara, F., et al., *Photogrammetric method to measure the discrepancy between clinical and software-designed positions of implants*. The Journal of Prosthetic Dentistry, 2016. **115**(6): p. 703-711.
37. Gedrimienė, A., *Accuracy of digital implant impressions and implant-supported restorations: in vitro and in vivo assessments: daktaro disertacija*. 2021, Vilnius: Vilniaus universitetas. Prieiga per eLABa – nacionalinę Lietuvos akademinę elektroninę biblioteką.
38. van der Meer, W.J., et al., *Application of intra-oral dental scanners in the digital workflow of implantology*. PLoS One, 2012. **7**(8): p. e43312.
39. Kravitz, N.D., et al., *Intraoral digital scanners*. 2014.
40. Imburgia, M., et al., *Accuracy of four intraoral scanners in oral implantology: a comparative in vitro study*. BMC Oral Health, 2017. **17**(1): p. 92.
41. Vandeweghe, S., et al., *Accuracy of digital impressions of multiple dental implants: an in vitro study*. Clinical Oral Implants Research, 2017. **28**(6): p. 648-653.
42. Del'Acqua, M.A., J.N. Arioli-Filho, and M.A. Compagnoni, *Accuracy of impression and pouring techniques for an implant-supported prosthesis*. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2008. **23**(2).
43. Lee, H., et al., *The accuracy of implant impressions: a systematic review*. The Journal of prosthetic dentistry, 2008. **100**(4): p. 285-291.
44. Naconecy, M.M., et al., *Evaluation of the accuracy of 3 transfer techniques for implant-supported prostheses with multiple abutments*. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2004. **19**(2).
45. Winter, W., et al., *Bone loading caused by different types of misfits of implant-supported fixed dental prostheses: a three-dimensional finite element analysis based on experimental results*. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2010. **25**(5).

46. Abduo, J., et al., *Assessing the fit of implant fixed prostheses: a critical review*. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2010. **25**(3).
47. Katsoulis, J., et al., *Misfit of implant prostheses and its impact on clinical outcomes. Definition, assessment and a systematic review of the literature*. Eur J Oral Implantol, 2017. **10**(Suppl 1): p. 121-138.
48. Jivraj, S. and W. Chee, *Treatment planning of implants in posterior quadrants*. British dental journal, 2006. **201**(1): p. 13-23.
49. Kim, S., et al., *Displacement of implant components from impressions to definitive casts*. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2006. **21**(5).
50. Choi, J.-H., Y.-J. Lim, and C.-W. Kim, *Evaluation of the accuracy of implant-level impression techniques for internal-connection implant prostheses in parallel and divergent models*. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2007. **22**(5): p. 761-768.
51. Lee, H., et al., *Effect of subgingival depth of implant placement on the dimensional accuracy of the implant impression: an in vitro study*. The Journal of prosthetic dentistry, 2008. **99**(2): p. 107-113.
52. Jang, H.-K., et al., *Accuracy of impressions for internal-connection implant prostheses with various divergent angles*. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2011. **26**(5).
53. Wennerberg, A. and T. Albrektsson, *Current challenges in successful rehabilitation with oral implants*. Journal of Oral Rehabilitation, 2011. **38**(4): p. 286-294.
54. Eliasson, A. and A. Örtorp, *The accuracy of an implant impression technique using digitally coded healing abutments*. Clinical implant dentistry and related research, 2012. **14**: p. e30-e38.
55. Papaspyridakos, P., et al., *Accuracy of implant casts generated with splinted and non-splinted impression techniques for edentulous patients: an optical scanning study*. Clinical oral implants research, 2012. **23**(6): p. 676-681.
56. Aglietta, M., et al., *A systematic review of the survival and complication rates of implant supported fixed dental prostheses with cantilever extensions after an observation period of at least 5 years*. Clinical Oral Implants Research, 2009. **20**(5): p. 441-451.
57. Del Corso, M., et al., *Optical three-dimensional scanning acquisition of the position of osseointegrated implants: an in vitro study to determine method accuracy and operational feasibility*. Clinical implant dentistry and related research, 2009. **11**(3): p. 214-221.

58. Joda, T., J. Katsoulis, and U. Bragger, *Clinical Fitting and Adjustment Time for Implant-Supported Crowns Comparing Digital and Conventional Workflows*. Clin Implant Dent Relat Res, 2016. **18**(5): p. 946-954.
59. Lee, S.J. and G.O. Gallucci, *Digital vs. conventional implant impressions: efficiency outcomes*. Clinical oral implants research, 2013. **24**(1): p. 111-115.
60. Zarauz, C., et al., *Clinical evaluation comparing the fit of all-ceramic crowns obtained from silicone and digital intraoral impressions*. Clinical Oral Investigations, 2016. **20**(4): p. 799-806.
61. Ng, J., D. Ruse, and C. Wyatt, *A comparison of the marginal fit of crowns fabricated with digital and conventional methods*. The Journal of prosthetic dentistry, 2014. **112**(3): p. 555-560.
62. Syrek, A., et al., *Clinical evaluation of all-ceramic crowns fabricated from intraoral digital impressions based on the principle of active wavefront sampling*. Journal of dentistry, 2010. **38**(7): p. 553-559.
63. Tidehag, P., K. Ottosson, and G. Sjögren, *Accuracy of ceramic restorations made using an in-office optical scanning technique: an in vitro study*. Operative dentistry, 2014. **39**(3): p. 308-316.
64. Almeida e Silva, J.S., et al., *Marginal and internal fit of four-unit zirconia fixed dental prostheses based on digital and conventional impression techniques*. Clinical Oral Investigations, 2014. **18**(2): p. 515-523.
65. Güth, J.-F., et al., *Accuracy of digital models obtained by direct and indirect data capturing*. Clinical Oral Investigations, 2013. **17**(4): p. 1201-1208.
66. Christensen, G.J., *The Challenge to Conventional Impressions*. The Journal of the American Dental Association, 2008. **139**(3): p. 347-349.
67. Goujat, A., et al., *Marginal and internal fit of CAD-CAM inlay/onlay restorations: A systematic review of in vitro studies*. The Journal of prosthetic dentistry, 2019. **121**(4): p. 590-597. e3.
68. Boeddinghaus, M., et al., *Accuracy of single-tooth restorations based on intraoral digital and conventional impressions in patients*. Clinical oral investigations, 2015. **19**(8): p. 2027-2034.
69. Chochlidakis, K.M., et al., *Digital versus conventional impressions for fixed prosthodontics: A systematic review and meta-analysis*. The Journal of prosthetic dentistry, 2016. **116**(2): p. 184-190. e12.
70. Muallaha, J., et al., *Accuracy of full-arch scans using intraoral and extraoral scanners: an in vitro study using a new method of evaluation Genauigkeit von Ganzkieferscans mit intraoralen und extraoralen Scannern: eine In-vitro-Untersuchung*. International journal of computerized dentistry, 2017. **20**(2): p. 151-164.

71. Ender, A., et al., *In vivo precision of conventional and digital methods for obtaining quadrant dental impressions*. Clinical oral investigations, 2016. **20**(7): p. 1495-1504.
72. Ender, A., M. Zimmermann, and A. Mehl, *Accuracy of complete-and partial-arch impressions of actual intraoral scanning systems in vitro*. Int J Comput Dent, 2019. **22**(1): p. 11-9.
73. Ender, A., T. Attin, and A. Mehl, *In vivo precision of conventional and digital methods of obtaining complete-arch dental impressions*. The Journal of prosthetic dentistry, 2016. **115**(3): p. 313-320.
74. Schmidt, A., et al., *A comparative clinical study on the transfer accuracy of conventional and digital implant impressions using a new reference key-based method*. Clin Oral Implants Res, 2021.
75. Rutkūnas, V., et al., *Accuracy of digital implant impressions with intraoral scanners. A systematic review*. Eur J Oral Implantol, 2017. **10**(Suppl 1): p. 101-120.
76. Katsoulis, J., et al., *Precision of fit of implant-supported screw-retained 10-unit computer-aided-designed and computer-aided-manufactured frameworks made from zirconium dioxide and titanium: an in vitro study*. Clinical oral implants research, 2014. **25**(2): p. 165-174.
77. Schmidt, A., et al., *Torsion and linear accuracy in intraoral scans obtained with different scanning principles*. Journal of prosthodontic research, 2020. **64**(2): p. 167-174.
78. Haddadi, Y., G. Bahrami, and F. Isidor, *Effect of Software Version on the Accuracy of an Intraoral Scanning Device*. International Journal of Prosthodontics, 2018. **31**(4).
79. Bohner, L.O.L., et al., *Computer-aided analysis of digital dental impressions obtained from intraoral and extraoral scanners*. J Prosthet Dent, 2017. **118**(5): p. 617-623.
80. Prudente, M.S., et al., *Influence of scanner, powder application, and adjustments on CAD-CAM crown misfit*. J Prosthet Dent, 2018. **119**(3): p. 377-383.
81. Shim, J.S., et al., *Effect of software version and parameter settings on the marginal and internal adaptation of crowns fabricated with the CAD/CAM system*. J Appl Oral Sci, 2015. **23**(5): p. 515-22.
82. Keul, C. and J.F. Guth, *Accuracy of full-arch digital impressions: an in vitro and in vivo comparison*. Clin Oral Investig, 2020. **24**(2): p. 735-745.
83. Park, S., et al., *An enhanced method for registration of dental surfaces partially scanned by a 3D dental laser scanning*. Computer methods and programs in biomedicine, 2015. **118**(1): p. 11-22.

84. Papaspyridakos, P., et al., *Digital vs Conventional Implant Impressions: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Prosthodont, 2020. **29**(8): p. 660-678.
85. Flügge, T., et al., *The accuracy of different dental impression techniques for implant-supported dental prostheses: A systematic review and meta-analysis*. Clinical oral implants research, 2018. **29**: p. 374-392.
86. Cappare, P., et al., *Conventional versus digital impressions for full arch screw-retained maxillary rehabilitations: A randomized clinical trial*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2019. **16**(5): p. 829.
87. Alsharbaty, M.H.M., et al., *A clinical comparative study of 3-dimensional accuracy between digital and conventional implant impression techniques*. Journal of Prosthodontics, 2019. **28**(4): p. e902-e908.
88. Andriessen, F.S., et al., *Applicability and accuracy of an intraoral scanner for scanning multiple implants in edentulous mandibles: a pilot study*. The Journal of Prosthetic Dentistry, 2014. **111**(3): p. 186-194.
89. O'Toole, S., et al., *Investigation into the accuracy and measurement methods of sequential 3D dental scan alignment*. Dent Mater, 2019. **35**(3): p. 495-500.
90. Gimenez, B., et al., *Accuracy of a digital impression system based on active wavefront sampling technology for implants considering operator experience, implant angulation, and depth*. Clin Implant Dent Relat Res, 2015. **17 Suppl 1**: p. e54-64.
91. Giménez, B., et al., *Accuracy of a digital impression system based on parallel confocal laser technology for implants with consideration of operator experience and implant angulation and depth*. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2014. **29**(4).
92. Giménez, B., et al., *Accuracy of a digital impression system based on active triangulation technology with blue light for implants: effect of clinically relevant parameters*. Implant dentistry, 2015. **24**(5): p. 498-504.
93. Gimenez-Gonzalez, B., et al., *An in vitro study of factors influencing the performance of digital intraoral impressions operating on active wavefront sampling technology with multiple implants in the edentulous maxilla*. Journal of Prosthodontics, 2017. **26**(8): p. 650-655.
94. Endera, A. and A. Mehli, *Influence of Scanning Strategies on the Accuracy of Digital Intraoral Scanning Systems Einfluss von Scanstrategien auf die Genauigkeit von digitalen intraoralen Scansystemen*. International journal of computerized dentistry, 2013. **16**: p. 11-21.
95. Gedrimiene, A., R. Adaskevicius, and V. Rutkunas, *Accuracy of digital and conventional dental implant impressions for fixed partial dentures: A comparative clinical study*. J Adv Prosthodont, 2019. **11**(5): p. 271-279.

96. Motel, C., et al., *Impact of Different Scan Bodies and Scan Strategies on the Accuracy of Digital Implant Impressions Assessed with an Intraoral Scanner: An In Vitro Study*. Journal of Prosthodontics, 2020. **29**(4): p. 309-314.
97. Mizumoto, R.M., et al., *Accuracy of different digital scanning techniques and scan bodies for complete-arch implant-supported prostheses*. The Journal of Prosthetic Dentistry, 2020. **123**(1): p. 96-104.
98. Patzelt, S.B.M., et al., *Assessing the feasibility and accuracy of digitizing edentulous jaws*. The Journal of the American Dental Association, 2013. **144**(8): p. 914-920.
99. Stimmelmayer, M., et al., *Digital evaluation of the reproducibility of implant scanbody fit—an in vitro study*. Clinical oral investigations, 2012. **16**(3): p. 851-856.
100. Mizumoto, R.M. and B. Yilmaz, *Intraoral scan bodies in implant dentistry: A systematic review*. The Journal of Prosthetic Dentistry, 2018. **120**(3): p. 343-352.
101. Joda, T. and U. Bragger, *Complete digital workflow for the production of implant-supported single-unit monolithic crowns*. Clin Oral Implants Res, 2014. **25**(11): p. 1304-1306.
102. Papaspyridakos, P., et al., *Accuracy of implant impressions for partially and completely edentulous patients: a systematic review*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2014. **29**(4): p. 836-45.
103. Fluegge, T., et al., *A Novel Method to Evaluate Precision of Optical Implant Impressions with Commercial Scan Bodies—An Experimental Approach*. Journal of Prosthodontics, 2017. **26**(1): p. 34-41.
104. Arcuri, L., et al., *Influence of implant scanbody material, position and operator on the accuracy of digital impression for complete-arch: A randomized in vitro trial*. Journal of prosthodontic research, 2020. **64**(2): p. 128-136.
105. Lee, S.J., et al., *Accuracy of digital versus conventional implant impressions*. Clinical Oral Implants Research, 2015. **26**(6): p. 715-719.
106. Ribeiro, P., et al., *Accuracy of Implant Casts Generated with Conventional and Digital Impressions—An In Vitro Study*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2018. **15**(8): p. 1599.
107. Amin, S., et al., *Digital vs. conventional full-arch implant impressions: a comparative study*. Clinical Oral Implants Research, 2017. **28**(11): p. 1360-1367.
108. Revilla-León, M., et al., *Influence of scan body design and digital implant analogs on implant replica position in additively manufactured casts*. The Journal of Prosthetic Dentistry, 2020. **124**(2): p. 202-210.

109. Flügge, T.V., et al., *Precision of Dental Implant Digitization Using Intraoral Scanners*. The International journal of prosthodontics, 2016. **29**(3): p. 277-283.
110. Mangano, F. and G. Veronesi, *Digital versus Analog Procedures for the Prosthetic Restoration of Single Implants: A Randomized Controlled Trial with 1 Year of Follow-Up*. BioMed Research International, 2018. **2018**: p. 5325032.
111. Marti, A.M., et al., *Comparison of digital scanning and polyvinyl siloxane impression techniques by dental students: instructional efficiency and attitudes towards technology*. European Journal of Dental Education, 2017. **21**(3): p. 200-205.
112. Mandelli, F., et al., *Improvement of a Digital Impression with Conventional Materials: Overcoming Intraoral Scanner Limitations*. Int J Prosthodont, 2017. **30**(4): p. 373-376.
113. Martin, C.B., et al., *Orthodontic Scanners: What's Available?* Journal of Orthodontics, 2015. **42**(2): p. 136-143.
114. Mangano, F., et al., *Intraoral scanners in dentistry: a review of the current literature*. BMC Oral Health, 2017. **17**(1): p. 149.
115. Menini, M., et al., *Accuracy of multi-unit implant impression: traditional techniques versus a digital procedure*. Clinical Oral Investigations, 2018. **22**(3): p. 1253-1262.
116. Ciocca, L., et al., *In vitro assessment of the accuracy of digital impressions prepared using a single system for full-arch restorations on implants*. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 2018. **13**(7): p. 1097-1108.
117. Rutkunas, V., K. Sveikata, and R. Savickas, *Effects of implant angulation, material selection, and impression technique on impression accuracy: a preliminary laboratory study*. Int J Prosthodont, 2012. **25**(5): p. 512-5.
118. Assunção, W.G., et al., *Accuracy of Impression Techniques for Implants. Part 1 – Influence of Transfer Copings Surface Abrasion*. Journal of Prosthodontics, 2008. **17**(8): p. 641-647.
119. Assunção, W.G., et al., *Prosthetic Transfer Impression Accuracy Evaluation for Osseointegrated Implants*. Implant Dentistry, 2008. **17**(3): p. 248-256.
120. Carr, A.B., *Comparison of impression techniques for a two-implant 15-degree divergent model*. The International journal of oral & maxillofacial implants, 1992. **7**(4): p. 468-475.
121. Filho, H.G., et al., *Accuracy of Impression Techniques for Implants. Part 2 – Comparison of Splinting Techniques*. Journal of Prosthodontics, 2009. **18**(2): p. 172-176.

122. Howell, K.J., et al., *Comparison of the accuracy of Biomet 3i Encode Robocast Technology and conventional implant impression techniques*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2013. **28**(1): p. 228-40.
123. Shim, J.S., et al., *Effects of Implant Angulation and Impression Coping Type on the Dimensional Accuracy of Impressions*. Implant Dent, 2015. **24**(6): p. 726-9.
124. Papaspyridakos, P., et al., *Digital versus conventional implant impressions for edentulous patients: accuracy outcomes*. Clinical Oral Implants Research, 2016. **27**(4): p. 465-472.

Bölüm 3

TOPLUM TEMELLİ BİR BAKIM YÖNETİMİ: YAŞLILAR İÇİN HER ŞEY DAHİL BAKIM PROGRAMI (PACE)

Serap CANLI¹

¹ Serap CANLI, Öğr. Gör. Dr., Ankara Üniversitesi Haymana MYO, Yaşlı Bakım Programı,
ORCID-ID: 0000-0002-7759-5650

1. GİRİŞ

Tüm dünya nüfusu içinde 65 ve daha yukarı yaşlardaki nüfus olarak kabul edilen (Population Reference Bureau, 2017) kırılğan yaşlı nüfus en hızlı artan nüfus grubu haline gelmiştir (United Nations, 2017). Bu grup dünya nüfusunun yüzde 9'unu oluşturmaktadır (Population Reference Bureau, 2017) ve bu nüfusun üçte ikisi gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. 2050 yılında ise dünya üzerindeki her 10 yaşlıdan 8'inin gelişmekte olan bölgelerde yaşayacağı öngörülmektedir (United Nations, 2017). Demografik eğilimler dünyadaki beklentilere paralel olarak ülkemizde de kırılğan yaşlı nüfusun artış trendini devam ettireceğine işaret etmektedir (T.C. Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, 2020).

Yaşlı yetişkinlerin oranı artmaya devam ettikçe uzun süreli bakıma ihtiyacı olan birey sayısının da artmaya devam etmesi beklenmektedir. Yaşlı nüfusun gereksinim duyduğu bakım ihtiyaçları birden fazladır. Bu bakım ihtiyaçları genel anlamda informal bakım ihtiyacından (Friedman ve diğerleri, 2005), karmaşık bir hizmet grubu gerektiren farklı eğitimlere sahip birçok kişinin yer aldığı (Wagner, 2004), kurumsal temelli ve kalıcı bakıma kadar geniş bir alana yayılmaktadır (Friedman ve diğerleri, 2005). Bakım ihtiyaçları özelde incelendiğinde ise yaşlı bireylerin yaşamlarını bağımsız olarak sürdürmelerini sağlamak amacıyla sunulması gereken bir dizi sağlık hizmeti, mental sağlık desteği, sosyal destek ve konut hizmetleri gibi farklı disiplinleri de içine aldığı görülmektedir (Shi ve Singh, 1998).

Yaşlı bireyler için birçok alandan oluşan bakım ihtiyacı oldukça karmaşıktır. Çeşitli meslekleri, kuruluşları veya finansman mekanizmalarını içeren sağlık bakımı, iletişimde kesinti yaşanması, bakım sağlayıcıları için aşırı yük oluşturmaları ve hastalar için mali zorluklar yaratması gibi sorunları içerebilir (Colemon, 2000). Bu durum bakımın bütünlüğünü kaybetmesi endişesine neden olurken yeni ve farklı uzun süreli bakım modellerinin geliştirilmesi ve değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır (Weissert ve Hedrick, 1994). Ayrıca yaşlı nüfusun hızla artışı beraberinde sosyal ve mali yükün artışı getirirken maliyet etkin bir yapı yönündeki bakım hizmeti arayışını da güçlendirmektedir (Simonazzi, 2009).

Mevcut bakım modellerini kategorize ederek birbirinden ayırmak (Anttonen ve Sipila, 1996) ve tüm yönleriyle alınabilecek modellerden söz etmek olanaklı değildir (T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, 2016). Ancak kurum ve kuruluşların birbirinden bağımsız ve yetersiz hizmet sunması, yüksek maliyetler ve sağlık bakım sistemindeki verimsizlik gibi sorunlar yaşanması bu sorunların çözümü için hem sağlık ve hem de sosyal bakımı içine alan bütüncül sistemleri öne çıkarmaktadır. Bütüncül bakım hizmetleri, bütüncül hizmet, kapsayıcı yaklaşım, vaka veya bakım

yönetimi gibi kavramlarla ifade edilmektedir (Kodner, 2006).

Bütünleştirilmiş bakım hizmetleri sosyal hizmetler ile sağlık hizmetlerinin koordineli şekilde sunulmasıdır. Bütünleştirilmiş bakım hizmetlerinin pek çok yararı vardır. Ancak koordinasyon eksikliği başta olmak üzere bazı sorunları da beraberinde getirmektedir. Özellikle sağlık hizmetleri ile sosyal hizmetlerin personel ve organizasyon yapısının farklılık göstermesi iki hizmetin tek bir çatı altında sunulmasını pratikte zorlaştırmaktadır. Bu sorunu çözmek için ihtiyaca yönelik, farklı birimler arası hizmetleri koordine eden ve verilen hizmeti izleyip hizmet sunucularına geri bildirimlerde bulunan programlar geliştirilmiştir (Leichsenring, 2004). Bütüncül bakım hizmeti sunan uzun süreli bakım alternatifi olarak geliştirilmiş bu programlardan biri de Yaşlılar İçin Her Şey Dahil Bakım Programı (The Program of All-Inclusive Care for the Elderly) (PACE)'dir (Eng ve diğerleri, 1997).

2. Yaşlılar İçin Her Şey Dahil Bakım Programı

2.1. Yaşlılar İçin Her Şey Dahil Bakım Programı Tanımı

Yaşlılar İçin Her Şey Dahil Bakım Programı, kırılğan, kronik hastalığı olan, önemli fonksiyonel ve bilişsel bozuklukları bulunan yaşlı bireyleri huzurevinde bakım için uygun hale getiren bir bakım modelidir (Eng ve diğerleri, 1997; Mui, 2001; Gross ve diğerleri, 2004).

PACE;

- Yaşlı yetişkinler için tasarlanmıştır.
- Huzurevlerine uygun olarak planlanmıştır.
- Toplum temelli hizmet sunulmasını sağlamaktadır.
- Uzun vadeli bir bakım modelidir (Rearden ve diğerleri, 2008).

Bu bakım modeli, toplum temelli bir merkezde ve yaşlıların evlerinde disiplinler arası profesyonellerden oluşan bir ekip tarafından kapsamlı tıbbi ve sosyal hizmetler sunumunu ve bunun koordinasyonunu içermektedir. Erişkin Gündüz Sağlık Merkezleri (Adult Day Health Centers) temel programları etrafında şekillenmiş olan bu program aynı zamanda gereksinim duyulan tüm sağlık ve sosyal servisleri de içine almaktadır. Program katılımcılarının uzun süreli bakım evine yerleşmesinin geciktirilmesi veya önlenmesine yardımcı olan yenilikçi bir program olarak tanımlanmaktadır (USA State of New Jersey Department of Human Services Division of Aging Services, 2013).

2.2. Yaşlılar İçin Her Şey Dahil Bakım Programı Arka Plan

1970'lerde toplum temelli hizmetlerin geliştirilmesi konusu ile daha fazla ilgilenilmeye başlanmıştır. Bunun sonucunda hükümetlerce kırılğan

yaşlı ve engelli bireyler için hizmet başına ücret ödeme programlarının denetlenmesine karar verilmiştir. Bu programlardan biri de Amerika Birleşik Devletleri (ABD) San Francisco'daki OnLok Yaşlı Sağlık Hizmetleri'nde çeşitli projeler aracılığıyla geliştirilen Yaşlılar İçin Her Şey Dahil Bakım Programı (PACE)'dır (USA Centers for Medicare & Medicaid Services, 2011).

İlk olarak OnLok ABD'de Yaşlanma İdaresi'nden aldığı araştırma finansmanı ile 1972'de bir yetişkinler için gündüz sağlık merkezi açmıştır. 1978'de modeli zayıf yaşlılar için tam tıbbi bakım ve sosyal desteği içerecek şekilde genişletmişlerdir. Bu hizmete 1980 yılında, nitelikli hemşirelik bakımı ve hastaneye yatış dahil olmak üzere yatan hasta hizmetleri eklenmiştir (Polska, 2017). Başlangıçta bir proje olarak ortaya çıkan PACE'nin özelliklerinin çoğu ilerleyen zamanlarda kalıcı olmuştur (USA Centers for Medicare & Medicaid Services, 2011). 1997 tarihinde ise ABD'de Medicare ve Medicaid kapsamında tanınan bir program türü haline gelmiştir (National PACE Association, 2004). İlk olarak ABD'de uygulanan bu kapsamlı ve bütünlük yaşlı bakım hizmet programı Kuzey Amerika ülkelerinde de uygulanmaya başlamıştır (Sweedish Institue, 2015).

2.3. Yaşlılar İçin Her Şey Dahil Bakım Programı Amacı ve Hedefleri

Bir PACE programın ana amacı tasarlanmış, ön ödemeli, kapsamlı sağlık hizmeti sunmaktır. Ana amaç etrafında şeklenmiş diğer amaçları ise, kırılğan, yaşlı yetişkinlerin;

- Yaşam kalitesini ve özerkliğini arttırmak (USA Centers for Medicare and Medicaid Services, 2020),
- İşlevselliğini ve bağımsızlığını korumak ve iyileştirmek (Friedman ve diğerleri, 2005),
- Topluluk içinde mümkün olan en yüksek işlevsel seviye ve en iyi yaşam kalitesine sahip olarak yaşamaya devam etmelerini sağlamak (Eng ve diğerleri, 1997; Bodenhiemer, 1999),
- Tıbbi ve sosyal olarak uygun olduğu sürece evlerinde ve toplum içinde yaşamalarını sağlamak,
- Onuru ve saygınlığını en üst düzeye çıkarmak,
- Ailesini korumak ve desteklemektir (USA Centers for Medicare and Medicaid Services, 2020).

Bu amaca, kapsamlı bir dizi tıbbi, psikososyal ve uzun vadeli bakım hizmetleri sunarak ulaşmaktadır (Gross ve diğerleri, 2004). Böylece ba-

kım evinde sunulan bakımla aynı ve daha düşük maliyetle bakım sunarak kurumsallaşmanın önüne geçilebilmektedir (Friedman ve diğerleri, 2005). Programın merkezinde, evde bakım ve evde zenginleştirilmiş yetişkin gündüz bakımı bulunmaktadır (Gross ve diğerleri, 2004).

Programın hedefleri;

- Hasta bireyin hastalığına dair sonuçları iyileştirmek,
- Kurumsal yerleşmeyi önlemek veya geciktirmek,
- Akut ve kronik bakım hizmetlerinin koordinasyonunu güçlendirmek,
- Düşük maliyet ile kamu için tasarruf sağlamaktır (Greener ve diğerleri, 2008).

2.4. Yaşlılar İçin Her Şey Dahil Bakım Programı Finansmanı

İlk PACE programları başlangıçta ulusal vakıflardan önemli finansman sağlayarak bağımsız bir program olarak başlamıştır. Sonrasında ise programlar hastaneler, sağlık hizmetleri sistemleri gibi mevcut sağlık kuruluşları tarafından oluşturulmuştur (Gross ve diğerleri, 2004). PACE kuruluşları, kayıtlı kişilerin önleyici ve birincil bakımdan akut ve uzun vadeli bakıma kadar değişen sağlık bakım ihtiyaçlarından sorumludur. Bu amaçla, programlar Medicare ve Medicaid'den teminatlı fon alır ve bu kaynakları yaratıcı bir şekilde kullanma hakkına sahip olur (Greener ve diğerleri, 2008). PACE'ye hizmetler için yapılan ödemeler doğrudan kabul edilir. Buda programın bakımı yönlendirme ve bakımın bireyin her ihtiyacına göre uyarlanması konusunda daha fazla kontrol ve serbestliğe sahip olmasını sağlar (Mukamel ve diğerleri, 2006).

ABD'de PACE hizmetlerinden yararlanmak isteyen kişilerin Medicaid ve/veya Medicare için uygun olması gerekmektedir. Medicaid'i olanlar PACE ödeneğinin uzun vadeli bakım kısmı için aylık bir prim ödemektedir.

Medicaid için uygun olmayanlar ise,

- PACE ödeneğinin uzun vadeli bakım kısmını karşılamak için aylık prim,
- Medicare ilaçları için prim ödemek zorundadır (USA Government Centers for Medicare and Medicaid Services, 2016a).

Bu programlarda bakım veren aile üyeleri ve sponsor kuruluşlar da önem taşımaktadır. Özellikle programın ilk yıllarında gelirlerin giderleri karşılayamayacak kadar düşük olması durumunda sponsor devreye girmektedir. Bir sponsor tarafından finanse edilen programda ayrıca sponsorun itibarından yararlanarak ana kuruluştaki kaynaklar da kullanılabilir.

PACE'yi finanse eden ana kuruluş, PACE programı yöneticilerinin bağımsız karar verme ve malzeme satın alma yetkisini sınırlandırabilir veya açıkta çalışanları işe alabilir. Bu durumda kârın harcanması yerine sponsora iade edilmesi gerekebilir (Gross ve diğerleri, 2004). Böylece maddi kayıp en aza indirilir.

Yeni PACE programlarının oluşturulması;

- Finansman sağlayıcıların gelir ve giderlerini güvenle planlaması ve tahmin etmesine olanak tanıyan istikrarlı ve öngörülebilir düzenleyici bir ortam,

- Eyalet mevzuatını veya düzenlemelerini mümkün kılan bir yapı,
- İlk yatırım, risk rezervi ve nakit akışı için yeterli mali kaynaklara erişim gibi çeşitli unsurların bulunmasını gerektirmektedir (National PACE Association, 2002).

2.4.1. Medicare ve Medicaid Sağlık Planları

Medicare ve Medicaid, ABD vatandaşlarının sağlık masraflarını karşılamaya yardımcı olmak için 1965 yılında tasarlanmış, vergi mükellefleri tarafından finanse edilen ve hükümet tarafından desteklenen programlardır (USA Government Centers for Medicare and Medicaid Services, 2016b).

Medicare: Medicare bir sigorta programıdır. Tıbbi faturalar, programda yer alanların ödediği fonlardan ödenmektedir. Gelirleri ne olursa olsun programdan yararlanacak kişiler öncelikle,

- 65 yaş ve üstü insanlar,
- Belirli engelleri olan 65 yaşın altındaki kişiler,
- Son dönem böbrek hastalığı olan (diyaliz veya böbrek nakli gerektiren kalıcı böbrek yetmezliği bulunan) her yaştan insanlardır (USA Department of Health & Human Services, 2015).

Medicare federal bir programdır ve federal hükümetin bir kurumu olan Medicare ve Medicaid Servis Merkezleri tarafından yönetilmektedir (USA Department of Health & Human Services, 2015).

Medicare dört bölümden oluşmaktadır.

Bölüm A: Hastanede Yatış Teminatı: Medicare Bölüm A, gelire bağımsız 65 yaş ve üstü bireylere hastanede kalış teminatı sağlamaktadır. Hak kazanmak için, kişinin veya eşinin en az 10 yıl çalışmış ve Medicare vergilerini ödemiş olması gerekmektedir.

Bölüm B: Sağlık Sigortası: Medicare Bölüm A'ya uygun olanlar, tıbbi olarak gerekli hizmet ve ekipmanları kapsayan Bölüm B'ye de hak kazanmaktadır. Buna, doktor muayenehanesi ziyaretleri, laboratuvar çalışmaları, röntgenler, tekerlekli sandalyeler, yürüteçler ve ayakta tedavi ameliyatlarının yanı sıra hastalık taramaları ve grip aşılırları gibi önleyici hizmetler de dahildir.

Bölüm C: Ek Sigorta: Medicare Bölüm A ve B için uygun olan kişiler, aynı şekilde Bölüm C için de uygundur. Bölüm C planları, Medicare tarafından onaylanan özel şirketler tarafından sunulmaktadır. Burada Bölüm A ve B kapsamı yanı sıra görme, işitme ve dişçilik hizmeti de kapsamaktadır. Bireylerin tıbbi ihtiyaçlarını dikkatlice değerlendirmesi gerekmektedir. Çünkü Bölüm C katılımcıları genellikle ilgili hizmetler için cepten ödeme yapmaktadır.

Bölüm D: Reçeteye Satılan İlaç Teminatı: Medicare Bölüm D, reçeteli ilaç teminatı sağlamaktadır. Katılımcılar, Bölüm D planları için cepten ödeme yapar ve belirli reçeteler için aylık prim ve ek ödemeler yapmak zorundadır. Medicare Bölüm C'ye kayıtlı olanlar Bölüm D için de uygundur (USA Government Centers for Medicare and Medicaid Services, 2016b).

Medicaid: Medicaid her yaştan düşük gelirli bireye hizmet veren bir yardım programıdır. Hastalar genellikle kapsanan tıbbi harcamalar için masrafların bir kısmını ödememektedir. Ancak bazen küçük bir katkı payı ödemeyi gerektirmektedir. Medicaid bir federal eyalet programıdır. Eyaletten eyalete değişmekte ve hem eyalet hem de yerel yönetimler tarafından federal kurallar çerçevesinde yürütülmektedir (USA Department of Health & Human Services, 2015).

Federal hükümet;

- Hastanede yatış,
- Doktor hizmetleri,
- Hemşirelik hizmetleri,
- Laboratuvar hizmetleri,
- Radyoloji hizmetleri,
- Aile Planlaması,
- Bakım tesisi hizmetleri,
- Bakım tesisi hizmetlerinden yararlanmaya uygun kişiler için evde sağlık bakımı,
- Pediatri ve aile hemşiresi hizmetleri,

- Ebelik hizmetlerini zorunlu olarak kapsamaktadır.

Her eyaletin ayrıca reçeteli ilaç teminatı, optometrist hizmetleri, gözlük temini, tıbbi taşıma, fizik tedavi, protez cihaz temini ve diş hekimliği hizmetleri gibi ek hizmetleri dahil etme seçeneği de bulunmaktadır. Medicaid, ülkenin en büyük uzun vadeli bakım fonu kaynağıdır. Sağlık hizmetlerini ödemek için tasarruflarını tüketen ve hemşirelik bakımı için ödeme yapacak başka bir yolu olmayanların bakım tesislerinin maliyetini karşılamaktadır (USA Government Centers for Medicare and Medicaid Services, 2016b).

2.5. Yaşlılar İçin Her Şey Dahil Bakım Programı Katılımcıları ve Hizmetler

Bu programa kaydolmak için bazı şartlar aranmaktadır. Bu şartlar;

- Kişinin 55 yaşında veya daha büyük olması,
- Huzurevine kabul edilme şartlarını taşıması,
- Programın hizmet verdiği coğrafi bölgede yaşıyor olması,
- Devlet tarafından onaylanmış bir huzurevinin bulunması şeklinde sıralanmaktadır (National PACE Association. 2002).

Ulusal Yaşlılar İçin Her Şey Dahil Bakım Programı Birliği (National PACE Association)'na göre, ABD'de bu hizmetten yararlanan kişilerin yaş ortalaması 80'dir ve kayıtlı kişilerin yaklaşık yarısına demans teşhisi konulmuştur (National PACE Association. 2002). Ancak PACE'ye kaydolmayı kabul edenler bakım gereksinimi olan zayıf bireylerdir. Bu bireyler aynı zamanda toplumda kalma konusunda güçlü tercihlere de sahiptir (Friedman ve diğerleri, 2005). PACE programları yalnızca çok kırılgan ve ciddi gereksinimleri olan yaşlıları kaydetmektedir. Böylece yaşlılar kurum yatışının önlendiği ve sağlığın geliştirildiği hasta popülasyonu olarak diğer gereksinimli gruplar arasında fark yaratmaktadır (Gonzalez, 2017).

Yaşlılar veya bakım vericiler PACE programlarını çeşitli yollarla öğrenebilmektedir. Bu, Yaşlanma Ajansları aracılığıyla olabileceği gibi hastane veya huzurevi taburcu planlayıcıları tarafından önerilerek de olabilmektedir. PACE programının özelliğine bağlı olarak ya eyalet temsilcileri bireyin PACE uygunluğunu doğrudan belirlemekte ya da PACE ekibi devletle anlaşırca üye kişinin uygunluğunu ve onayını almaktadır. Kişi kaydolmadan önce, potansiyel katılımcı olarak tıbbi ve sosyal ihtiyaçları açısından değerlendirilir. Kişinin ihtiyaçlarına göre bakım planı hazırlanır. Programa kayıt olan kişiler önceki bakım hizmetlerinden vazgeçmelidir. Tüm tıbbi bakım hizmetlerini birinci basamak hekimler, gündüz bakım kliniğindeki hemşireler ve program tarafından belirlenen uzmanlardan almayı kabul etmelidir (Greener ve diğerleri, 2008).

Programa yeni kayıt olanlar için ilk olarak kapsamlı değerlendirme yapılır. Sonrasında PACE ulaşım sistemi yardımıyla haftanın iki veya üç günü PACE merkezine katılımı sağlanır (Blout ve Pacala, 1999). Her bir PACE merkezinde bir yetişkin gündüz (sağlık) merkezi ve bir tam hizmet kliniği bulunmaktadır (Colemon, 2000). Kişi merkezde öğle yemeği yer, sosyalleşir, dinlence ve eğlence gereksinimini karşılar (Blout ve Pacala, 1999; Greener ve diğerleri, 2008). Gerektiğinde disiplinler arası hizmet sağlayıcılardan oluşan ekip üyelerinden tedavi görür ve fiziksel, işlevsel ve duygusal düşüş için izlenir (Blout ve Pacala, 1999). Katılımcılar PACE merkezinde verilen hizmetlere ek olarak, evlerinde hemşirelik, kişisel bakım ve ev işi hizmetleri de dahil olmak üzere diğer hizmetleri de alabilir. PACE programları katılımcıların reçeteli ilaçlarının teminini sağlar, yatarak ve ayakta tedavi görme durumunda hastanede kalışlarını, ev yerleşimlerini ve tıp uzmanlarının ziyaretlerini koordine eder (Greener ve diğerleri, 2008). Ek olarak devlet organları ile çalışarak aynı binada veya buraya yakın yerlerde, kırılğan yaşlılar için düşük gelirli ev yaşam desteği sağlarlar.

Program;

- Dayanıklı tıbbi ekipman temini,
- Yemek hizmetleri,
- Taşıma ve eşlik etme,
- Bakıcı eğitimi,
- Merkeze ulaşım,
- Tıbbi ulaşım / ambulans,
- Laboratuvar testleri / prosedürleri,
- Radyoloji hizmetleri / prosedürleri gibi diğer hizmetleri de kapsamaktadır (Branch ve diğerleri, 1995; Lee ve diğerleri, 1998).

PACE'ye kayıtlı kişilere miktar, süre veya kapsam bakımından herhangi bir sınırlama veya koşul olmaksızın 24 saat boyunca hizmetlere erişim sağlanmaktadır (Colemon, 2000). Bireyler, PACE doktorlarını aylık olarak görmekte ve ekip tarafından üç ayda bir yeniden değerlendirilmektedir (Blout ve Pacala, 1999).

PACE katılımcıları herhangi bir zamanda ve herhangi bir nedenle programdan kayıtlarını iptal edebilmektedir. Medicare veya Medicaid'e sahip olan kayıtları iptal edilen katılımcıların eski sağlık sigortalarına geri dönmelerine de olanak tanınmaktadır (USA State of New Jersey Department of Human Services Division of Aging Services, 2013).

2.6. Yaşlılar İçin Her Şey Dahil Bakım Programı Ekip Üyeleri

Hem hizmet sunumu hem de finansman açısından birincil, akut ve uzun vadeli bakımı birleştiren bu yenilikçi program disiplinler arası ekip işbirliği etrafında toplanmaktadır. PACE ekibi tıbbi bakım ortamlarında bulunan birçok ekipten daha kapsamlıdır. Bu ekibin programda temel hedefi yaşlı bireyler için daha iyi bakım sağlamaktır (Mukamel ve diğerleri, 2006). Bakım, bireylerin ihtiyaçlarına göre bakımı kişiselleştiren bu ekip tarafından (Friedman ve diğerleri, 2005) öncelikle evde ve zenginleştirilmiş yetişkin gündüz bakım merkezlerinde sağlanmaktadır. Disiplinler arası ekip, bireysel bakım planlarını geliştirmekte, uygulamakta ve izlemektedir (Eng ve diğerleri, 1997; Bodenhiemer, 1999).

Her şey dahil bakım hizmetleri, rol ve sorumlulukları yasal düzenlemeler çerçevesinde belirlenen 50 ya da daha fazla kişiden oluşan ekip üyeleri tarafından sunulmaktadır.

Ekipte;

- Birinci basamak hekimler,
- Diş hekimleri,
- Hemşireler,
- Diyetisyenler,
- Sosyal hizmet uzmanları,
- Fiziksel ve mesleki terapistler,
- Eğlence terapistleri veya aktivite koordinatörleri,
- PACE gündüz bakım merkezi koordinatörleri,
- Evde bakım koordinatörleri,
- Kişisel bakım görevlileri,
- Sürücüler, (Mukamel ve diğerleri, 2006).
- Odyologlar,
- Optometristler,
- Podiatristler (Branch ve diğerleri, 1995; Lee ve diğerleri, 1998)

bulunmaktadır.

Ayrıca bazı PACE programları, hastayla doğrudan temas halinde olan diğer kişileri (örneğin eczacılar veya din adamları) ekiplerine dahil etmeyi seçmektedir (Mukamel ve diğerleri, 2006). Ekip, katılımcının durumunu tartışmak ve bakımı gözden geçirmek için düzenli olarak toplanmaktadır. Ekibin bireylerle çeşitli ortamlarda sık teması PACE modelinin tüm ko-

şulları izlemesine yardımcı olmaktadır. Bu durum da kırılğan yaşlıların olabildiğince uzun süre kurumsallaşmadan yaşamasına olanak sağlamaktadır (Gross ve diğerleri, 2004).

Ekip üyeleri katılımcıların bakım ihtiyaçları ve sağlık durumunu değerlendirmek, hastaneye yatış, huzurevine yerleştirme gibi konularda kriz yaşayan kişileri tespit etmek amacıyla resmi olarak haftada bir toplanmaktadır. Toplantılara ekip üyelerinden kimin katılacağına tartışılan bireylere göre karar verilmektedir. Bu toplantılara doğrudan hasta bakımını sağlayan tüm personel ise düzenli katılım sağlamaktadır. Tüm girdiler kapsamlı olarak değerlendirilirken ekibin büyüklüğünün ortaya çıkaracağı sorunlar nedeniyle süreçlerde günlük düzenlemelere de gidilebilmektedir. Bu ekibin üyelerinin hastaları ve ailelerini en iyi tanıyan, ihtiyaçları ve karşılaştıkları zorlukları en iyi bilen kişiler olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle bakım ve tedavi sürecindeki katkıları değerlidir (Mukamel ve diğerleri, 2006).

2.7. Yaşlılar İçin Her Şey Dahil Bakım Programı Avantajları ve Dezavantajları

PACE programları birçok avantaj sunmaktadır. Yaşlı bireylerin uzun süreli bakımevine kabul edilme riskini düşürmesi (Chatterji ve diğerleri, 1998) ve yaşlıya erken müdahale etme olanağı sunması bunlardan bazılarıdır (Friedman ve diğerleri, 2005). Bir diğeri ise PACE'ye kayıtlı kişilerin hastaneye kabulünün ve acil servis ziyaretlerinin önemli ölçüde daha az olduğunu göstermiştir. PACE katılımcılarının hastaneye yatış oranlarının herhangi bir PACE programına katılmamış kişilerin hastaneye yatış oranlarından %50 daha az olduğu ortaya konulmuştur (Kane ve Homyak, 2004). Bu program karmaşık hastaların etkin yönetiminde disiplinler arası ekiplerin gerekli olduğunu savunanlar için bir model görevi de görmektedir. PACE ekip performansının daha iyi hasta sonuçlarıyla ilişkili olduğu hipotezini inceleme fırsatını vermektedir (Mukamel ve diğerleri, 2006). Ayrıca bir PACE sitesinin kullanımı tıp ve aile hekimliği asistanları için eğitim alanı olarak tanımlanabilmektedir (Keough ve diğerleri, 2002).

PACE programları hasta popülasyonu, uygulama sistemi ve yönetilen bakım modelinin mali teşvikleri gibi birçok ortak özelliği paylaşmasına rağmen hizmet sunum performansında farklılıklar da sergileyebilmektedir. Bu farklılıklar riske uyarlanmış sağlık hizmetlerinin sunumunda, daha az olmak kaydıyla günlük bakım hizmetlerinin sağlanmasında, hastaneye ve huzurevine kabullerde ve kişisel ev hizmetlerinde görülmektedir (Greener ve diğerleri, 2008). Ayrıca bazı katılımcıların bir gündüz bakımevinde kalmanın kendi yararlarına olmadığını düşünerek evlerinde bakım almayı tercih ettiklerini gösteren çalışmalar da vardır. Ek olarak PACE modeli, Medicaid için uygun olmayan ve kendi cebinden aylık prim

ödemek zorunda olan orta sınıf hastalar için daha az erişilebilirdir (Lynch ve diğerleri, 2008; Hirth ve diğerleri, 2009). Tüm bunlar programa yönelik sınırlılıklar olarak değerlendirilmektedir (Polska, 2017).

3. Sonuç

Kırılğan yaşlı nüfusta artış sadece bireysel değil aynı zamanda toplumsal, sosyal ve ekonomik yapıyı da ilgilendirmektedir. Yaşamın her alanında etkili olan bu yaşlı nüfus artışı bakım sorunlarını da beraberinde getirmektedir. Bu sorunlardan biri de evde veya kurumda bakım hizmetlerinin nasıl olacağı ile ilgilidir. Kurumsal bakımın, hem kamu ve özel harcamaların artışı hem de evde bireysel bakıma kıyasla daha düşük yaşam kalitesi sunması sorunlarını daha sık beraberinde getireceği bir gerçeklik sunmaktadır. Bu nedenle ülkemiz için yaşlanmanın tüm boyutlarıyla üzerinde durulması, yaşlı nüfusun tüm gereksinimlerinin dikkate alınacağı hizmetlerin belirlenmesi ve mevcut kurumsal bakım hizmetlerine alternatiflerin bulunması önem arz etmektedir. Bu bağlamda bu çalışmada, ABD’de yaşayan yaşlı nüfus için geliştirilmiş Yaşlılar İçin Her Şey Dahil Bakım Programı (PACE) modeli incelenmiştir. Bu veya benzer modeller finansal maliyetlerde uygunluk, yüksek hasta ve aile memnuniyeti ile kurumsal olmayan bakım için ideal olabilir. Modelin yaşlı nüfusun arttığı ülkemiz için uygulanabilir olup olmadığının değerlendirilmesine ve ileriye dönük olarak araştırılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Anttonen, A. ve Sipilä, J. (1996). European Social Care Services: Is it possible to identify models?. *Journal of European Social Policy*, 6(2), 87-110.
- Blout, C. ve Pacala, J. T. (1999). Integrating health-care for the older populations. *Am J Managed Care*, 5(1), 45-52.
- Bodenheimer, T. (1999). Long-term care for frail elderly people: The On Lok Model. *New England Journal of Medicine*, 341, 1324-1328.
- Branch, L. G., Coulam, R. F. ve Zimmerman, Y. A. (1995). The PACE evaluation: initial findings. *Gerontologist*, 35, 349-359.
- Chatterji, P., Burstein, N. R., Kidder, D. ve White, A. J. (1998). Evaluation of the Program of All-Inclusive Care for the Elderly (PACE) demonstration: The impact of PACE on participant outcomes (HCFA Contract No. 500-96-0003/T04). Washington, DC: Health Care Financing Administration.
- Coleman J. (2000). Pace Programs Part 1. MCO Trends.
- Eng, C., Pedulla, J., Eleazer, G. P., McCann, R. ve Fox, N. (1997) Program of All-Inclusive Care for the Elderly (PACE): An innovative model of integrated geriatric care and financing. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45, 223-232.
- Friedman, S. M., Steinwachs, D. M., Rathouz, P. J., Burton, L. C. ve Mukamel, D. B. (2005). Characteristics predicting nursing home admission in the program of all-inclusive care for elderly people. *The Gerontologist*, The Gerontological Society of America 45(2)2, 157-166.
- Greener, H. T., Bajorska, A. ve Mukamel, D. B. (2008). Variations in service use in the Program of All-Inclusive Care for the Elderly (PACE): Is more better? *Journal of Gerontology: Medical Sciences*, 63(7), 731-738.
- Gross, D., Greener, H. T., Kunitz, S. ve Mukamel, D. (2004). The growing pains of integrated health care for the elderly: lessons from the expansion of PACE. *Milbank Q*, 82:257-282.
- Gonzalez, L. (2017). A focus on the Program of All-Inclusive Care for the Elderly (PACE). *Journal of Aging & Social Policy*, 29:5; 475-490.
- Hirth, V., Baskins, J., Dever-Bumba, M. (2009). Program of All-Inclusive Care (PACE): Past, present, and future. *J. Am Med Dir Assoc*, 10(3):155-160.
- Kane, R. ve Homyak, P. (2004). Wisconsin partnership program evaluation focusing on utilization, cost and quality of care. Centers for Medicare and Medicaid Services Report. Erişim adresi: https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Reports/downloads/Kane2_2004_1.pdf
- Keough, M. E., Field, T. S. ve Gurwitz, J. H. (2002). A model of communitybased interdisciplinary team training in the care of the frail elderly. *Academic Medicine*, 77, 936.

- Kodner, D. (2006). Whole system approaches to health and social care partnerships for the frail elderly: exploration of north American models and lessons. *Health and Social Care in the Community*, 14, 384-390.
- Lee, E. C, Fox, N. ve Etienne, M. (1998). PACE: a model for integrated care of frail older Patients. *Geriatrics*, 53(6), 62-74.
- Leichsenring, K. (2004). Developing integrated health and social care services for older persons in Europe. *International Journal of Integrated Care*, 4(3), 28.
- Lynch, M., Hernandez, M. ve Estes, C. PACE Has it change the chronic care paradigm? *Social Work in Public Health*, 2008; 23(4), 3-23.
- Mui, A. (2001). The Program of All-inclusive Care for the Elderly (PACE): an innovative long-term care model in the United States. *J Aging Social Policy*, 13, 53-67.
- Mukamel, D. B., Greener T. H., Delavan, R., Peterson, D. R., Gross, D., Kunitz, S. ve Williams, T. F. (2006). Team performance and risk-adjusted health outcomes in the Program of All-Inclusive Care for the Elderly (PACE). *The Gerontologist*, 46(2), 227-237.
- National PACE Association. (2002). Who does PACE serve? Erişim adresi: http://natlpaceassn.org/content/develop_pace/who_served.asp
- National PACE Association. (2004). PACE cross-site report. San Francisco.
- Polska, U. (2017). The Program of All-Inclusive Care for the Elderly (PACE): The innovative and economically viable model of american geriatric care. *Pielegniarstwo XXI Wieku / Nursing in the 21st Century*, 16(1), 51-61.
- Population Reference Bureau. (2017). World population data sheet. Erişim adresi:
- Rearden, G. L., McNabney, M. K., Bloom, S. M. ve Catherine, E. (2008). Should Programs of All-Inclusive Care for the Elderly Use Community-Based Primary Care physicians? *Controversies In Long-Term Care*, 9(4), 275-278.
- Shi, L. ve Singh, D. A. (1998). Delivering health care in America: a system approach. Gaithersburg (MD): Aspen Publishers.
- Simonazzi, A. (2009). Care regimes and national employment models. *Cambridge Journal of Economics*, 33(2), 211-232.
- Swedish Institute (2015). Elderly care in Sweden. Published by the Swedish Institute, 13, 1-4.
- T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, Aile ve Toplum Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2016). Türkiye’de yaşlı bakım hizmetlerinin proaktif yönü ve mali yükü analizi etüt araştırması. Araştırma ve Politika Serisi, Ankara.
- T.C. Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı. (2020). Yaşlı nüfusun demografik değişimi. Erişim adresi: [https://www.ailevecalisma.gov.tr/media/45354/ yasli-nufus-demografik-degisimi-2020.pdf](https://www.ailevecalisma.gov.tr/media/45354/yasli-nufus-demografik-degisimi-2020.pdf)

- United Nations (UN). (2017). Department of Economic and Social Affairs Population Division. World population prospects: The 2017 revision key findings and advance tables. working paper. Erişim adresi: ESA/P/WP/248. https://population.un.org/wpp/publications/files/wpp_2017_eyfindings.pdf
- USA Centers for Medicare & Medicaid Services. (2011). Programs of All-Inclusive Care for the Elderly (PACE) Manual. Pub. 100-111. Erişim adresi: <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Manuals/Internet-Only-Manuals-IOMs-Items/CMS019036>
- USA Centers for Medicare and Medicaid Services. (2020). Programs of All-Inclusive Care for the Elderly (PACE). Erişim adresi: <https://www.cms.gov/Medicare/Health-Plans/PACE/Overview>
- USA Department of Health & Human Services (2015). Erişim adresi: <https://www.hhs.gov/answers/medicare-and-medicaid/what-is-the-difference-between-medicare-medicaid/index.html>
- USA Government Centers for Medicare and Medicaid Services (2016a). PACE. Erişim adresi: <https://www.medicare.gov/medicaid/long-term-services-supports/program-all-inclusive-care-elderly/index.html>
- USA Government Centers for Medicare and Medicaid Services (2016b). What Medicare covers? Erişim adresi:
- USA State of New Jersey Department of Human Services Division of Aging Services. (2013). Program of All-inclusive Care for the Elderly (PACE). What is PACE? Erişim adresi: <https://www.state.nj.us/humanservices/doas/services/pace/>
- Wagner, E. H. (2004). Effective teamwork and quality of care. Medical Care, 42, 1037-1039.
- Weissert, W.G. ve Hedrick, S. C. (1994). Lessons learned from research on effects of community-based long-term care. Journal of the American Geriatrics Society, 42, 348-353.

Bölüm 4

ANESTEZİ DERİNLİĞİNİN MONİTORİZASYONU VE BISPEKTRAL İNDEKS (BIS)

Kenan KART¹

¹ Dr. Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilimdalı,
Karabük, kenankart@karabuk.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-7112-8878

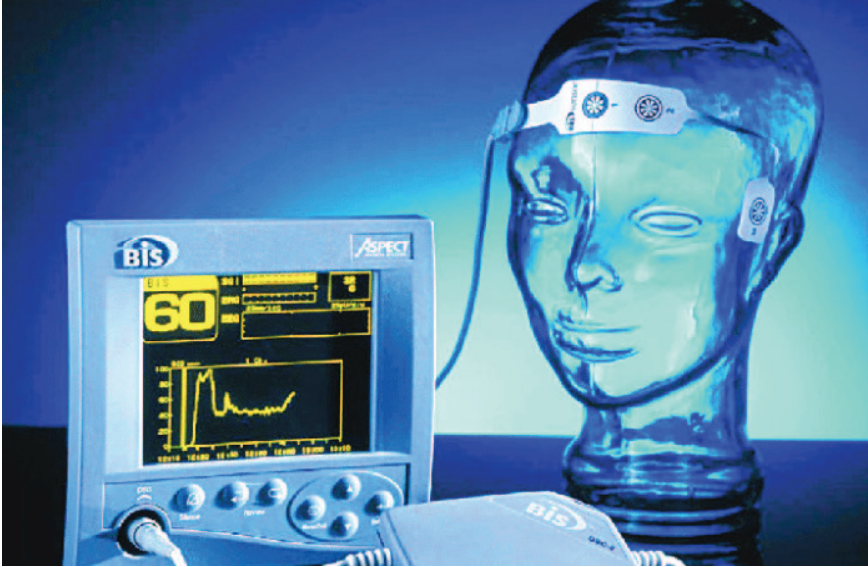
Günümüzde genel anestezi; bilinç kaybının sağlanması, strese verilen yanıtın azaltılması, paralizi oluşturulması ve bu üç yanıtın geri dönüşünü sağlayan ilaç ya da ilaçların birlikte kullanımı ile uygulanmaktadır. Bu uygulamada amaç; hastanın operasyon odasındaki olayların farkında olmasını, ağrısız, refleks aktiviteleri baskılanmış ve rahat bir cerrahi işlem geçirilebilmesi için immobilizasyonunu sağlamaktır (1).

Anestezinin fazla yüzeysel veya derin olmasının bazı sakıncaları vardır. Anestezinin yüzeysel oluşu ağrılı uyaranlara verilen nöro-endokrin ve refleks yanıtlarını yeterince önleyemediği için zararlı olabilir(1). Yüzeysel anestezi ameliyat sırasında istenmeyen bir durum olan, farkındalığa neden olabilir. Bu durum, davranış bozuklukları, uyku bozuklukları ve istenmeyen fobiler şeklinde travma sonrası stres bozukluğuna(TSSB) yol açabilir (2). Çocuklarda anestezi sırasında farkındalığın erişkinlere oranla dört ile sekiz kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (3). Derin anestezi de, vital fonksiyonları aşırı baskılayarak, hemodinamik dengenin bozulması ile birlikte uyanma döneminin uzaması ve bunlara eşlik edebilen birçok problemi beraberinde getirmektedir. Bu nedenle anestezi ajanlarının kullanılmaya başlanmasından bu yana anestezi düzeyi ve derinliğinin tayin edilmesine yönelik güvenilir klinik belirtiler ve bu belirtilerin takip edilmesine olanak sağlayacak metotların aranması ve geliştirilmesi sürekli olarak devam etmektedir. Bu yöntemler hem anestezi uygulamasını kolaylaştıracak hem de hastanın güvenliğini artıracaktır. Genel anestezinin derinliğinin monitörizasyonunda, hasta hareketi, otonomik cevaplar (hipertansiyon, taşikardi, midriyazis, gözyaşı, salivasyon) gibi klinik bulguların yanında, izole ön kol tekniği, EMG (Elektromiyelogram), EEG (Elektroensefalografi), evoked potansiyeller ve BIS gibi elektrofizyolojik teknikler de kullanılmaktadır (1). Anestezi derinliğinin monitörizasyonu ile bilinç kaybı, rahatsız edici (noxious) reflekslerin baskılanması veya nöromusküler blokaj gibi komponentlerden sadece biri ölçülebilir. BIS'in muhtemelen anestetik durumun hipnotik komponenti ile ilgili olduğu bildirilmiştir (4).

EEG, pek çok nedenden dolayı sedasyon derinliğinin bir ölçütüdür. EEG, subkortekste thalamus çekirdekleri tarafınca kontrol edilen ve hız kazandırılan, toplam aktive edici ve engelleyici sinaps sonrası aktivitenin sonucu olarak ortaya çıkan elektriksel kortikal aktiviteyi gösterir. Bu elektriksel aktiviteler, sedatif derinliği ile doğrudan farklılık gösterir (5). Her ne kadar anestezi derinliğini tespit etmede EEG kullanımının çok ideal olmadığı savunulan yayınlar mevcutsa da (4), 1996 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Komitesi'nin onayını alan BIS, EEG'yi kullanarak anestezi derinliğini tespit eden ve pratik uygulamalarda başarılı sonuçlar veren bir monitördür (6).

Bispektral İndeks

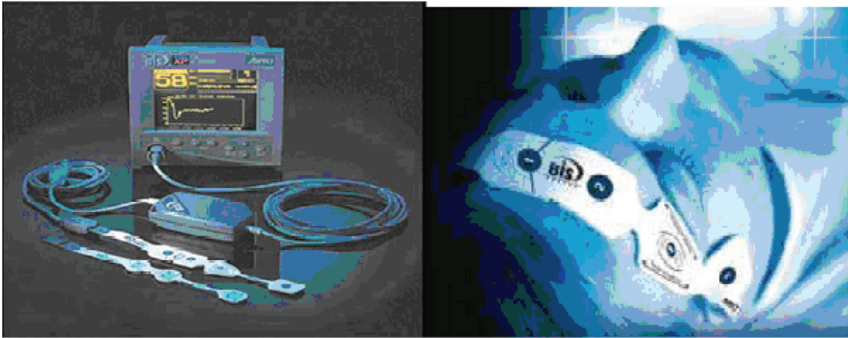
1985’ te Aspect Medical Sistems şirketi tarafınca üretilip geliştirilmiş, komplike bir EEG parametre gösterge cihazıdır. 1985 yılında BIS analizleri, 5000’den fazla hastada, operasyon sırasında, 1000 saatten uzun süre, farklı anestezi ajanlarının ve metotların tatbiki sırasında EEG’ler kayıt edilmiş ve sonrasında EEG sinyalleri her saniye için ayrıştırılması yapılarak, hipnoz ve sedasyon derinliği için seçilen EEG özellikleri bir araya getirilip, istatistiksel olarak örnekleme teknikleri kullanılarak, bilgisayarlar aracılığı ile BIS için çözümler yapılmıştır. EEG’ nin bispektral olarak analitiği, santral sinir sistemi(SSS) üzerine anestezi etkileşimlerinin farmako dinamik ölçümleri olarak ileri sürülen bir veya daha fazla anestezi ajan alan hastalardan elde edilen geniş EEG datalarına dayanan sinyal işleme teknolojisi olarak geliştirilmiştir. Bispektral analiz, sinüs dalga komponentlerinin bağlantılarını veya eşleşmelerini tetkik eden, EEG’ deki tradisyonel genlik ve frekans değişkenleri ile senkronize düzeylerini ölçen bir analitik metottur. Böylelikle karmaşık EEG dalgalarını daha iyi ve daha net tanımlayabilmektedir. Çok derin anestezi durumunda “0”dan (düz EEG) uyanık durumda “100”e kadar değişen numerik değerleri vardır. BIS’deki 100 değeri tam uyanıklığı, 70 değeri derin sedasyonu, 40-60 arası değerler genel anestezi için hipnotik düzeyi ve 40’ın altındaki değerler de çok derin hipnotik düzeyi göstermektedir (1). Genel olarak, 40 ile 60 arası değerler cerrahi anestezi için uygundur, buda farkındalığı ve gereksiz ek doz ilaç verilmesini önler (7).



Şekil 1: BIS monitörü

BIS, anestezi ajanlarının beyin aktivitesi üzerine olan etkilerinin takibi ve incelenmesi için üretilip geliştirilmiş, 1996’ da FDA onayını almış bir ölçüm metodudur. BIS’i kullanarak anestezinin hipnotik komponentinin titrasyonu, hem uygulanacak anestezi dozunu azaltması, hem de hızlı derlenmeyi sağlayarak hastanede kalış süresini kısaltması bakımından bugün klinik pratikte oldukça yaygın uygulama alanı bulmuştur (1).

Bispektral indeks monitörizasyon cihazları; ana ekran, açmak ve kapatmak için bir düğme, ayarlarının yapılabilmesi için farklı düğmelerden oluşmuş bir monitör kısmı ile, dijital sinyalleri çeviren ara kablo, bisepektral indeks dedektörü ve elektrik bağlantı kablosundan oluşur. Dedektör, hastaların kafasının frontal ve temporal bölgelerine yerleştirilen 4 adet elektrot bölgesi bulundurulur. Tüm bağlantılar yapıldıktan ve BIS dedektörleri bağlandıktan sonra monitör açılır. Ameliyathane odalarında kullanılan birçok farklı alet nedeniyle çok fazla gürültü olabilmektedir. Bu durum EEG sinyallerinin doğru algılanmasını engelleyebilir veya etkileyebilir. EEG sinyal dedektörlerinin kafa derisi ile mümkün olan en iyi şekilde teması gerekir. Bu nedenle dedektör elektrotları yapıştırılmadan önce, yapıştırılacak bölge kurutulup, temizlenmelidir. Dedektör ve elektrotlar yerleştirildikten sonra 5-10 saniye kadar basılı tutulmalıdır. Monitörde 4 elektrotun da impedansının 5000 Ohm’ un altında olduğundan emin olmak için mutlaka impedans testinden geçmiş olduğu izlenmelidir. BIS monitörünün görüntü kısmında, BIS’ in sayısal ölçümlerinin gösterildiği bölüm, mesaj bölümü, sinyal kalite bölümü, grafik bölümleri vardır. Sinyal kalite bölümünde, bar grafiği tarzında “signal quality index” (SQI), elektromyogram (EMG), EEG dalga formu ve sayısal olarak “supression rate” (SR) bulunur. Grafiksel bölümde, BIS eğrisi ve “density spectral array” (DSA) bulunur (8).



Şekil 2: BIS elektrodunun yerleşimi

BIS’ in ilaçların hipnotik etkilerini doğru olarak ölçümleyebilmesi için, kliniksel çalışmalarda gönüllü kişilere, artan miktarlarda izofluran,

propofol, midozolam tekli ajanlar olarak veya bu ajanların alfentanil veya azotprotoksit ile kombine edilmesi şeklinde uygulanmıştır. Amaca yönelik ilaç miktarları değişirken, BIS sürekli takip edilip, her seviyede ilaç konsantrasyonları ölçülerek hipnotik etkiler, hafıza etkileri ve klinik sedasyon düzeyi değerlendirilmiştir. BIS' in işlevsel olarak sözel uyarılara yanıt ve hatırlama, teste tabi tutulan her ajan için lojistiksel gerileme grafikleri çizilerek ortaya konmuştur (9). Regresyon analiziyle, tüm özellikler eklenip 0-100 aralığında lineer numerik bir indeks oluşturulmuştur. Bu indekse göre; tüm olguların %50' sinin sesli uyarılara yanıt vermesini önleyen BIS değerleri 67 ile 79 arasında bulunmuştur. BIS değerleri 50' nin altında iken, olguların uyanıklık ihtimali çok düşüktür. 90 ve üzerindeki değerlerde ise olgunun bilincinin dönmesi beklenir. 60' ın altındaki değerlerde, sesli uyaranlara cevap verme ihtimali çok düşmektedir. BIS 60 ile 90 arasında bir değer gösterdiğinde, görselleri hatırlama kaybolur. Bu da olguların hafızalarındaki bozulmaların bilinçsizlikten önce geliştiğini göstermektedir (4,6).

BIS değerlerinin temeli, spontan EEG' deki hipnotik durumlarla ilgili olmak üzere ortaya çıkan değişiklikleri kendiliğinden analiz ederek bir indeks oluşturmaktır. Bu sayısal değerlerle oluşturulan indekse BIS indeksi denilmektedir. Bu değerler, klinik durum ve EEG bulguları Tablo 1' de gösterilmiştir (10).

Tablo 1: BIS Değerleri, Klinik Durum EEG Bulguları

BIS Değerleri	Klinik Durum	EEG Bulgusu
90-100	Uyanık, sözel uyariya uygun yanıt veriyor	Normal uyanık
70-80	Yüksek sesli sözel ve sinirli dokunma uyarısına yanıt	Senkronize, yüksek frekanslı aktivite
60-70	Yüksek sesli sözel ve güçlü dokunma uyarısına giderek azalan yanıt	Beta artımı
40-60	Derin sedasyon, sözel uyariya yanıt yok, hatırlama riski düşük	Normalize düşük frekanslı aktivite
<40	Derin hipnotik durum, uyariya yanıt verilebilir, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş	Stüprese aktivite oranında artma
<20	Solumun rezervi sinirli, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş	Stüpresyonda artma
0	Uyariya yanıt yok	Izoelektrik

İzofluran, propofol, midazolam veya tiyopental kullanılan hastalarda, BIS' in bilinç kaybını çok iyi monitörize ettiği gösterilmiştir (11). Ketamin ve N₂O ile BIS korelasyonu ise tartışmalıdır. Genetiksel olarak düşük voltajlı EEG' si olan hastalarda veya frontal kortekste zedelenmesi olan olgularda, normalin dışında EEG eğrisi ve bu nedenlerle düşük BIS değerleri olabilmektedir (6). Sleight ve ark. (12), tarafından yapılan çalışmada, BIS' in uyku derinliğini tutarlı bir şekilde yansıttığı gösterilmiştir.

BIS değerleri 20-70 arasında iken yavaş dalga uyku, 75-92 arasında iken ise hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku gözlenir. Bispektral indeks cihazının performansını, fizyolojik etkenler ve çevresel etmenler bozabilir (13). Serebral iskemiler, EEG yavaşlamasına veya baskılanmasına neden olabilecek kadar yaygın ise BIS değerlerinde düşmelere sebep olabilir. Yine vücut ısısı düşüklükleri de BIS değerlerini düşürebilir (14). Ameliyathane- de kullanılan ısıtıcı sistemlerin de BIS değerlerini etkilediği bildirilmiştir (15). EMG aktivitesindeki artışlar ve hasta hareketliliği BIS değerlerini genellikle yükseltir (6). Hastalar tam paralize durumda iken EMG' de aktivite oluşmazken, kürarize edilmemiş hastalarda EMG aktivitesindeki artış ile birlikte BIS değerlerinin de arttığı unutulmamalıdır (16). BIS verileri, EEG verilerinden 15 ile 30 saniye sonraki verilerden elde edilir. Bu nedenle, anlık değildir. Verdiği veriler önceki durumların ifadesidir.

Ameliyatlar sırasında kliniksel olarak durumlar farklıdır. Çünkü, operasyonların ilerleyen dakikalarındaki gelişebilecek yanıtlar, değişken olabilen uyaranlar, analjezik miktarı ve olgusal faktörlere bağlıdır. Hastaların hipnoz düzeyleri ve BIS değerleri birlikte güçlü uyarılarla hızlıca değişebilir. BIS takibi ile kullanılan ajan miktarı azaltılabilirken ameliyat sırasında farkındalığın önüne geçilebilir. BIS' in ameliyatlar sırasında bilinç durumunu analiz edebilmesi ve geriye döndüğünü belirleyebilmesi, hipnotik ajanların hastaların gereksinimlerine göre ayarlanabilmesi, uygun anestetik ajanın seçilmesine yardımcı olabilmesi, hızlı uyanma ve hızlı derlenme v.s. gibi faydalarının olduğu belirlenmiştir (16).

Çocuk hastaların, tüm yaş gruplarında BIS uygulanmış, uygulanmamış olan standart uygulamalara kıyasla daha az ajan kullanılmış ve çocuk hastalarda daha hızlı derlenme olduğu izlenmiştir (17). Uygun anestezi derinliğini sağlamak için BIS kullanılması, anestezi ajanlarının kullanımını ve ilgili yan etkilerini azaltmaktadır (18).

BIS değerleri, her zaman anestezi ve hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Bilhassa, eş zamanlı kon-santrasyonları ölçülemeyen ajanların kullanılması gereken hastaların, i.v. anesteziğin hastadaki etkilerinin takibinde BIS önem arz etmektedir. Farmakodinamik ve farmakokinetik olarak anestetiklerin etkileri olgular arasında farklılıklar gösterir. Hastalarda genel anestezi altında BIS kullanımı ile hipnotik ajanların kullanımının azaltılması, erken anestezi den çıkma ve erken derlenme sağlanabilmektedir (19-22). Kullanılmış veya kullanılmakta olan belirli ajanlarla BIS veri tabanı oluşturulmuştur. Dolayısı ile BIS, yeni bir ajan ya da yeni bir hasta grubu için kullanılacaksa mutlaka BIS veri tabanı yenilenmeli ve geçerlilik kazandırılmalıdır (6,11).

Glass ve ark. (4), tarafından, kontrollü deneysel şartlarda sağlıklı gönüllülere, sık kullanılan 4 anestezi ilaç (izofluran, midazolam, propofol

ve alfentanil) verilerek yapılan çalışmadan elde edilen sonuçlar, BIS, hafıza fonksiyonu ve sedasyonun klinik ölçümleri ile ilaç konsantrasyonları arasındaki ilişkilerin kantitatif olarak kıyaslanmasını sağlamıştır. Bu sonuçlar, hipnotik ilaç etkisinin farmakodinamik bir ölçüsü olarak BIS' in kullanılabilirliğini göstermiştir. Daha önemlisi BIS, gönüllülerde izofluran, propofol, midazolam kullanılarak hafızayı zayıflatmak ve bilinç kaybı oluşturmak için gereken doz-konsantrasyon ilişkisine benzer bir doz-cevap ilişkisi göstermiştir.

BIS esas olarak serebral korteksin uyarılmış veya engellenmiş durumunu ve sadece sağlıklı fizyolojik uyku ile yakından ilişkili olmayan aynı zamanda anestezinin derinliğindeki sedatif bileşenleri iyi izleyebilen sedasyon ve hipnoz bilgisini yansıtır (23-25). Uygun anestezi derinliği, perioperatif dönemin güvenliği ve postoperatif komplikasyonların azaltılması açısından faydalıdır (26).

BIS kullanımı, ameliyat sırasında oluşabilecek farkındalığı ve uyanıklığı engelleyebilmektedir (27). Benzer şekilde yoğun bakım ünitesindeki hastalarda da kullanılabilir. Kas gevşeticiler ile kürarize edilmiş olan yoğun bakım hastalarında, BIS kullanılarak sedasyonun takip edilmesi farkındalığı ve uyanıklığı %18' den %4'e düşürdüğü belirtilmektedir (28). Yoğun bakım ünitelerinde yetersiz sedasyon uygulamaları nedeni ile bazı komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu komplikasyonların yeterli sedasyon kullanılarak azaltıldığı gösterilmiştir (29). Yetersiz sedasyon kullanılması, lipoliz, aşırı metabolik aktivite, su ve sodyum retansiyonları gibi birçok stres semptomlarını arttırabilir. Ayrıca; aşırı oksijen tüketimi, kan basıncında değişiklikler, taşiaritmi, koagülopatiler, gastrointestinal motilite değişiklikleri ve solunum hızında değişikliklere neden olabilir (30). İstenmeyen ve takip edilemeyen derin sedasyon uygulamaları, kan basıncında düşmelere, venöz trombozlara neden olabilmektedir. Ayrıca; ventilatör ile takip sürelerinde artışa, hastane ve yoğun bakım ünitelerinde kalış süresini uzatarak maliyet artışlarına neden olabilmektedir (31). Yoğun bakım ünitelerinde, uzun süreli derin sedasyon uygulamaları deliryum sıklığında artış nedeni olmaktadır (32). BIS indeksi ile subjektif bir skorlama olan Ramsay skorlamasını karşılaştıran bir çalışmada, Ramsay skorlaması 6 (uyarana hiç cevap yok) iken BIS değeri 32 ile 68 arasında olduğu gözlemlenmiştir. Derin sedasyon altındaki hastaların sedasyon takibi için BIS in uygun bir monitörizasyon şekli olduğu söylenmiştir. Derin sedasyonun neden olabileceği komplikasyonların önlenebileceği vurgulanmıştır. Mekanik ventilasyon ile takip edilen hastaların mekanik ventilasyona uyumu için 40 ile 60 arasındaki BIS değerlerinin yeterli olduğu söylenmektedir. BIS değerlerinin 40' ın altında olması istenmeyen derinlikte sedasyon nedeni olabileceği söylenmiştir. BIS ile hasta takibinin optimum sedasyon derinliğini sağlayan ajan miktarını titre edebileceği ifade edilmiştir (33).

Obstetrik cerrahi operasyonları sırasında annenin genel anestezi talebi veya rejyonel anesteziye engel durumlar varlığı söz konusu olabilmektedir. Bu cerrahilerde genel anestezi uygulaması sırasında en önemli beklentilerden bir tanesi, annenin yeterli derinlikte anestezi uygulanırken, yenidoğanın depresan ajanlardan etkilenmemesidir. Yenidoğanın depresyonunu önleyip en aza indirmek için anestezinin yüzeyel tutulması sebebi ile kas gevşetici ile kürarize edilmiş annede yüksek oranlarda “farkında olma-awareness” problemi ortaya çıkmış ve son yıllarda bu durum önem kazanmıştır. Farkındalık spektrumu, rüyalar, spesifik olayların operasyon sırasında hatırlanması ve kürarize hastanın tüm olayları hatırlaması şeklindedir.

Minimum alveolar konsantrasyon monitorizasyonu uyanıklığı ortadan kaldırmak için kullanılan bir yöntem olsa da, hipnoz ve amnezi her zaman garanti edilemez (27,34). Hemodinamik parametreler anestezi derinliğinin incelenmesinde güvenilir değildir. Fizyolojik değişiklikler (taşikardi, hipertansiyon) yetersiz anesteziyi yansıtabilmesine rağmen hipovolemik veya beta-adrenerjik bloker kullananlarda zararlı uyarana cevap tahmin edilemez. Tersine yeterli anestezi derinliğinde bile sempatik aktivasyona bağlı taşikardi ve hipertansiyon görülebilir. Kas gevşetici kullanımı anestezinin fizyolojik etkilerini karmaşık hale getirebilir. Beyin monitorizasyonunda EEG genel anesteziklerin etkilerini yansıtmamasına rağmen intraoperatif monitörizasyon için pratik değildir (35)

İntraoperatif uyanıklık ve postoperatif hatırlama birbirinden farklıdır. Bir çalışmada izole kol tekniği uygulanan hastalarda cerrahi öncesi %66 uyanıklık saptanmasına rağmen, bu hastaların postoperatif 1/4’ünde hatırlama görülmüştür (36).

Myles ve ark. (27) çalışmasında klinik ve BIS monitörizasyonunu, Punjasawadwong ve ark. (37) çalışmasında BIS ve solunum sonu anestezik konsantrasyon monitorizasyonu karşılaştırılmış; uyanıklık riskinin BIS monitorizasyonu ile anlamlı olarak azaldığı sonucuna varılmıştır. Belirgin hatırlamayı azaltmak için 2861 hastada yapılan BIS ve anestezik gaz konsantrasyonu çalışmasında (BAG- RECALL) BIS monitorizasyon grubunda daha fazla hasta uyanıklık deneyimi yaşamıştır. Kullanılan anestezik miktarı ve diğer postoperatif istenmeyen olaylar arasında gruplar arasında fark bulunmamıştır (38). B-unaware çalışmasının verilerinde solunum sonu anestezik konsantrasyonu ile BIS arasındaki ilişki incelendiğinde zayıf korelasyon göstermiş ve kişiler arasında büyük değişiklikler bulunmuştur (39). Uyanıklık kontrol çalışmasında, yüksek uyanıklık riski belirlenmemiş cerrahi hastalarda BIS ve solunum sonu anestezik gaz konsantrasyon monitorizasyonu arasında fark saptanmamıştır (40).

Avidan ve ark., (9) 2000 vakalık seride end tidal anestezi gaz konsantrasyonu ve BIS monitorizasyonunu karşılaştırmışlardır. Volatil anestezi gaz tüketimi ve farkında olma insidansı gruplar arasında benzer bulunmuştur. BIS değeri 60'ın altında olduğu periyotlarda farkında olma meydana gelmiş ve bu nedenle BIS monitorizasyonunun yanlış bir güven duygusuna neden olmaması vurgulanmıştır.

KatoH ve ark. (40) sevofluran uyguladıkları 69 hastada, düşük doz ajanlar ve yüksek doz ajanlar ile sağladıkları yüzeysel ve derin sedasyon sırasında BIS değerlerinin solunum sonu sevofluran konsantrasyonlarının sedasyon skorları ile ilintili olarak değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdir. Solunum sonu sevofluran konsantrasyonlarının %0,2' den %0,4' e yükseltilmesi ile BIS değerlerinin 95 ± 4 'ten 45 ± 5 'e doğrusal olarak düşmüştür. Bu yazarlar BIS' in uyanıklığı gösterebildiğini yazmışlardır. .

Gan ve arkadaşları (41) propofol, midazolam, isofluran ve alfentanil verilen gönüllülerde, BIS ile anestezi ajan konsantrasyonlarının ve artan düzeyde sedasyon arasındaki bağlantıyı kontrollü olarak incelemişlerdir. Bu çalışmanın verileri BIS algoritmasının daha iyi optimizasyonunu sağlamıştır. Song ve ark. (42) sevofluran ve desfluran ile idame ettirilen olgularda anestezi derinliğinin BIS ile takip edilmesinin klinik bulgu ve belirtiler ile takip edilmesine göre anestezi ajan kullanımını azalttığını (%30 ile %38 arasında) göstermişlerdir. Benzer olarak Yli-Hankala ve ark.(20), BIS monitorizasyonunu kullanarak sevofluran tüketiminde % 40, propofol tüketiminde ise % 29 oranında azalma saptamışlardır. Guignard ve ark.(43) izofluran tüketimini BIS ile değerlendirerek farklı yöntemlerle (ortalama solunum sonu izofluran konsantrasyonu enjektörle ölçme ve kullanılan izofluran buharı miktarının hesaplanması) karşılaştırmışlar ve sırasıyla % 12, % 25 ve % 23'luk azalmanın olduğunu bildirmişlerdir. Gönüllülerde, cerrahi girişim olmaksızın, bilgisayar kontrollü infüzyon pompası kullanılarak uygulanan deksmedetomidinin elektiriksel uyarana motor yanıtı baskılamak için gereken propofol konsantrasyonunu % 40, sedasyon için gereken propofol konsantrasyonunu ise yaklaşık % 65- 80 oranında azalttığı gösterilmiştir. Deksmetomidinin propofolun indüksiyon dozuna etkisinin araştırıldığı bir çalışmada yeterli anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde BIS monitörizasyonu kullanılmıştır. Bu çalışmada, deksmedetomidin ile propofolun indüksiyon dozunda % 35 oranında azalma saptanmıştır. Sezaryen sekiyo uygulanan 1095 olgunun %32'sinde anestezi derinliği monitörizasyonu kullanılmış ve sadece 2 olguda farkında olma tespit edilmiştir. Basit bir protokol oluşturularak farkında olma durumundan korunabileceği ifade edilmiştir.

Johansen ve ark. (44) iyi organize olmuş üst düzey bir travma merkezinde 1500'den fazla erişkin hasta ile yaptıkları bir retrospektif çalışmada, kontrol grubuna göre BIS grubunun daha erken ekstübe olduklarını, daha

az anestezi ajan kullanıldığını ve daha hızlı derlenme olduğunu bulmuşlardır. Anestezi uygulamaları boyunca BIS değerlerinin 50-65 arasında tutulmasının genel anesteziden çıkma ve hızlı derlenme sağladığı sonucuna varmışlardır.

White ve ark. (45) desfluran ile anestezi idamesi sağlanmış olan hastalarda yaptıkları çalışmada, serebral monitörizasyon metodlarının kullanılmasının derlenmeyi kolaylaştırdığını göstermişlerdir. Yazarlar bu çalışmalarında, laparoskopik jinekolojik cerrahi operasyon planlanan 60 olgu üzerinde İşitsel Uyarılmış Potansiyel (AEP) kullanımı ve BIS kullanımını, standart anestezi uygulaması ile karşılaştırmışlardır. Göz açma, ekstübe olma ve oryante olma süreleri her iki grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa sürdüğünü gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak, her iki serebral monitörizasyon yönteminin de , standart anestezi uygulamasında takip edilen hastalarla karşılaştırıldığında anestezi ajanının kullanımının azaltıldığını ve kaliteli derlenme sağladığı sonucuna varmışlardır.

Recart ve ark.'nın (46) Texas Southwestern Üniversitesi'nde BIS ve AEP ile standart anestezi uygulaması gruplarını karşılaştırdıkları bir çalışmada, serebral monitörizasyon tekniklerinin faydaları konusunda olumlu sonuçlara varmışlardır. Kaliteli derlenme hususunda monitörize edilmiş hasta gruplarının üstün olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar, BIS ve AEP tekniklerinin kullanımının inhale anestezi ajanların gerekli olan miktarını azalttıklarını ve bununla birlikte hızlı ve kaliteli derlenme sağladıkları sonucunu ortaya koymuşlardır.

Glass ve ark. (4), ölçülen etki ile monitörde tespit edilen değer arasında, kullanılan ilaçtan (izofluran, midazolam, propofol ve alfentanil) bağımsız olarak ve olgular arasında farklılık olmadan korelasyon sağlayan bir monitör ile anestezi derinliğinin ideal bir şekilde ölçülebileceğini belirtmişlerdir. Çalışmalarının sonuçları, kişiler arası az da olsa farklılık olmasına rağmen, BIS'in verilen ilaçtan bağımsız olarak, kişinin cevap düzeyi, bilinç kaybı ve hatırlama ile iyi korelasyon sağladığını göstermiştir. Ayrıca, BIS' in sedasyon düzeyi ile korelasyonunun, ölçülen ilaç konsantrasyonları ile sedasyon düzeyi arasındaki korelasyona eşit veya daha iyi olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, alfentanil verilen gönüllülerde BIS değerlerinde düşüş elde edilememiştir. Çünkü hiç kimse bilincini kaybetmemiştir. Ajanlar arasında önemli farklar görülmediğinden, propofol, midazolam ve izofluran verilen gönüllülerden elde edilen değerler bir araya getirilerek, bilinç kaybı için BIS50 değeri 65, BIS95 değeri ise 51 olarak belirlenmiştir. Hatırlamanın tamamen kaybı için tespit edilen BIS50 değeri 86, BIS95 değeri ise 64 olarak saptanmıştır.

BIS' in 3 önemli özelliğinin unutulmaması gerekmektedir (6):

1. Kortikal EEG'nin bir kısmı derin yapılardaki aktiviteyi göstermektedir ve bu komponent uyku sırasında değişmektedir.

2. BIS ampirik, istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.

3. BIS, beynin bir andaki durumunu ölçer. Belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez.

Potansiyel faydalar (6):

1. Uyanma riskinin azalması.

2. Kişisel ihtiyaçlara göre hipnotik ajan verilebilmesi ve böylece aşırı doz veya yetersiz doz verme ihtimalinin azalması.

3. Daha iyi derlenme ve derlenme süresinin kısaltması.

4. Anestezik ilaçların daha rasyonel seçimi (hipnotikler, analjezikler, vazodaktif ilaçlar)

Sonuç olarak, BIS anestezi uygulamaları sırasında birçok farklı alanda kullanılabilmektedir. Ancak birçok merkezde rutin olarak kullanılmamaktadır. Bu durum, BIS uygulanmasının non-invaziv olmasına karşın pratik olmayışı, birçok etmeden etkilenebilmesi ve maliyetinin yüksek olması nedeni olabilir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde günlük rutin takiplerde, klinik skalaların yerini alması pek mümkün görünmemektedir. Önceki operasyonlarında uyanıklık veya farkındalık yaşamış hastalarda, uyanıklık için yüksek riskli operasyonlarda, Total İntravenöz Anestezi (TİVA) uygulanan operasyonlarda, beyin monitörizasyonu yapmak ve MAK değerini optimize etmek yerinde bir uygulama olacaktır.

Kaynaklar:

1. Ozcan B. : Anestezi Derinliğinin Monitorizasyonu. “TARK 2003 Konuşma Özetleri”; 2003; 48-52.
2. Ponnudurai RN, Clarke-Moore A, Ekulide I, et al: A prospective study of bispectral index scoring in mentally retarded patients receiving general anesthesia. J Clin Anesth; 2010; 22(6): 432-6.
3. Dias R, Dave N, Agrawal B, et al: Correlation between bispectral index, end-tidal anaesthetic gas concentration and difference in inspired–end-tidal oxygen concentration as measures of anaesthetic depth in paediatric patients posted for short surgical procedures. Indian journal of anaesthesia; 2019; 63(4): 277.
4. Glass P.S. , Bloom M., Kearse L., Rosow C., Sebel P., Manberg P.: Bispectralanalysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, andalfentanil in healthy volunteers, Anesthesiology; 1997; 86(4): 836-47.
5. Rosow C and Manberg D. Bispectral index monitoring. Anesth Clin N America 2: 1998; 89-107.
6. Rosow C. , Manberg P.J.: Bispectral index monitoring, Anesthesiol Clin NorthAmerica; 2001; 19(4): 947-66.
7. Silva A, Amorim P, Felix L, et al: Analysis of electroencephalogram-derived indexes for anesthetic depth monitoring in pediatric patients with intellectual disability undergoing dental surgery. Journal of dental anesthesia and pain medicine; 2018; 18(4): 235-44.
8. Aspect Medical systems A-2000TM BIS monitoring system operating manual, 2-5.
9. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KS, Searleman AC et al. Anesthesia Awareness and Bispectral Index. N Engl J Med 2008; 358:1097-1108.
10. Kayhan Z. Klinik Anestezi, 3. Baskı, 37-64, Logos Yayıncılık, İstanbul, 2004
11. Kissin I. : Depth of anesthesia and Bispectral index monitoring, Anesth Analg.; 2000; 90(5):1114-7,
12. Sleight J.W., Andrzejowski J., Steyn-Ross A., Steyn-Ross M.: The Bispectral index: a measure of depth of sleep? Anesth Analg.; 1999; 88(3): 659-61.
13. Chan M.T., Gin T.: What does the Bispectral EEG index monitor? Eur J Anaesthesiol.; 2000; 17(3): 146-8.
14. Gallagher J.D.: Pacer- induced artifact in the bispectral index during cardiac surgery Anesthesiology; 1999; 90(2): 636.

15. Guignard B., Menigaux C., Dupont X., Fletcher D., Chauvin M.: The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation, *Anesth Analg.*; 2000; 90(1): 161-7.
16. Bruhn J. , Bouillon T.W., Shafer S.L.: Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index, *Anesthesiology.*; 2000; 92(5): 1485-7.
17. Bannister C.F., Brosius K.K., Sigl J.C., Meyer B.J., Sebel P.S.: The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide, *Anesth Analg.*; 2001; 92(4): 877-81.
18. Tahereh Chavoshi; Seyed Alireza Mahdavi; Seyed Sajad Razavi; Amir Shafa; Mahmoud Hajipour; Nastaran Sadat Mahdavi; Mohammadreza Moshari;. Anesthesia Depth Measurement with Bispectral Index Monitoring during Minor Surgery among Children With and Without Cerebral Palsy. *Iranian Journal of Pediatric Surgery*; 2021; 7: 22-30.
19. Ganidagli S, Demirbilek S, Baysal Z, Kilic IH, Becerik C: Anestezi derinligi ve Bispektral indeks monitorizasyonu. *Anestezi Dergisi*; 2001; 9: 260-264.
20. Yli- Hankala A., Vakkuri A., Annala P., Korttila K.: EEG bispectral index monitoringin sevoflurane or propofol anaesthesia: Analysis of direct costs and immediate recovery, *Acta Anaesthesiol Scand.*; 1999; 43(5): 545-9.
21. Johansen J.W., Sebel P.S., Sigl J.C.: Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care, *J Clin Anesth.* ; 2000; 12(6): 433-43.
22. Burrow B., McKenzie B., Case C.: Do anaesthetized patients recover better after Bispectral Index Monitoring? *Anaesth Intensive Care.*; 2001; 29(3): 239-45.
23. Liu YH, Qiu DJ, Jia L, et al. Depth of anesthesia measured by bispectral index and postoperative mortality: a meta-analysis of observational studies. *Clin Anesth.*; 2019; 56: 119–25.
24. Zorrilla-Vaca A, Healy RJ, Wu CL, et al. Relation between bispectral index measurements of anesthetic depth and postoperative mortality: a meta-analysis of observational studies. *Can J Anaesth.*; 2017; 64: 597–607.
25. Short TG, Campbell D, Frampton C, et al. Anaesthetic depth and complications after major surgery: an international, randomised controlled trial. *Lancet.*; 2019; 20: 315–23.
26. Reshef ER, Schiff ND, Brown EN. A neurologic examination for anesthesiologists assessing arousal level during induction, maintenance, and emergence. *Anesthesiology.*; 2019; 130: 462–71.
27. Myles PS, Leslie K, Mcneil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anesthesia: the B-aware randomised controlled trial. *Lancet*; 2004; 363: 1757-1763.

28. Kaplan L, Bailey H. Bispectral index monitoring of ICU patients on continuous infusions of sedatives and paralytics reduces sedative drug utilization cost. *Crit Care*. 2000; 4: S110.
29. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M et al. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The study of perioperative ischemia (SPI) research group. *Anesthesiology*; 1992; 76:342-353.
30. Roth-Isigkeit A, Brechmann J, Dibbelt L et al. Persistent endocrine stress response in patients undergoing cardiac surgery. *J Endocrinol Invest*; 1998; 21: 12-19.
31. Soliman HM, Melot C, Vincent JL., Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the result of European survey. *Br J Anaesth*; 2001; 87: 186- 192.
32. Micek St, Anand NJ, Laible BR, Shannon WD, Kollef MH. Delirium as detected by the CAM – ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients. *Crit Care Med*; 2005; 33: 1260-1265.
33. Consales G, Chelazzi S, Rinaldi A, Gaudio R. Bispectral Index compared to Ramsey score for sedation monitoring in ICU. *Minerva Anestesiol*; 2006; 72:329-36.
- 34-Bennett C, Voss LJ, Barnard JP, Sleight JW. Practical use of the raw electroencephalogram wave during general anesthesia: the art and science. *Anesth Analg* 2009; 109:539
- 35- Kerssens C, Klein J, Bonke B. Awareness: monitoring versus remembering what happened. *Anesthesiology* 2003; 99:570.
- 36- Punjasawandwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CDOO3843.
- 37- Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med*; 2011; 365:591
- 38- Whitlock EL, Villafranca AJ, Lin N, et al. Relationship between bispectral index values and volatile anesthetic concentrations during the maintenance phase of anesthesia in the B-Unaware trial. *Anesthesiology*; 2011; 115:1209.
- 39- Mashour GA, Shanks A, Tremper KK, et al. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: a randomized comparative effectiveness trial. *Anesthesiology*; 2012; 117:717.
- 40 - Katoh T, Suzuki A, Ikeda K: Electroencephalographic derivatives a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88:642-50.

- 41-Gan TJ, Glass PS, Windsor A. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia *Anesthesiology* 1997; 87: 808-15
- 42- Song D, Grish PJ, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87:842-8.
- 43-Guignard B, Coste C, Menigaux C, Chauvin M. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001; 45(3):308- 14.
- 44- Johansen JW, Sebel PS, Sigl JC. Clinical impact of hypnotic titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care. *Journal of Clinical Anesthesia* 2000;12:433-43.
- 45- White PF, Ma H, Tang J, Wender RH. Does the use of electroencephalographic bispectral index or auditory evoked potential index monitoring facilitate recovery after desflurane anesthesia in the ambulatory setting? *Anesthesiology* 2004;100:811-7.
46. Recart A, Gasanova I, White P, Thomas T. The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standart clinical practice. *Anesth Analg* 2003;97:1667-74.

Bölüm 5

COVID 19 PANDEMİSİNDE ORTOREKSİYA NERVOZA

Gülcan ARUSOĞLU¹
Hatice Seren DONAT²

1 Dr Öğr Üy, Kırklareli Üniversitesi, Sağlık YO, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID
GULCAN ARUSOĞLU: 0000-0002-9676-0025

2 Diyetisyen, Kırklareli Üniversitesi, Sağlık YO, Beslenme ve Diyetetik yüksek lisans
öğrencisi, ORCID HATICE SEREN DONAT: 0000 0003 0153 8833

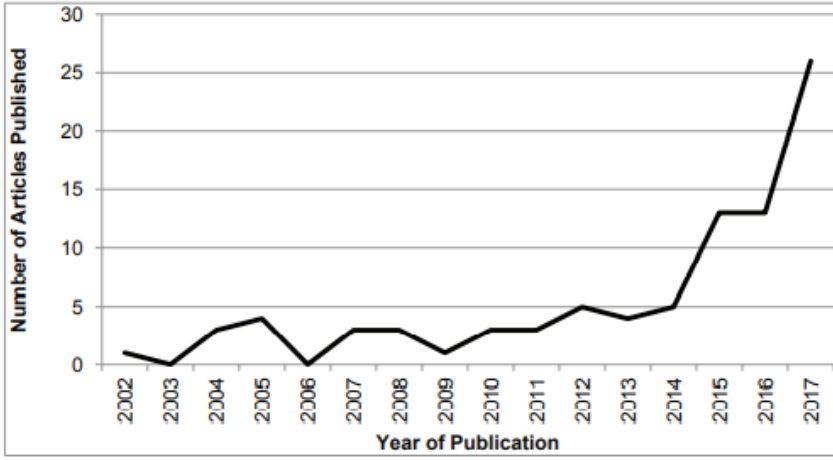
1.GİRİŞ

Yeterli, dengeli, çeşitli ve sağlıklı bir diyet örüntüsü, sağlıklı yaşam tarzının önemli bir parçası olup obezite, Tip 2 Diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların risklerinin azalması gibi olumlu sonuçlarla ilişkilidir. Bununla birlikte, bazı insanlar için sağlıklı beslenme ile meşgul olmak, sosyal ve fiziksel olarak zarar verici boyutlara ulaşabilmektedir (McComb & Mills, 2019; Obeid, Hallit, Akel, & Brytek-Matera, 2021). Öyle ki, Ortoreksiya Nervoz (ON) olarak tanımlanan bu durum, aşırı sağlıklı yeme ve düzenli, doğru beslenme ile patolojik bir saplantıyla karakterize bir yeme davranışıdır. Ortoreksiya terimine detaylıca bakıldığında, orto ve rexius kelimelerinin birleşiminden türetildiği görülmektedir. Yani doğru-gerçek ile açlık/beslenme kelimelerinin bir araya gelmesi ile ortoreksiya kavramı doğmuştur. Ortorektik davranışlar patolojik düzeyde saplantı haline gelebilmektedir. Ortoreksiya Nervozalı bireyler kendilerince uygun ve sağlıklı olan besinlere yönelmektedirler. Ortoreksiya Nervozada, bireylerde ‘doğru’ veya ‘saf’ bir diyet arayışı takıntı haline gelir ve bu takıntı durumu, sağlıksız olarak algılanan yiyecekleri veya tüm yiyecek gruplarını ortadan kaldıran, kendi kendine empoze edilen, oldukça katı ve kısıtlayıcı bir diyet modeline yol açar (Ergin, 2015; Mohamed Halim, Dickinson, Kemps, & Prichard, 2020; Obeid et al., 2021).

Ortoreksiya Nervozalı bireylerin belirli obsesif yönelimleri bulunmaktadır. Öyle ki, sağlıklı beslenme takıntısı ve kendilerince uygun pişirme şekillerine sadık olma bunlardan bazılarıdır. Alüminyum metalinden yapılmış malzemeler Ortoreksiya Nervozalı bireylerin mutfakta tercih etmeyecekleri seçeneklerden biridir. Öte yandan sağlıklı beslenme takıntısı, kişilerde rijit bir diyet modelinin benimsenmesine ve yeterli-dengeli beslenmeye engel teşkil eden, bazı ana besin maddelerinin elimine edilmesine neden olmaktadır. Bu durum bazı besin öğelerinin yetersizliklerine, bireysel ve sosyal manada etkileşimlerin zayıflamasına, bireyde hem psikolojik hem de sosyal değişikliklere davetiye çıkarmaktadır. Saf ve katkısız bir şekilde yiyecekleri tüketmek, yenilen besinlerin özellikle çiğ olmasına dikkat etmek Ortoreksiya Nervozalı bireylerde tipik olarak görülen davranışlardandır (Ergin, 2015). Öyle ki, kimyasallar, yapay maddeler veya önemli miktarlarda yağ, tuz, şeker veya diğer istenmeyen bileşenlerle işlenmiş gıdalardan kaçınma tipik olarak gözlenmektedir (Costa, Hardan-Khalil, & Gibbs, 2017).

İlk olarak 1997’de doktor Steven Bratman tarafından tanımlanan Ortoreksiya Nervoz (ON) terimi, sağlıklı veya temiz yeme ile ilgili patolojik takıntının karakterize edildiği bir durumu öne sürmüştür. Çok düşük

vücut ağırlığını korumak için enerji kısıtlamasına giden Anoreksiya Nervozalı bireylerin aksine bu bireylerde temel hedef enerji kısıtlaması değil kaliteli besine ulaşma isteği, saf ve temiz besin yemektir. Her ne kadar amaç enerji kısıtlaması olmasa da Ortoreksiya Nervozalı bireyler saf ve sağlıklı besinler satın almak, plan yapmak ve besin hazırlamak için fazla zaman ve çaba harcarlar ve bu da diğer bireylerle sosyal ortamda besin alımını kısıtlar. Aşırı ortoreksik davranış yönelimleri; başkalarıyla yemekten kaçınma, yetersiz beslenme, aşırı ağırlık kaybı, fiziksel ve mental bozulmalara, sosyal-akademik veya mesleki işlevselliğin bozulmasına zemin oluşturabilmektedir (McComb & Mills, 2019).



Tablo 1. Yıllara göre ortoreksiya ve ortoreksiya nervroza anahtar kelimeleri ile yayınlanan makale sayıları

Ortoreksiya Nervroza konusu günceldir ve son dönemlerde bu konuya eğilimde patlama yaşanmıştır. Yukarıda her yıl Ortoreksiya ve Ortoreksiya Nervroza anahtar kelimeleri ile yayınlanan makale sayıları verilmiştir (McComb & Mills, 2019).

1.1.TANI VE SINIFLAMA

Ortoreksiya Nervroza, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-5) ve Hastalıkların ve Sağlık Sorunlarının Uluslararası Sınıflama Sistemi'ne (ICD-10) göre resmi anlamda yeme bozukluğu veya obsesif kompulsif sınıflamada yer almamaktadır. Ancak önerilen farklı tanı kriterleri yayınlanmıştır (Dunn & Bratman, 2016; McComb & Mills, 2019; McGovern, Gaffney, & Trimble, 2020).

Tablo 2. Ortoreksiya Nervoza için Sınıflandırma Kriterleri

Kriter A: Spesifik detayları değişiklik gösterebilen bir diyet teorisi veya inançlar dizisi tarafından tanımlanan şekliyle “ sağlıklı ” beslenmeye obsesif takıntı; sağlıklı olarak algılanan besin seçimleriyle ilişkili olarak abartılı duygusal sıkıntı; diyet seçimlerinin bir sonucu olarak ağırlık kaybı ortaya çıkabilir, ancak bu birincil amaç değildir. Aşağıda görüldüğü gibi:

1. Bireyin optimum sağlığı desteklediğine inandığı olumlu ve kısıtlayıcı diyet uygulamalarına ilişkin kompulsif davranış ve / veya zihinsel meşguliyet vardır.

2. Kendi kendine uygulanan diyet kurallarının ihlali, anksiyete ve utançla birlikte abartılı hastalık korkusuna, kişisel kirlilik hissine ve/veya olumsuz fiziksel hislere neden olur.

3. Gün geçtikçe diyetle kısıtlama eğilimi yükselir ve tüm besin gruplarının ortadan kaldırılmasını içerebilir ve arındırıcı veya detoksifiye edici olarak görülen giderek daha sık ve/veya şiddetli “arınma” (kısmi oruçlar) içerebilir. Bu artış genellikle kilo kaybına neden olur, ancak kilo verme arzusu yoktur, gizlidir veya sağlıklı beslenme hakkındaki düşünceye bağımlıdır.

Kriter B: Kompulsif davranış ve zihinsel meşguliyet aşağıda numaralandırılan maddelerden herhangi biri nedeniyle klinik manada zarar verici hale gelir:

1. Malnutrisyon, ciddi ağırlık kaybı veya kısıtlı diyetten dolayı kaynaklanan diğer medikal komplikasyonlar

2. Sağlıklı beslenme konusunda tutum veya hareketlerin bir sonucu olarak sosyal, akademik veya mesleki işleyişin içsel sıkıntısı ya da bozulması

3. Pozitif beden imajı, kendine değer, kimlik ve/veya memnuniyet, kendi tanımladığı “sağlıklı ” yeme davranışına aşırı derecede bağlılık

Ayrıca Ortoreksiya Nervoza için Moroze ve arkadaşlarının 2014 yılında önerdiği Ortoreksiya Nervoza tanı ölçütleri de mevcuttur (Moroze, Dunn, Craig Holland, Yager, & Weintraub, 2015):

Tablo 3. *Moroze ve arkadaşlarının önerdiği Ortoreksiya Nervoza tanı ölçütleri*

Kriter A: Yiyeceklerin kalitesi ve yemek yapımında kullanılan malzemeler yönünden endişelere önem vererek ‘sağlıklı gıdalarla’ la ilgili saplantı hale gelen durumlar. (Belirtilen maddelerden iki veya daha fazlası varsa.) • Bireyin kafasında besinin saflığı ile ilgili düşüncelerin yoğunlaşması ve uygulanan diyetin dengesiz beslenme tarzında olması. • Zararsız veya sağlıksız yiyecekler ve gıda kalitesi ve bileşiminin fiziksel veya duygusal sağlık veya her ikisi üzerindeki etkisi hakkında endişeler. • Bireyin sağlıklı olmadığını düşündüğü besinlerden taviz vermeden uzak durması, içerisinde yağ, koruyucu madde, gıda katkı maddesi, hayvansal ürün veya sağlıklı olmadığına inanılan maddeleri barındıran gıdaları istememe. • Kişiler besin alanında uzmanlaşmış olmasalar da besin hazırlamaya epey vakit ayırırlar (öyle ki üç saat ve üzerini bulabilir). Bu vakitte ise algılanan kaliteye ve bileşime bağlı olarak spesifik besin çeşitlerini okuma, edinme ve hazırlama ile meşgul olurlar. • Sağlıklı olan veya saf olmayan besinleri yedikten sonra suçluluk ve endişe hali meydana gelir. • Bireylerin yanlış olarak etiketledikleri farklı beslenme tarzlarına hoşgörüsüz şekilde yaklaşmaları • Bireylerin gelirlerine kıyasla besinlerde algıladıkları kalite ve gıda bileşimleri açısından epey fazla meblada para harcamak
Kriter B: Obsesyonel meşguliyet şu maddelerden herhangi biri ile kesintiye uğrar: • Fiziksel sağlığın beslenme dengesizlikleri sonucunda yitirilmesi (dengesiz beslenmenin bir sonucu olarak kötü beslenmenin ortaya çıkması). • Sağlıklı yeme yönündeki inanca bağlı olarak obsesif düşünce ve hareket tarzı sebebiyle sosyal, akademik ya da mesleki hayatta aşırı derecede güçlük çekme veya sekteye uğrama
Kriter C: Obsesif kompulsif bozukluk veya şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluk gibi başka bir bozukluğun belirtilerinin alevlenmesine bağlı değildir.
Kriter D: Kimi dini inanışlara göre gıda tercihi veya tanı konulmamış gıda alerjileri veya özel diyet gerektiren medikal hastalıklarla açıklanamaz.

1.2.PREVALANS

Ortoreksiya Nervoza'nın bir yeme bozukluğu olarak resmi olarak tanınmamasına rağmen, araştırmacılar tarafından, diyetisyenler ve diğer bazı topluluk üyeleri arasında ortoreksik eğilimleri olan bireylerin tanımlanmasına olan ilgi giderek artmaktadır. Mevcut literatürde, çoğunluğu ORTO-15 adlı bir araç kullanarak popülasyon içindeki prevalansı araştıran çalışmalar hakimdir. Mevcut Ortoreksiya Nervoza yaygınlık tahminleri çok çeşitlidir. Genel İtalyan popülasyonunda, Ortoreksiya Nervoza prevalansının %6.9 ila 57.6 arasında değiştiği gösterilmiştir. Brezilyalı diyetisyenler ve İspanyol yoga uygulayıcıları

gibi belirli popülasyonlarda oranlar sırasıyla %81.9 ve 86.0 kadar yüksektir. Bu yüksek oranlar, özellikle genel popülasyonda %2 ila %4 arasında değişen Anoreksiya Nervosa gibi yerleşik yeme bozukluklarının yaygınlık oranları ile karşılaştırıldığında nispeten yeni bir fenomeni ortaya koymaktadır (Mohamed Halim et al., 2020).

1.3.ÖLÇEKLER

Donini ve arkadaşları tarafından bireylerin sağlıklı beslenme takıntısı üzerine likert tipi ölçek kullanılarak ORTO-15 ölçeği geliştirilmiştir (Donini, Marsili, Graziani, Imbriale, & Cannella, 2004). Bu ölçek kişilerin besinleri satın alma, hazırlama, seçme tarzlarını ve sağlıklı olarak tabir ettikleri besinlere olan takıntılı yaklaşımlarını araştırmaya yönelik soruları içermektedir. Katılımcılardaki Ortoreksiya Nervozaya yönelik yaklaşım ORTO-15 skalasına dair yanıtlar kapsamında (her zaman, sık sık, bazen ve hiçbir zaman) incelenmektedir. Skalaya göre elde edilen her bir puanın yüksekliği ortorektik eğilimin azaldığını göstermektedir. ORTO-15 testini yanıtlayan bir birey toplamda maksimum 60 puan elde edebilirken, 40 puan ise kesit noktası olarak isimlendirilmiştir. Öyle ki, ölçek sonucunda 40 puan veya daha düşük alanlar ortorektik, 40 puan üzeri alanlar ise normal şeklinde değerlendirilmektedir (Ertürk, 2018).

Tablo 4. ORTO-15 Testi

ORTO-15 TESTİ

Bu anket sizin yeme davranışlarınızla ilgilidir. Lütfen her bir soruyu dikkatlice okuyunuz ve size uygun gelen parantezin içine (x) işareti koyunuz.

	Her zaman	Sık Sık	Bazen	Hiçbir Zaman
1- Yemek yerken yediklerinizin kalorisine dikkat eder misiniz?	()	()	()	()
2- Çeşitli yiyeceklerin olduğu bir yerde yiyecek seçmek durumunda kalırsanız kararsızlık yaşar mısınız?	()	()	()	()
3- Son üç ay içerisinde besinler konusunda endişelendiğiniz oldu mu?	()	()	()	()
4- Sağlığınızla ilgili endişeleriniz besin seçiminizi etkiler mi?	()	()	()	()
5- Yemeğinizin sağlıklı olması sizin için lezzetli olmasından daha mı önemlidir?	()	()	()	()

6- Daha sağlıklı, daha taze besinler satın almak için daha fazla para harcamak ister misiniz?	() () () ()
7- Sağlıklı beslenme ile ilgili düşünceler sizi günde üç saatten fazla meşgul eder mi?	() () () ()
8- Sağlıksız olduğunu düşündüğünüz besinleri yediğiniz olur mu?	() () () ()
9- Sizce, ruhsal durumunuz yeme düzeninizi etkiler mi?	() () () ()
10- Besinler içerisinde sadece sağlıklı olanlarını tüketmek kendinize olan güveninizi artırır mı?	() () () ()
11- Uyguladığınız beslenme tipi yaşam tarzınızı değiştirir mi? (Dışarıda yeme sıklığı, arkadaşlar vb. açıdan)	() () () ()
12- Sağlıklı beslenmenin dış görünümünüzü daha iyi hale getirebileceğini düşünür müsünüz?	() () () ()
13- Sağlıksız beslendiğinizde kendinizi suçlu hisseder misiniz?	() () () ()
14- Piyasada sağlıksız besinlerin de satıldığını düşünür müsünüz?	() () () ()
15- Son zamanlarda yemeklerinizi özellikle tek başına yemeği mi tercih edersiniz?	() () () ()

Ek olarak, orijinal hali ORTO-15 olarak tanımlanan ölçeğin Türkçe'ye uyarlanmış hali olan ORTO-11 ölçeğinin ana dilimize uyarlanma çalışması Arusuğlu tarafından gerçekleştirilmiştir (G. ARUSOĞLU, 2006). Yine Arusuğlu'nun önderlik ettiği daha sonraki bir çalışmada, ORTO-15 ölçeğinin Türkçe diline uyarlanması ve ortoreksiyanın yeme tutumu, obsesif belirtiler ve bazı demografik değişkenlerle olan ilişkisinin saptanması hedeflenmiştir. 994 kişinin dahil edildiği bu çalışmada, Yeme Tutum Testi-40 (YTT-40), Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi kullanılmıştır. Faktör yükleri düşük olan 4 madde belirlenmiştir. Bu 4 madde ölçeğe dahil edilmediğinde Cronbach Alfa sayısı 0,62 bulunmuştur. Ele alınan örneklem üzerinde 11 madde ile en yüksek işlerlik seviyesine gelindiği belirlenen ölçek daha sonra ORTO-11 adı ile isimlendirilmiştir. Obsesif kompulsif belirtilerin varlığı ile yeme tutumundaki bozulma ortorektik eğilimlerle ilişkili bulunmuştur. Ortorektik eğilimlerin kadın cinsiyetinde daha yüksek gerçekleşebileceği bulgulanmıştır. ORTO-11'den alınan puanları, kişilerin beden kütle indeks değerleri etkilememiş, fakat kadın cinsiyetinde yeme tutumu bozuldukça ve obsesif kompulsif belirtiler görüldükçe artmış BKİ'nin ortorektik eğilimleri yordadığı belirtilmiştir. ORTO-11'de sorulan sorulara yanıtlar puan durumuna göre 1 puan her zaman; 2 puan sık sık; 3 puan bazen; 4 puan ise hiçbir zaman olarak şekillendirilmiştir. Tüm sorular normal puanlandırılırken yalnızca

sekizinci soru tersten puanlama sistemine dahildir. Elde edilen puan miktarının sayıca yükselmesi ortorektik eğilimin düştüğünü işaret etmektedir. Ölçek sonucunda bireyler en yüksek 44 ve en düşük 11 puana sahip olabilirler (G. Arusoğlu, Kabakçı, Köksal, & Merdol, 2008).

2020 yılında ORTO-15'in gerçekten de Ortoreksiya Nervozaya yapısını yeterince yakalayamadığını ve revizyona ihtiyaç duyulduğunu ortaya koyan ORTO-15'in Revizyonu-ORTO-R çalışması yapılmıştır. 525 deneğin dahil olduğu bu çalışmada ORTO-15 anketini revize etmek için bazı maddelerin kaldırılması gerekli bir unsur olarak görülmüştür. Kısaltılmış öneri ORTO-R, Ortoreksiya Nervozaya'nın en iyi belirteçleri olarak tanımlanan ORTO-15'ten altı öge içermektedir (Rogoza & Donini, 2020):

1.Katı ve kısıtlayıcı beslenme tercihleriniz sağlık durumunuzla ilgili endişelerinize bağlı mı?

2.Sağlıklı yemek yemenin özgüveninizi artırdığına katılıyor musunuz?

3.Sadece sağlıklı yiyeceklerin sıkı bir şekilde tüketilmesinin görünüşünüzü iyileştirebileceğine inanıyor musunuz?

4.Son 3 ayda yemek düşünceleri sizi suçlu, utanç verici ve endişeli hissettirdi mi?

5.Yiyecekleri düşünmek sizi günde üç saatten fazla endişelendiriyor mu?

6.Sağlıklı yemek yaşam tarzınızı değiştiriyor mu (dışarıda yemek yeme sıklığı, arkadaşlar,...)?

Son olarak farklı ülkelerin ORTO-15'i baz alarak kendi ülkelerince geliştirdikleri ve Ortoreksiya Nervozayı ölçmede kullandıkları ölçeklerden bazıları tabloda verilmiştir (Dunn & Bratman, 2016):

Tablo 5. ORTO-15'e dayalı Ortoreksiya Nervozayı değerlendiren araçlar

ÇALIŞMA	YENİ ÖLÇEK ADI	ORTO-15'DEN ÇIKARILAN MADDELER	ÖZET
Arusoğlu, Kabakçı, Köksal ve Merdol (2008)	ORTO-11	1,2,9,15	ORTO-15, karmaşık, çok aşamalı bir yöntemle Türkçe'ye çevrildi ve bir üniversitenin 994 üyesine uygulandı. Yazarlar, ON'u tanımlamak için ORTO-15'teki 15 maddeden sadece 11'inin gerekli olduğunu doğrulayıcı faktör analizi yoluyla buldular.

Varga, Thege, Dukay-Szabó, Túry ve van Furth (2014)	ORTO-11-HU	5,6,8,14	Bu yazarlar, ORTO-15'i karmaşık, çok adımlı bir prosedür kullanarak Macarca'ya çevirdi. Çevirisi yapılan ORTO-15, 810 üniversite öğrencisine uygulanmıştır. Doğrulayıcı faktör analizi ayrıca kısaltılmış bir aracın ON'u tanımlamak için yeterli olduğunu ortaya koydu.
Brytek-Matera, Krupa, Poggiogalle ve Donini (2014)	Polish-ORTHO-15	1,2,8,9,13,15	Brytek-Matera ve ark. ORTO-15'i açıkça kastettiklerinde "ORTHO-15"e bakın. ORTO-15'i karmaşık, çok adımlı bir yöntem kullanarak İngilizce'den Polonyaca/Lehçe'ye çevirirler. Ortaya çıkan maddeler bir üniversite topluluğunun 400 üyesine uygulandı. Açımlayıcı ve doğrulayıcı faktör analizleri yoluyla, Polonya nüfusunda kullanım için yalnızca dokuz madde "geçerli olarak ayırt edildi".
Missbach ve diğerleri (2015)	ORTO-9-GE	1,2,8,9,13,14	Karmaşık birçok aşamalı yöntem kullanılarak ORTO-15 Almanca'ya çevrildi ve diyeti etkileyebilecek medikal durumları (çölyak veya Crohn hastalığı gibi) olmayan 1029 kişiye uygulandı. Doğrulayıcı faktör analizinden sonra en uygun model dokuz maddelik bir araçtır.

1.4.FARKLI GRUPLARDA ORTOREKSİYA NERVOZA

Ortoreksiya Nervoza için yüksek risk gruplarını kadın cinsiyeti, adölesan dönemdeki bireyler, sağlık eğitimi alan öğrenciler, spor yapanlar (vücut geliştirme, atletizm), diyetisyenler, fitness merkezine gidenler ve şeklinde gruplamak mümkün olup farklı çalışmalarda farklı sosyodemografik özellikler bildirilmektedir.

Tablo 6. Farklı çalışma gruplarında Ortoreksiya Nervoz

ÇALIŞMA	KULLANILAN ÖLÇEKLER	KATILIMCILAR	SONUÇLAR
(Duran, 2016)	ORTO-11	2014-2015 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu'ndaki 505 öğrenci	✓ Ortalama ORTO-11 puanları 26.95 ± 5.11'dir ✓ Cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık yoktur ✓ Ağırlık artışı/azalışı amacına yönelik olarak faaliyette bulunan bireylerin ortoreksiya puanları, bulunmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha yüksektir
(Baysal & Kızıltan, 2020)	ORTO-11	2019-2020 yılları arasında en az 3 aydır spor merkezine giden, yaş aralığı 18-64 olan, gönüllü 107 katılımcı	✓ Bireylerin %29.9'unun ortorektik eğilim gösterdiği (E:%32,1, K:%27,8) ancak cinsiyetler arası anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır ✓ Ortorektik eğilimlerin beslenme alışkanlıklarını ve beraberinde egzersiz davranışlarını da etkilediği gösterilmiştir
(Arslantaş, Adana, Ögüt, Ayakdaş, & Korkmaz, 2017)	ORTO-11 YEME TUTUM TESTİ (YTT-40)	181 Hemşirelik bölümü öğrencisi	✓ Öğrencilerin %84.5'inin YTT-40 açısından, %45.3'ünün de ON açısından riskli grupta bulunduğu belirlenmiştir. YTT-40 puan ortalamaları 17.76 ± 12.34 iken, ORTO-11 puan ortalamaları 27.34 ± 4.53'dür. ✓ YTT-40 ve ORTO-11 arasında negatif yönlü düşük düzeyde ilişki ($r = -.162$; $p = 0.027$) olduğu belirtilmiştir. ✓ Öğrencilerin yaklaşık %75'inin yeme tutumu bakımından, %50'sinin ise ON açısından riskli bulunduğu gözlenirken, yeme tutumu ve ortoreksiya nervozaya eğilimin şişmanlama endişesi ile arttığı bulunmuştur.
(Ö. Ü. G. ARUSOĞLU, 2018)	ORTO-15	136 Erkek Beslenme ve Diyetetik öğrencisi	✓ "Süpermarketlerde sağlıksız besinlerin de satıldığını düşünür müsünüz?" şikkına en çok miktarda katılım, "Sağlıklı beslenme ile ilgili düşünceler sizi günde üç saatten fazla etkiler mi?" şikkına ise en az miktarda katılım mevcuttur. ✓ ORTO-15 testinden aldıkları skor ortalama $37,30 \pm 4,56$ puandır ✓ Erkek öğrencilerin yüksek oranda (%70,6'sı) ortorektik eğilimi vardır.

(Garipoğlu, Arslan, & ÖZTÜRK, 2019)	ORTO-11	İstanbul'da bir Vakıf üniversitesindeki yaşları 18 ila 24 arasında değişen Beslenme ve Diyetetik bölümünde okuyan 189 kız öğrenci	✓ Öğrencilerin %76,7'sinde ON eğilimi mevcut. ✓ Fiziksel aktivite yapanlarda Ortoreksiya nervoza eğilimi daha yüksek oranda bulunmuştur
(ÖCAL, ÜNSAL, DEMİRTAŞ, EMİRAL, & ARSLANTAS)	ORTO-11 SOSYAL GÖRÜNÜŞ KAYGISI ÖLÇEĞİ (SGKÖ)	230 tıp fakültesi araştırma görevlisi	✓ ORTO-11 ölçeğinden alınan toplam puanlar 15.0-41.0 aralığındadır. Ortalama 28.23 ± 4.70 iken ortanca 28 'dir. ✓ Çoklu lineer regresyon analizine göre, yaş, tüketilen gıdanın organik olmasına özen gösterme, fast-food tüketme, her gün tartılma durumu ve şu anki kilosundan memnun olma durumu ON ile ilişkili değişkenlerdir. ✓ Araştırma görevlilerinin gelecekte ortorektik eğilimin artması olasıdır.
(Uzdil et al., 2019)	ORTO-15 YEME TUTUM TESTİ (YTT-26)	Samsun ilindeki bir devlet lisesinde eğitim gören, yaş aralığı 14-18 olan, 94'ü kadın, 88'i erkek olmak üzere toplamda 182 öğrenci	✓ Kadın ve erkek öğrencilerin ORTO-15 puanı ortalaması sırasıyla 37.9 ± 3.6 ve 37.6 ± 3.8 puandır. Kadınların %76.6' sı, erkeklerin %76.1'i ortorektiktir. ✓ YTT-26 puanı ortalamaları kadın ve erkekler için sırasıyla 17.1 ± 9.4 ve 13.9 ± 9.1 puandır. YTT-26 skorlarına göre kadınların %29.8'i ve erkeklerin %25.0'inde yeme bozukluğu olduğu tespit edilmiştir. ✓ Spor yapma ve diyet yapma normal olmayan yeme davranışları ile ilişkili belirlenmiştir. ✓ YTT-26 puanı ile ORTO-15 puanı arasında zayıf negatif korelasyon görülmüştür. Yeme tutumunda bozulma arttıkça ortoreksiya nervoza eğiliminde artış olmaktadır. ✓ Adölesanlar yeme tutumu ve ON açısından riskli gruptadır.

(Pulat DemİR, Can, & Can Tezel, 2020)	ORTO-11	İstanbul'da bulunan bir vakıf üniversitesinde öğrenim gören 230 Beslenme ve Diyetetik, 200 Sosyal Hizmet bölümü öğrencileri	✓ Fazla kilolu veya obez olma oranları Sosyal Hizmet bölümü ve Beslenme ve Diyetetik bölümü için sırasıyla; %15,6 ve %8,3'dür. ✓ Her iki bölüm öğrencilerinde de ortorektik eğilimler saptansa da Beslenme ve Diyetetik öğrencilerinde bu risk %79,1 oranıyla daha yüksek bulunmuştur.
(ALTUN, Keser, & Bozkurt, 2020)	Yeme Tutum Testi (EAT-40) ORTO-15 Maudsley Obsesif-Kompulsif Envanteri (MOCI)	Akdeniz Üniversitesi'nde Antalya, Türkiye Tıp Fakültesi, Hemşirelik Hukuku ve İletişim Fakültesi'nde öğrenim gören rastgele seçilmiş 304 öğrenci	✓ Hem ORTO-15 hem de ORTO-11 ölçeklerinde sağlık alanında eğitim görmeyen öğrencilerde ortoreksik davranış görülme sıklığı daha yüksektir.
(Zeynep & Mehmet, 2021)	EAT-40 (Yeme Tutum Testi) ORTO-15 Maudsley Obsesif-Kompulsif Envanteri (MOCI)	2017-2018 yılları Marmara Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Eylül-Ekim döneminde öğrenim gören 205 öğrenci	✓ EAT-40 puanı arttıkça ORTO-15 puanı azalmış. EAT-40 ve ORTO-15 puanları arasında negatif, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir. ✓ Beslenme diyetetik öğrencilerinde ortorektik eğilimin yaygın olduğu (%72,2) ve ON'un BKİ ve EAT-40 puanları ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı.
(Strahler, 2019)	Systematic review and meta-analytical integration	Meta-analiz için 39255 katılımcıyı içeren 67 yayının verileri baz alınmış	✓ Patolojik olarak sağlıklı beslenmedeki cinsiyet farklılıklarının boyutu ele alınmış. ✓ Kadın cinsiyetinin patolojik olarak sağlıklı beslenmeyi erkeklerden daha fazla bildirme olasılığı önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş.
(Stutts, 2020)	Düsseldorf Ortoreksiya Skalası Eating Disorder Examination questionnaire (EDE-Q) Weight-Related Eating Questionnaire (WREQ) Perceived Stress Scale(PSS)	Amerika Birleşik Devletleri'ndeki genel bir popülasyon örneğinde 217 yetişkin birey	✓ Erkekler kadınlardan daha yüksek ortoreksiya semptomlarına sahipti. ✓ Rutin kısıtlama, duygusal yeme, stres ve iyilik hali, erkekler için ortoreksinin önemli yordayıcılarıydı. ✓ Ağırlık/şekil kaygıları, rutin kısıtlama, stres ve olumsuz duygular, kadınlar için ortoreksinin önemli yordayıcılarıydı.

1.5.COVID-19 VE ORTOREKSİYA NERVOZA

Koronavirüsler bir virüs ailesi olup, insanlar veya hayvanlarda çok geniş ölçüde hastalık yaratabilmektedirler. Yeni Koronavirüs hastalığına (COVID-19) neden olan SAR-CoV-2 virüsü, ilk defa Çin'in Wuhan kentinde 2019 yılı aralık ayının sonlarında ateş, öksürük ve nefes darlığı gibi solunum yolu semptomları gösteren hasta grubu üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda 13 Ocak 2020'de tanımlanmıştır. Salgının başlarında bu alandaki deniz ürünleri ve hayvan pazarlarıyla teması olan bireylerde tespit edilmiş olsa da sonraki dönemde insanlar arasında yayılarak başta Wuhan olmak üzere diğer şehirlere ve Çin Halk Cumhuriyeti'nin genelinde lokalize olmuştur (Bracale & Vaccaro, 2020). Ülkeler arası kişisel seyahatler veya gemi, tır gibi araçlarla ticaret yapılması, virüsün tüm dünyaya yayılmasına zemin hazırlamıştır. Mart 2020'de, COVID-19 salgınları birkaç ülkeyi kapsadığında, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) enfeksiyonu bir pandemi olarak tanımlamıştır (Mattioli, Pinti, Farinetti, & Nasi, 2020).

COVID-19'da en sık gözlenen belirtiler ateş, öksürük ve nefes darlığı iken daha ağır izlenen hastalarda ise pnömoni, şiddetli solunum yetmezliği ve ölüme kadar varan ağır bir tablo gelişebilmektedir. Ayrıca asemptomatik bireylerle de karşılaşılabilir. 60 yaş ve üzeri bireyler, hipertansiyon, diyabet, kanser ve kronik solunum yolu hastalığı gibi kronik tıbbi hastalıkları olanlar ve hastalarla birebir temas halinde çalışmak zorunda olan sağlık personelleri risk altındadır (Barazzoni et al., 2020). Enfekte hastaların öksürük ve hapsirıkları ile etrafa yayılan ve damlacık yoluyla solunan veya yine bu bireylerin solunum parçacıkları ile kontamine olmuş alanlarla temas sonrasında ellerin yeterince temizlenmeden yüz, ağız, burun veya göze dokunulması nedeniyle de virüs bulaşabilmektedir. Tüm dünyada çok hızlı bir şekilde yayılan, ciddi komplikasyonların eşlik ettiği ve insan sağlığını önemli ölçüde tehdit eden SAR-CoV-2 virüsünden korunmada hijyenin sağlanması çok önemlidir. Burada da el hijyeni ki, ellerin iyi bir şekilde en az 20 saniye süresince su ve sabun kullanılarak yıkanması, önem arz etmektedir. Hijyene ek olarak virüsten korunmanın en iyi yollarından biri de virüsle hiç kontamine olmamaktır. Bunun temeli ise hasta bireylerle temastan kaçınmaya dayanmaktadır. Virüs yayılımının önüne geçilmesi kapsamında karşımıza 2 terim çıkmaktadır, bunlar karantina ve izolasyondur. "Karantina", bulaşıcı bir hastalığa maruz kalmış kişilerin (veya toplulukların) ayrılmasını ifade ederken, "İzolasyon" ise enfekte olmuş kişilerin ayrılmasını ifade etmektedir (Mattioli et al., 2020).

Ülkemizde ve tüm dünyada insanlar arasında en az temas sağlanarak virüsün yayılması engellenmeye çalışılmıştır ve insanların bu süreci evlerinde karantinada geçirmeleri istenmiştir. Sosyal olarak

uzaklaşma ve kendi kendine karantina, virüsün sağlık sistemindeki yoğunluğunu hafifleterek morbidite ve mortaliteyi azaltma ve salgın eğrisini düzleştirme hedefleri taşımaktadır. Bu kapsamda, okulların, üniversitelerin, parkların ve zorunlu olmayan işletmelerin kapanması kararlaştırılmıştır (Zachary et al., 2020).

Karantina ve izolasyon süreci her ne kadar enfeksiyonun yayılmasını azaltmada ve pandemiyi önlemede etkili olsa da (Mattioli et al., 2020), karantina nedeniyle sevdiklerinden ayrı kalma, özgürlüklerin kısıtlanması ve hastalık durumunun belirsizliği insanlar üzerinde büyük etkiler yaratmıştır. Bireylerde özellikle depresyon, düşük duygu durum, sinirlilik, öfke, uykusuzluk, stres, yüksek anksiyete gibi psikolojik bozukluk belirtileri görülmüştür (Brooks et al., 2020; Fernández-Aranda et al., 2020).

Yeme bozukluğu davranışlarının, özellikle vücut imajı ve yeme endişeleri olanlar da dahil olmak üzere savunmasız gruplar arasında, çeşitli yollarla pandemi nedeniyle şiddetlenmesi muhtemeldir. Bu nedenle pandemi, bazıları bireylerde yeme bozukluğu davranışlarının gelişimini hızlandırabilir ve kimilerinde de mevcut patolojiyi şiddetlendirebilir. Öyle ki, mevcut COVID-19 pandemisi, yeme bozukluğu riskini ve semptomlarını artırması, yeme bozukluklarına karşı korumada etkili faktörleri azaltması ve bakımın önündeki engelleri artırması muhtemel küresel bir bağlam yaratmıştır. Bu pandeminin yeme bozukluğu riskini artırabileceği üç yol vardır (Rodgers et al., 2020):

- Birincisi; günlük rutinlerdeki aksaklıklar ve açık hava etkinliklerindeki kısıtlamalar, ağırlık ve vücut algısı kaygılarını artırabilir ve yeme, egzersiz ve uyku düzenini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu da yeme bozukluğu riskini ve semptomlarını artırabilir. Sonuç olarak, pandemi ve beraberindeki sosyal kısıtlamalar, bireyleri sosyal destekten ve uyarlanabilir başa çıkma stratejilerinden yoksun bırakabilir, böylece koruyucu faktörleri ortadan kaldırarak yeme bozukluğu riskini ve semptomlarını potansiyel olarak yükseliş yönüne itebilir.

- İkincisi; yeme bozukluklarına özgü veya kaygı uyandıran medyaya daha fazla maruz kalmanın yanı sıra video konferansa artan güven, yeme bozukluğu riskini ve semptomlarını artırabilir. Burada medyanın etkilerine daha ayrıntılı bakıldığında yeme davranışları ile ilgili artan riskler 3 temele oturtulmuştur: a) Özellikle sosyal medyada spesifik olarak zararlı yeme ve görünüşle ilgili medyaya maruz kalma b) Medyanın genel tüketimle ilgili etkileri ve c) Evden çalışırken video konferans kullanımının artması

- Üçüncüsü; virüsün bulaşma korkuları, özellikle sağlık sorunlarıyla ilgili olarak yeme bozukluğu semptomlarını veya

bağışıklığı artırmaya odaklanan kısıtlayıcı diyetlerin takibini artırabilir. Ayrıca pandemi ve sosyal izolasyon nedeniyle artan stres oranları ve olumsuz etkiler de riskin artmasına katkıda bulunabilir.

Bu kapsamda ağırlık ve vücut şeklinden ziyade sağlıkla ilgili endişelerle karakterize edilen düzensiz yeme kalıpları, besin kalitesi ve sağlık durumu ile ilgili endişeler tarafından yönlendirilen aşırı kısıtlayıcı bir yeme kalıbı ile tanımlanan Ortoreksiya Nervozaya göz önüne alındığında, COVID-19 pandemisinin sağlık endişelerini artırma kapasitesi ve sağlığı geliştirmek için diyeti manipüle etmenin faydasına ilişkin inançların Ortoreksiya Nervozadaki merkeziliği de düşünülerek, COVID-19 pandemisinin özellikle Ortoreksiya semptomatolojisini artırma potansiyeli önemli kilit noktalarındandır (Rodgers et al., 2020).

Sağlıklı beslenme haberlerini takip etmek için artan sosyal medya kullanımı da ortorektik problemler üzerinde istenmeyen bir etki yaratmaktadır. COVID-19 pandemisinde ortoreksiya ve anksiyete semptomlarının varlığı ve etkileşimi ile sosyal medya ve besin takviyesi kullanımının ortoreksiya ve anksiyete semptomları üzerindeki etkilerinin araştırılmasının amaçlandığı bir çalışmada Google Formlar üzerinden karantinadaki 525 yetişkin birey ele alınmıştır. Bu kişilere ORTO-11 ve Genel Anksiyete Bozukluğu (GAD-7) anketleri uygulanmıştır. Pandemi sırasında bireylerde daha yüksek ortoreksiya (erkeklerde %67, kadınlarda %83,2) ve anksiyete (erkeklerde %62,4, kadınlarda %95,4) semptomları tespit edilmiştir. Ortoreksiya semptomları her iki cinsiyette de anksiyete belirtileri ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Sosyal medyada COVID-19, sağlık ve beslenme haberlerini takip etmek için harcanan zaman, her iki cinsiyette daha yüksek ortorektik semptomlar ve kadınlarda daha yüksek anksiyete semptomları ile yakından ilişkili bulunmuştur. Esas olarak bağışıklığı desteklemek için multivitaminler ve β -glukan kullanımı, her iki cinsiyette de ortorektik semptomlarla bağlantılıdır. Bu nedenle, uzun vadeli zararlı sonuçları önlemek için ortoreksi ve anksiyete semptomlarını daha erken tespit etmek ve pandemi sırasında günlük davranışları modüle etmek çok önemlidir sonucuna varılmıştır (Devrim-Lanpir, Güzeldere, & Çintesun, 2021).

“Sosyal mesafe” politikaları ve evde kalma çağrıları gibi COVID-19 pandemisinin yayılmasına yönelik sınırlama çabaları, yeme bozukluğu olan bireyler de dahil olmak üzere klinik hizmetlerde ani birçok değişikliğe sebep olmuştur (Weissman, Bauer, & Thomas, 2020). Öyle ki, COVID-19 kapsamında kısıtlamalar, gündüz hastanelerinin ve ayakta tedavi tesislerinin (örneğin, İspanya, Avusturya, ABD ve Birleşik Krallık’ta) kapatılmasını içermektedir. Ciddi yeme bozuklukları vakaları için yalnızca acil ziyaretler ve yatan hasta tedavileri sağlanmakta ve mümkün olduğunca yüzyüze terapiler yerine online tedaviler

tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte, birçok ülkede, yeni sevk edilen hastalar için uygun tedavilerin başlatılmasındaki gecikmelerin, semptomatolojinin kötüleşmesine yol açabileceği bilindiğinden, tele-tıp/tele-sağlık danışmanlığı ve aile psikoeğitimi dahil online tedaviler sağlamak için hızlı bir teknolojik müdahale uygulaması olmuştur (Fernández-Aranda et al., 2020; Touyz, Lacey, & Hay, 2020).

E-terapi, yeme bozukluğu tedavisi alan kişilerin önündeki engellere bir çözüm olarak umut vaat etmektedir. Geniş bir yelpazeyi kapsayan yeme patolojisine sahip bireyler arasında, bireylerin e-terapiye yönelik tutumları ve tercihlerinin araştırıldığı bir çalışmaya 713 katılımcı dahil edilmiş ve e-terapi tutum ve tercihlerini değerlendiren anket verileri analiz edilmiştir. Katılımcıların dörtte üçü yüz yüze terapiyi tercih ettiğini belirtse de, katılımcıların önemli bir yüzdesi (~%50) mevcut veya gelecekteki yeme sorunları için bir e-terapi programı kullanma niyetini bildirmiştir (Linardon, Shatte, Tepper, & Fuller-Tyszkiewicz, 2020).

2.SONUÇ VE ÖNERİLER

- Yeterli, dengeli, çeşitli ve sağlıklı bir diyet örüntüsü, sağlıklı yaşam tarzının önemli bir parçası olup farklı birçok yelpazede metabolik hastalık risklerini minimuma indirmede yardımcı bir etken gibi görünse de, bu yaşam ve beslenme tarzının aşırıya kaçılarak ortoreksiya nervoza gibi bir problemin varlığına sebep olarak bireyin yaşamını çeşitli açılardan negatif yönde etkileme ve zarar verici boyutlara ulaşma potansiyeli vardır. Bireyler bu açılardan sıkı bir şekilde takip edilmelidir.
- Ortoreksiya nervoza konusu günceldir ve son dönemlerde bu konuya eğilimde patlama yaşanmıştır. Ancak yine de üzerine daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Ortoreksiya nervozayı değerlendirmek adına farklı ölçekler geliştirilse de en iyi tanımlamayı belirlemede kullanılacak ölçek hala gizliliğini korumaktadır.
- Kadın cinsiyet, adölesanlar, sağlık eğitimi alan öğrenciler, spor yapanlar (vücut geliştirme, atletizm), diyetisyenler, fitness merkezine gidenler potansiyel olarak ortoreksiya nervoza riski ile karşı karşıyadır. Bu belli risk grupları ve daha farklı olası risk grupları üzerinde de potansiyel riskleri belirlemek ve önlemler almak adına bu ve farklı popülasyonlar üzerinde çalışmalar yapılmalıdır.
- Çin'de patlak veren ve tüm dünyayı saran COVID-19 pandemisi diğer yeme bozuklukları gibi ortoreksiya nervoza için de

önemli bir risk teşkil etmektedir. Bu süreçte, teşhisi mevcut olan ortorektik bireylerin ve pandemi sebebiyle ortoreksiyaya yatkınlığı /yakalanma potansiyeli mevcut olan tüm bireylerin sıkı bir şekilde takibi önem arz etmektedir.

3.KAYNAKÇA

- ALTUN, H. K., Keser, I., & Bozkurt, S. (2020). Comparison of eating attitudes and the susceptibility to orthorexia nervosa of students in health-related fields and those in other fields. *Iranian Journal of Public Health*.
- Arslandaş, H., Adana, F., Ögüt, S., Ayakdaş, D., & Korkmaz, A. (2017). Hemşirelik Öğrencilerinin Yeme Davranışları ve Ortoreksiya Nervoza (Sağlıklı Beslenme Takıntısı) İlişkisi: Kesitsel Bir Çalışma. *Journal of Psychiatric Nursing/Psikiyatri Hemşireleri Derneği*, 8(3).
- ARUSOĞLU, G. (2006). *Sağlıklı beslenme takıntısı belirtilerinin incelenmesi, ORTO-15 ölçeğinin uyarlanması*. (Yüksek Lisans Tezi), Hacettepe Üniversitesi.
- Arusoglu, G., Kabakçi, E., Köksal, G., & Merdol, T. K. (2008). Ortoreksiya Nervoza ve Orto-11'in Türkçeye Uyarlama Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 19(3).
- ARUSOĞLU, Ö. Ü. G. (2018). BESLENME VE DİYETETİK BÖLÜMÜ ERKEK ÖĞRENCİLERİNDE ORTOREKSİYA NERVOZA EĞİLİMİNİN BELİRLENMESİ Öz. *Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 6(86), 56-71.
- Barazzoni, R., Bischoff, S. C., Breda, J., Wickramasinghe, K., Krznaric, Z., Nitzan, D., . . . Singer, P. (2020). ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Nutrition*, 39(6), 1631-1638. doi:10.1016/j.clnu.2020.03.022
- Baysal, I., & Kızıltan, G. (2020). Spor Yapan Bireylerin Ortoreksiya Nervoza Eğilimleri ile Beslenme Durumları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi-BÜSBİD*, 5(3).
- Bracale, R., & Vaccaro, C. M. (2020). Changes in food choice following restrictive measures due to Covid-19. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. doi:10.1016/j.numecd.2020.05.027
- Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*, 395(10227), 912-920. doi:10.1016/s0140-6736(20)30460-8
- Costa, C. B., Hardan-Khalil, K., & Gibbs, K. (2017). Orthorexia Nervosa: A Review of the Literature. *Issues in Mental Health Nursing*, 38(12), 980-988. doi:10.1080/01612840.2017.1371816
- Devrim-Lanpir, A., Güzeldere, H. K. B., & Çintesun, E. E. (2021). doi:10.21203/rs.3.rs-441898/v1
- Donini, L. M., Marsili, D., Graziani, M., Imbriale, M., & Cannella, C. (2004). Orthorexia nervosa: a preliminary study with a proposal for diagnosis and an attempt to measure the dimension of the phenomenon. *Eating and*

Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity, 9(2), 151-157.

Dunn, T. M., & Bratman, S. (2016). On orthorexia nervosa: A review of the literature and proposed diagnostic criteria. *Eating Behaviors*, 21, 11-17. doi:10.1016/j.eatbeh.2015.12.006

Duran, S. (2016). The risk of orthorexia nervosa (healthy eating obsession) symptoms for health high school students' and affecting factors. *Pamukkale Medical Journal*, 9(3), 220-226. doi:10.5505/ptd.2016.03880

Ergin, G. (2015). *Sağlık personeli olan ve olmayan bireylerde ortoreksiya nervoza sıklığı araştırması*. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Entitüsü.

Ertürk, E. (2018). Spor Merkezine Devam Eden Bireylerin Beslenme Durumları ve Yeme Davranışlarının Değerlendirilmesi.

Fernández-Aranda, F., Casas, M., Claes, L., Bryan, D. C., Favaro, A., Granero, R., . . . Treasure, J. (2020). COVID -19 and implications for eating disorders. *European Eating Disorders Review*, 28(3), 239-245. doi:10.1002/erv.2738

Garipoğlu, G., Arslan, M., & ÖZTÜRK, S. A. (2019). Beslenme ve diyetetik bölümü'nde okuyan kız öğrencilerin ortoreksiya nervoza eğilimlerinin belirlenmesi. *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(3), 23-27.

Linardon, J., Shatte, A., Tepper, H., & Fuller-Tyszkiewicz, M. (2020). A survey study of attitudes toward, and preferences for, e-therapy interventions for eating disorder psychopathology. *International Journal of Eating Disorders*, 53(6), 907-916. doi:10.1002/eat.23268

Mattioli, A. V., Pinti, M., Farinetti, A., & Nasi, M. (2020). Obesity risk during collective quarantine for the COVID-19 epidemic. *Obesity Medicine*, 100263. doi:10.1016/j.obmed.2020.100263

McComb, S. E., & Mills, J. S. (2019). Orthorexia nervosa: A review of psychosocial risk factors. *Appetite*, 140, 50-75. doi:10.1016/j.appet.2019.05.005

McGovern, L., Gaffney, M., & Trimble, T. (2020). The experience of orthorexia from the perspective of recovered orthorexics. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 26(5), 1375-1388. doi:10.1007/s40519-020-00928-1

Mohamed Halim, Z., Dickinson, K. M., Kemps, E., & Prichard, I. (2020). Orthorexia nervosa: examining the Eating Habits Questionnaire's reliability and validity, and its links to dietary adequacy among adult women. *Public Health Nutrition*, 23(10), 1684-1692. doi:10.1017/s1368980019004282

Moroze, R. M., Dunn, T. M., Craig Holland, J., Yager, J., & Weintraub, P. (2015). Microthinking About Micronutrients: A Case of Transition From Obsessions About Healthy Eating to Near-Fatal "Orthorexia Nervosa" and Proposed Diagnostic Criteria. *Psychosomatics*, 56(4), 397-403. doi:10.1016/j.psych.2014.03.003

- Obeid, S., Hallit, S., Akel, M., & Brytek-Matera, A. (2021). Orthorexia nervosa and its association with alexithymia, emotion dysregulation and disordered eating attitudes among Lebanese adults. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. doi:10.1007/s40519-021-01112-9
- ÖCAL, E. E., ÜNSAL, A., DEMİRTAŞ, Z., EMİRAL, G. Ö., & ARSLANTAS, D. Araştırma Görevlilerinde Ortoreksiya Nervoza ve Sosyal Görünüş Kaygısının Değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(2), 49-59.
- Pulat DemİR, H., Can, B., & Can Tezel, M. (2020). Farklı Bölümlerde Okuyan Üniversite Öğrencilerinin Beslenme Alışkanlıkları, Ortoreksiya Nervoza Puanları ve Beden Kütle İndekslerinin Karşılaştırılması. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4(3), 233-243. doi:10.46237/amusbfd.589480
- Rodgers, R. F., Lombardo, C., Cerolini, S., Franko, D. L., Omori, M., Fuller-Tyszkiewicz, M., . . . Guillaume, S. (2020). The impact of the COVID -19 pandemic on eating disorder risk and symptoms. *International Journal of Eating Disorders*, 53(7), 1166-1170. doi:10.1002/eat.23318
- Rogoza, R., & Donini, L. M. (2020). Introducing ORTO-R: a revision of ORTO-15. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 26(3), 887-895. doi:10.1007/s40519-020-00924-5
- Strahler, J. (2019). Sex differences in orthorexic eating behaviors: A systematic review and meta-analytical integration. *Nutrition*, 67-68, 110534. doi:10.1016/j.nut.2019.06.015
- Stutts, L. A. (2020). It's complicated: The relationship between orthorexia and weight/shape concerns, eating behaviors, and mood. *Eating Behaviors*, 39, 101444. doi:10.1016/j.eatbeh.2020.101444
- Touyz, S., Lacey, H., & Hay, P. (2020). Eating disorders in the time of COVID-19. *Journal of Eating Disorders*, 8(1). doi:10.1186/s40337-020-00295-3
- Uzdil, Z., Kayacan, A. G., ÖZYILDIRIM, C., Seda, K., KILINÇ, G. E., Canan, A., & Kaya, P. S. (2019). Adölesanlarda Ortoreksiya Nervoza Varlığı ve Yeme Tutumunun İncelenmesi. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(1), 8-13.
- Weissman, R. S., Bauer, S., & Thomas, J. J. (2020). Access to evidence-based care for eating disorders during the COVID-19 crisis: Wiley Online Library.
- Zachary, Z., Brianna, F., Brianna, L., Garrett, P., Jade, W., Alyssa, D., & Mikayla, K. (2020). Self-quarantine and weight gain related risk factors during the COVID-19 pandemic. *Obesity Research & Clinical Practice*. doi:10.1016/j.orcp.2020.05.004
- Zeynep, Ç., & Mehmet, A. (2021). Consideration of Healthy Eating Obsession (Orthorexia Nervosa) for Students Educated in Nutrition and Dietetics Department. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 9(2). doi:10.17265/2328-2150/2021.02.001

Bölüm 6

COVID 19 PANDEMİSİNİN FERTİLİTE ÜZERİNE ETKİLERİ VE EBELİK YAKLAŞIMLARI

Ebru SAĞIROĞLU¹

Yasemin AYDIN KARTAL²

1 Ebru SAĞIROĞLU, Arş. Gör., Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Orcid ID: 0000-0001-9745-4276

2 Yasemin AYDIN KARTAL, Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Orcid ID: 0000-0001-7464-945X

Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde Aralık 2019 tarihinde pnömونيye neden olan ve etiyolojisi bilinmeyen enfeksiyon vakaları bildirilmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmiş yeni bir Coronavirus (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır (Kaynak: COVID-19-SARS-CoV2 ENFEKSİYONU REHBERİ., Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü). Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından Covid 19 enfeksiyonu, 11 Mart 2020 tarihinde de pandemi olarak ilan edildi (1). Koronavirus hastalığı 2019 (Covid-19), dünya nüfusu üzerinde 3 milyon kişinin ölümü ile sonuçlanarak 21. yüzyılın en büyük küresel halk sağlığı krizinin yaşanmasına neden oldu (2).

Koronavirüsler (CoV); Orta Doğu Respiratuvar Sendromu (MERS-CoV), Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS-CoV) ve Yeni Şiddetli Akut Respiratuvar Sendromu (SARS-CoV-2) gibi insanlar üzerinde ağır enfeksiyon tablolarına neden olan geniş bir virüs ailesidir (3). Soğuk algınlığı, pömone ve mortaliteye neden olan tek sarmallı RNA, zarflı ve üzerinde dikensi uzantıları olan virüslerdir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu büyük ölçüde bulaşıcı olması ile enfekte kişi aracılığıyla damlacık partikülleri, öksürürken veya hapsirirken, yakın fiziksel temas yoluyla solunma sırasında kişiye bulaşmaktadır. SARS-CoV-2 RNA'sı hastaların birçok vücut sıvısında; kan, dışkı, göz yaşı ve meni gibi sıvı örneklerinde tespit edilmiştir. Ancak bu salgılar ile bulaş olduğu henüz kesin değildir. Kan ile bulaş ihtimali solunum yolu ile kıyaslandığında daha düşüktür. Yapılan yeni çalışmalar göre atık sular yolu ile de bulaşın olabileceği endişesi gündeme gelmiştir (4) Bulaş sonucu yaygın semptomlar arasında ateş, öksürük, kas ağrısı, baş ağrısı ve ishal görülmektedir (5).

Yaşadığımız yüzyıl içerisinde Covid-19'a neden olan virüs, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), hücresel proteaz ve hücre yüzeyi ilişkili transmembran proteaz serin proteaz 2 (TMPRSS2) yoluyla hedef konakçı hücrelere giren SARS-CoV-2'dir (6). ACE2 solunum, kardiyovasküler, sindirim sistemi, üriner sistem ve üreme sistemdeki hücrelerin hücre zarı ile birçok hücrenin sitoplazmada ve nöronlarda bulunmaktadır (7). SARS-CoV ve SARS-CoV-2 ACE2 reseptörlerinin en çok bulunduğu organlara tutulum gösterir (8). Virüs yüzeyindeki spike proteini (S proteini) ile ACE2 reseptörüne bağlanarak endositozunu gerçekleştirirken TMPRSS2 ise bağlanmanın sağlanmasını ve virüsün hücreler tarafından tanınmasını sağlamaktadır.

Böylece yüksek ACE2 veya TMPRSS2 ekspresyonuna sahip organlar enfeksiyona karşı daha savunmasız hale gelmektedir (6). Erkek üreme sisteminde yer alan testiste ve kadın üreme sisteminde yer alan yumurtalıklarda yüksek ACE2 ekspresyonu olduğu belirtilmektedir (9). Bu nedenle Covid-19 enfeksiyonuna bağlı kadın ve erkek infertilitesi dünyanın demografisi için önemlidir.

Ayrıca, Covid-19 tedavisinde önerilen ve kullanılan ilaçların yanı sıra insanların kullandıkları ortak alanların çoğunda (alışveriş merkezleri, marketler, taşıtlar, umumi tuvaletler ve dahası), merkezi izolasyon noktalarında, evlerde ve çoğu sağlık kuruluşlarında virüsün yayılmasını durdurmak amacıyla çeşitli kimyasal maddeler kullanılarak geniş çaplı dezenfeksiyon işlemleri gerçekleştirilmiştir (10). Covid-19 ile küresel mücadelede birinci basamak kullanılan ilaçlar ile kullanılan dezenfektanların üreme sağlığı ve infertilite üzerindeki etkileri dünyanın odak noktası olmaktadır.

Bu çalışmada, Covid-19 pandemisinin kadın ve erkek üreme fonksiyonlarına etkisini ve ebelik yaklaşımlarını mevcut literatür doğrultusunda incelenmesi ve sağlık profesyonellerine yol göstermesi amaçlanmıştır.

Covid 19 Enfeksiyonun Kadın Üreme Fonksiyonlarına Etkisi

Geçmişte yapılan çalışmalar ACE2'nin sığırdaki teka hücreleri ve granüloza hücrelerinde olgunlaşmamış sıçan da ise oositlerin yanı sıra stroma ve granüloza hücrelerinde de bulunduğu belirtilmiştir (11) (12). GeneCards veri tabanında yer alan ACE2 ekspresyon organ analizine göre (https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE2#protein_expression) en çok yumurtalık hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir (7). Bgee veri tabanında yer alan bulgulara göre ise (https://bgee.org/?page=gene&gene_id=ENSG00000130234) oositlerde ACE2 ekspresyon seviyesi oldukça yüksek bulunmuştur (13). SARS-CoV-2 hücre yüzeyine bağlandıktan sonra ACE2 ekspresyonunu azalmaktadır. Bu azalma ile hücrede Angiotensin 2 (Ang-2)'nin oksidatif stres anında doku ve organları koruyucu etkiye sahip olan Angiotensin 1-7'ye (Ang-1-7) dönüşümü azalırken ortamda Ang-2'nin miktarı artmaktadır. Yapılan son çalışmaya göre Ang-(1-7) seviyesinin aynı zamanda insan oositlerinin olgunlaşması ile yakından ilişkili olabileceğini belirtmektedir (14). Bu bulgulara bağlı olarak SARS-CoV-2 kadın doğurganlığını etkileyebilir; yumurtalık dokusuna ve granüloza hücrelerine saldırabilir ve oosit kalitesini düşürerek infertiliteye neden olabilir (15,6).

Ovaryum aktivitesi ve foliküler fonksiyon

Luteinleştirici hormon (LH) androjenlerin sentezini ve üretimini uyarak yumurtalıkların teka interna hücreleri üzerinde hareket etmektedir. Folikül uyarıcı hormon (FSH) androjen oluşturmak için östrojen biyosentezini indüklemektedir. LH reseptörlerini eksprese eden teka interna ile FSH reseptörlerini eksprese eden granuloza hücreleri foliküler gelişimde önemli rol almaktadır. Yumurtalık, plazma proteinin bilinen önemli bir kaynağıdır. Ang-(1-7) insan yumurtalığında lokal olarak üretilmektedir.

Ancak yumurtalıktaki döngünün farklı aşamalarında renin anjiyotensin sisteminde (RAS) yer alan elementlerin seviyesindeki değişiklikler LH ve FSH'nin lokal fonksiyonunda önemli bir rol oynayarak Ang-(1-7) 'yi etkileyebileceği düşünülmektedir (16). Covid-19 enfeksiyonu geçiren kadın hastaların FSH ve LH düzeylerinin arttığı, progesteron ve 17-Beta Estradiol düzeylerinin azaldığı bulunmuştur. Covid-19 vakalarında Ang-2 ve Ang-(1-7)'nin over fizyolojisini ve doğurganlığı etkileyip etkilemediğini tespit etmek için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır (17).

Uterus ve Fallop Tüpleri

Covid-19'un uterusu yer alan endometriyal tabakada bulunan epitelial ve stromal hücrelere zarar vermesi RAS sistemini uyarmaktadır (18). Epitelial hücrelere gelen zarar ile erken embriyo implantasyonunun olumsuz yönde etkilenebileceği tahmin edilmektedir. Sağlıklı bir uterusu endometriumun kan damarları ile yenilenmesi Ang-2 ekspresyonu seviyesi ile yakından ilişkilidir (15). Menstrual döngülerin düzenli olarak birbirini takip etmesi, endometrial rejenerasyon, proliferasyon, stromal proliferasyon ve fibrozis gibi endometrial ve myometrial aktiviteler Ang-2 ve Ang-(1-7) ile düzenlenmektedir. SARS-CoV-2 virüsü Ang-2 ve Ang-(1-7) dengesini ciddi şekilde bozabileceği düşünülmektedir. Özellikle Ang-2 düzeylerinin bozulması disfonksiyonel uterin kanama ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle uterin kan akışındaki değişiklikler ve abortus riski ile ilişkisi değerlendirilmelidir (18).

Fallop tüplerin endotel ve stromal hücrelerinde Ang-2 bulunmuştur. Fakat bu yapılarda işlevi belirsizlikler göstermekle birlikte konu hakkında bilinen ise epitel hücrelerinde siliyer atım frekansını uyardığıdır (15).

GeneCards ve İnsan Protein Atlası online veri tabanında bulunan raporlar incelendiğinde (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>) SARS-CoV-2'nin reseptörü olan ACE2 ekspresyonunun vajina ve serviks dokularında olmadığı doğrulanmıştır (7) (19). ACE2 kadın üreme sisteminde fizyolojik işlevleri yerine getirebilmek için Ang-2 ve Ang-(1-7) seviyelerini düzenler. Ang-2 ve Ang-(1-7) foliküler gelişim, ovulasyonun başlaması ve endometrial doku büyümesini düzenlerken korpus luteumda anjiyogenez ve dejenerasyon işlevlerini üstlenmektedir. ACE2 kadın doğurganlığının önemli bir belirleyicisidir. Bu nedenle Covid-19 oosit rezervini azaltabilir (ortalama AMH düşüşü, FSH/LH oranının bozukluğu, bazal FSH veya LH yükselmesi), oosit kalitesini düşürerek doğurganlığı olumsuz etkileyebilir (15).

Covid-19'un konakçı hücrelere S proteini aracılığıyla girdiği bir diğer en önemli reseptör Basigin (BSG)'dir. Basigin glikosile edilmiş bir transmembran proteindir ve çoğunlukla uterus, overin stroma ve granuloza

hücrelerinde eksprese edilir (9). Covid-19 ile basigin yapısının bozulması sonucu uterus fonksiyonundaki bozukluklar (endometriyal kalınlık, endometriyal morfoloji, subendometriyal kan akışı ve uterin spiral arter kan akışı) embriyo implantasyonun zayıflığına neden olmaktadır. Kadınlarda sağlıklı doğurganlık için Basigin gereklidir (9) (20).

Covid-19 pandemisi ile birlikte toplumsal ortak kullanım alanlarında, evlerde ve hastanelerde dezenfektan kullanımı artmıştır. Özellikle sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit, alkol ve glutaraldehit kullanımı sonrası ortama bırakılan kimyasal kalıntıların kadın ve erkek üreme sistemini etkileyebileceği ve üreme bozukluklarına yol açabileceği belirtilmektedir (21). Özellikle günümüzde sıkça kullanılan %75 alkol yüksek uçucu organik bir bileşik olması nedeniyle yumurta dölleme başarısını azaltabileceği, embriyonik gelişmeyi etkileyebileceği ve İn Vitro Fertilizasyon (IVF) işlemlerinde olumsuz sonuçlara yol açabileceğine değinilmektedir (6). Dünyada ve ülkemizde IVF kliniklerinin dezenfeksiyonunda alkol kullanılmadığı bilinmektedir.

Küresel çapta yaşanan ani sağlık krizi insan vücudunun homeostazının bozulmasına neden olarak hipotalamik-hipofiz ve adrenal eksen mekanizmasındaki değişim sonucu merkezi sinir sisteminin aktivasyonunu etkilemektedir (6). Covid-19 salgını sonucu sosyal kısıtlamalarla beraber sağlık hizmetlerine erişimde azalma, çalışma yaşamı, sosyal yaşam ve eğitim sitemindeki değişiklikler halk arasında depresyon, anksiyete ve korku gibi psikolojik değişikliklerin yaşanmasına neden olmuştur (4) (22). Bu nedenle değişen yaşam şartları sonucu çocuk, eş, ev ve iş sorumluluklarını üstlenen kadının ruh sağlığının ve stresörlerinin incelenerek üreme sağlığı üzerindeki etkilerine özellikle dikkat gösterilmesi gerektiği belirtilmektedir (22). Örneğin; reaktif oksijen türlerinin (ROS) fizyolojik seviyesi oosit fonksiyonlarını düzenlemede önemlidir. Ancak hücre içinde birikimi oksidatif strese (OS) yol açmaktadır. Özellikle Covid-19 pandemisi sırasında yaşanan paniğe bağlı psikolojik etkilerin kadında kronik veya travmatik işlev bozukluğu yaşanmasına neden olması ile hücre içi ROS birikimi foliküllerin büyümesi ve gelişmesi azaltabilir, oositlerin apoptozunu indükleyen oksidatif strese yol açabilir (23).

Covid-19 pandemi sürecinde beslenme için tanımlanan kılavuzların yaklaşık üçte birinde çinko, C, A ve D vitaminine özel vurgu yapmıştır (24) (25). Özellikle çinko, selenyum, C ve E vitaminleri hücrelerde artan oksidatif stres sırasında serbest radikal hasarına karşı koruma sağlayarak kadın doğurganlığını koruyabileceği belirtilmektedir (26).

Güncel literatür, Covid-19 enfeksiyonun kadın üreme fonksiyonlarını etkilediği, ancak uzun vadede sonuçlarının bilinmediğini ortaya koymaktadır. Bu etkilerin zamanla ortaya çıkacağı düşünülmektedir. Bu nedenle,

SARS-CoV-2'nin kadın fertilitesi üzerine oluşturduğu tehdidi değerlendirmek için kalitatif ve kantitatif yöntemlerle yapılacak araştırmalar, çözüm stratejilerinin belirlenmesine olanak sağlayacak ve ortaya çıkabilecek sorunlar ve sonuçlarının daha etkili bir şekilde, daha düşük maliyetle çözülmesini sağlayacaktır.

Covid 19 Enfeksiyonun Erkek Üreme Fonksiyonlarına Etkisi

21. yüzyılın başında ortaya çıkan SARS-CoV virüsünün erkek üreme fonksiyonlarına etkisi incelendiğinde, orşit, germ hücre apoptozu ve spermatogenezde bozulma saptanmış olmasına rağmen seminal plazmada viral iz bulunamamıştır (27). Virüsün testisler üzerinde inflamatuvar ve immüno-lojik reaksiyonlarda rol aldığı gösterilmiştir. ACE2 ekspresyonunun yaşa göre değişiklik gösterdiği en çok 20-30 yaş arasında en yüksek ekspresyon olduğu rapor edilirken 60 yaşın en düşük ekspresyon seviyelerine sahip olduğu belirtilmiştir (28). Literatür incelendiğinde yetişkin erkeklerde ACE2 reseptörü spermatogonia, seminifer tübülleri çevreleyen leyding hücreleri, erkek genital sisteminde bulunan sertoli hücreleri ve testisin seminifer kanallarındaki hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilmektedir (29) (30). Feng ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (2020) Covid-19 teşhis edilen hastaların iyileşmesinden bir ay sonra hastaların sperminde SARS-CoV-2 tespit edilmemiştir (31). Yang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (2020) SARA-CoV-2 olan erkek hastaların testislerinde virüs saptanmamıştır. Ancak hastaların %90'ının testislerinde seminifer tübüler hasar, sertoli hücrelerinde ödem ve lenfosittik inflamasyon, leyding hücre sayısında azalma olduğu bildirilmiştir (32). ACE2 ve TMPRSS2 ekspresyonuna dayalı olarak erkek testis içine virüs girişinin gerçekleşmesinin olası olmadığı vurgulanmakla birlikte SARA-CoV-2'nin erkek üreme sistemi üzerindeki uzun vadede etkilerinin araştırılması gerektiğine dikkat çekilmiştir (31).

Testiste ACE2 reseptör etkisi

Skrotum içerisinde bulunan testisin leyding hücrelerinde, sertoli hücrelerinde ve spermatogoniada ACE2 reseptörleri bulunmaktadır. Bu nedenle SARS-CoV-2 virüsü için testis hedef organ haline gelmektedir. Leyding ve sertoli hücreleri aynı zamanda Ang-(1-7) reseptörü de içermektedir. Pan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (2013) şiddetli spermatogenez bozukluğu olan infertil erkeklerde fertil erkeklere göre daha düşük ACE2 ve Ang-(1-7) bulunmuştur. Azalan Ang-(1-7) sonucunda artan Ang-2 ise leyding hücrelerini ve testesteron üretimini inhibe etmektedir. Bu nedenle Covid-19'un fertil erkeklerin doğurganlıklarını bozabileceği düşünülmektedir.

Farklı mekanizmalarla semen kalitesinin etkilenebileceğini araştıran araştırmacılar kadın üreme sisteminde olduğu gibi OS'un indüklendiğini

ileri sürmektedirler. OS, sperm fonksiyonlarını ve morfolojisini bozarak erkek infertilitesine yol açtığı bildirilmektedir (33) (34). Bilindiği gibi erkek üreme sistemi beyin ve testisler, gonadotropinlerin ve seks steroid hormonlarının fizyolojik senkronizasyonu ile çalışmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kaynaklanan hipotalamik patoloji testiste inflamasyon ve OS yaşanmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda ani gelişen inflamatuvar yanıt ve hipertermiye bağlı azalmış testesteron üretimi seviyesi ve değişen gonadotropin sekresyonu ile ilişkilendirilmiştir (35).

Covid-19 salgını sırasında kullanılan antiviral ilaçların erkek üreme sistemine etkileri araştırılmaktadır. Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan Coronavirus Pnömoni Tanı ve Tedavi Programında interferon-alfa ve ribavirin (interferon veya lopinavir/ritonavir ile birlikte), Arbidol (umifenovir) ve klorokin fosfat kullanılması tavsiye edilmiştir (36). Ribavirin geniş spektrumlu antiviral bir ilaçtır. Klinik çalışmalar interferon tedavisi ile kombine edilen Ribavirin'in sperm sayısında azalma ile kendini gösteren infertiliteyi etkileyebileceğini göstermektedir. Hofer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Ribavirin tedavisi alan hastaların seminal sıvısındaki Ribavirin konsantrasyonu serum seviyesinin iki katı kadar yüksek bulunmuştur (37). Bu nedenle tedavi süreci boyunca kontracepsiyona dikkat edilmelidir.

Pandemi sürecinde getirilen sosyal kısıtlamalar ve değişen yaşam standartları nedeniyle düzensiz beslenme ve fiziksel aktivitede yetersizlik görülme sıklığı artmıştır. Beslenme ve yaşam biçimi erkek infertilitesi için oldukça önemlidir. Özellikle meyve, sebze, kepekli tahıllar, balık gibi zengin diyet tüketimi gerçekleştiren erkeklerde sağlıklı semen parametreleri olduğu belirtilmiştir (38). Aynı zamanda sosyal kısıtlamalar ve değişen yaşam standartları sürecinde erkeklerde psikolojik bozuklukların arttığına dair kanıtlar artmaktadır. Psikolojik bozukluğu (örneğin majör depresyon) olan erkeklerin kadın partnerlerinin gebe kalma olasılığı oldukça düşük bulunmuştur. Stres, anksiyete ve depresyonun düşük sperm sayısı, düşük semen konsantrasyonu ve düşük semen hacmine neden olduğu belirtilmiştir (39) (40).

Covid 19 Pandemisinde Fertilitenin Korunmasında Ebelik Yaklaşımları

Uluslararası Ebeler Konfederasyonu (The International Confederation of Midwives-ICM) ile Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın ebelik mesleği tanımlarına bakıldığında bir ebinin kadının tüm yaşam alanlarında görev aldığı görülmektedir (41) (42). Sağlık hizmeti sunan ebeler; aileyi merkeze alan kadın odaklı ve bireyselleştirilmiş sağlık hizmetinde etkin rol almaktadır. Aynı zamanda ebelik hizmetleri toplum temelli bakımı benimsemesi nedeniyle erkeklerin sağlık bakım hizmetlerinde de rol almaktadır.

Bu yönüyle üreme sağlığı hizmetlerinde ebeler kilit rol oynayan sağlık profesyonelleridir (43).

Covid-19 pandemisinin üreme sağlığı üzerindeki etkileri henüz bilinmemektedir. İnfertilite sorunlarına yol açması düşünülen sürece dair çalışmalar ve ortaya konulan kanıtlar yok denecek kadar azdır (6) (20). Bu süreçte ebelerin topluma en güvenilir bilgiyi sağlaması amacıyla Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Topluluğu (European Society of Human Reproduction and Embryology- ESHRE), Amerika Üreme Tıbbı Topluluğu ve Üreme Sağlığı (American Society of Reproductive Medicine- ASRM) ve İnfertilite Derneği (Turkish Society of Reproductive Medicine- TSRM) gibi kuruluşlar ile çalışma guruplarında yer alması oldukça önemlidir (44) (45) (46). Organizasyonların önerileri aşağıda yer almaktadır;

- SARS-CoV-2 ile enfekte olan genç çiftlerin pandemi sırasında ve sonrasında doğurganlıklarının değerlendirilmesine ve uygun müdahalelerin yapılmasına dikkat edilmelidir.
- Covid-19'un antiviral tedavisi sırasında kontrasepsiyonun vurgulanması ve tedaviden sonra bir süre devam edilmesi konusunda danışmanlık verilmesi önemlidir.
- Covid-19 enfeksiyonundan korunması için el dezenfeksiyonu, sosyal mesafe ve maske kuralları gibi temel enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalı ve sürdürülmesi desteklenmelidir.
- İnfertil olan çiftler için yardımcı üreme tekniklerinin uygulanmasından önce Covid-19 tanı testleri yapılmalıdır.
- Pandemi sırasında sağlık hizmeti bakım ortamlarında gereksiz ziyaretlerden kaçınılması için mümkünse çevrimiçi danışmanlık, takip ve izlem uygulanmalıdır.
- Sağlık hizmetine başvuruda tüm bireyler epidemiyolojik öykü, rutin vücut ısısı ölçümü ve yaygın Covid-19 semptomları yönünden araştırılmalıdır.
- Prekonsepsiyonel danışmanlık ve adolesan cinsel sağlık ve üreme sağlığı danışmanlık hizmetleri sunulmalıdır. Bu hizmetlerin içerisinde sağlık yaşam biçimi davranışlarının kazandırılması amacıyla özellikle düzenli egzersiz, günlük aktivite, yeterli ve dengeli beslenme, uyku ve ruh sağlığının korunması için alınacak önlemlere yer verilmelidir.
- Covid-19 salgını sırasında kadın üreme sistemine zarar vermeyecek %75 alkol ve klor içeren dezenfektanların kullanılması sağlanmalıdır. Enfeksiyonun önlenmesi ve kontrolü sırasında kullanılan dezenfektanların güvenli konsantrasyonlarda kullanılmasına dikkat çekilmelidir.

- SARS-CoV-2 ile enfekte olan genç çiftlerin pandemi sırasında ve sonrasında doğurganlıklarının değerlendirilmesine ve uygun müdahalelerin yapılmasına dikkat edilmelidir.

- Bireyselleştirilmiş ebelik bakımında diyet ve fiziksel aktivitenin düzenlenmesi, antropometrik ölçümlerin yapılması, sağlıklı yaşam biçimi davranışları konusunda eğitimler düzenlenmelidir.

- Pandemi ile ilgi odağı olan bitkisel çaylar, kontrolsüz C vitamini kullanımı, kollaidal gümüş tentürler ve uçucu yağlar gibi ürünlerin Covid-19'un neden olduğu hastalıkları önleyemeyeceği konusunda bilgi verilmelidir.

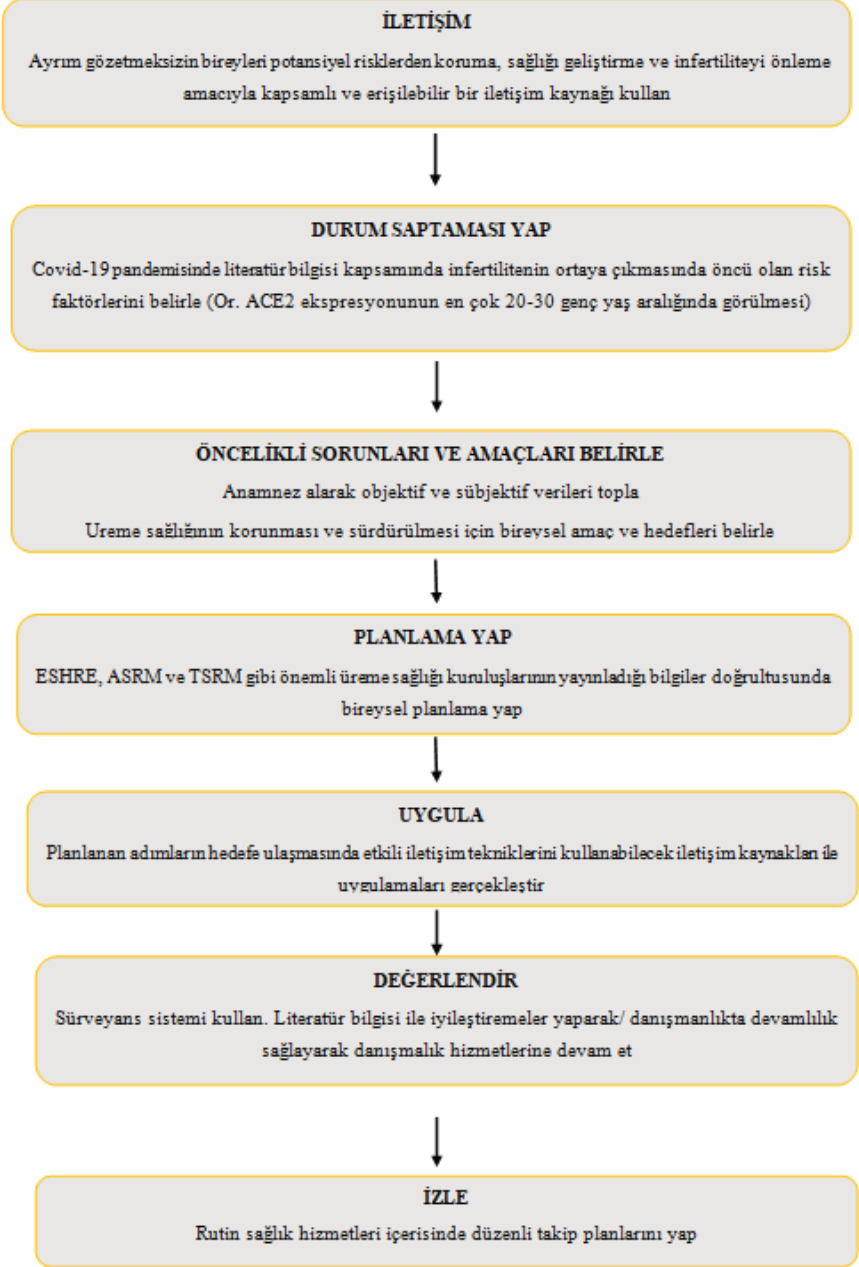
- Literatürde Covid-19'un gametler ve embriyolar üzerindeki etkisine dair yeterli kanıt bulunmaması nedeniyle bireylere gamet ve embriyo dondurma işlemlerinin önemi hakkında bilgi verilmeli ve bu süreç için teşvik edilmelidir.

- Covid-19, üreme sistemleri yanı sıra merkezi sinir sistemini de etkilemesi nedeniyle anksiyete, depresyon, yoğun stres, şiddet gibi duygu durum hali ile kortizol ve prolaktin salgılanmasının artması sonucu ortaya çıkması muhtemel olan cinsel işlev bozuklukları konusunda bireysel danışmanlık verilmelidir.

- Pandemi sürecinde bireylerin enfeksiyon öncesinde güncel bilgiye ulaşması, üreme sisteminin korunması ve infertilitenin önlenmesi amacıyla tele-tıp uygulamalarını ve çevrimiçi eğitimi aktif olarak kullanmak önemlidir.

Ebelerin bireylere kapsamlı ve iyi kalitede danışmanlık hizmeti sunması, bu hizmetin erişilebilir olması oldukça önemlidir. Özellikle pandemi varlığında üreme sağlığı hizmetlerinin öneminin ve gerekliliğinin farkında olunması, bunların mümkün olan en üst standartta sürdürülmesi, acil gereksinimlerin mutlaka karşılanması ve bir an önce rutine geçişin sağlanması büyük önem arz etmektedir. Bu amaçla bireysel danışmanlık sürecinde Üreme Sağlığı Sürecinde Danışmanlık Algoritması (Şekil 1) benimsemesi yararlı olacaktır.

Şekil 1: Üreme Sağlığı Sürecinde Danışmanlık Algoritması



Sonuç ve Öneriler

Bu algoritma ile planlanan hizmetler, dinamik bir sürecin gereksinimlerine yanıt verebilen lojistik ve insan gücüne sahip özellikte olmalıdır. Böylece veriler sürekli olarak incelenmeli, eylemler yeni bilgilere

dayanarak güncellenmelidir. Bunun için, her aşama ve her soruyla ilgili durumu saptayan, öncelikleri belirleyen, buna göre amacını planlayan, planını uygulayan ve sonuçları değerlendirerek yeniden başa döndüğünde, yapılan iyileştirme sayesinde sorunları çözümleyen, erişebilir ve sürekli kaliteli bir hizmet sağlanmalıdır (47) .

Pandemi nedeniyle üreme sağlığı hizmetlerinde aksamalar olursa, bu durum kadınlar ve kız çocuklarına yönelik mevcut eşitsizlikleri ve diğer kırılgan gruplara karşı ayrımcılığı şiddetlendirir. Bu nedenle, CSÜS hakları ve bağlı hizmetler, her koşulda korunması ve sağlanması gereken bir kamu sağlığı önceliğidir.

Sonuç ve Öneriler

Bu derlemede Covid-19 pandemisinin fertilite üzerine etkileri ve ebellek yaklaşımları ele alınmıştır. Literatürde, Covid-19 pandemi sürecinde yapılan çalışmalar kadın üreme organlarında olduğu gibi erkek üreme organlarının da virüs için potansiyel bir hedef olabileceğini belirtmektedir. Organ hasarı yanı sıra Covid-19 enfeksiyonun üreme fonksiyonları üzerine uzun dönem etkilerinin çalışmalar doğrultusunda açıklanabileceği öngörülmektedir. Covid-19 enfeksiyonundan iyileşen hastaların üreme yeterlilikleri incelenmelidir. Bu konuda belirsizliklerin giderilmesi, oluşturulan teorilere ışık tutması ve raporların güvenilirliğinin kanıtlanması için kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fertilitenin korunmasında kilit rol oynayan ebelere büyük rol ve sorumluluklar düşmektedir. Bu rol ve sorumluluklar dahilinde doğurgan çağıdaki tüm kadınların ve erkeklerin rutin olarak tarama testlerini yapmalı, risk faktörlerini belirlemeli ve uygun girişimleri planlamalıdır. Covid-19 enfeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalar arttıkça virüs hakkında bilinmeyenler de yavaş yavaş aydınlanacaktır. Mevcut kanıtlar ışığında fertilitenin korunması, infertilite ve yardımcı üreme tekniklerine ilişkin rehberler güncellenmelidir. Covid-19 pandemi sürecinde sağlık profesyonellerinin fertilitenin korunmasında güncel bilimsel bilgiyi kullanması, Covid-19 sürecinin etkin bir şekilde yönetilmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynakça

1. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention. [Online].; 2019 [cited 2021 06 14. Available from: <https://web.archive.org/web/20200220052906/https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/locations-confirmed-cases.html#map>.
2. Cascella , Rajnik , Aleem , Dulebohn C, Napoli D. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [StatPearls [Internet]].; 2021 [cited 2021 Haziran 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
3. Ye ZW, Yuan , Yuen KS, Yee S. Zoonotic origins of human coronaviruses. International Journal of Biological Sciences. 2020; 16(10).
4. Rahimi R, Fard F, Ali R. Bidirectional association between COVID-19 and the environment: A systematic review. Environmental Research. 2021 Mart; 194(110692).
5. Singh , Gornet , Sims , Kisanga E, Knight Z. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and its effect on gametogenesis and early pregnancy. American Journal of Reproductive Immunology. 2020 Kasım; 84(5).
6. Li , Yin , Fang , Li Q, Chen , Wang Y, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. Reprod Biomed Online. 2020 Haziran; 41(1).
7. GeneCards The Human Gene Database. Gene Cards. [Online].; 2021 [cited 2021 06 04. Available from: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE2#protein_expression.
8. Zou X, Chen , Zou , Han , Hao. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Frontiers in Medicine. 2020 Nisan; 14(2).
9. Li , Lu , Zhang , Li X, Wang , Liu , et al. Impact of COVID-19 on female fertility: a systematic review and meta-analysis protocol. BMJ Open. 2021 Şubat; 11(2).
10. Zheng , Filippelli M, Salamov. Increased Indoor Exposure to Commonly Used Disinfectants during the COVID-19 Pandemic. Environmental Science & Technology Letters. 2020 Ağustos; 7(10).
11. Barreta , Gaspe G, Ferreira , Rovani M, Pereira , Bohrer RC, et al. The components of the angiotensin-(1-7) system are differentially expressed during follicular wave in cattle. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2015 Haziran; 16(2).

12. Pereira M, Reis M, S Santos A, Cassali GD, Santos H, Sampaio K, et al. Gonadotropin stimulation increases the expression of angiotensin-(1--7) and MAS receptor in the rat ovary. *Reproductive Sciences*. 2009 Aralık; 16(12).
13. Bgee. Bgee. [Online].; 2021 [cited 2021 06 04. Available from: https://bgee.org/?page=gene&gene_id=ENSG00000130234.
14. Dominska K. Involvement of ACE2/Ang-(1-7)/MAS1 Axis in the Regulation of Ovarian Function in Mammals. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Haziran; 27(21).
15. Jing , Run-Qian , Hao-Ran , Hao-Ran , Ya-Bin L, Yang , et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular Human Reproduction*. 2020 Haziran; 26(6).
16. Domińska. Involvement of ACE2/Ang-(1-7)/MAS1 Axis in the Regulation of Ovarian Function in Mammals. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Haziran; 21(13).
17. Bahçecioğlu Mutlu B, Şahin , Çorapçıoğlu. SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun Endokrinolojik ve Metabolik Etkileri. In Memikoğlu O, Genç V, editors. *Covid-19*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2021. p. 111.
18. Lee , Mok , Chung P. Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: a review. *Hong Kong Academy of Medicine*. 2021 Nisan; 27(2).
19. The Human Protein Atlas. The Human Protein Atlas. [Online].; 2021 [cited 2021 06 04. Available from: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>.
20. Mahdian S, Shahhoseini , Moini. COVID-19 Mediated by Basigin Can Affect Male and Female Fertility. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2020 Ekim; 14(3).
21. Rai , Ashok , Akond. Consequences of chemical impact of disinfectants: safe preventive measures against COVID-19. *Critical Reviews in Toxicology*. 2020 Temmuz; 50(6).
22. Nillni I, Wesselink K, Hatch E, Mikkelsen M, Gradus JL, Rothman J, et al. Mental health, psychotropic medication use, and menstrual cycle characteristics. *Clinical Epidemiology*. 2018 Ağustos; 28(10).
23. Prasad , Tiwari , Pandey N, Shrivastav G, Chaube K. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *BioMed Research International*. 2016 art; 29(23).
24. Associacao Brasileira De Nutrologia. Associacao Brasileira De Nutrologia. [Online].; 2020 [cited 2021 06 07. Available from: <https://abran.org.br/2020/05/01/posicionamento-da-associacao-brasileira-de-nutrologia-abran-a-respeito-de-micronutrientes-e-probioticos-na-infeccao-por-covid-19/>.

25. Food facts for healthy choices. Food facts for healthy choices. [Online].; 2020 [cited 2021 06 07. Available from: <https://www.eufic.org/en/food-safety/article/food-and-coronavirus-covid-19-what-you-need-to-know>.
26. Christianne de Faria Coelho-Ravagnani FCCFLFZSCMMPALJFM. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. Nutrition Reviews. 2021 Temmuz; 79(4).
27. Dutta , Sengupta corresponding. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. Reproductive Sciences. 2020 Haziran; 10(1).
28. Shen , Xiao , Aierken , Yue , Wu , Liao , et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2020 Ağustos; 24(16).
29. Wang , Xu. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. Cells. 2020 Nisan; 9(4).
30. Fan , Li , Ding , Lu , Hua J. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection. Medrxin. 2020 Şubat; 12(1).
31. Pan , Xiao , Guo , Song , Li , Patel DP, et al. No evidence of SARS-CoV-2 in semen of males recovering from COVID-19. Fertility and Sterility. 2020 Mart; 113(6).
32. Yang , Chen , Huang , Zhong J, Su , Chen Y, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. European Urology Focus. 2020 Mayıs; 6(5).
33. Dutta S, Majzoub , Agarwal. Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management. Arab Journal of Urology. 2019 Nisan; 17(2).
34. Sengupta , Dutta. Does SARS-CoV-2 infection cause sperm DNA fragmentation? Possible link with oxidative stress. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care. 2020 Kasım; 25(5).
35. Selvaraj , Ravichandran , Krishnan , Radhakris , Manickam , Kandasamy. Testicular Atrophy and Hypothalamic Pathology in COVID-19: Possibility of the Incidence of Male Infertility and HPG Axis Abnormalities. Reproductive Sciences. 2021 Ocak; 7(1).
36. Qiu , Liang S, Dabbous , Wang , Han , Toumi. Chinese guidelines related to novel coronavirus pneumonia. Journal of Market Access & Health Policy. 2020 Ekim; 8(1).
37. Hofer , Donnerer , Sator , Staufer , Scherzer T, Dejaco , et al. Seminal fluid ribavirin level and functional semen parameters in patients with chronic hepatitis C on antiviral combination therapy. Journal of Hepatology. 2010 Mayıs; 52(6).

38. Benatta M, Kettache , Trinchieri. The impact of nutrition and lifestyle on male fertility. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2020 Haziran; 92(2).
39. Zou , Wang , Sun , Chen , Yang , Zhou , et al. Semen quality in Chinese college students: associations with depression and physical activity in a cross-sectional study. *Psychosomatic Medicine Journal of Biobehavioral Medicine*. 2018 Nisan; 80(6).
40. Evans-Hoeker A, Eisenberg , Diamond P, Legro S, Alvero , Coutifaris , et al. Major depression, antidepressant use, and male and female fertility. *Fertility and Sterility*. 2018 Mayıs; 109(5).
41. Butler MM, Fullerton T, Aman. Competence for basic midwifery practice: Updating the ICM essential competencies. *Midwifery*. 2018 Kasım; 66(1).
42. Bakanlığı TCS. Resmi Gazete. [Online].; 2014 [cited 2021 06 10. Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/05/20140522-14.htm>.
43. UNFPA Türkiye. UNFPA Türkiye. [Online].; 2020 [cited 2021 06 10. Available from: <https://turkey.unfpa.org/tr/news/unfpa-bas%C4%B1n-b%C3%BClteni-d%C3%BCnya-ebeler-g%C3%BCn%C3%BC>.
44. ESHRE. European Society of Human Reproduction and Embryology. [Online].; 2021 [cited 2021 06 10. Available from: <https://www.eshre.eu/>.
45. ASRM. American Society for Reproductive Medicine. [Online].; 2021 [cited 2021 06 10. Available from: <https://www.asrm.org/?vs=1>.
46. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği. [Online].; 2021 [cited 2021 06 10. Available from: <https://www.tsrn.org.tr/pro/>.
47. Dilbaz B, Abacıoğlu F, Mermer G, Yıldız F, Okyay P, Günay T. Pandemi Dönemlerinde Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Hizmetleri: Toplum Temelli Hizmetler İçin Rehber. In Okyay P, Günay T, editors. *Pandemi Dönemlerinde Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı Hizmetleri: Toplum Temelli Hizmetler İçin Rehber*. İstanbul: Acar Basım Cilt Sanayi Ticaret Anonim Şirketi; 2021. p. 9-157.
48. P C Fragkou DBNPSCDMFXLHJEKYYFMCSCLST. Clinical Microbiology and Infection. Review of trials currently testing treatment and prevention of COVID-19. 2020 Ağustos; 26(8).
49. Fangyuan Li HLQZXLTwQLQYLQ. Impact of COVID-19 on female fertility: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2021 Şubat; 11(2).

Bölüm 7

BİSFENOL A’NIN İNSAN SAĞLIĞINA ETKİLERİ VE BİYOKİMYASAL MEKANİZMALARI

Velid UNSAL¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Mardin Artuklu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 47200, Mardin, velidunsal@artuklu.edu.tr Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1415-0563>

Giriş

Bisfenol (BFA- 2,2-bis(4-hidroksifenil) propan yapısında, iki fenol ve polikarbonat moleküllerinin biraraya gelmesiyle oluşan bir bileşiktir. İlk olarak Dianin 1891’de sentezlenen BPA, suda az çözünürken organik çözücülerde ise iyi çözünmektedir. 1905’te Zincke tarafından iki eşdeğer fenol ile asetonun yoğunlaştırılmasıyla sentezlenmiştir. Erime noktası: 150-159 ° C, Kaynama noktası: 4 mm Hg’de 220 ° C, Parlama noktası: 227 ° C, Parlama noktası: 227 ° C’dir. ¹⁻⁴ BFA oda sıcaklığında beyaz bir katı halinde bulunur ve hafif bir “fenolik” veya hastane kokusuna sahiptir. BPA’nın üretim aşaması yüksek sıcaklıklar ve düşük pH koşulları altında bir kısım asetonun iki kısım fenol (bir katalizör ve promotör varlığında) ile birleştirilmesini ve yoğunlaştırılmasını ve ardından ürünün saflaştırılmasını içerir. ⁵ Dünya çapında en çok üretilen ve kullanılan sentetik sınai kimyasallardan biri olan BFA (yılıda yaklaşık 6 milyar pound), özellikle polikarbonat plastikler ve epoksi reçineler başta olmak üzere çeşitli tüketici ürünlerin üretiminde kullanılır. ⁶⁻⁸ BFA’nın en fazla kullanıldığı alan %60’lık oranla polikarbonat plastik üretimidir. Bunu %26’lık oranla epoksi reçine üretimi takip etmektedir. ⁹ BFA’nın küresel üretim kapasitesi 6.13 milyon tona ulaştı ve tüketim ise 4,99 milyon tondur ve 100 tonun üzerinde atmosfere salındığı tahmin edilen yüksek üretim kimyasallarından biridir. ¹⁰⁻¹¹ Özellikle plastik ürünlere olan talep arttıkça BFA üretimi de artmaktadır. ¹² Gıda ambalaj malzemelerinden konteynerlerin iç kaplamalarına, cam kavanozların, şişelerin metal kapaklarını kaplamak için üretilen metal kutularda, sentetik polimerler, termal baskı kağıtlarından (kayıt makbuzlarında, kitaplarda, fakslerde, etiketlerde kullanılır ve ayrıca kullanılır (geri dönüşümden sonra) broşür, bilet, posta zarfları, gazeteler, mutfak ruloları, tuvalet kağıdı ve yiyecek kartonları) su borularına, su kapları, bebek şişelerine, oyuncaklar, su şişeleri, dış sızdırmazlık maddelerinden veya monomerleri, tıbbi cihazlara, fungusit, antioksidan ve boyar madde, diğer potansiyel alanların kaplanmasına kadar yaygın şekilde kullanılmaktadır. ¹³⁻¹⁷ BFA, polikarbonat plastikler ya da epoksi malzemeler aracılığı ile gıda ve içeceklerle bulaşabilmektedir. Çalışmalar, genel popülasyonun% 90’ının tespit edilebilir BFA seviyelerine sahip olduğunu, mesleki olarak maruz kalan bireylerin çevresel olarak maruz kalan popülasyonlardan yaklaşık 70 kat daha yüksek BFA tespit seviyelerine sahip olduğunu ve dolayısıyla BFA maruziyetinin kaçınılmaz bir durum olarak kabul edildiğini bildirmiştir. Aynı zamanda plastiklerin zarar görmesi ile de gıdalara geçiş söz konusu olabilmektedir. BFA’nın çok geniş kullanım alanlarının olması, günlük yaşamda kişilerin bu madde ile temas etme risklerini maalesef artırmaktadır. Özellikle yüksek sıcaklıkta veya asidik veya alkali koşullar altında, gıda, su veya çevreye kolayca salınabildiğinden dolayı sindirim sistemi, solunum yolu ve cilt yoluyla insanın BFA alım riskini artırır. ^{11,18} Genel nüfus da toz

soluma yoluyla BFA'ya maruz kalırken, işçiler inhalasyon ve deri teması sırasında BFA'ya maruz kalmaktadır.¹⁹ Farklı bölgelerde yapılan analizler BFA'nın atmosferde değişken konsantrasyonlarda oluştuğunu göstermiştir. Örneğin Almanya üç lokasyondan toplanan 5 ila 15 pg / m³'in örneğinden düşük BFA konsantrasyonları tespit edilirken, Osaka (Japonya) üzerinde toplanan 10 ila 1920 pg / m³'in numunelerinden önemli BFA konsantrasyonları tespit edilmiştir. Ek olarak Japonya'da yapılan çalışmada şehir havasındaki mevsimsel BFA değişimleri araştırılmış, sonbahar-kış mevsimleri arasında BFA konsantrasyonlarında artma, kış-ilkbahar mevsimleri arasında ise azalma olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada dış ortam havasındaki ortalama BFA değerleri ise 0,51 ng/m³ olarak bildirilmiştir.²⁰⁻²¹ Beş kıtada yapılan bir araştırmada ise Hindistan'ın kentsel bölgelerinde BFA konsantrasyonları (ortalama 4.55 ng / m³), (Chenay ve Bombay) en yüksek bulundu. Bu da plastik ürünlerin evsel amaçlar için yoğun yanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Plastiklerin evsel atıklarda açıkta yakılmasının önemli bir atmosferik BFA emisyon kaynağı göstermektedir.²² BFA konsantrasyonlarının farklılığı sadece atmosferde değil aynı zamanda su ve atıklarda da yapılan çalışmalarda farklılık gösterdiği rapor edilmiştir.^{19, 23-24} Gıdalarda BFA izlerini görmek mümkündür. Yenilebilir ürünlerde BFA varlığı, hayvanların ve ham bitki materyalinin BFA'ya maruz bırakılması, BFA'nın çevrede birikmesi ve bu maddeyi içeren polimerlerle gıdalarla teması ile ilişkilidir. Yiyeceklerle tüketildiği ve insan organizmasının beslenme kanalıyla BFA'ya maruz kalmasının 0.48 ila 1.6 g / kg / vücut ağırlığı / gün olduğu tahmin edilmiştir.²⁵ BFA'nın çevreye yayılması genellikle, üretim sırasında oluşan atıkların yeterince arıtılmadan, atık sularla birlikte yüzey sularına verilmesi ile oluşmaktadır. Ayrıca BFA depolarında meydana gelen kaçaklar ve taşımacılık sırasında meydana gelen kazalarla gerçekleşmektedir. Avrupa'da yapılan çalışmalarda BFA'nın yüzey sularındaki oranlarının farklı ülkelerin sınırlarından geçen aynı nehirde bile farklılık gösterdiği belirtilmiştir.⁵ Sindirim sisteminin yanı sıra BFA'ya insanlar solunum ve cilt ile temas yoluyla BFA'ya maruz kalırlar. BFA tozda bulunur, çünkü BFA sentetik polimerlerinden yapılan ürünlerden göç eder.²⁶ Ayrıca BFA'nın insan dokularında, anne sütü, idrar, tükürük ve ter içeren biyolojik sıvılar içinde mevcudiyeti birçok çalışmayla tespit edilmiştir.^{22, 27-30} Bununla beraber mesleki maruziyet sonucu Bisfenol A'ya farklı şekillerde maruz kalan işçilerin BFA idrar seviyelerinde artış görüldüğü birçok çalışmada rapor edilmiştir.³¹⁻³² Gıda güvenliği ve sağlık kuruluşları BFA'yı sınıf 2 B üreme toksini olarak kabul ederken, kanserojenlik durumunun yeniden değerlendirilmesi için yapılması gereken halen çok şey gereklidir. Şu an ki bulgular, BFA ile kanserojenlik arasında net bir ilişki olduğunu göstermektedir, ancak bunun netliği önümüzdeki yıllarda açıklığa kavuşacağı tahmin edilmektedir.⁶ İnsanlarda BFA'nın biyolojik yarılanma ömrünün 6 saatten az olduğu tahmin edilse de, uzun süreli gün-

lük BFA alımı insan örneklerinde sabit durum BFA konsantrasyonlarına yol açabilir. ³³⁻³⁵ Çevre Koruma Ajansı (EPA) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), temel maruz kalma kaynağının gıdalar olduğunu varsayarak BFA için kabul edilebilir günlük alım miktarının (TDI) 50 µg / kg olduğunu belirledi. Bununla birlikte, son çalışmalar, düşük dozlara uzun süre maruz kalmanın biyolojik sistemleri de olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. ³⁶ Düşük seviyelerde endokrin bozucu kimyasallara (EDC) maruz kalmak endişe vericidir. EDC'ler, örneğin halojenli aromatik hidrokarbonlar, endojen hormonal regülasyonda bozulmalara neden olur, diğer vücut mekanizmalarını müdahale ederek değiştirir ve dokulara zarar vermektedir. ³⁷⁻³⁸ Başka bir tanımla, EDC'ler endojen hormonların etkilerini taklit edebilir, değiştirebilir, engelleyebilir. Arenatural veya sentetik bileşikler olan EDC'ler insanlardaki endokrin işlevini potansiyel olarak bozdukları için endokrin bozucular olarak tanımlanır. ³⁹⁻⁴¹ EDC'ler için karakterize edilen etki mekanizması, steroid hormonu nükleer reseptörleri (NR'ler), özellikle östrojen, androjen ve tiroid hormonu reseptörleri için doğrudan ligandlar olarak hareket etme yeteneğidir. Bir bileşik bir reseptöre bağlandığında, çeşitli etkileri olabilir. Bir reseptöre bağlanan ve bir yanıtı tetikleyen bir maddeye agonist denir. ⁴²⁻⁴⁴ Ayrıca EDC'ler her iki cinsiyette de üreme kusurlarının başlıca nedenlerinden biridir. Östrojen / androjen yolları gonadal gelişimde, sekonder cinsiyet özelliklerinin belirlenmesinde ve gametogenezde çok önemlidir. EDC'lerin çoğu, eylemlerine ilgili reseptörler ve / veya aşağı akış sinyalleri yoluyla aracılık eder. ⁴⁵ Bisfenol-A (BFA) endokrin bozucu bir kimyasaldır; dünya çapında en önde gelen çevresel yalancı östrojenler arasındadır. BFA, vücutta önemli toksik etkiler sergiler ve etkileri üreme sistemi için özellikle zararlıdır. BFA, androjen üretimini ve Sertoli hücre aktivitesini inhibe ederek spermatogenezini bozar. Yetişkinlikte, erkeklerin BFA'ya maruz kalması, sperm üretimini, sperm hareketliliğini, sperm DNA hasarını artırır, membran fonksiyonlarını değiştirir ve spermin akrozom reaksiyonuna girmesini önleyen oksidatif strese neden olur. ⁴⁶ BFA endişe verici bir yapı olup insanlar, hayvanlar ve bitkiler için toksiktir. ⁴⁷⁻⁴⁸ Akut toksikolojik çalışmalar, BFA'nın düşük toksisiteli bir madde olduğunu ve hayvan derisi, solunum yolu, beslenme kanalı ve kornea üzerinde orta derecede uyaran uyguladığını göstermiştir; ve BFA lösemi, lenfoma, teratojenite ve mutajenite riskini artırır. ^{17,49} Çok sayıda çalışma, insanların veya hayvanların BFA'ya maruziyet sonrası fizyolojik bozukluklara, üreme ve immünolojik işlevlerde engellere ve genetik materyalde değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir. Ek olarak BFA, doğal östrojenin aktivitesini taklit etme kabiliyetine sahip olduğu için potansiyel bir endokrin bozucu kimyasaldır. ⁵⁰⁻⁵¹ Çeşitli durumlarda, insanlarda ölçülen BFA'nın kan ve idrar düzeylerinin, gonadotropik hormon bozuklukları, endometriyal hiperplazi ve tekrarlayan düşük gibi insan hastalıkları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Çok düşük (piko

ve nanomolar) konsantrasyonda bile BFA, omurga dışında bulunan reseptörlerle bağlanarak hücrelerin ve dokuların fizyolojik fonksiyonları üzerinde çok yönlü etkiler gösterir. ⁵²⁻⁵³ BFA'nın kesintiye uğramış steroid hormon sentezi, bozulmuş meme bezi gelişimi, obezite ile ilişkili parametrede değişiklikler dahil olmak üzere insan sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir. BFA, in vivo olarak bir androjen reseptörü antagonisti veya bir östrojen agonisti olarak hareket ederek düzenli hormonal sekresyonu doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilen bir endokrin bozucu kimyasal olarak tanımlanmıştır. BFA'nın prolaktin salınımı uyardığı, gösterilmiştir. BFA, beyin, akciğer, karaciğer, böbrekler, sinir sistemi ve üreme sistemi dahil olmak üzere çeşitli organ sistemleri üzerinde toksik etkilere sahiptir. ^{14, 52-59} BFA'nın tiroid hormon reseptörleri (TR) ile etkileşime girdiği ve TR aracılı transkripsiyonu inhibe ettiği veya triiyodotironin (T3) veya bunun TR'lere bağlanmasını inhibe ettiği veya tiroide hücre proliferasyonunu uyardığı bildirilmektedir. BFA'nın seçici bir TR β antagonisti olarak hareket ettiği düşünülmektedir. ⁴ BFA'nın bir glukokortikoid reseptör agonisti olarak işlev gördüğü ve insülin homeostazını bozduğu bulunmuştur. BFA ayrıca pregnan X reseptörünü de aktive eder. ⁶⁰⁻⁶¹ Son zamanlarda çalışmalar özellikle östrojen ve androjen reseptörleri, hipotalamik-hipofiz-gonadal eksen ve sitokin düzeylerine odaklanmıştır. BFA'nın, hormon sentezini bozan ve spermin normal gelişimini etkileyen bir dizi enzim geninin ekspresyonuna, transkripsiyon faktörlerine ve sinyal yollarına müdahale edebileceğini gösterilmiştir. ^{13, 62-63} Büyüyen farelerin ve sıçanların BFA'ya maruz kalması, hormon ve nörohormon reseptörleri üzerindeki etkisinden dolayı beyinlerinin yapısında ve işlevlerinde değişikliklere neden olur. BFA'nın ayrıca bu hayvanlarda üreme organlarının gelişimini, testosteron seviyesini ve sperm üretimini bozduğu gösterilmiştir. ⁶⁴⁻⁶⁶ Ayrıca BFA maruziyeti ergenlik zamanlamasını bozabilir ve kemirgenlerde düzenli bir yumurtlama döngüsünü sürdürme kapasitesini tehlikeye atabilir ve bu kusurlar, üreme işlevini düzenleyen önemli nöroendokrin yol olan hipotalamik hipofiz-gonadal eksenin anormal organizasyonundan kaynaklanır. Bunun neticesi olarak ileri ergenlik, prostat büyümesi, Alter pubertal meme bezi gelişimi, kadın üreme sisteminin morfolojisini ve işlevselliğini kalıcı değişimi, beyindeki cinsel farklılaşmayı tehlikeye sokma gibi durumlar ortaya çıkar. ^{4, 52} BFA, testis toksisitesini indüklediği için doğurganlık için olası bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. ⁵¹ Sakaue ve ark. Yetişkin Sprague-Dawley sıçanlarına düşük konsantrasyon 20 μ g /kg/ gün oral BFA uygulamasının günlük sperm üretiminde % 40'a varan bir azalma ile sonuçlandığını rapor ettiler. ⁶⁷ Farklı bir çalışmada ise bir ay boyunca BFA'ya (25-100 ng / kg/ gün) maruz kalan yetişkin 40 erkek isviçre farelerinde günlük sperm üretimi, epididimal sperm konsantrasyonu ve fertilité önemli ölçüde azaldığı bildirildi. ⁶⁸ BFA ile ilgili toksisitenin yanı sıra DNA hasarı, DNA metilasyonu, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu yoluyla

spermatozoaya gelişimsel toksisitesini sürekli olarak bildirmiştir.⁴⁶ 5 gün süreyle 0.5, 1.0, 2.0 ve 5.0 mg / kg vücut ağırlığı dozlarında oral yoldan BFA'ya maruz kalan farelerin 35 gün sonra sperm morfolojisini değerlendiren bir çalışmada negatif kontrol ile karşılaştırıldığında 0.5 mg / kg vücut ağırlığı haricinde BFA'nın sperm hücresi anormalliklerini artırdığı gösterilmiştir. ⁶⁹ Bir klinik çalışmada infertilite kliniğinde 167 erkek analiz edildi. Analiz edilen erkeklerin idrarlarındaki BFA konsantrasyonlarının östradiol: testosteron oranıyla ters bağlandığını gözlemlediler.⁷⁰ Düşük BFA dozlarının, aril hidrokarbon reseptör (AHR) yolu yoluyla foliküler büyümeyi inhibe ettiğini ve estradiol seviyelerini düşürdüğünü varsayılmaktadır. BFA yumurtalık folikülleri üzerinde toksik etki gösterir. BFA'nın sadece androjen, prolaktin, insülin ve tiroid hormonlarının östrojenik sistem fonksiyonlarını etkilediği kanıtlanmıştır. ⁵⁵ Ancak farklı çalışmalarda BFA maruz kalan sıçanların östradiol seviyesi azaldığı rapor edilse de, düşük BFA dozları östrojen indükleyici aktiviteye sahipken, yüksek BFA dozları östrojen üretimini engellediği rapor edilmiştir. ¹⁵ BFA'nın klasik nükleer ER'lere bağlanması beklenen seviyelerin altında, çok düşük konsantrasyonlarda hücresel yanıtları uyarabildiğini göstermiştir. ⁷¹ BFA'nın zara bağlı bir ER'ye bağlandığı ve E2 ile aynı etkinlik ve güce sahip genomik olmayan etkiler ürettiği gösterilmiştir. ^{42, 72} BFA, sıçan hipofiz hücrelerinde E2 ile indüklenen hücre dışı-sinyal-regüle edilmiş kinaz (ERK) aktivitesi üzerinde belirgin bir inhibe edici etkiye sahiptir.⁷³ Gebe farelerin çevresel olarak ilgili BFA dozlarına maruz kalması, erken vajinal açılmasına ve yavrularında daha erken ilk östrojen döngüsüne, ileri üreme yaşlanmaya neden olduğu gösterilmiştir.⁵² BFA'nın vücutta hidroksil radikali, hidrojen peroksit ve süperoksit anyonu gibi reaktif oksijen türleri üretmesi üreme toksisitesi gösterir ve spermatogenez oksidan- bozar. Epididimal sperm sayısı, mayoz, spermatogenez ve epididimdeki geçişin tüm aşamalarının sonucunu sağlaması nedeniyle değerlendirmek için kullanılan en hassas testler arasındadır. Sperm sayısında bir azalma erkekte kısırlığa neden olur. LH, hipofiz bezinden salınır ve Leydig hücrelerine testosteron üretmek için etki eder. FSH, germ hücrelerinin olgunlaşmasında ve spermatogenezin başlamasında önemli rol oynar. ⁷⁴⁻⁸⁰ BFA'nın hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseninde bir değişikliğe ve sertoli hücre fonksiyonunda azalmaya neden olur. 30 gün boyunca BFA (50 mg / kg) uygulanan bir çalışmada, muhtemelen Sertoli ve Leydig hücreleri üzerindeki etkilerden dolayı LH, FSH ve testosteron seviyelerini azalttı. ¹⁵ Daha önceki çalışmalar BFA ile tedavi edilen sıçanlarda testosteronun azaltılmasının Leydig hücrelerinin çoğalması ve işlevine müdahale etmesinden kaynaklanabileceğini öne sürdü. ⁸¹⁻⁸³ Akingbemi ve ark., BFA'nın hipofiz üzerinde bir etkisinin olduğunu ve testis aktivitesini bozarak LH salınımını azalttığını, ayrıca BFA'nın 17 α -hidroksilaz aktivitesini azaltarak veya aromataz aktivitesini artırarak Leydig hücrelerinden testosteron üretimini azalttığını bildirdi. ⁸² Düşük se-

rum testosteron seviyesi ve BFA toksisitesi nedeniyle BFA'nın testis dokusunu tahrip edebileceğini ve spermatogenezi azaltabildiğini ve infertiliteye yol açabilecek testiste BFA'nın oksidatif olumsuz etkisi hakkında daha fazla kanıt sağladığını göstermiştir.^{51, 84} BFA, Leydig ve germ hücrelerinin apoptozunu fare testisindeki Fas sinyal yolundan artırır.⁸⁵ Spermatogonial kök hücreler (SSC'ler), postnatal testiste fetal gelişim sırasında primordial germ hücrelerinden (PGC'ler) türetilen gonositlerden kaynaklanır. UTF1 testiste SSC'lerin bir belirteçidir. Embriyonik gelişimin erken aşamalarında blastosistin iç hücre kütesinde ifade edilir ve ayrıca yetişkin hayvanların gonadlarında ifade edilir. BFA maruziyetinin gelişmekte olan testiste SSC havuzunu etkileyerek sperm üretimini azaltabileceği bildirilmiştir. BFA ve UTF-1 arasındaki ilişkiye dair herhangi bir rapor bulamadık. Sperm üretiminin azalması, ATF-2'nin UTF-1 yoluyla BFA tarafından basılanmasına bağlı olabilir. BFA maruziyeti, spermatozoanın motilitesini ve canlılığını, SSC sayısını, seminifer tübül çaplarını (STD'ler) ve serum testosteron seviyelerini azaltır.⁸⁶⁻⁸⁸ Wang ve ark. yaptığı çalışmada BFA uygulamasının TUNEL pozitif germ hücre sayısını, TUNEL pozitif germ hücreleri ile seminifer tübül yüzdeleri ve testiste aktif kaspaz-3 seviyesini arttırdığını rapor etmişlerdir. Ayrıca onlar BFA'ya maruz kalan farelerin Sertoli hücrelerinde FasL ekspresyonunun arttığını buldular. FasL'nin yukarı regülasyonu ve ardından testiküler hasardan sonra büyük germ hücresi kaybı, Sertoli hücre fonksiyonunun değiştirilmesi için faydalı bir işaret olarak kabul edilmiştir.^{85,89-90} Vrooman ve ark. BFA maruziyetinin SSC'leri etkileyerek sperm sayısını azaltabileceğini öne sürmüştür.⁹¹ Toksik kimyasalların üretimindeki artışla birlikte, son yıllarda nörogelişimsel bozuklukların yaygınlığında bir artış gözlenmesi nedeniyle endişe vericidir. BFA dahil çevresel kimyasalların nörogelişimsel bozukluklara neden olabileceğine dair kanıtlar birikiyor. Nitekim, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Toksikoloji Programı (NTP), "BFA'ya insan maruziyetinde fetüslerde, bebeklerde ve çocuklarda beyin, davranış ve prostat bezi üzerindeki etkiler konusunda bazı endişeler olduğu" sonucuna varmıştır. Bu nedenle, nörolojik sistemler BFA'nın önemli hedefleri olarak kabul edilir.⁶¹ BFA insan yenidoğan kanında ve kordon kanında tespit edilmiştir.⁹² İnsan plasantasının BFA'ya engel teşkil etmediği anlaşılmaktadır.²⁵ Artan kanıtlarla birlikte BFA'nın sinir sistemi gelişimini bozabileceği gibi, Gebelikteki yüksek BFA konsantrasyonları çocuklarda olumsuz davranış sonuçları ile korele edilmiştir.⁹³⁻⁹⁵ Yetişkinler BFA'yı hızlı bir şekilde metabolize etme ve salgılama kapasitesi yüksek olmakla birlikte, fetus ve bebekte karaciğer seviyelerinde metabolize edici enzimler daha düşüktür ve bu nedenle konjuge olmayan BFA'ya maruz kalmaktan yetişkinlere göre daha fazla risk altındadır.⁹⁶ Erken gelişim dönemleri (yani doğum öncesi, doğum sonrası ve ergenlik dönemleri) sinir sisteminin gelişimi için çok önemli pencerelerdir ve bu dönemlerde 40 µg / kg vücut ağırlığı / gün BFA maruziyetinin kemir-

genlerin davranışlarını değiştirdiği bildirilmiştir (örn. Kaygı ve uzamsal bellek).⁹⁷⁻⁹⁸ Yenidoğan sıçanlarda oral yoldan BFA'ya maruziyet, hiperaktiviteye yol açarken, aynı zamanda tirozin hidroksilaz immünoaktivitesinin bozulmasıyla da sonuçlanır.⁹⁹ Yetişkin dönemde BFA'ya (RfD) maruz kalmak bile, insan olmayan primatlarda bozulmuş çalışma belleğinin eşlik ettiği önemli omurga sinapslarının kaybına neden olabilir. Elsworth ve ark. (2015) BFA'nın primat beynindeki etkisini inceledi. Çalışma BFA'ya maruz kalma diyeti, hem çalışma belleği doğruluğunu hem de çalışma belleği için gerekli olan iki beyin bölgesinde (prefrontal korteks ve hipokampus) piramidal nöronların dendritik dikenleri üzerindeki uyarıcı sinaptik girdilerin sayısını azalttığını rapor ettiler. BFA'dan çekildikten sonra ise gözlenen bu davranışsal ve sinaptik etkiler iyileştirildi.¹⁰⁰ Zhou ve ark. (2017) ergenlerin düşük doz BFA'ya maruz kalmasının, erkek farelerde Schaffer-CA1'de hipokampal uzun vadeli potansiyasyonu (LTP) inhibe ederek hipokampal öğrenme ve hafızanın işlevini bozduğunu göstermiştir.¹¹¹ Çevresel BFA maruziyetinin neonatal yavruların nörogelişimi üzerindeki etkilerini araştırmak için yapılan bir çalışmada düşük ve yüksek BFA'ya maruz kalan sıçanlar, düşük DG dendritik karmaşıklığı ve hipokampusta azalmış CA1 ve DG dendritik omurga yoğunlukları sergiledi. Düşük doz BFA tedavisi, hipokampustaki nörotransmitter içeriğini önemli ölçüde değiştirdi. Ayrıca erkek sıçanlarda, glutamik asit (Glu) ve asetilkolin seviyeleri artarken, 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve γ -aminobütirik asit (GABA) seviyeleri azaldı ve bu da dengesiz bir Glu / GABA oranına yol açtı. Doğum sonrası BFA maruziyeti, sıçanlarda CA1 ve DG nöronlarının dendritik omurga yoğunluklarını azaltır ve hipokampal nörotransmitterlerin içeriğini değiştirir. Ayrıca doğum sonrası BFA maruziyeti, sıçanların öğrenme ve hafıza yeteneklerini bozar ve sıçanlarda hipokampal dendritik karmaşıklığı azaltır.¹¹² Fetal beyin, olgunlaşmamış bir ksenobiyotik metabolize edici sistem ve nispeten geçirgen bir kan-beyin bariyeri nedeniyle özellikle savunmasızdır. Bu nedenle, gelişmekte olan organların yüksek duyarlılığı nedeniyle fetuslarda ve yenidoğanlarda BFA maruziyeti büyük endişe kaynağıdır.¹¹³ Östrojene bağlı reseptör γ (ERR γ) 2006 yılında bir BFA hedef reseptörü olarak tanımlanmıştır. Gerçekten de, BFA, 5,55 nM ile ERR γ ile güçlü bir şekilde bağlanır.¹¹⁴⁻¹¹⁶ ERR γ , gelişme sırasında memeli beyninde çok güçlü bir şekilde eksprese edilir. ERR γ , doğal ligandı bilinmeyen, ancak fetal beynin farklılaşmasında ve olgunlaşmasında rol oynadığı düşünülen bir nükleer reseptördür. BFA özellikle ERR γ 'ye bağlanabilirse, ERR γ fizyolojik fonksiyonları bozulabilir ve özellikle sinir sistemi gelişiminin kritik erken dönemlerinde maruziyet meydana geldiğinde nörogelişimsel bozukluklar ortaya çıkabilir.¹¹⁷ BFA'ya perinatal maruziyet anksiyete benzeri davranışı artırır ve erkeklerde dişi değil dopamin düzeylerini yükseltir.¹¹⁸ Yüksek BFA dozlarına (yani, 500 ve 7500 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{gün}$) gelişimsel süreçte maruz kalmanın, kemirgenlerde uzamsal bellek perfor-

manslarını azaltabileceğini bildirilmiştir. ¹¹⁹⁻¹²⁰ BFA'ya maruz kalma, HepG2 hücrelerinde önemli DNA hasarına ve bozulmuş bilişsel, öğrenme ve hafıza yeteneklerine yol açtı. ¹²¹ Bir çalışmada BFA'nın laboratuvar hayvanlarında nörotransmitter düzeylerini etkilediğini gösterilmiştir. Günde 20 g / kg BFA ile deri altından enjekte edilen gebelerin, dopamin ve metabolitin - 3,4-dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) seviyelerinde beyin seviyelerini arttırdığını gözlemlenirken, serotonin ve türev - 5-hidroksindoleketik asit (5) -HIAA) azaldı. Bu çalışmada BFA'nın yetişkin farelerde nörotransmitter sistemini değiştirebileceğini öne sürmüşlerdir. ¹²² Endokrinle ilişkili kanserlerin artan prevalansı ile birlikte BFA'nın çevrede her yerde bulunması, BFA'nın karsinogenezdeki rolünü değerlendiren çok sayıda çalışmaya yol açmıştır. 1982'de Ulusal Toksikoloji Programı (NTP) bir toksikoloji analizi gerçekleştirdi. NTP BFA'nın farmakolojik dozlarının hem erkek hem de dişi yetişkin kemirgenlerde bazı kanserleri indüklemesine rağmen, insan maruziyetiyle ilgili dozlarda sağlam bir kanserojen olmadığı, Ancak BFA'nın, erken yaşam maruziyetlerini takiben meme ve prostat bezlerinde testis ve hematopoietik sistem malignitesinde artışa ve neoplastik lezyonlara artan duyarlılığa ilişkili olabileceği dikkat çekildi. ¹²³⁻¹²⁵

Prenatal BFA maruziyetinin sinyal moleküllerini değiştirebileceği ve bunun da hücre proliferasyonunu artırabileceği ve karsinogenez duyarlılığının artmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. BFA'ya oral doğum öncesi maruziyetin yavrularda meme kanseri duyarlılığını arttırdığını hücre proliferasyonunda yer alan anahtar proteinlerin ekspresyonu üzerindeki farklı etkileri eşlik ettiği rapor edildi. ¹²⁶ Meme kanseri insidansı 1970'den 2000'e artan BFA üretimi ile bağlantılı olarak istikrarlı bir şekilde arttığı düşünülmektedir. ¹²⁷ İnsan olmayan primatlarda BFA'nın fetal meme bezi gelişimi üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada fetal meme bezi gelişimi sırasında düşük (400 µg BFA/kg/gün) BFA dozlarına maruz kalmanın, bezin morfolojisinde, maruziyet döneminde gözlenen süptil olanlardan yetişkinlikte ortaya çıkan kanser öncesi ve kanserli lezyonlara değişen önemli değişikliklere neden olduğu rapor edildi. ¹²⁸ BFA'nın meme bezi karsinogenezi üzerindeki etkilerini inceleyen deneysel çalışmaların çoğunda sıçan modelleri kullanılmıştır. Ergenlik döneminde, fetal BFA'ya maruz kalma, hem epitel hem de stromal bölmelerde proliferasyon / apoptoz oranında bir artışa neden olur. Bu değişiklikler doğum sonrası 110. günde hiperplastik kanalların sayısında bir artışa dönüştü; kanallar ayrıca bir desmoplastik reaksiyonu düşündüren, BFA ile muamele edilmiş kohortta daha fibroblastik ve yoğun bir stroma ile çevrelenmiştir. ¹²⁹ BFA'nın sıçanlarda meme tümörü insidansını arttırdığı sonucunu destekleyen Sprague Dawley sıçanları, gebelik sırasında veya hem gebelik sırasında hem de doğum sonrası ozmotik pompalar aracılığıyla bir dizi BFA

dozuna (0.25, 2.5, 25, 250 µg BFA / kg / gün) maruz bırakılmıştır. Serbest BFA, 250 µg BFA / kg / gün'e maruz kalan anne ve fetüslerin yalnızca% 100'ünde ölçülebilmemesine rağmen, 0,25 µg / kg / gün gibi düşük dozlarda karsinomlar ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlar, perinatal olarak uygulandığında BFA'nın kanserojen özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir. ¹³⁰ Bir klinik bir çalışma BFA maruziyetinin prostat kanseri ile ilişkili olabileceği bildirmiştir. 60 ürolojik hastadan oluşan bir kohortta, idrar dilüsyonunun değişkenliğini ayarlamak için idrar BFA seviyeleri kreatinin içeriğine normalize edilmiştir. Bu çalışma, biyopsi ile doğrulanmış prostat kanseri hastalarında prostat kanseri olmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek idrar BFA düzeylerinin olduğunu ve bu farkın 65 yaşın altındaki prostat kanseri hastalarında daha da derin olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu daha genç hastalarda, serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyeleri idrar BFA ölçümleri ile negatif olarak ilişkilidi, bu da üriner BFA'nın prostat kanseri için geleneksel PSA analizinden daha iyi bir tanısal biyobelirteç olabileceğini düşündürdü. ¹³¹ Düşük doz BFA ile utero tedavi edilen farelerde hepatik tümörlerin veya preneoplastik lezyonların insidansında artış bildirilmiştir. ¹³² Her ne kadar farklı kanser türlerinde yapılan çalışmalarda erken yaşam BFA maruziyeti yetersiz veriler barındırır da BFA'nın tümör gecikmesini azalttığı ve tümör duyarlılığını arttırdığına dair güçlü kanıtlar gittikçe artmaktadır. Seachrist ve ark. Hatta BFA'nın bir insan kanserojen olarak varsayılabilirliğini ileri sürdüler. ¹²⁵

Sonuç

BFA, tüketilen birçok ürün, gıdada ve biyolojik materyallerde (kan, doku, anne sütü, idrar, tükürük ,ter) saptanabilen, ayrıca çevresel olarak her yerde bulunan bir bileşiktir. BFA insanlar, bitkiler ve hayvanlar için toksiktir. Yapılan in vitro, in vivo ve klinik çalışmalar BFA'nın ciddi olumsuz etkileri olabileceğini göstermiştir. BFA, endokrin fonksiyonları taklit ettiği veya engellediği için bir endokrin bozucudur. Ayrıca BFA'nın insan sinir sistemine patofizyolojisi, bağışıklık sistemi, üreme sistemi, embriyonik gelişim ve tümör oluşumu hakkında bilgiler netleştikçe olumsuz etkileri ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bisfenol, Endokrin bozucu, Kanser, Prostat

KAYNAKÇA

- 1-Dianin AP. (1891) Condensation of ketones with phenols Zhurnal Russkago Fiziko-Khimicheskago Obshchestva (J.Russ. Phys. Chem. Soc.) St. Petersburg.
- 2-T. Zincke, Ueber die Einwirkung von Brom und von Chlor auf Phenole: Substitutionsprodukte, Pseudobromide und Pseudochloride, Justus Liebigs Annalen der Chemie (in German).1905; 343:75–99 Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jlac.19053430106>
- 3- Rubin BS. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011 Oct;127(1-2):27-34. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.05.002.
- 4-Preethi S, Sandhya K, Lebonah DE, et al.Toxicity of bisphenol a on humans: a review. *International Letters of Natural Sciences*, 2014; 22.
- 5- Staples CA, Dorn PB, Klecka GM, O'Block ST, Harris LR. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere*, 1998 Apr;36(10):2149-73. doi: 10.1016/s0045-6535(97)10133-3.
- 6- Jalal N, Surendranath AR, Pathak JL, Yu S, Chung CY. Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic. *Toxicol Rep*, 2017 Dec 16;5:76-84. doi: 10.1016/j.toxrep.2017.12.013
- 7-Kataria A, Trasande L, Trachtman H. The effects of environmental chemicals on renal function. *Nat Rev Nephrol*, 2015 Oct;11(10):610-25. doi: 10.1038/nrneph.2015.94.
- 8-Mohapatra D, Brar S, Tyagi R, et al. Physicochemicalpre-treatment and biotransformation of wastewater and wastewater sludge fate of bisphenol A. *Chemosphere*, 2010;78:923-941.
- 9-ECB. (2003). European Chemicals Bureau, European UnionRisk Assessment Report 4,4'-Isopropylidenediphenol(Bisphenol-A). *Office for Official Publications of the European Communities*, Einecs No: 201-245-8
- 10- Zalko D, Jacques C, Duplan H, et al. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere*, 2011;82(3):424-30. doi: 10.1016/j.chemosphere.2010.09.058.
- 11-Wang Y, Li J, Zhou R, et al. Protective effects of vitamin E against bisphenol A-induced reproductive toxicity in male Kunming mice. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 2019; 101(1-2): 117-128.
- 12-Olujimi O, Ayoola R, Olayinka O, et al. Evaluation of Antioxidant Enzymes Performances and DNA Damage Induced by Bisphenol A and Diisobutylphthalate in Hyperiodrilus Africanus-Earthworms. *Emerging Contaminants* 6 (2020): 1–9. Emerging Contaminants. Web.

- 13- Rubin BS. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Bio*, 2011;127(1-2):27-34. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.05.002.
- 14- Wang T, Han J, Duan X, et al. The toxic effects and possible mechanisms of Bisphenol A on oocyte maturation of porcine in vitro. *Oncotarget*, 2016;3(22):32554-65. doi: 10.18632/oncotarget.8689.
- 15- Alboghobeish S, Mahdavinia M, Zeidooni L et al. Efficiency of naringin against reproductive toxicity and testicular damages induced by bisphenol A in rats. *Iran J Basic Med Sci*, 2019 Mar;22(3):315-523. doi: 10.22038/ijbms.2019.29757.7184.
- 16-El Ghazzawy IF, Meleis AE, Farghaly EF, et al. Histological study of the possible protective effect of pomegranate juice on bisphenol-A induced changes of the caput epididymal epithelium and sperms of adult albino rats. *Alexandria Journal of Medicine*, 2011; 47(2): 125-137.
- 17- Wang Q, Wang L, Han R, Yang L, Zhou Q, Huang X. Effects of bisphenol A on antioxidant system in soybean seedling roots. *Environ Toxicol Chem*, 2015;34(5):1127-33. doi: 10.1002/etc.2904.
- 18- Peerapanyasut W, Kobroob A, Palee S, et al. Activation of Sirtuin 3 and Maintenance of Mitochondrial Integrity by N-Acetylcysteine Protects Against Bisphenol A-Induced Kidney and Liver Toxicity in Rats. *Int J Mol Sci*, 2019 Jan 11;20(2):267. doi: 10.3390/ijms20020267.
- 19- Michałowicz J. Bisphenol A--sources, toxicity and biotransformation. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014;37(2):738-58. doi: 10.1016/j.etap.2014.02.003
- 20-Berkner S, Streck G, Herrmann R. Development and validation of a method for determination of trace levels of alkylphenols and bisphenol A in atmospheric samples. *Chemosphere*, 2004;54(4):575-84. doi: 10.1016/S0045-6535(03)00759-8.
- 21-Matsumoto H, Adachi S, Suzuki Y. Bisphenol A in ambient air particulates responsible for the proliferation of MCF-7 human breast cancer cells and its concentration changes over 6 months. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2005;48,459-466.
- 22-Fu P, Kawamura K, Ubiquity of bisphenol A in the atmosphere. *Environ Pollut*, 2010; 158:3138-3143.
- 23-Loganathan S, Kannan K, Occurrence of bisphenol A in indoor dust from two locations in the Eastern United States and implications for human exposures. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2011; 61:68-73.
- 24- Sta Ana KM, Espino MP. Occurrence and distribution of hormones and bisphenol A in Laguna Lake, Philippines. *Chemosphere*, 2020;256:127122. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.127122.

- 25- Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, et al. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*, 2007;24(2):139-77. doi: 10.1016/j.reprotox.2007.07.010.
- 26- Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, et al. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environ Sci Technol*, 2003;15;37(20):4543-53. doi: 10.1021/es0264596.
- 27- Ye X, Pierik FH, Angerer J, et al. Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Hyg Environ Health*, 2009;212(5):481-91. doi: 10.1016/j.ijheh.2009.03.004. PMC3756471.
- 28- Pirard C, Sagot C, Deville M, et al. Urinary levels of bisphenol A, triclosan and 4-nonylphenol in a general Belgian population. *Environ Int*, 2012;48:78-83. doi: 10.1016/j.envint.2012.07.003.
- 29-Frederiksen H, Aksglaede L, Sorensen K, et al. Bisphenol A and other phenols in urine from Danish children and adolescents analyzed by isotope diluted TurboFlow-LC-MS/MS. *Int J Hyg Environ Health*, 2013; 216(6), 710-720. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.01.007>.
- 30- Shi W, Wang R, Niu S, et al. Dynamic changes of proliferation and apoptosis in rat retina development. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017;10(12):11679-11684.
- 31- He Y, Miao M, Wu C, et al. Occupational exposure levels of bisphenol A among Chinese workers. *J Occup Health*, 2009;51(5):432-6. doi: 10.1539/joh.o9006.
- 32- Wang T, Lu J, Xu M, et al. Urinary bisphenol A concentration and thyroid function in Chinese adults. *Epidemiology*. 2013;24(2):295-302. doi: 10.1097/EDE.0b013e318280e02f.
- 33-Volkel W, Colnot T, Csanady GA, et al. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol*, 2002; 15: 1281-1287.
- 34-Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposure. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*, 2006; 147 (6 suppl): S56-S69.
- 35-Dekant W, Volkel W. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods results and assessment of environmental exposures. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008; 228:114-134.
- 36- Clayton EM, Todd M, Dowd JB, et al. The impact of bisphenol A and triclosan on immune parameters in the U.S. population, NHANES 2003-2006. *Environ Health Perspect*, 2011 Mar;119(3):390-6. doi: 10.1289/ehp.1002883.

- 37- Humblet O, Birnbaum L, Rimm E, et al. Dioxins and cardiovascular disease mortality. *Environ Health Perspect*, 2008 Nov;116(11):1443-8. doi: 10.1289/ehp.11579.
- 38-Elobeid MA, Allison DB. Putative environmental-endocrine disruptors and obesity: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2008 Oct;15(5):403-8. doi: 10.1097/MED.0b013e32830ce95c.
- 39- Schug TT, Janesick A, Blumberg B, et al. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011 Nov;127(3-5):204-15. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.08.007.
- 40- Lyche JL, Gutleb AC, Bergman A, et al. Reproductive and developmental toxicity of phthalates. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2009 Apr;12(4):225-49. doi: 10.1080/10937400903094091.
- 41- Mathieu-Denoncourt J, Wallace SJ, de Solla SR, et al. Plasticizer endocrine disruption: Highlighting developmental and reproductive effects in mammals and non-mammalian aquatic species. *Gen Comp Endocrinol*, 2015 Aug 1;219:74-88. doi: 10.1016/j.ygcen.2014.11.003.
- 42- Hugo ER, Brandebourg TD, Woo JG, et al. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect*. 2008;116(12):1642-7. doi: 10.1289/ehp.11537.
- 43-Sohoni P, Sumpter JP. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *J Endocrinol*, 1998;158(3):327-39. doi: 10.1677/joe.0.1580327. PMID: 9846162.
- 44-Xu XH, Zhang J, Wang YM, et al. Perinatal exposure to bisphenol-A impairs learning-memory by concomitant down-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors of hippocampus in male offspring mice. *Horm Behav*, 2010;58(2):326-33. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.02.012.
- 45-Amir S, Shah STA, Mamoulakis C, et al. Endocrine Disruptors Acting on Estrogen and Androgen Pathways Cause Reproductive Disorders through Multiple Mechanisms: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1464. doi: 10.3390/ijerph18041464.
- 46- Rahman MS, Kwon WS, Lee JS, et al. Bisphenol-A affects male fertility via fertility-related proteins in spermatozoa. *Sci Rep*. 2015 Mar 16;5:9169. doi: 10.1038/srep09169.
- 47- Ferrara G, Loffredo E, Senesi N. Phytotoxic, clastogenic and bioaccumulation effects of the environmental endocrine disruptor bisphenol A in various crops grown hydroponically. *Planta*. 2006 Apr;223(5):910-6. doi: 10.1007/s00425-005-0147-2.
- 48- Jiao L, Ding H, Wang L, et al. Bisphenol A effects on the chlorophyll contents in soybean at different growth stages. *Environ Pollut*, 2017 Apr;223:426-434. doi: 10.1016/j.envpol.2017.01.042.

- 49-Liu Y, Tam NF, Guan Y, et al. Acute toxicity of nonylphenols and bisphenol A to the embryonic development of the abalone *Haliotis diversicolor supertexta*. *Ecotoxicology*, 2011 Aug;20(6):1233-45. doi: 10.1007/s10646-011-0672-7.
- 50- Wong EW, Cheng CY. Impacts of environmental toxicants on male reproductive dysfunction. *Trends Pharmacol Sci*, 2011 May;32(5):290-9. doi: 10.1016/j.tips.2011.01.001. Epub 2011 Feb 15.
- 51- Behmanesh MA, Najafzadehvarzi H, Poormoosavi SM. Protective Effect of Aloe vera Extract against Bisphenol A Induced Testicular Toxicity in Wistar Rats. *Cell J*, 2018 Jul;20(2):278-283. doi: 10.22074/cellj.2018.5256.
- 52- Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol*, 2007 Aug-Sep;24(2):178-98. doi: 10.1016/j.reprotox.2007.05.010.
- 53- Feng Y, Jiao Z, Shi J, et al. Effects of bisphenol analogues on steroidogenic gene expression and hormone synthesis in H295R cells. *Chemosphere*, 2016 Mar;147:9-19. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.12.081.
- 54- Wolstenholme JT, Rissman EF, Connelly JJ. The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav*, 2011 Mar;59(3):296-305. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.10.001.
- 55-Ziv-Gal A, Craig ZR, Wang W, et al. Bisphenol A inhibits cultured mouse ovarian follicle growth partially via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *Reprod Toxicol*, 2013 Dec;42:58-67. doi: 10.1016/j.reprotox.2013.07.022.
- 56- Steinmetz R, Brown NG, Allen DL, Bigsby RM, Ben-Jonathan N. The environmental estrogen bisphenol A stimulates prolactin release in vitro and in vivo. *Endocrinology*, 1997 May;138(5):1780-6. doi: 10.1210/endo.138.5.5132.
- 57-Zoeller RT. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. *Thyroid*, 2007; 17:811-817.
- 58-Castro B, Sanchez P, Torres JM, et al. Bisphenol A exposure during adulthood alters expression of aromatase and 5alpha-reductase isozymes in rat prostate. *PloS One*. 2013; 8:e55905
- 59- Plahuta M, Tišler T, Toman MJ, et al. Efficiency of advanced oxidation processes in lowering bisphenol A toxicity and oestrogenic activity in aqueous samples. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2014 Mar;65(1):77-87. doi: 10.2478/10004-1254-65-2014-2415.
- 60-Lee HJ, Chattopadhyay S, Gong EY, et al. Antiandrogenic effects of bisphenolA and nonylphenol on the function of androgen receptor. *Toxicol Sci*, 2003; 75:40-46.
- 61- Inadera H. Neurological Effects of Bisphenol A and its Analogues. *Int J Med Sci*, 2015 Oct 30;12(12):926-36. doi: 10.7150/ijms.13267.

- 62- Heimeier RA, Shi YB. Amphibian metamorphosis as a model for studying endocrine disruption on vertebrate development: effect of bisphenol A on thyroid hormone action. *Gen Comp Endocrinol*, 2010 Sep 1;168(2):181-9. doi: 10.1016/j.ygcen.2010.02.016.
- 63- Routledge EJ, White R, Parker MG, et al. Differential effects of xenoestrogens on coactivator recruitment by estrogen receptor (ER) alpha and ERbeta. *J Biol Chem*, 2000 Nov 17;275(46):35986-93. doi: 10.1074/jbc.M006777200.
- 64- Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, et al. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol*, 2007 Aug-Sep;24(2):199-224. doi: 10.1016/j.reprotox.2007.06.004. Epub 2007 Jun 26. PMID: 17683900; PMCID: PMC2151845.
- 65-Tainaka H, Takahashi H, Umezawa M, et al. Evaluation of the testicular toxicity of prenatal exposure to bisphenol A based on microarray analysis combined with MeSH annotation. *J Toxicol Sci*, 2012;37:539- 548.
- 66-Tiwari D, Vanage G. Mutagenic effect of Bisphenol A on adult rat male germ cells and their fertility. *Reprod Toxicol*, 2013;40:60-68.
- 67-Sakaue M, Ohsako S, Ishimura R, et al. Bisphenol A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. *J Occup Health*, 2001;43:185-90.
- 68-Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility. *Eur J Oral Sci*, 2002 Apr;110(2):163-7. doi: 10.1034/j.1600-0722.2002.11201.x.
- 69-Alabi OA, Ologbonjaye KI, Sorungbe AA, et al. Bisphenol A-induced Alterations in Different Stages of Spermatogenesis and Systemic Toxicity in Albino Mice (*Mus musculus*). *J Health Pollut*, 2021 Feb 25;11(29):210307. doi: 10.5696/2156-9614-11.29.210307.
- 70- Melzer D, Harries L, Cipelli R, et al. Bisphenol A exposure is associated with in vivo estrogenic gene expression in adults. *Environ Health Perspect*. 2011 Dec;119(12):1788-93. doi: 10.1289/ehp.1103809.
- 71-Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposure. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*. 2006; 147 (6 suppl): S56-S69
- 72-Alonso-Magdalena P, Laribi O, Ropero AB, et al. Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca²⁺ signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. *Environ Health Perspect*, 2005; 113:969-977
- 73-Jeng YJ, Watson CS. Combinations of physiologic estrogens with xenoestrogens alter ERK phosphorylation profiles in rat pituitary cells. *Environ Health Perspect*, 2011; 119: 104-112.

- 74-Maseroli E, Corona G, Rastrelli G, et al. Prevalence of Endocrine and Metabolic Disorders in Subjects with Erectile Dysfunction: A Comparative Study. *J Sex Med*, 2015;12(4):956- 965.
- 75-D'Cruz SC, Jubendradass R, Jayakanthan M, et al. Bisphenol A impairs insulin signaling and glucose homeostasis and decreases steroidogenesis in rat testis: an in vivo and in silico study. *Food Chem Toxicol*, 2012;50:1124-1133.
- 76-El-Beshbishy HA, Aly HA, El-Shafey M. Lipoic acid mitigates bisphenol A-induced testicular mitochondrial toxicity in rats. *Toxicol Ind Health*, 2013;29:875-887.
- 77-Xi W, Lee C, Yeung W, et al. Effect of perinatal and postnatal bisphenol A exposure to the regulatory circuits at the hypothalamus–pituitary–gonadal axis of CD-1 mice. *Reprod Toxicol*, 2011;31:409-417.
- 78-Ho Y-S, Magnenat J-L, Gargano M, et al. The nature of antioxidant defense mechanisms: a lesson from transgenic studies. *Environ Health Perspect*, 1998;106:1219-1225.
- 79-Hales DB, Allen JA, Shankara T, et al. Mitochondrial function in Leydig cell steroidogenesis: Ann N Y Acad Sci, 2005;1061:120-134.
- 80-Chauhan A, Agarwal M, Kushwaha S, et al. Suppression of fertility in male albino rats following the administration of 50% ethanolic extract of *Aegle marmelos*. *Contraception* 2007;76:474-481.
- 81-Nanjappa MK, Simon L, Akingbemi BT. The industrial chemical bisphenol A (BPA) interferes with proliferative activity and development of steroidogenic capacity in rat Leydig cells. *Biol Reprod*, 2012;86:135, 1-12.
- 82-Akingbemi BT, Sottas CM, Koulova AI, et al. Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells. *Endocrinology*, 2004;145:592-603.
- 83-Kim JY, Han EH, Kim HG, et al. Bisphenol A-induced aromatase activation is mediated by cyclooxygenase-2 up-regulation in rat testicular Leydig cells. *Toxicol Lett*, 2010;193:200-208.
- 84-Gurmeet K, Rosnah I, Normadiah MK, et al. Detrimental effects of bisphenol A on development and functions of the male reproductive system in experimental rats. *EXCLI J*, 2014; 13: 151-160
- 85- Li YJ, Song TB, Cai YY, et al. Bisphenol A exposure induces apoptosis and upregulation of Fas/FasL and caspase-3 expression in the testes of mice. *Toxicol Sci*, 2009 Apr;108(2):427-36. doi: 10.1093/toxsci/kfp024.

- 86-Mouallif M, Albert A, Zeddou M, et al. Expression profile of undifferentiated cell transcription factor 1 in normal and cancerous human epithelia. *Int J Exp Pathol*, 2014; 95:251–259
- 87-Phillips BT, Gassei K, Orwig KE. Spermatogonial stem cell regulation and spermatogenesis. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2010; 365:1663–1678.
- 88-Lee WY, Lee KH, Heo YT, et al. Transcriptional coactivator undifferentiated embryonic cell transcription factor 1 expressed in spermatogonial stem cells: a putative marker of boar spermatogonia. *Anim Reprod Sci*, 2014; 150:115–124.
- 89-Wang Q, Zhao XF, Ji YL et al. Mitochondrial signaling pathway is also involved in bisphenol A induced germ cell apoptosis in testes. *Toxicol Lett*, 2010; 199:129–135.
- 90- Lee J, Richburg JH, Shipp EB, Meistrich ML, Boekelheide K. The Fas system, a regulator of testicular germ cell apoptosis, is differentially up-regulated in Sertoli cell versus germ cell injury of the testis. *Endocrinology*, 1999 Feb;140(2):852-8. doi: 10.1210/endo.140.2.6479.
- 91- Vrooman LA, Oatley JM, Griswold JE, et al. Estrogenic exposure alters the spermatogonial stem cells in the developing testis, permanently reducing crossover levels in the adult. *PLoS Genet*, 2015;11(1):e1004949. doi: 10.1371/journal.pgen.1004949.
- 92-Schonfelder G, Wittfoht W, Hopp H, et al. Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environ Health Perspect*, 2002; 110: A703-A707
- 93-Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, et al. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2014;53: 34-46.
- 94-Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect*, 2009; 117: 1945-1952.
- 95-Harley KG, Gunier RB, Kogut K, et al. Prenatal and early childhood bisphenol A concentrations and behavior in school-aged children. *Environ Res*, 2013;126: 43-50.
- 96-Nahar MS, Liao C, Kannan K, et al. Fetal liver bisphenol A concentrations and biotransformation gene expression reveal variable exposure and altered capacity for metabolism in humans. *J Biochem Mol Toxicol*, 2013; 27: 116-123.
- 97- Poimenova A, Markaki E, Rahiotis C, et al. Corticosterone-regulated actions in the rat brain are affected by perinatal exposure to low dose of bisphenol A. *Neuroscience*, 2010 May 19;167(3):741-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.02.051.

- 98- Diaz Weinstein S, Villafane JJ, Juliano N, et al. Adolescent exposure to Bisphenol-A increases anxiety and sucrose preference but impairs spatial memory in rats independent of sex. *Brain Res*, 2013 Sep 5;1529:56-65. doi: 10.1016/j.brainres.2013.07.018.
- 99-Ishido M, Yonemoto J, Morita M. Mesencephalic neurodegeneration in theorally administered bisphenol A-caused hyperactive rats. *Toxicol Lett*, 2007;173: 66-72
- 100- Elsworth JD, Jentsch JD, Groman SM, et al. Low circulating levels of bisphenol-A induce cognitive deficits and loss of asymmetric spine synapses in dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus of adult male monkeys. *J Comp Neurol*. 2015 Jun 1;523(8):1248-57. doi: 10.1002/cne.23735.
- 111- Zhou Y, Wang Z, Xia M, et al. Neurotoxicity of low bisphenol A (BPA) exposure for young male mice: Implications for children exposed to environmental levels of BPA. *Environ Pollut*, 2017;229:40-48. doi: 10.1016/j.envpol.2017.05.043.
- 112- Zhang H, Kuang H, Luo Y, et al. Low-dose bisphenol A exposure impairs learning and memory ability with alterations of neuromorphology and neurotransmitters in rats. *Sci Total Environ*, 2019; 20;697:134036. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.134036.
- 113-Internet] US Food, Drug Administration (USFDA). Update on Bisphenol A Use in Food Contact Applications. <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm197739.htm>2010.
- 114-Takayanagi S, Tokunaga T, Liu X, et al. Endocrine disruptor bisphenol A strongly binds to human estrogen-related receptor γ (ERR γ) with high constitutiveactivity. *Toxicol Lett*, 2006; 167:95-105.
- 115-Matsushima A, Kakuta Y, Teramoto T, et al. Structural evidence for endocrine disruptor bisphenol A binding to human nuclear receptor ERR γ . *J Biol Chem*, 2007; 142: 517-524.
- 116-Okada H, Tokunaga T, Liu X, et al. Direct evidence revealing structural elementsessential for the high binding ability of bisphenol A to human estrogen-related receptor-gamma. *Environ Health Perspect*, 2008; 116: 32-38.
- 117-Heard DJ, Norby PL, Holloway J, et al. Human ERR γ , a third member of the estrogen receptor-related receptor (ERR) subfamily of orphan nuclear receptors:tissue-specific isoforms are expresses during development and in theadult. *Mol Endocrinol*, 2000; 14: 382-392.
- 118-Matsuda S, Matsuzawa D, Ishii D, et al. Effects of perinatal exposure to lowdose of bisphenol A on anxiety like behavior and dopamine metabolites in brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012; 39: 273-279.

- 119-Tian YH, Baek JH, Lee SY, et al. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol A induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse*, 2010; 64: 432–439.
- 120- Liu ZH, Ding JJ, Yang QQ, et al. Early developmental bisphenol-A exposure sex-independently impairs spatial memory by remodeling hippocampal dendritic architecture and synaptic transmission in rats. *Sci Rep*, 2016 Aug 31;6:32492. doi: 10.1038/srep32492.
121. Fic A, Žegura B, Sollner Dolenc M, et al. Mutagenicity and DNA damage of bisphenol A and its structural analogues in HepG2 cells. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2013;64(2):189-200. doi: 10.2478/10004-1254-64-2013-2319.
- 122-Nakamura K, Itoh K, Yoshimoto K, et al. Prenatal and lactational exposure to low-doses of bisphenol A alters brain monoamine concentration in adult mice. *Neurosci Lett*, 2010; 484: 66–70.
- 123- National Toxicology Program. Carcinogenesis Bioassay of Bisphenol A (CAS No. 80-05-7) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Feed Study). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*. 1982;215:1-116. PMID: 12778220.
- 125- Seachrist DD, Bonk KW, Ho SM, et al. A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. *Reprod Toxicol*, 2016;59:167-82. doi: 10.1016/j.reprotox.2015.09.006.
- 126-Betancourt AM, Eltoum IA, Desmond RA, et al. In utero exposure to bisphenol A shifts the window of susceptibility for mammary carcinogenesis in the rat. *Environ Health Perspect*, 2010;118(11):1614-9. doi: 10.1289/ehp.1002148.
- 127- Tsai WT. Human health risk on environmental exposure to Bisphenol-A: a review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2006;24(2):225-55. doi: 10.1080/10590500600936482.
- 128- Tharp AP, Maffini MV, Hunt PA, et al. Bisphenol A alters the development of the rhesus monkey mammary gland. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 22;109(21):8190-5. doi: 10.1073/pnas.1120488109.
- 129- Neville MC, McFadden TB, Forsyth I. Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2002 Jan;7(1):49-66. doi: 10.1023/a:1015770423167.
- 130- Acevedo N, Davis B, Schaeberle CM, et al. Perinatally administered bisphenol a as a potential mammary gland carcinogen in rats. *Environ Health Perspect*, 2013 Sep;121(9):1040-6. doi: 10.1289/ehp.1306734.
131. Tarapore P, Ying J, Ouyang B, et al. Exposure to bisphenol A correlates with early-onset prostate cancer and promotes centrosome amplification and anchorage-independent growth in vitro. *PLoS One*. 2014 Mar 3;9(3):e90332. doi: 10.1371/journal.pone.0090332.
- 132- Weinhouse C, Anderson OS, Bergin IL, et al. Dose-dependent incidence of hepatic tumors in adult mice following perinatal exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect*, 2014 May;122(5):485-91. doi: 10.1289/ehp.1307449.

Bölüm 8

KOMPLİKASYONSUZ GEBELİKLER İÇİN ANTENATAL BAKIMDA KANITA DAYALI UYGULAMALAR

Ayça BALMUMCU¹

¹ Ayça BALMUMCU, Öğr. Gör. Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID NO: 0000-0001-6811-8003

1. GİRİŞ

Sağlıklı bir toplum oluşturabilmek ve toplumların gerçek gelişmişlik düzeyine ulaşmalarını sağlayabilmek için anne ve çocuk sağlığının öncelikli olarak ele alınması ve iyileştirilmesi gerekmektedir (1). Bu doğrultuda temelde koruyucu sağlık hizmeti olan antenatal bakımın, anne ve çocuk sağlığının korunmasında önemli bir yeri vardır. Antenatal bakım, anne ve fetüsün gebelik süresince düzenli aralıklarla, genel sağlık değerlendirmesini ve annenin eğitimini kapsayan, alanda uzman bir sağlık personeli tarafından verilen bakımdır. Dünya genelinde kadınların antenatal bakım alma oranlarının %64 olduğu, bu kadınların gebelikleri boyunca 4 ya da 5 kez antenatal bakım aldıkları belirtilmektedir (2). Ülkemizde antenatal bakım alan kadınların oranı %96, antenatal bakım alma sayısı 4 ve üzeri olanların oranı ise %89,7'dir (3). Antenatal bakım almak kadar alınan bakımın kalitesi de anne ve bebek sağlığının korunmasında belirleyici rol almaktadır. Antenatal dönemde kanıta dayalı müdahalelerin uygulanması bakımda standardizasyonu, gereksiz uygulamalardan kaçınılmasını, bakımın kaliteli olmasını ve hasta memnuniyetinin artmasını sağlamaktadır. Kanıta dayalı uygulama (KDU), sağlık alanında çalışmalardan elde edilen en iyi kanıtları, hasta bakımı verilerini, klinisyen uzmanlığı ve hasta tercihleri ile birleştiren, sağlık hizmeti sunumuna yönelik bir problem çözme yaklaşımıdır. KDU'yu kullanmak, etkinliği olmayan bakım uygulamalarının terk edilmesi ve bireysel hasta ihtiyaçlarını karşılamak için etkili, bilimsel olarak doğrulanmış yöntemlerin seçilmesi anlamına gelmektedir. Günümüzde KDU'ya tüm sağlık personelinin ulaşabilmesi ve uygulayabilmesi için klinik uygulama rehberleri ve protokoller oluşturulmuştur (4). Bu derlemede antenatal bakımda kanıta dayalı uygulama önerileri National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Antenatal bakım rehberi (2020) doğrultusunda incelemek amaçlanmaktadır.

2. ANTENATAL DANIŞMA İLE İLGİLİ ÖNERİLER

Antenatal izlemlerde kadınların anlayabileceği bir dilde, fiziksel ve psikolojik ihtiyaçları tanımlanarak bilgi verilmelidir. Bilgiler açık, tutarlı, dengeli ve doğru, geçerli kanıtlara dayalı olmalıdır. Yazılı materyalle desteklenen ve aynı zamanda farklı biçimlerde sağlanabilen bilgiler, kadınların daha sağlıklı karar almalarında yardımcı olabilir. Bilgi verilirken şu noktalar unutulmamalıdır (5);

- Kadının görüşleri ile ters düşseniz de kararlarına saygı duymak
- Endişelerini tartışmak ve sorularını sormak için kadına fırsat vermek
- Aktardığınız bilgileri anladığından emin olmak
- Karar vermesi için yeterli zaman tanımak

- Doğum öncesi testler ve taramaların detaylarını anlatmak, bu konularda tartışmaya olanak sağlamak.

Doğum öncesi verilecek bilgilerin zamanlaması aşağıdaki gibi olacaktır (5);

Sağlık profesyoneliyle ilk görüşmede:

- Folik asit desteği
- Besin hijyeni, besin geçişli enfeksiyonların nasıl önleneceği
- Yaşam stili ile ilgili öneriler, sigara bırakma ve ilaç kullanımının etkileri
- Gebelikte alkol tüketimi
- Bütün antenatal taramalar
- Tarama testlerinin riskleri ve faydaları

Sonraki randevularda (ideal olarak 10 hafta)

- Gebelik sırasında bebeğin gelişimi
- Beslenme ve diyet, D vitamini eksikliği riski olanlarda D vitamini desteği
- Egzersiz, pelvik taban egzersizi
- Gebelik bakım algoritması
- Emzirme uygulamaları
- Doğum öncesi sınıflara katılma
- Tüm doğum öncesi tarama testlerini tartışma
- Ruh sağlığı sorunlarını tartışma

Gebeliğin 36. Haftası ve öncesi

- Emzirme ile ilgili bilgi verme, emzirme tekniklerinin öğretilmesi ve başarılı bir şekilde uygulatılması
- Doğuma hazırlanma, doğum ağrısı ile başa çıkma yöntemleri ile ilgili bilgi verme ve doğum planının hazırlanması
- Yenidoğanın bakımı
- K vitamini profilaksisi
- Yenidoğan tarama testleri
- Postnatal öz bakım
- Mavi bebek ve postnatal depresyona karşı uyanık olma

Gebeliğin 38. Haftasında

- Uzun süreli gebelik yönetimi için seçenekler sunulmalıdır.
- Rutin olarak önerilmeyen doğum öncesi müdahaleler ise şunlardır (5);
- Tekrarlanan anne ağırlığı ölçümleri
- Meme ve pelvik muayene
- Demir ve A vitamini desteği
- Rutin Klamidya, CMV, Hepatit C, B grubu streptokok, Toksoplazma ve bakteriyel vajinozis taramaları,
- Düşük riskli gebeliklerde doppler USG
- Preterm doğum için rutin USG.
- Rutin kardiyak anomali taraması için ense kalınlığının kullanılması
- Gestasyonel diyabet taramasında plazmada glukoz bakılması, açlık kan glukozu ve glukoz taraması için idrar tahlili
- Rutin fetal hareketlerin sayılması
- Rutin fetal kalp oskültasyonu
- Rutin antenatal elektronik kardiyotokografi
- Gebeliğin 24. Haftasından sonra rutin USG taraması.

3. ANTENATAL BAKIMIN ORGANİZASYONU

3.1. Antenatal Bakım Kim Tarafından Verilmeli?

Antenatal bakımın verilmesinde ebeler, aile hekimleri ve kadın doğum uzmanları karşılaştırıldığında riskli olmayan gebeliklerde maternal ve fetal sonuçlar açısından bir fark görülmemiştir. Üç randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) dâhil edildiği 3041 kadını içeren meta analizde risk taşımayan gebeliklerde ebe, aile hekimi, kadın doğum uzmanlarının verdiği doğum öncesi bakımın maternal ve perinatal sonuçları arasında bir fark saptanmamıştır (6).

Antenatal bakım rehberinde de, riskli olmayan gebeliklerde doğum öncesi bakımı ebe, aile hekimi ya da kadın doğum uzmanından almanın maternal ve perinatal sonuçlar açısından bir fark yaratmadığı A düzeyi kanıt olarak belirtilmiştir (5).

3.2. Gebelik Süresince Bakım Alınmalı mı?

Gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemlerde kadınlar rutin olarak bakım almaktadırlar. Doğum öncesi bakım rehberi gebelik süresince sürekli bakım almanın etkilerini sorgulamıştır. Gebelik ve doğumda sürekli

bakım almanın etkilerinin araştırıldığı iki sistematik reviewin ilkinde, gebelik süresince, doğumda ve doğum sonu dönemde rutin bakım alanlar ile sürekli bakım alanlar karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 1815 kadın katılmış, rutin bakım ile sürekli bakım alanlar arasında sezaryen, indüksiyon, neonatal ölüm, düşük doğum ağırlıklı bebek bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (7).

Diğer 7 RKÇ'nın incelendiği ve 9148 kadını içeren sistematik reviewde gebeliği süresince sürekli bakım alan kadınlarda, doğumda indüksiyon, doğum süresinin uzaması, elektrofetal monitörizasyon oranlarında belirgin düzeyde azalma saptanmıştır. Ayrıca sürekli bakım alan kadınların bu durumdan daha memnun oldukları, karar verme aşamasına daha çok katıldıkları ve daha kontrollü oldukları belirtilmiştir (8).

Avustralya'da yapılan bir RKÇ 'da sürekli bakım alan ve standart bakım alan iki gebe grubu karşılaştırılmıştır. Sürekli bakım alan grupta doğum süresinin kısaldığı, epidural analjezi ihtiyacının azaldığı ve daha az epizyotomiye ihtiyaç duyulduğu saptanmıştır. Perinatal mortalite açısından her iki grup arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir (9).

İncelediğimiz antenatal bakım rehberinde de gebelik süresince sürekli bakım almak A düzeyi öneri olarak belirtilmiştir (5).

3.3. Doğum Öncesi İzlem Sıklığı Ne olmalı?

Doğum öncesi bakım programları olarak şu anda uygulanan modeller 1929 yılında geliştirilmiştir (5). Gelişen teknoloji ve tarama testleri sonucunda gebelik öncesi izlem sıklığının yeniden gözden geçirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Doğum öncesi izlem sıklığı ile olumsuz perinatal sonuçlar arasındaki ilişkinin araştırıldığı, 17765 İngiliz kadının dâhil olduğu çalışmada, doğum öncesi ziyaret sayısı ile yenidoğan ünitesine kabul ve perinatal mortalite arasında bir ilişki bulunamamıştır (10).

Sağlık Bakanlığı rutin gebe izlemlerinde, risk taşımayan tüm gebelerde en az dört izlem önermektedir. Ayrıca gebelerin risk durumlarına göre izlem sayısı ve zamanının planlanabileceği belirtilmektedir (11).

Antenatal rehberde komplikasyonsuz gebelik süren nullipar kadınlar için 10, multipar kadınlar için 7 izlemin yeterli olduğu belirtilmektedir (5).

Başka bir antenatal rehberde ise izlem sıklığı ile ilgili öneri şu şekildedir (12);

Risk bulunmayan tüm gebelerde en az dört izlem yapılmalıdır (**A düzeyi**)

4. YAŞAM TARZI İLE İLGİLİ ÖNEMLİ NOKTALAR

4.1. Gebelikte Çalışma Hayatı

Gebe kadınların işe devam etme, izin gibi çalışma süresince sahip olduğu yasal hakları öğrenmeleri önemlidir. Gebe çalışanların özel bir takım yasal hakları vardır. Rehber bu konuda İngiltere'deki yasalara göre bilgi vermektedir. İngiltere'de geçerli olan mevzuata göre;

- Gebe kadının 33.'ü gebelik haftası geçtikten sonra pratisyen hekim ya da ebeğin izni olmadan çalışamaz. Bu konuda işvereni bilgilendirmelidir.

- Doğumu takiben 2 hafta içinde kadının işe dönmesi yasalara aykırıdır. İşveren böyle bir talepte bulunamaz.

- İşverenin gebe, emziren ve son 6 ay içinde doğum yapmış kadınlar için iş sağlığı ve güvenliği kapsamında risk değerlendirmesi yapması gereklidir.

- Eğer risk belirtileri tanımlandı ise riskleri ortadan kaldırmak için bazı adımlar atılmalıdır. Örneğin; düzeltici ve önleyici faaliyetler, çalışma koşullarının ya da saatlerinin değiştirilmesi gibi...

Bazı çalışanlar meslekleri gereği teratojenik ve toksik maddelere maruz kalabilmektedirler. Bu maddelere maruz kalmanın olumsuz maternal ve fetal sonuçları kanıtlarla desteklenmektedir. Yirmi dokuz gözlemsel çalışma ve 160.988 kadını içeren bir metaanalizde gebelik süresince çalışan kadınlar erken doğum, preeklampsi, hipertansiyon ve SGA'lı bebek sonuçları açısından değerlendirilmiştir. Fiziksel çalışma ve uzun süreli ayakta kalmanın bu olumsuz sonuçlarla ilişkili olabileceği saptanmıştır. Uzun süreli ve vardiyalı çalışmanın olumsuz sonuçlarla ilgisini destekleyen yeterli kanıt bulunamamıştır. Sonuç olarak gebelikte çalışmak ile artmış riskli sonuçlar arasında bir ilişki saptanmamıştır (5).

Gebe kadınlar annelik hakları ve yasalar konusunda bilgilendirilmelidir. **(C Düzeyi)**

Kadınlara gebelikte çalışmanın güvenli olduğuna dair güvence verilebilir. Bunu yaparken olası mesleki tehlikeler hakkında gebelere bilgi verilmelidir. **(D Düzeyi)**

4.2. Diyet Bilgisi ve Eğitimi

Genel olarak gebelere besin çeşitleri ve yararları ile ilgili bilgi verilebilir. Örneğin;

- Bol meyve sebze tüketilmesi

- Ekmek, makarna, pirinç ve patates gibi nişastalı gıdaların sınırlı tüketimi
- Protein içeren gıdaların (yağsız et, balık, fasulye ve mercimek gibi) tüketimi
- Bol lifli yiyeceklerin (meyve, sebze, kepekli ekmek gibi) tüketilmesi
- Süt ve süt ürünlerinin günlük olarak tüketilmesi

Aynı zamanda tüketmemesi gereken ve fetüsün sağlığı içinde risk barındıran yiyeceklerden uzak durması konusunda bilgi verilmelidir. Örneğin; sebze ezmesi, karaciğer ve karaciğer ürünleri, çiğ yiyecekler, hazır yemekler, çiğ ya da işlenmiş etler (salam gibi), çiğ kabuklu deniz ürünleri (istiridye gibi), enfeksiyon ve toksoplazma riskleri açısından tüketilmemelidir. Köpek balığı, kılıç balığı gibi yüksek düzeyde metil cıva içeren balıklar fetüsün sinir sistemini olumsuz etkileyebilir. Gıda standartları kurumunun gebe kadınların sınırlı tüketmeleri gereken yiyecekleri belirten son duyurusu şöyledir (5):

- Haftada en fazla 2 orta boy ton balığı konservesi ya da bir taze ton balığı bifteği

- Günde 300 mg. kafein tüketimi. Kafein kahvede, çayda ve kolada mevcuttur.

4.3. Besin Takviyeleri

4.3.1. Folik Asit Desteği

Spina bifida, ensefalosel, anensafali gibi nöral tüp defektlerinin (NTD) görülme sıklığı İngiltere’de 1.5/1000 gebelik olarak bildirilmektedir (5). Ülkemizde yapılan ve 21907 çocuğun, incelendiği bir çalışmada nöral tüp defekti 3/1000 olarak saptanmıştır (13).

Prekonsepsiyonel dönemde folik asit kullanımının NTD sıklığını azalttığı kanıtlanmış ve pek çok ülkede prekonsepsiyonel dönemde ya da gebeliğin ilk haftalarında rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır (14).

Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) ile birlikte Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF)’de gebelik planlayan tüm kadınların konsepsiyondan en az 1 ay önce ve gebeliğin ilk 3 ayı boyunca 400-800 mg folik asit içeren günlük vitamin desteği almalarını önermektedir. CDC; daha önce nöral tüp defekti ile etkilenen bir hamilelik geçiren, gebelik planlayan gebeler (NTD) folik asitin artan günlük doz alımı konusunda kendi hekimlerine danışmalarını önerir (15).

Wilson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2007), gebelik öncesi ve gebelik döneminde folik asit kullanımı NTD ve konjenital anomalileri azalttığı saptanmıştır. Gebelikten 3 ay önce kullanımına başlanarak, gebe-

liğin ilk 3 ayında devam edilmesi ve günlük 0,4-1 mg tüketilmesi önerilmektedir (16).

Lawrence'ın belirttiği üzere, daha önceki gebeliğinde nöral tüp defektinden etkilenen hastalar günde 4 mg folik asit kullanmalıdırlar. Folik asitin yüksek dozlarda kabul edilebilir diğer hasta grupları, siyah Hispanik ya da Asyalı / Pasifik Adalı ırk, genç hastalar veya aşırı kilolu, obez bireyleri içerir (17). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tüm gebeler için önerisi ise, standart doz olarak 0,4 mg folik asit+ 60 mg demir kullanımıdır (18).

Gebelik sırasında kullanılan folik asitin etkisine bakılan, 31 çalışmayı (17,771kadın) içeren reviewda; alınan folik asitin preterm ve ölü doğumu, düşük doğum ağırlıklı bebek sayısını azaltma ve annenin anemi durumu ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Aynı zamanda gebelik süresince alınan folik asitin genel bir yararının olmadığı görülmüştür (19).

İncelediğimiz rehberin bu konudaki önerisi ise şöyledir;

Gebe olan ya da gebe kalmak isteyen kadınlar prekonsepsiyonel dönemden gebeliğin 12. haftasına kadar folik asit desteğinin yenidoğanda nöral tüp defektlerini azalttığı konusunda bilgilendirilmelidirler. Folik asidin önerilen dozu günde 400 mcg'dır. **(A Düzeyi)**

4.3.2. Demir Desteği

Gebelikte günlük demir alımının anemi ve düşük riskini azalttığı belirtilmektedir (20). Gebelikte yeterli demir desteğinin alınması ile doğum öncesi ve doğum sonrası kanama, enfeksiyon ve bunlara bağlı olarak gelişebilecek anne ölümünün azalması sağlanmaktadır (21). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tüm gebelere (hemoglobin >11g/dl, solukluk yok ise) gebeliğin ikinci trimesterından başlanarak gebelik süresince ve doğum sonrası üç ay olmak üzere toplam dokuz ay süreyle 40-60 mg/gün demir preparatı önermektedir. Hemoglobin düzeyi 7-11 g/dl. olan orta şiddette anemik gebelere ise 100-120 mg/ gün önerilir (22).

Gebelik sırasında kullanılan demirin etkisine bakılan, 20 çalışmayı (5552 kadın) içeren reviewda; rutin demir desteğinin maternal ve fetal yarar ya da zararlı etkileri tespit edilmemiştir (18).

Rehberdeki öneri ise (5);

Gebe kadınlara rutin olarak demir desteği önerilmez. Demir desteği anne ve fetus sağlığına fayda sağlamaz ayrıca annede hoşça gitmeyen yan etkileri neden olabilir.**(A Düzeyi)**

4.3.3. Multivitamin Desteği

Multivitamin desteği yetişkinler için yararlı olurken, gebe kadınların ihtiyaçlarından daha az ya da fazla miktarda içeriğe sahip olabileceği için

gebelik döneminde rutin kullanımı önerilmemektedir. Vitamin tabletlerinin prenatal dönemde kullanımıyla ilgili de kanıtlar olmamakla birlikte çoklu gebelik geçiren, sigara ya da kimyasal ürün kullanan, vejetaryen ve yetersiz beslenen kadınlar için önerilir.

- Yapılan bir randomize çalışma gebelik boyunca vitamin C ve E kullanımının nullipar kadınlarda preeklamsi, IUGG, ölüm ya da diğer riskleri azaltmadığını göstermiştir (23).

- Yapılan bir sistematik reviewda gebelik boyunca kullanılan kombine C ve E vitaminlerinin preeklamsi, fetal ya da neonatal kayıp ve prematüre doğumu azaltmadığı saptanmıştır (24).

- Genel olarak kalsiyum takviyesi önerilmemekle birlikte günlük kalsiyum alımı az olan gebeler için kalsiyum desteği önerilir. Gebeler için 1,200-1,500 mg kalsiyum alımı önerilirken, bir çalışmada ortalama 600-700 mg alımı saptanmıştır (25).

- 21 randomize kontrollü çalışmanın Cochrane sistematik reviewunda alınan kalsiyum desteğinin preterm doğumu azaltmadığı görülmüştür (26).

- Gebelikte pek çok vitamin ve minerallere ihtiyaç duyulmasıyla birlikte sık kullanılan multivitamin desteklerinin rutin kullanımı gerekli görülmemektedir (27).

- Ayrıca 45 çalışmayla yapılan sistematik reviewda; multivitamin preparatlarının düşük doğum ağırlığı riskini azalttığı görülmüştür (28).

- A, D, B12 vitaminleri, çinko ve demir eksikliği gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir ve vücuttan emilimleri beraberinde alınan besinlere, bireyin beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (29).

Bu konuda rehberden elde edilen sonuç şöyledir (5);

Vitamin A desteğinin (700 mcg.'dan fazla) teratojenik etkilerinin olabileceği konusunda gebe kadınlar bilgilendirilmelidir. Ayrıca karaciğer ve karaciğer ürünleri de yüksek oranda vitamin A içerebileceği için bunlardan uzak durması konusunda da bilgilendirilmelidir. **(C Düzeyi)**

Tüm kadınlar gebelik ve emzirme döneminde yeterli D vitamini depolamanın kendi ve bebeklerinin sağlıkları açısından önemli olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Bunu başarmak içinde günde 10 mcg. D vitamini desteği almalıdırlar. Kadınlar D vitamini eksikliği bakımından aşağıdaki risk grubunda olup olmadığı konusunda bilgilendirilmelidir.

- Güney Asya, Afrika, Karayipler ve Orta Doğu aile kökenli kadınlar
- Güneş ışığı maruziyeti kısıtlı olan kadınlar (Daha çok evde vakit

geçiren, açık havada pek bulunmayan kişiler)

- Diyetinde D vitamini yönünden fakir beslenen kadınlar (balık, yumurta, et yiyemeyen)

- Gebelik öncesi BKİ >30 kg/m². olanlar.

4.3.4. Gebelikte Egzersiz

Gebelerin herhangi bir obstetrik veya medikal problemi yok ise düzenli egzersiz önerilmektedir. Gebe kadınlar düzenli egzersizin yararları konusunda bilgilendirilmelidirler. Gebelik süresince düzenli egzersiz yapan gebeler ile egzersiz yapmayan gebelerin karşılaştırıldığı bir RKÇ'da, bebeklerinin 1 yaşa kadarki nörogelişimsel sonuçlarında her hangi bir farklılık saptanmamıştır (30).

Haftada 2-3 gün düzenli aerobik egzersizi yapan gebelerin doğum ve gebelik sonuçlarının incelendiği 10 RKÇ (688 kadın) bir sistematik reviewda egzersiz yapanlarda preterm eylem riskinin arttığı bulunmuştur. Bunun yanında egzersiz yapan gebelerin vücut imajının daha iyi algılandığı, kas güçlerinin ve enerji düzeylerinin arttığı saptanmıştır (31).

Gebelik sırasında annenin yaptığı egzersizlerin doğum sonuçlarına ya da fetal sağlık üzerine herhangi bir olumsuz etkisi görülmemektedir (5).

Gebelikte başlangıç ve orta düzeydeki egzersizlerin yapılmasının olumsuz etkilerinin olmadığı konusunda kadınlar bilgilendirilmelidir. **(A Düzeyi)**

Gebelikte yapılan bazı egzersiz hareketlerinin potansiyel tehlikeleri konusunda gebelere bilgi verilmelidir. Örneğin, temas sporları, yüksek etkili spor, raket ile yapılan sporlar gebede karın travması, düşme riski taşıyabilir. Tüplü dalış gibi faaliyetler fetal doğum defektlerine ve fetal vurguna sebep olabilir. **(D Düzeyi)**

4.3.5. Gebelikte Cinsel İlişki

Gebelik döneminde cinsel aktiviteden kaçınmanın kadının konforuna yardımcı olacağı düşünülebilmektedir. Aynı zamanda gebelikte cinsel ilişkinin enfeksiyon, erken doğum ve erken membran rüptürü gibi komplikasyonlara neden olabileceği gibi bilgiler bu dönemde sağlıklı bilgiye ulaşmayan gebeler için endişe verici olabilmektedir. Herhangi bir obstetrik ve medikal riski olmayan sağlıklı bir gebelikte cinsel aktivitenin kısıtlanmasının gerekli olmadığı belirtilmektedir (32).

Amerika'da yapılan 52000 gebe kadının dâhil edildiği iki kohort çalışmada gebelik sırasında cinsel ilişki sıklığı ile preterm doğum arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada cinsel ilişki sıklığı ile perinatal mortalite arasında hiçbir ilişki saptanmamıştır (33).

Bakteriyal vajinozis ve Trikomonas vajinalis teşhisi konulmuş kadınlarla yapılan bir araştırmada sık ve daha az cinsel ilişki yaşayan grup arasında preterm doğum riski açısından bir fark bulunamamıştır fakat bu bulgu Trikomonas tanısı alan kadınları kapsamamaktadır (34).

Gebe kadınlar gebelikte cinsel ilişkinin bilinen herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı konusunda bilgilendirilmelidir. **(B Düzeyi)**

4.3.6. Gebelikte Sigara ve Alkol Kullanımı

Son 20 yılda bazı gelişmiş toplumlarda sigara tüketiminde azalma görülürken Türkiye’de 1985-2000 yılları arasında %89 oranında artmıştır (35). Gebelikte sigara içimi yeni doğan ölümünün %5’inden, preterm doğumların %10-15’inden, düşük doğum ağırlığının %20-30’undan sorumludur (36). Gebelikte sigara içiminin bırakılmasının, hangi dönemde olursa olsun, gebelik sonuçlarını düzeltereceği bildirilmiştir (37).

Meyer ve ark. metanaliz çalışmasında sigara kullanan gruplarda plaseenta ve doğum ağırlığının düşük olduğu, ayrıca prematüre doğum ve 2500 gram altında doğum riskinin arttığını saptamışlardır (38). Yine rehberde incelenen meta analizlerde gebelikte sigara içmenin perinatal mortalite, ani bebek ölüm sendromu, ablasyo plaseenta, plaseenta previa, preterm doğum, erken membran rüptürü, ektopik gebelik, düşük doğum ağırlığı ve düşük riskini arttırdığı bulunmuştur. Ayrıca çocuklarda yarık damak ve yarık dudak, gebelerde ise preeklamsi görülme riskini de arttırdığı saptanmıştır (39,40,41).

Antenatal bakım rehberindeki öneri ise şu şekildedir (5);

Gebe ile ilk görüşmede sigara kullanıp kullanmadığı saptanmalı. Eğer sigara kullanıyor ise gebelikte sigara kullanımının kendisine ve bebeğine zararları konusunda bilgi verilmelidir. Gebe kadına sigarayı bırakma konusunda teklif, bilgi, tavsiye ve bireysel destek verilmelidir. Çevresindeki sigara bırakma klinikleri ile görüşmesi için cesaretlendirilmelidir.

Gebelik sırasında sigarayı bırakmak gibi bir düşüncesi olmayan kadın içtiği sigara miktarını azaltmak konusunda cesaretlendirilmelidir. **(B Düzeyi)**

Gebeliğinde alkol kullanan annelerin çocuklarını (3544 çocuk) 13 yaşına kadar takip eden bir çalışmada, ortalama düzeyde alkol kullanan kadınların çocuklarının genotip puanları erken başlangıçlı kalıcı davranış problemleri ile ilişkili bulunmuştur. Gebeliğinde alkol kullanmakta çekimser kalan annelerin çocuklarında genotip puanları çocukluk-sınırlı ya da ergenlik başlangıçlı davranış sorunları ile ilişkili bulunmamıştır. Sonuç olarak gebelikte alkol kullanmanın çocuklarda erken başlangıçlı davranış bozukluğu riskini arttırdığı saptanmıştır (42).

Gebelikte düşük düzey alkol kullanma ile aşırı alkol kullanmanın fetal sonuçlarının incelendiği sistematik reviewda alkol tüketiminin ölçümü ile ilgili iki ölçüt belirlenmiştir (43).

1. *Prenatal düşük veya orta düzey alkole maruz kalma:* Günde bir kez ya da daha az alkol alma, bu da 1,5 UK Ünitesine veya 12 gr. alkole denk gelmektedir. (1,5 UK Ünite:125 ml. Şarap, 1 UK Ünite: Bir adet normal sertlikte bira ya da bir shot (25ml.) sert içkiye eşittir.)

2. *Aşırı içme:* Bir seferde 5 ya da daha fazla içki içme olarak tanımlanmıştır.

Sistematik review sonuçlarında düşük orta düzey alkol kullanımının düşüklerle ilişkisi zayıf bulunmuştur. İncelenen yedi çalışmanın sadece birinde düşük orta düzey alkol kullanan anne bebeğinin nöro-gelişimsel gelişiminin zayıf olduğu saptanmıştır. Çoğu çalışmada düşük orta düzey alkol tüketimi ile erken doğum, ölü doğum ve düşükler arasında olumlu bir ilişki olduğu görülmüştür. Aşırı alkol tüketimi ile konjenital malformasyon, ölü doğum, erken doğum ve düşük riskleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Gebelik sırasında alkol tüketiminin bebeğe zararlı olması açısından bir eşik seviyesi olduğuna dair kanıta rastlanmamıştır (43).

Gebe kalmayı planlayan ya da gebe kadınlar gebeliğin ilk üç ayında alkol tüketiminden uzak durmalıdırlar çünkü alkol tüketimi düşük riskini artırabilmektedir.

Eğer gebe kadın alkol tüketmek istiyorsa haftada 1-2 UK Üniteyi geçmemesi önerilir.

4.3.7. Gebelikte Yolculuk

Günümüzde ulaşım ve tıbbi imkânların gelişimi, ulaşımındaki ilerlemeler gebelerde seyahat edebilmelerine imkân tanımıştır. Ancak yine de her gebe seyahat öncesi doktorundan bir sakınca olup olmadığını mutlaka öğrenip, daha sonra yolculuğa çıkmaktadır. Seyahat için tavsiye edilen en uygun dönem gebeliğin ikinci trimesteridir (44).

ABD’ de yurt içi uçuşlar için 36. gebelik haftasından, yurt dışı için ise 35. gebelik haftasından sonra uçak yolculuğu için izin verilmemektedir (44). Genel uygulama olarak ise DSÖ’nün belirttiği üzere 36. gebelik haftasına kadar, 28. Gebelik haftasından sonra doktordan gebeliği ile ilgili uçak yolculuğuna engel olacak herhangi bir durum olmadığı konusunda rapor getirerek uçak yolculuğu yapmasına izin verilir (45). Tekil gebeler 36. gebelik haftasına kadar, çoğul gebeler 32. gebelik haftasına kadar uçak ile seyahat edebilmektedir. Scurr ve arkadaşlarının uzun uçak yolculuğu yapan 231 yolcu ile yaptığı RKÇ’da bir grup kadına diz altı elastik çorap giydirilmiş, diğer gruba çorap giydirilmemiş ve iki grup derin ven trombo-

zu riski açısından incelenmiştir. Uzun uçak yolculuklarında elastik çorap giymenin derin ven tromboz riskini azalttığına dair bir kanıt bulunamamıştır. Çalışmada uzun uçak yolculuğu yapan gebelerin aralıklı olarak uçak kabininde yürümesi, bacak egzersizi yapması, fazla alkol ve kahve tüketiminden dehidratasyon açısından kaçınması konularında bilgi verilmesi gerektiği önerilmiştir (46).

Gebe kadınlar uzun mesafeli uçak yolcuğunun venöz tromboz riskini arttırdığı konusunda bilgilendirilmelidir. Ek olarak gebeliğin venöz tromboz riskini artırıp artırmadığı belirsizdir. Genel popülasyonda doğru giyilen elastik çorap venöz tromboz riskini azaltmaktadır (5). **(B Düzeyi)**

Çoğu obstetrisyen özellikle 28. gebelik haftasından sonra 180 km.'den daha uzun yolculukları tavsiye etmemektedir (47). Çünkü bu dönemden sonra motorlu araç kazaları ya da çarpma sonucu prematür eylem, EMR, hipertansiyon ve plesenta yaralanma riski artar. Özellikle de kaza sırasında araçtan fırlama ile maternal mortalite 6, fetal mortalitenin 5 kat arttığı bildirilmiştir (47). Risk taşımamakla beraber 2. trimesterden sonra ön koltukta seyahat ve araba kullanmak karın ile direksiyon arasındaki mesafe azaldığı için tavsiye edilmez. Ani fren ve çarpmalarda direk fetal travma olma ihtimali artmaktadır. Ön ya da arka koltukta oturulsun mutlaka emniyet kemeri takılmalıdır. Doğru olan omuzdan çarpıpraz geçen kemer bandı ile bel kemerinin birlikte kullanılmasıdır. Bu bantlar karın şişkinliğinin alt ve üstünden geçirilmelidir. Böylece travmanın gücü ön göğüs ve pelvise dağıtılıp karın korunmuş olur (44).

Sadece belden takılan emniyet kemeri kullananlar ile hiç emniyet kemeri kullanmayan şiddetli kırsal araba kazasına karışan 208 gebe ile yapılan eski bir çalışmada, maternal mortalite oranı belden emniyet kemeri takanlarda %3.6, emniyet kemeri takmayanlarda %7.8 olarak bulunmuştur. Ölümde dahil total maternal yaralanma belden emniyet kemeri takanlarda %10.7, emniyet kemeri takmayanlarda %21.1 olarak saptanmıştır. Fetal mortalite oranı ise emniyet kemeri takanlarda %16.7, takmayanlarda %14.4 bulunmuştur (47).

Sadece belden takılan emniyet kemeri ile üç noktalı emniyet kemeri kullanımını karşılaştıran insan çalışması yoktur. Ancak gebe babunlarla yapılan karşılaştırmalı çalışmada üç noktalı emniyet kemeri takan grupta fetal ölüm oranı %8.3 iken sadece belden takan grupta oran %50 olarak saptanmıştır (48).

Gebeler emniyet kemerinin doğru kullanımı hakkında bilgilendirilmelidir. Özellikle üç noktadan emniyet kemerinin takılması ve kemerin karının üzerinden değil, karnın alt ve üst kısımlarından geçirilerek bağlanması gerektiği bilgisi verilmelidir (5). **(B Düzeyi)**

5. GEBELİKTE AŞILAMA

Aşılanmanın başlıca amaçları; kadını gebelik esnasında fetüste oluşabilecek konjenital malformasyon, büyüme geriliği ve ölü doğuma sebep olan varisella, rubella gibi enfeksiyonlardan korumak, preterm eylem ve prematüriteyi azaltmak, gebelikte daha şiddetli seyreden influenza gibi hastalıklardan korumaktır (49). Yapılan çalışmalarda, aşıların gebeye ve bebeğine yan etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Gebelik planlanıyorsa ve influenza açısından riskli dönemlere (ekim- mayıs ayları) denk geliyorsa, gebelik öncesi aşılanma önerilmektedir. Gebe kalan; ancak aşılanmamış olan kadınlara da inaktif virüs aşıları trimesterların herhangi birinde uygulanabilir. Konjenital rubellanın önüne geçilmesi için kadınlara gebe kalınmadan en az 28 gün önce rubella aşısının yapılması önerilmektedir. Gebelikte bu aşının yapılması kontrendikedir (50).

Gebelik sırasında tetanoz koruması için acil ihtiyaç ortaya çıkarsa, Td (difteri-tetanoz) uygulanmalıdır. Anne ve yenidoğanda tetanoza karşı koruma sağlamak için, tetanoza karşı hiç aşılanmamış gebelere üç doz azaltılmış difteri toksoitleri içeren tetanoz aşısı yapılmalıdır. Önerilen program 0, 4 hafta ve 6 ile 12 aydır (51).

6. GEBELİKTE ULTRASON

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), ultrasonla eğer bir tarama yapılacaksa optimal zamanlamanın gebeliğin 18-20 hafta olduğunu belirtmektedir (52).

- Yapılan sistematik reviewda 24. gebelik haftasından sonra düşük riskli gebeliklerde rutin ultrason muayenesi kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur (53).
- Yapılan bir sistematik reviewda fetal monitorizasyonun uzun süre kullanılmasının fetüsün fiziksel ya da bilişsel gelişimi üzerinde zararlı bir etkiye sahip olmadığı bulunmuştur (54).

7. KLİNİK MUAYENE

7.1. Kilo Kontrolü ve Beden Kitle İndeksi (BKİ)

Antenatal bakım randevularında gebe kadınlara kilo kontrolünün yanında BKİ'nin de hesaplanarak gebenin obezite yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir (5).

7.2. Gebelik Haftası Değerlendirmesi

Gebe kadınlara, gebelik haftasını belirlemek ve çoğul gebelikleri tespit etmek için 10 hafta ile 13 hafta 6 gün arasında erken ultrason taraması önerilmektedir. Bu uygulamanın, gebelik haftası değerlendirmesinde tutarlılık sağlayacağı ve uzun süreli gebelik için doğum indüksiyonu insidan-

sını azaltacağı belirtilmektedir. Ultrason taramasında gebelik haftasının belirlenmesinde baş-popo uzunluğu (CRL) ölçümünün kullanılması önerilmektedir. Baş-popo uzunluğu 84 mm'nin üzerindeyse, gebelik haftası baş çevresi kullanılarak tahmin edilmelidir (5).

7.3. Pelvik Muayene

Rutin antenatal pelvik muayene, gestasyonel haftayı doğru olarak değerlendirmede ve erken doğum veya baş-pelvis uyumsuzluğunu doğru bir şekilde öngöremediği için önerilmemektedir (5).

7.4. Aile İçi Şiddet

Sağlık personeli aile içi şiddetin belirti ve bulgularına karşı dikkatli olmalı ve kadınlara kendilerini güvende hissettikleri bir ortamda aile içi şiddeti açıklama fırsatı vermelidir. Soruşturmanın, kadının kendisini güvende hissettiği bir ortamda, nazik ve duyarlı bir şekilde bire bir özel olarak bu konuda eğitilmiş personel tarafından yapılması önerilmektedir. Aile içi şiddet ve istismara maruz kalan kişilerin ruh sağlığı sorunları varsa (önceden var olan veya şiddet ve istismarın bir sonucu olarak ortaya çıkan), bu durumda kadının psikolojik destek ve tedavi alması sağlanmalıdır. Aynı zamanda sağlık personelinin, aile içi şiddet ve istismara maruz kalan kişiler için ilgili tüm yerel kurumların hizmetleri, politikaları ve prosedürleri hakkında bilgi sahibi olması veya bu bilgilere erişmesinin sağlanması önerilmektedir (5).

KAYNAKLAR

1. Dibek Mısıroğlu, E, Ali Efendioğlu, D, Fidan, K, Çakmak, F, Haberal, A. (2006). Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde doğum yapan annelerin antenatal bakım hizmetlerinden yararlanma durumunun değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 14(1): 7-13
2. World Health Organization (WHO). Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience. Geneva: WHO Press; (2016). Erişim adresi: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260178/9789241550215>.
3. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, H. Ü. N. E. (2018). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA). T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye. 2019.
4. Berghella V, Baxter JK, Chauhan SP. (2008). Evidencebased labor and delivery management. *Am J Obstet Gynecol* 199(5):445-54.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2020). Antenatal care for uncomplicated pregnancies 2013 (Last updated 29 January 2020). Clinical Guideline London.
6. Villar J, Khan-Neelofur D. (2003). Patterns of routine antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; (1).
7. Hodnett ED. Continuity of caregivers for care during pregnancy and childbirth. (2001). *Cochrane Database of Systematic Reviews*; (3).
8. Waldenstrom U, Turnbull D. (1998). A systematic review comparing continuity of midwifery care with standard maternity services. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 105:1160-70.
9. Biro MA, Waldenstrom U. (2000). Team midwifery care in a tertiary level obstetric service: a randomized controlled trial. *Birth*; 27:168-73.
10. Petrou S, Kupek E, Vause S, Maresh M. (2003). Antenatal visits and adverse perinatal outcomes: results from a British population-based study. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*; 106:40-9.
11. Kömürçü, N. (2010). Perinatoloji Hemşireliği Kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Sağlık Müdürlüğü Yayın No: 767.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. (2018). Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Kadin_ve_Ureme_Sagligi_Db/dokumanlar/rehberler/dogum_onesi_bakim_08-01-2019_1.pdf.
13. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikışifoğlu M. (1999). Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. *Turk J Pediatr*; 41: 299-305.

14. Tunçbilek E. (2004). Türkiye'deki yüksek nöral tüp defekti sıklığı ve önlemek için yapılabilecekler, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*; 47: 79-84
15. Akkerman, D, Cleland, L, Croft, G, Eskuchen, K, Heim, C, & Levine, A. (2012). Institute for Clinical Systems Improvement: Routine prenatal care.
16. Wilson, RD, Johnson, JA, Wyatt, P, Allen, V, Gagnon, A, Langlois, S. (2007). Preconceptional vitamin/folic acid supplementation: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*; 29(12),1003-26.
17. Lawrence JM, Watkins ML, Chiu V. (2006). Do racial and ethnic differences in serum folate values exist after food fortification with folic acid? *Am J Obstet Gynecol*;194:520-26.
18. Mahomed, K. (2006). Iron and folate supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3.
19. Lassi, ZS, Salam, RA, Haider, BA, Bhutta ZA. (2013). Folic acid supplementation during pregnancy formaternal health and pregnancy outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3.
20. Peña-Rosas, JP, Viteri, FE. (2009). Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4.
21. Harvey, LJ, Dainty, JR, Hollands, WJ, Bull, VJ, Hoogewerff, JA, Foxall, RJ. et al. (2007). Effect of high-dose iron supplements on fractional zinc absorption and status in pregnant women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(1), 131-6.
22. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. (2007). Gebelerde Demir Destek Programı Uygulama Genelgesi, 2007/6. Erişim: 24.11.2015, <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-5940/gebelerde-demir-destek-programiuygulumasi-genelgesi-20-.html>
23. Rumbold, AR, Crowther, CA, Haslam, RR. (2006). Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med*;354:1796-806.
24. Polyzos, NP, Mauri, D, Tsappi, M. (2007). Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*;62:202-26.
25. Glenville, M. (2006). Nutritional supplements in pregnancy: commercial push or evidence based? *Curr Opin Obstet Gynecol*;18:642-47.
26. Buppasiri, P, Lumbiganon, P, Thinkhamrop, J. (2011). Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*;(10).

27. Lumbiganon, P. (2007). Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy: RHL commentary The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization.
28. Ramakrishnan, U, Grant, F, Goldenberg, T, Zongrone, A, Martorell, R. (2012). Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 26;1:285-301.
29. Suchdev, PS, De-Regil, LM, Wallester, S, Vist, GE, Peña-Rosas, P. & World Health Organization. (2011). Multiple micronutrient powders for home (point of use) fortification of foods in pregnant women: a systematic review.
30. Clapp, JF III, Simonian S, Lopez B, Appleby-Wineberg S, Harcar-Sevcik R. (1998). The one-year morphometric and neurodevelopmental outcome of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*;178:594-9.
31. Kramer MS. (2002). Aerobic exercise for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; (4).
32. Sobolewski A. (1998). Sexuality and Healthcare: A human dilemma. Ed. MV Morrissey, Mark Allen Publishing; 75-89.
33. Klebanoff, MA, Nugent, RP, Rhoads, GG. (1984). Coitus during pregnancy: is it safe? *Lancet*;2:914-7.
34. Berghella, V, Klebanhoff, M, McPherson, C. (2002). Sexual intercourse association with asymptomatic bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis* treatment in relationship to preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*;187:1277-82.
35. Semiz, O, Sözeri, C, Cevahir, R, Şahin, S, Serin, S. (2006). Sakarya'da bir sağlık kuruluşuna başvuran gebelerin sigara içme durumuyla ilgili bazı özellikler. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*; 15(8): 149-152.
36. HASUDER- Halk Sağlığı Uzmanları Derneği Tütün ile Mücadele Çalışma Grubu 2011. Erişim adresi: <https://hasuder.org.tr/tutun-ile-mucadele/>
37. Özmen, B. (2004). Gebelikte sigara içiminin plasenta ve yenidoğan üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi. İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi III. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye.
38. Meyer MB, Jonas BS, Tonascia JA. (1976). Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol* 103:464-76.
39. DiFranza, JR, Lew, RA. (1995). Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *Journal of Family Practice*;40:385-394.
40. Ananth, CV, Smulian, JC, Vintzileos, AM.(1999). Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders

during pregnancy: A meta-analysis of observational studies. *Obstetrics and Gynecology*;93:622–8.

41. Castles, A, Adams, EK, Melvin, CL, Kelsch, C, Boulton ML. (1999). Effects of smoking during pregnancy: Five meta-analyses. *American Journal of Preventive Medicine*;16:208–15.
42. Murray, J, Burgess, S, Zuccolo, L, Hickman, M, Gray, R, & Lewis, SJ. (2016). Moderate alcohol drinking in pregnancy increases risk for children's persistent conduct problems: causal effects in a Mendelian randomisation study. *Journal of child psychology and psychiatry*, 57(5), 575-584.
43. Gray, R, Henderson, J. (2006). Review of the fetal effects of prenatal alcohol exposure. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit.
44. Rose, SR. (1997). Pregnancy and Travel. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 15(1), 93-111.
45. World Health Organization. Travellers with special needs. In: Martinez L, editor. *International Travel and Health*. Geneva: World Health Organization; 2002.
46. Scurr, JH, Machin, SJ, Bailey-King, S, Mackie IJ, McDonald S, Coleridge Smith PD. (2001). Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet*;357:1485–9.
47. Crosby, WM, Costiloe, JP. (1971). Safety of lap-belt restraint for pregnant victims of automobile collisions. *New England Journal of Medicine*;284:632–6.
48. Crosby, WM, King, AI, Stout, LC. (1972). Fetal survival following impact: improvement with shoulder harness restraint. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*;112:1101–6.
49. Yenicesu, C, Demirel Y. (2011). Gebelerde aşılarda. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine-Special Topics*, 2, 75-81.
50. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Committee Opinion. (2010). Influenza vaccination during pregnancy. *Obstet Gynecology*, 116(4),1006-7.
51. Centers for Disease Control, Pregnancy and Vaccination Guideline 2011.
52. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin, No. 58, October 2008. Ultrasonography in pregnancy. *Obstet Gynecol*;104(6):1449–58.
53. Bricker, L, Medley, N, Pratt, JJ. (2015). Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane database of systematic reviews*, (6).
54. Whitworth, M, Bricker, L, Neilson, JP, Dowswell, T. (2010). Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4

Bölüm 9

ÜÇ BOYUTLU YAZICILARIN TIP ALANINDA ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİDE KULLANIMI

Yaşar Mahsut DİNÇEL¹

Erdem CAN²

Alper DÜNKİ³

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

GİRİŞ:

Conrad Röntgen; 1895 yılında X-ray cihazını tanımlayarak tıp alanına yenilik katmıştır. Yüz yıldan fazla süredir, Ortopedide iki boyutlu röntgenografiler kullanılmaktaydı.(1,2) Görüntüleme teknolojisinin son yüzyılda hızlıca gelişmesiyle Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) iki boyutlu anatomik detayları göstermede etkili olmaktadır.(2,3) Teşhis, tanı ve tedavi takibinde kullanılan bu modaliteler bir bilgisayar yazılımı ile insan anatomisini üç boyutlu olarak gösterebilmektedir.

Üç boyutlu (Three-Dimensional, 3D) görüntülemenin ilerlemesinin yanında 3D yazıcı teknolojisi de son yıllarda hızla ilerlemektedir. (4) Bu yazıcılar, bilgisayar görüntülerini somut ve fonksiyonel objelere çevirir. 3D yazıcıların uygun fiyatlı ve ulaşılabilir olması, bu teknolojinin ortopedi alanında kullanılmasına olanak sağlamıştır. Benzer şekilde; baskı türleri ve maliyetlerinin azalması bu teknolojinin yaygın olarak kullanılmasına ve ortopedistler tarafından kabul edilmesini kolaylaştırmıştır. (2,5)

Başlangıçta, 3D baskı ürünleri karmaşık durumlar için kullanılırken, şimdi rutin kullanılır hale gelmiştir ve avantajları da göz önüne alındığında, önümüzdeki yıllarda tüm uygulamalarımız üzerinde etkilerinin artması muhtemeldir. Örneğin, pelvis-asetabulum travmaları gibi komplike cerrahilerde deneyimsiz cerrahlara yardımcı olabilirler. Modeller sterilize edilebilir ve gerekirse intraoperatif olarak gözden geçirme amaçlı kullanılabilir. (2,4,6,7) 3D modelin preoperatif gözden geçirilmesi, cerrahin intraoperatif zorlukları tahmin etmesine, optimal cerrahi yaklaşımı seçmesine, implant yerleştirmeyi planlamasına, vida yörüngesini görselleştirmesine olanak tanır. Son olarak, ameliyattan sonra bireysel anatominin değerlendirilmesinde de yardımcı olabilir. Başka tekniklerle anatomik olarak net görülemeyen tanılarda ve sonraki planlamalarda yardımcı olabilir. Bunların yanında yapay kıkırdak çatı ve 3D biyoyazdırma ilginin yöneldiği yeni alanlar olarak ortaya çıkmaktadır. (2,4,6–10)

Yüksek kaliteli literatürlerin çoğunda, 3D baskı kullanımı operasyon süresini, tahmini kan kaybını ve floroskopi çekimlerinin sayısını önemli ölçüde azalttığından bahsedilmektedir. Farklı çalışmalar arasında klinik açıdan önemli heterojenlik göz önüne alındığında, bu bulguların klinik önemini değerlendirmek zordur. Bununla birlikte, ameliyat süresinin azaltılması maliyet açısından kesinlikle faydalıdır ve daha uzun ameliyat süreleri ile komplikasyon riskinin arttığı göz önüne alındığında, (11,12) bunun hasta için de faydalı olduğunu varsaymak mantıklıdır. Benzer şekilde tahmini kan kaybındaki bir azalmanın hastaya teorik bir faydası vardır. Bunların yanında az floroskopi çekiminin hasta üzerinde doğrudan bir etkisi olmayabilir, ancak özellikle uzun vadede ameliyathane personelinin

güvenliği için önemlidir. (12,13)

Bu bölümün amacı, ortopedi ve Travmatoloji alanında kullanılan 3D yazıcı tiplerini, bu yazıcıların fonksiyonları, yazıcılardan çıkan ortopedi ile ilgili ürünlerin düzenlenmesi ve ortopedideki şimdi ve gelecekteki kullanımlarını gözden geçirmektir. Bu yazı ile ortopedistlerin son zamanlarda geliştirilen teknolojiyi nasıl kullanacağını görmesi ve klinik uygulamaları hakkında bilgi sahibi olması amaçlanmaktadır. 3D yazıcı teknolojisi ve konseptlerinin öğrenilmesi ortopedistler için önemlidir; çünkü ortopedide 3D yazıcılar hasta yönetiminde geniş ve etkili bir role sahiptir ve bu rol yakın gelecekte de devam edecektir. (2,4,9)

3D YAZICI TİPLERİ ve 3D YAZICILARIN ÇALIŞMA PRENSİPLERİ

Çoğu 3D yazıcı bir katkı malzemesi içinde çalışan veya üç boyutlu bir yapı oluşturmak için kullanılan yazıcı olarak tanımlanabilir. Eklemeli normal imalat; malzeme belli bir sırayla katılır. Baskıda ise istenmeyen malzemeler yazıcı tarafından çıkartılır ve son olarak istenen malzeme üç boyutlu olarak çıkartılır. (14) Bu yazıcılar, tarihsel olarak üst düzey, pahalı ve hızlı numune oluşturmak için kullanılan mühendislik uygulamalarıdır. Bu yazıcıların maliyeti on bin dolardan bir milyon dolara kadar artmaktadır. (2,15)

Üst düzey yazıcıların birçok avantajı vardır. Bu yazıcılar; büyük ölçekli ve daha detaylı üç boyutlu yapılar sunarlar. Ayrıca plastik, kil, esnek polimer, naylon ve metal gibi çok farklı malzemeler kullanılabilir. Bu üst düzey makinelerde ortopedi için üst düzey biyouyumlu malzemeler yazdırılabilir. Biyouyumlu baskılar; dizilim belirleme için kılavuz, pin yerleşimi, kesim kılavuzları gibi ürünlerin yapılabilmesine olanak sunar. (14,16,17)

Alternatif uygulamaları araştıran klinisyenler için masaüstü üç boyutlu yazıcılar daha güncel ve daha uygun fiyatlı alternatiftir. Çünkü üç boyutlu baskı teknolojisi pratikte daha uygulanabilir hale geldiğinden daha fazla cerrah bu teknolojiyi hasta bakımına optimize etmeyi hedeflemektedir(9,15). Masaüstü 3D yazıcılar için fiyat aralığı 800 ile 5000 dolar arasında değişmektedir. En yaygın iki masaüstü 3D yazıcı modeli, Fused Deposition Model (FDM) ve stereolitografidir (SLA). Hem FDM hem SLA yöntemi farklı mekanizmalarla eklemeli üretim uygulayarak 3D baskı oluştururlar. FDM, bir polimerin 200 derecenin üzerine ısıtılması ve sonra ani soğutulmasıyla materyal katman katman birleştirilerek 3 boyutlu şekline ulaşmaktadır.(2,9) Ekstrüder nozulu basılacak yapıyı oluşturmak için platform boyunca hareket eder. SLA yazdırma yöntemi sıvı reçine kullanır. Daha sonra, lazer kaynaktan elde edilen ultraviyole ışın kullanarak reçine foto-çapraz bağ kurar. Lazer ayrıca platform boyunca hareket ederek

sıvı reçine içinden baskıyı oluşturacak katkı maddesini katman oluşturur. (2,9)

Günümüzde kullanılan çoğu masaüstü yazıcı; polilaktik asit ve akrilonitril bütadien stiren gibi çeşitli polimer plastikler kullanır. Bunula birlikte; uygulamalarını geliştirmek için birçok farklı malzeme geliştirilmektedir. (2,9)

3D baskının babası olarak kabul edilen Chuck Hall, 1984 yılında SLA ya da Standard Triangle Language (STL) dosya türünü geliştiren ilk kişidir. (9) STL dosyası, yazıcıya istenen yapının nasıl oluşturulacağını gösteren bilgisayar yazılımıdır. STL dosyası, yazıcı tarafından bir G-kodu oluşturmak için kullanılır. G-kodu, baskının X, Y ve Z eksenlerinde nasıl üretileceğini belirten komutlardır. (2,17)

Ortopedide kullanılan STL dosyaları genellikle iki farklı yöntemden biriyle yapılır. Birinci metod, Computer - Aided Design (CAD) olarak bilinen bir bilgisayar programıdır. CAD programı baskının yazıcıya gönderilmeden önce bilgisayarda tasarlanmasını sağlar(14) Bu süreç, cihazların ya da aletlerin hızlı prototiplenmesinde kullanılır. Mühendisler, mimarlar ve ileri düzey kullanıcılar için geliştirilmiş birçok CAD programı mevcuttur.(18)

İkinci yöntem, hasta görüntüleme çalışmalarında anatomik modeller oluşturmak için yaygın olarak kullanılır. BT veya MR gibi geliştirilmiş verilerin STL dosyasına dönüştürülmesidir. BT ve MR dosyaları birçok DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) dosyasından oluşur. DICOM dosyaları, gelişmiş tıbbi görüntüleme verilerinin paylaşılması ve yönetilmesi için standart formattır. Ortopedistlerin baskı istenen anatomik yapıları izole edebilmesi için DICOM dosyalarının Slicer programına yüklenmesi ve ardından segmentasyonun yapılması gereklidir. (2,18,19)

3D Slicer segmentasyon ve 3D görüntü oluşturma için kullanılabilecek ücretsiz platformdur. (20)İlgilenilen anatomik bölgenin segmentlere ayrılması ve bölgedeki çeşitli dokulara kodlar atar ve en son görüntüde istenmeyen dokuların çıkarılmasına olanak verir. (2,20)

3D baskıya başlanmadan yazılımda birkaç ayar yapılmalıdır. Örneğin; FDM baskıda, destek malzemesinin oluşturulması için ilgili ayarların seçilmesi gereklidir. Bu parametreler ayarlandıktan sonra yazıcı istenen yapıyı yazdırmaya başlayabilir. (2)

3 BOYUTLU YAZICILARIN ORTOPEDİDE KULLANIM ALANLARI

3D baskının çok sayıda klinik uygulaması olmuştur. Bu teknoloji ortopedik cerrahinin tüm alt dallarını etkilemiştir. Ortopedideki çoğu 3D baskı gelişmeleri; pre-op planlama, eğitim, cerrahi alan ve pin yerleşim kılavuzları, rehabilitasyon cihazları, cerrahi simülasyon ve prototip protez geliştirme klinik alanlarında olmuştur. (2,4,6–10,14–16,21) 3D modeller ile cerrahi simülasyon, planlamada cerraha daha fazla bilgi verebilir. Potansiyel girişim prosedürlerini acemi cerrahlara ve hastalara göstermek açısından faydalı olabilir. Kemiğin biyomekanik özelliklerine benzer baskı modelleri ile prosedürü hastaya özel anatomi üzerinde test etmek için faydalı olabilir. Mevcut 3D yazıcılar ile omuz, diz ve kalça, belli bir modele bağlı kalarak yaklaşık 4 ila 7 saat arasında yazdırılabilir. Bu süreler, baskı yöntemine, seçilen malzemeye, dolgu parametresine ve seçilen detay fazlalığına göre değişir. Bununla birlikte, çoğu bireysel model, masaüstü yazıcılar ile bir günde oluşturulabilir. (2,14,22)

Kas-iskelet sisteminin karmaşık anatomisini anlamak zordur. Ortopedistler, tıp öğrencilerine ve asistanlara normal anatomiye öğretmek için çabalamaktadırlar. Hastalıkta değişen anatomiye açıklamak daha da zor olabilir. Sanal modeller yaratma ve hatta anatomik yapıları basma imkanı, eğitime çeşitli şekillerde yardımcı olabilir.(18)

Geleneksel olarak anatomi, kadavralar ve plastik modeller kullanılarak öğretilir. Bununla birlikte, kadavralar üniversite ortamlarıyla sınırlıdır. Etik uygulamalara dikkat gereklidir ve normal bir sınıfta veya klinik ortamda kolayca kullanılamazlar. Kadavra modellerine olan ihtiyacı azaltmak için anatomik plastik ve köpük modeller kullanılmıştır. Ancak bu modeller pahalıdır ve geliştirilmesi zordur. (18)

Özellikle ortopedik hastalık ortamında belirli anatomik parçaların basılması olasılığı, eğitim için bir fırsat yaratır. Doktorlar, halihazırda hastalarına hastalıkları ve cerrahi prosedürleri açıklamak için ofislerinde 3D baskılı modeller kullanmaktadırlar. Karşılaştırmalı bir çalışma cerrahların tibia kırığı olan hastalara durumlarını açıklamak için 3D baskılı bir model kullandıklarında daha rahat iletişim kurduklarını göstermiştir. (18,23)

Omurga kırığının anlaşılması için Li ve arkadaşları (24), 3D baskının etkisini değerlendiren randomize bir çalışma gerçekleştirmişler ve Toplamda 120 tıp öğrencisi 3 öğretim modülü grubuna randomize etmişlerdir. Modüller 2D bilgisayarlı tomografi görüntüleri, 3D BT görüntüleri ve 3D baskılı bir modeller olarak gruplanmış ve öğrenciler bir anket aracılığıyla değerlendirilmiştir. 3D görüntü ve 3D baskılı model gruplarındakiler, BT grubundakilere kıyasla önemli ölçüde daha iyi puan almışlardır. (18,24)

Montgomery ve arkadaşları (25), kalkaneus kırığının 3D baskılı modelinin ortopedi asistanları arasında kırığın anlaşılmasını nasıl etkileyeceğini değerlendirmişlerdir. Bir grup asistan kalkaneus kırıklarını değerlendirmiş ve sınıflandırmıştır. Daha sonra sınıflama konusunda kendilerine ne kadar güvendikleri sorulmuştur. Asistanların Yarısına 3D yazıcıdan alınmış bir model, diğer yarısına ise 3D BT taraması gösterilmiştir. Sonuçta, asistanların güveni ve algıladıkları doğruluk derecesi, 3D baskılı modellerde daha yükse bulunmuştur.(18,25)

Eğitimde 3D modelleme bilgisini MR gibi diğer gelişen teknolojilere entegre edebiliriz. 3D baskılı modeller, öğrenciye yapıların dokunsal hissinin ve hatta ağırlığını verebilir. 3D baskıyı MR ile birleştirerek, kemik ve eklemlerin sinirler ve arterler gibi baskıya uygun olmayan diğer anatomik yapılarla ilişkisi de incelenebilir. (17,18)

Ortopedik cerrahide cerrahi planlamanın önemi bu alandaki herkes tarafından iyi bilinmektedir. Cerrahin ameliyat sırasındaki hedeflerini önceden bilmesi ve bir şeyler ters gittiğinde alternatif planları olması çok önemlidir. Ancak, bu planlamanın çoğu 2D olarak gerçekleştirilir. Örneğin, total kalça protezinde implantların boyutunu belirlemek için şablon asetatlar röntgenogram üzerine yerleştirilir. Bu süreç, özel yazılımlar geliştirildiğinden dijital hale geldi, ancak yine de sıklıkla 2D'dir. (17,18)

Doktorlar, anatomiye değerlendirmek için X-ışını veya 2D BT görüntüleri veya MR ile çalışmaya alışkındır. 3D görüntülemelerle, bazı patolojilerin ve deformitelerin teşhisini iyileştirmek için üçüncü boyut yeniden üretilebilir, ancak yine de dokunsal duygudan yoksundur. 3D baskılı modeller vakaları incelemek, cerrahi prosedürleri test etmek ve öğrencilere veya hastalara öğretmek için kullanılabilir. 3D baskı, herhangi bir kemik ameliyatı için güçlü bir araç olarak kullanılabilir. (17,18)

Ameliyat öncesi planlama, başarılı bir ameliyatın önemli bir parçasıdır. 3D baskı teknolojisinin artan kullanılabilirliği ile cerrahlar ve öğrenciler, doğru derinlik algısı ve dokunabilirlik ile karmaşık vakaları gözden geçirmek ve planlamak için fiziksel, yüksek kaliteli bir model kullanabilir. Mainard ve arkadaşları retrospektif bir çalışmada, total kalça artroplastisinde 3D modellerin kullanımının geleneksel iki boyutlu şablonlamaya göre daha doğru olduğunu bulmuşlardır. Gerçek boyutlu bir model kullanarak plan yapmanın (büyütülmüş görüntülerin aksine) ve aynı anda birden fazla düzlemde uzunluk, hizalama ve dönüşü değerlendirmenin doğru modellemede etkili olduğunu varsaymaktadırlar. (12,26)

Pediyatrik ortopedi cerrahları, kompleks omurga skolyozu, tarsal koalisyon, Perthes ve Blounts hastalığının yönetimine yardımcı olmak için 3D baskılı modeller kullanmışlardır. Modeller, ameliyat öncesi planlamaya, hastayla iletişime, ameliyat sırasında referansa yardımcı olmak ve prose-

dürün güvenliğinde bildirilen gelişmeler ve ameliyat süresini kısaltmak için kullanılmıştır. (6,7,27–30)

Pedikül vidası yerleştirme(31), mozaikoplasti (32) ve kas-iskelet tümörü eksizyonunda (33)ameliyat öncesi bilgisayar destekli planlama ve özel 3D baskılı kılavuzlar da tanımlanmıştır. (30)Üst ekstremitte (34–36) ve alt ekstremitte (37,38) osteotomilerinin karmaşık vakalarında 3D teknolojisinin kullanıldığı yayınlanmış örnekler vardır. (30)Bu makaleler, bu teknolojinin karmaşık cerrahiyi basitleştirdiği, cerrahinin hedeflerine ulaşıldığına dair güven sağladığı ve ameliyat süresini azalttığı fikrini desteklemektedir.(30)

Biyomedikal alanında, eklemeli üretim teknolojisinin kullanımı hızla artmaktadır ve özellikle bu durum ortezlerin imalatında yaygındır. Tanımı gereği, ortezler; yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değiştirerek nöromusküler ve iskelet sistemini desteklemek için harici olarak uygulanan cihazlar. Bununla birlikte, ortezler on yıldan daha kısa bir süre önce 3D basılmaya başlanmıştır ve bu hala nispeten yeni bir yaklaşımdır. Ortezlerin ve protezlerin üretimi hala çoğunlukla manueldir ve bu nedenle nihai sonuç tamamen zanaatkarlara bağlıdır. (18,39)

Belirli bir malzemeyi seçmek, tasarlanan cihazın başarısı için hayati önem taşır. Yetersiz elastikiyete veya sertliğe sahip bir malzeme, örneğin, ağırlı veya biyomekanik olarak işe yaramaz ve hatta zararlı bir ortez cihazı ile sonuçlanabilir. Eklemeli üretim yoluyla ortez cihazları üretmek için en çok kullanılan malzemeler termoplastikler, kompozitler ve köpükler, özellikle ABS ve PLA'dır. Cihazların yumuşak olması gereken belirli bölümleri için köpüklü malzemeler kullanılabilir. (9,18,21)

Eklemeli üretim ile kişiye özel ayak ve ayak bileği ortezi, on yılı aşkın süredir tatmin edici bir etkinlikle yapılmaktadır. (18,40) Hastanın ayaklarının 3 boyutlu yüzey taramasından tasarlanan hassasiyet, normal tekniklerle mümkün olmayan açıları ve doğrusal boyutları 1°/1 mm içinde tutarlı bir şekilde belirtmek mümkün olacak şekildedir. (40,41) Artioli ve arkadaşları (42); BT taraması ve eklemeli üretim kullanımının üretilen protez ile dijital model arasında yalnızca %0,1'lik farklar ürettiği sonucuna varmıştır. Bu teknoloji aynı zamanda kişiye özel spor ayakkabı (43,44), plantar fasit (45) veya diyabetik ayak (46–48) için kişiselleştirilmiş tabanlık üretmek (47) için de uygulanmıştır. Ayak tabanı üzerindeki baskı ve doku gerginliği, özelleştirilmiş tabanlıklarla önemli ölçüde azaltılmıştır.(18,42)

Kişiselleştirilmiş bilek ortezleri, hem kronik bilek ağrısı (49) için hem de iyileşen bir kırık kemiğin splintlenmesi için eklemeli üretim tarafından yapılabilir. Yakın tarihli bir çalışma, Colles kırığı için 3D baskılı bir bilek desteğini değerlendirdi; palmar eğim açısı, ulnar deviasyon açısı ve radius yüksekliğini gözlemlemek için periyodik olarak bilek radyografileri alın-

dı. Tüm bu parametreler, deney grubunda kontrol grubuna (konvansiyonel splint) göre önemli ölçüde daha iyiydi. (18,50)

Qiao ve arkadaşları, (51,52) kırık redüksiyonuna yardımcı olabilecek özelleştirilmiş bir eksternal fiksator geliştirmiş ve 3D baskı ile bilgisayar destekli redüksiyon tekniklerini kullanmışlardır. Kırığın 3D görüntüsünü yeniden oluşturmak ve azaltmak için BT verileri kullanılmış ve bu Q-Fiksator temel alınarak 3D baskı teknikleriyle oluşturulmuştur. Üç kırılma modeli üzerinde yapılan deneyler, güzel redüksiyon sonuçları göstermiştir. Fiksatorler kolay manipülasyona, doğru redüksiyona izin vermiş, minimal invaziv ve kolay kullanılır bulunmuştur. (51,52)

Alt ekstremite amputasyon cerrahisinden sonra tam olarak özelleştirilmiş rehabilitasyon çözümü için hastaya özel soketler 3D baskı teknikleriyle üretilebilir. Anatomiktirler ve daha yüksek mukavemet ve dayanıklılık sağlarlar. (53,54)

Hızlı prototipleme ve robotik teknolojilerin birleşimi, fonksiyonel protez ellerin ortaya çıkmasına izin vermiştir. (55) 3D baskı, özellikle büyümekte olan çocuklar için özelleştirilmiş, hafif, tam oturan ve uygun fiyatlı protezlerin oluşturulmasına izin verir. Xu ve arkadaşları, (56)kıyma makinesi kazası sonucu travmatik sağ el bileği amputasyonu olan 8 yaşındaki bir çocuğu tedavi etti. 3D baskılı bir protez el yapıldı ve çocuk iyi bir şekilde rehabilite edildi. (52,56)Bu tür nispeten düşük maliyetli çözümler, gelişmekte olan ülkelerde bile faydalı olabilir. (52)

Geleneksel olarak ortopedik implantlar üretildikten sonra direkt implante edilmeye hazırdır. Cerrahların emrinde çeşitli boyut ve varyasyonlar vardır ve bu önceden yapılmış cihazları hastalarının anatomisine uyarlamaları gerekir. Bu teknik çoğu durumda işe yarar; ancak daha karmaşık durumlarda ideal olmayabilir. Başarısız artroplastiler ve tümör vakalarının yeniden yapılandırılması özellikle zordur çünkü bu koşulların yarattığı kemik defekti çok benzersiz paternler oluşturur. (17,18)

Endüstriyel metal 3D yazıcıların geliştirilmesinden sonra, ihtiyaçlara özel implantlar tasarlamak mümkün hale gelmiştir. İşlem bir BT taraması ile başlamaktadır. Önceki implantları ve artefaktları silmek için görüntünün işlenmesi gerekebilir. Ardından implant, kemik defektini dolduracak ve yeterli stabilite ve fiksasyon sağlayacak şekilde tasarlanır. Cerrahın mühendisle birlikte çalışması çok önemlidir. Ameliyatta kullanılacak anatominin ve spesifik tekniğin doğru anlaşılması, implantın doğru gelişimi için esastır. “Normal tarafı” veya eşleşen bir kişinin normal anatomisini kullanarak, cerrah deformiteyi anlayabilir ve hastaya özel bir implantın başarabileceği düzeltmeleri planlayabilir. Anatomi, biyomekanik ve sonlu eleman analizinin daha iyi anlaşılmasıyla, bireysel anatomi ve kemik kusurunu eşleştirmek mümkündür. İmplant başarısızlıklarını ve ameliyat

sonrası eklem hareket açıklığını tahmin etmek bile mümkündür.(17,18)

Bu tür çözümler giderek daha fazla kullanılabilir. Örneğin Kieser ve arkadaşları yaptıkları çalışmada(57), ciddi kemik kaybı gösteren revizyon kalça artroplastisine başvuran ardışık 46 hastanın klinik sonuçlarını bildirdi. Rekonstrüksiyon, özel bir 3D baskılı asetabular implant kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm hastalarda kalça rotasyon merkezi restore edildi. Bir hastada implantın erken migrasyonu saptandı ancak ameliyatsız bir şekilde tedavi edildi; diğer tüm hastalarda implant entegrasyonu tam olarak bildirildi. Yazarlar tekniği cesaret verici olarak gördüler. (18,57)

Eklem artroplastisi için özelleştirilmiş implantlar, standart implant boyutu aralığının hastaya uymadığında veya hastalık paterni, düzeltme ve fonksiyon elde etmek için belirli implant özellikleri gerektirdiğinde faydalıdır. Bu, zor durumlarda revizyon implantları için büyük ölçüde kullanışlı olabilir. Bazı durumlarda, geleneksel implantlarla revizyon cerrahisi mümkün olmayabilir. DICOM görüntüleri, bilgisayarda anatomik bir model oluşturmak için kullanılır. Bir implant daha sonra anatomik probleme uyacak şekilde özel olarak tasarlanabilir. 3D baskı, osteointegrasyonun iyileştirilmesi ve defekt bölgesine tam olarak uyması amacıyla karmaşık dış ve iç yapıların üretilmesine izin verebilir. (30,58)

Son on yılda 3D baskı teknolojisinin ortopedik travmadaki uygulamalarında çok hızlı bir çoğalma görülmüştür ve şimdi neredeyse tüm anatomik alanları kaplamaktadır. (52)

Üst Ekstremité ile ilgili, Jeong ve arkadaşları (29) orta şaft klavikula kırıkları için intramedüller indirekt redüksiyon tekniğini kullanan minimal invaziv kaplama ve 3D baskılı modeller yardımıyla yapılan önceden büyülmüş plakalar tasarladı. Bu, kırık azalmasına, doğru kaplamaya ve minimum yumuşak doku yaralanmasına izin verdi.(29,52) Kim ve arkadaşları, (59)ameliyat öncesi planlama için ve parçalı orta şaft klavikula kırıkları için gerçekleştirilen minimal invaziv kaplama için ameliyat sırasında 3D baskılı klavikula modeli kullandı. Bu teknikte tek taraflı parçalı orta şaft kırığı olan olgularda her iki klavikulanın BT taraması yapıldı. Her iki klavikula da gerçek boyutlu klavikula modelleri elde etmek için 3D yazdırıldı. Sağlam köprücük kemiği, kırık diğer köprücük kemiğinin yaralanma öncesi bir kopyasını oluşturmak için ayna görüntüleme tekniği kullanılarak karşı taraftaki modele 3D olarak basıldı. 3D baskılı kırık klavikula modeli, cerrahın gerçek ameliyattan önce kırık redüksiyonunu prova etmek için kırık kemiğin tam anatomik kopyasını manipüle etmesine ve gözlemlemesine yardımcı oldu.(52,59)

You ve arkadaşları, (60) rastgele iki gruba (test grubunda 34 hasta ve kontrol grubunda 32 hasta) atanan komplike proksimal humerus kırığı olan 61-76 yaşlarında 66 yaşlı hastayı tedavi etti. Test grubunda, ince kesit

BT taramasından elde edilen ve Mimics yazılımı tarafından işlenen veriler kullanılarak 3D kırılma modelini oluşturmak için 3D baskı kullanıldı. (52) Bu durum; tanının doğrulanmasına, bireysel cerrahi planın tasarlanmasına, operatif prosedürlerin simüle edilmesine ve operasyonun planlandığı gibi yapılmasına yardımcı oldu. Kontrol grubunda ise ameliyat öncesi planlama için sadece ince kesitli BT taraması yapıldı. Ameliyat süresi, kan kaybı, floroskopi kullanımı ve kaynama süresi karşılaştırıldı. Ameliyat öncesi planlanan ve ameliyat sırasında gerçekte ölçülen vida uzunlukları da karşılaştırıldı. 3D model; hassas preoperatif tanı, cerrahi planlama ve tasarım, implant ölçümü, uygun anatomik plak seçimi ve cerrahi sonuç simülasyonuna yardımcı olan 360 derecelik görüntüleme ve kırık-çıkığın yönü ve ciddiyeti ile ilgili elle muayene hissi sağladı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha az cerrahi süre, daha düşük kan kaybı ve daha az sayıda floroskopi görüldü ($p<0.05$). (52,60)

Shuang ve arkadaşları, (61) interkondiler humerus kırıkları tedavisi için 3D baskılı osteosentez plakları kullandı. İnterkondiler humerus kırığı olan 13 hasta, Mart ve Ekim 2014 tarihleri arasında geleneksel plaklar ($n= 7$) ve 3D yazıcı plaklar ($n= 6$) ile açık redüksiyon ve internal fiksasyon için randomize edildi. En az 6 ay takiple ameliyat süresi ve dirsek fonksiyonu açısından karşılaştırıldılar. Son takipte, iyi-mükemmel dirsek fonksiyonu olan vakalarda gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı, ancak 3D baskı vakalarında geleneksel kaplamaya (%71.4) kıyasla biraz daha yüksek iyi-mükemmel sonuç oranı (%83.1) vardı. Böylece tekniğin güvenli ve etkili olduğu kanıtlandı. (52,61)

Gemalmaz ve arkadaşları, (62)8 yıl önce opere olmuş sağ suprakondiler humerus kırığı sonrası gelişen 40 derece kubitus varus deformitesi (fleksiyonda 20 derece) olan 18 yaşındaki bir erkeği ameliyat sırasında kişiye özel 3D baskılı rezeksiyon kılavuzu ile tedavi ederek kusursuz bir osteotomi elde etti. (52,62)

Zheng ve arkadaşları, (63)daha iyi sonuçlar için bilgisayar destekli tasarım ve 3D baskı tekniği ile oluşturulan kubitus varusta osteotomi için yeni bir navigasyon şablonunu araştırdı. Haziran 2015 ile Haziran 2016 tarihleri arasında kubitus varusu olan 15 pediatrik olgunun ameliyat öncesi BT görüntü verileri toplandı ve distal humerus ile eşleşen bireyselleştirilmiş osteotomi navigasyon şablonu 3D yazdırıldı. Bu navigasyon şablonu yardımıyla osteotomi yapıldı, ardından 2 K teli ile tespit edildi ve 20 derece dirsek fleksiyonunda uzun kol alçı ile immobilizasyon yapıldı. Herhangi bir komplikasyon görülmedi, hiçbir durumda revizyon cerrahisine gerek duyulmadı ve tamamı kozmetik olarak iyi görünümdeydi. Ortalama kaynama süresi 6.7 haftaydı (aralık, 6-8 hafta). Bellemore kriterlerine göre 12 hastada mükemmel, 2 hastada iyi sonuç alındı. 3D basılı kılavuz bu nedenle kubitus varus düzeltilmesi için değerli görünüyordu. (52,63)

Yapılan bir çalışmada Yang ve arkadaşları, (64) dirsek kırığı olan 40 vakayı tedavi etti, rastgele olarak 3D baskı cerrahi grubuna ve geleneksel ameliyat grubuna ayrıldı. Ameliyat süresi, kan kaybı, elde edilen anatomik redüksiyonlar, komplikasyonlar ve dirsek fonksiyonu, iki grup arasında karşılaştırıldı. PLA ve ABS malzemelerinin avantajları ve dezavantajları da karşılaştırıldı. 3D baskılı modelin gerçekçiliğini, gerçek görünümünü ve etkinliğini değerlendirmek için ortopedistler arasında bir anket kullanıldı. Doktor-hasta iletişimini değerlendirmek için başka bir anket uygulandı. 3D baskı grubu, geleneksel gruba kıyasla daha kısa cerrahi süre, daha küçük kan kaybı ve daha yüksek dirsek fonksiyon skoru gösterdi. PLA çevre dostu bir yöntemdir, ABS ise baskı sırasında koku yayar. 10 ABS modelinden dördünde, ancak yalnızca tek PLA modelinde baskı işleminde kenarların kıvrılması meydana geldi. Cerrahların 3D modelin gerçeğe benzerliği ve etkinliğine ilişkin puanlamaları PLA için daha yüksekti. 3D model için hasta memnuniyeti puanlaması da daha yüksekti. PLA böylece daha uygun malzeme olarak bulundu. (52,64)

Alt ekstremité ile ilgili, Zang ve arkadaşları, (65) ikinci ayak parmak transferi ile başparmak rekonstrüksiyonlarını planlamak için 3D baskı kullanıldı. Aralık 2013'ten Ekim 2015'e kadar, 3. derece başparmak kusurlu 5 olgunun başparmakları, 3 boyutlu baskı tekniği ile planlanan bir sarma flep ve ikinci ayak parmak transferi ile yeniden oluşturuldu. El ve ayakların BT taramaları Boholo cerrahi simülasyon yazılımına aktarıldı. Yaralı başparmağın ayna görüntüsü, yaralanmamış başparmak kullanılarak yapıldı. Uygun iliak kemik ve yüzeysel sirkumfleksi iliak arter flepleri planlanarak donör saha boyutlarının anlaşılması ve donör saha defektinin onarılması için başparmak ve ikinci ayak parmak modelleri yapılmıştır. Donör ayak parmağı ve yeniden yapılandırılmış başparmağın polilaktik asit modelleri 3D olarak basıldı. Birinci dorsal metatarsal arterin ve ikinci ayak parmağının kemik ve eklemi ile veninin etrafı saran flebi, donör alanın 3D modeline dayanıyordu. Ayağın dorsal siniri ve ayak başparmağının plantar dijital siniri anastomoz edilerek duyu restore edildi. Ameliyattan 2 hafta sonra egzersizlere başlandı. Yeniden yapılandırılmış tüm başparmaklar hayatta kaldı, ancak pansumanlarla yönetilen bir vakada kısmi flep nekrozu meydana geldi. Rekonstrükte edilen başparmaklar genel olarak iyi bir görünümüne ve işlevselliğe sahipti. (52,65)

Cai ve arkadaşları, (66)2014-2016 yılları arasında opere edilen 137 vakada instabil pelvik kırıkların minimal invaziv kanüllü vida fiksasyonu için 3D baskı tekniğini kullanmıştır. Katılımcılar 3D baskı grubuna (n=65) ve kontrol grubuna (n=72) saçılmış ve operasyon süresi, intraoperatif floroskopi ihtiyaçları, postoperatif redüksiyon, kırık iyileşme süresi ve takipteki fonksiyon yönünden geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Bu iki grupta yaş, cinsiyet, kırık tipi, yaralanmadan ameliyata kadar geçen

süre, yaralanma nedeni ve kombine yaralanma açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ameliyat süresi ve ortalama floroskopi sayısı kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. 3D baskı grubunda redüksiyon Matta radyolojik skorlama sistemine göre 21/65 hastada (%32,3) mükemmel ve 30/65 hastada (%46,2) iyi olarak puanlanırken, kontrol grubunda 22/72 hasta (%30,6) mükemmel ve 36/72 hasta (%50) iyi puan aldı. 3D baskı grubunda Majeed fonksiyonel puanlama kriterlerine göre 27/65 (%41,5) mükemmel ve 26/65 (%40) iyi hasta bulunurken, kontrol grubunda 30/72 (%41,7) mükemmel ve 28/72 (%38,9) iyi hasta vardı. Genel olarak, iki grup arasında fonksiyon sonuçlarında anlamlı bir fark yoktu. (52,66)

Hurson ve arkadaşları, (27) ameliyattan önce 3D baskı kullanılarak sınıflandırılmış ve planlanmış 12 asetabulum kırığı vakası bildirdi. Bu modellerin özellikle deneyimsiz cerrahlara bireysel kırık anatomisini anlamada, kayda değer ölçüde yardımcı olduğunu kanıtladı. (27,52) Maini ve arkadaşları, planlama ve önceden şekillendirilmiş plak imalatı için 3D baskının kullanıldığı 10 vaka ve konvansiyonel planlama ve operasyonun gerçekleştirildiği 11 vakalık kontrol grubu ile yaptıkları vaka kontrol çalışmasında, asetabular kırıklar için hastaya özel önceden konturlu plakların 3D model kullanılarak yapılan plağı intraoperatif konturlu plaktan daha iyi bir implant olarak buldu. Ayrıca, asetabulum kırıklarında ameliyat öncesi planlama için gerçek zamanlı 3 boyutlu pelvis modelinin doğru bir teknik olduğu bulundu. (52,67) Bagaria ve arkadaşları, (68) 3D baskının cerrahların karmaşık kırıkları anlamasına ve neredeyse anatomik redüksiyon elde etmesine yardımcı olabileceğini buldu. (52,68)

Kim ve arkadaşları, (69) 3D baskılı kemik modelleri kullanılarak tedavi edilen asetabulum kırığı olan 14 vaka ve klavikula kırığı olan 10 vaka-sındaki deneyimlerini retrospektif olarak analiz etti. 3D baskılı asetabular modeller, asetabulum kırığının karmaşık patoanatomisinin anlaşılmasına ve redüksiyon klemplerinin, vida giriş bölgelerinin ve yörüngelerinin uygun şekilde konumlandırılmasının planlanmasına yardımcı oldu. Önceden bükülen rekonstrüksiyon plakaları cerrahi süreyi kısalttı. Simülasyon sırasında planlanan kılavuz telin optimal pozisyonu, gerçek cerrahi perkütan posterior kolon vida tespiti için referans olarak kullanılmış ve hassas pozisyonlamanın yanı sıra asistan eğitimine yardımcı olmuştur. Anatomik plakların en uygun şekilde konumlandırılması, 3D baskılı klaviküler modeller kullanılarak benzer şekilde planlandı ve güzel sonuçlar verdi. (52,69)

Arnal-Burro ve arkadaşları, (70) art arda 12 vakada açık kama distal femoral osteotomileri için 3D baskılı kesme kılavuzları kullandı ve bunları geleneksel tekniğin kullanıldığı 20 kontrolle karşılaştırdı. 3D kılavuzlar grubunda aks düzeltme doğruluğu, cerrahi süre, floroskopik süre ve maliyetler optimumdu. (52,70)

Benzer şekilde Shi ve arkadaşları, 12 vakada valgus diz dizilim bozukluğunu tedavi etmek için 3D baskılı kesme kılavuzları ve kilitleme kılavuzları ile desteklenen medial kapalı kama distal femoral osteotomiy-le (MKKDFO) ve 21 vakada konvansiyonel teknikle gerçekleştirdi. 3D baskılı kesme ve kilitleme kılavuzları, valgus deformitesi olan hastalarda MKKDFO'nun hassasiyetini artırabilir, cerrahiyi kısaltabilir ve floroskopi süresini kısaltabilir. (52,71)

Rankin ve arkadaşları, hastanın yaralanmamış kontralateral dizinin MRI taramasına dayalı olarak ÖÇB greftinin femoral tünelde anatomik olarak konumlandırılması için hastaya özel, artroskopik bir ÖÇB femoral tünel kılavuzu tasarladı. Şeffaf akrilik esaslı fotopolimer, PA220 plastik ve 316 L paslanmaz çelik hastaya özel ÖÇB femoral tünel kılavuzları 3D baskı tekniği ile oluşturuldu. Sonuçta, femoral tünel boyutu ve konumu açısından önemli bir fark yoktu. (52,72)

Giannetti ve arkadaşları, ardışık 40 yetişkin vakada deplase tibial plato kırığı olan hastalar için 3D baskı kullanılan ve kullanmayan minimal invaziv redüksiyon ve fiksasyon sonrası sonuçları karşılaştırdı. (16 vakada pre-op ve per-op 3D model kullanıldı, 24 vakada ise sadece BT görüntüleri vardı). 3D baskı grubunda cerrahi süre, kan kaybı ve radyasyon maruziyetinde önemli azalma gözlemlendi. Komplikasyon olmadı ve fonksiyonel sonuçlar eşdeğerdi. (52,73)

Yang ve arkadaşları, Eylül 2012'den Eylül 2014'e kadar 7 hastada lateral plato malunionlarının tedavisi için 3D baskı destekli osteotomiyi inceledi. 3D rekonstrüksiyon için BT görüntü verileri kullanıldı. Orijinal kırık tipleri, Schatzker sınıflamasına göre 3 tip I, 1 tip II ve 3 tip III idi. Ortalama lateral tibial plato kollapsı 9.4 mm (4 mm-12 mm) idi. 3D baskı teknolojisi osteotominin doğru planlanmasında ve uygulanmasında yardımcı oldu. Ameliyat sonrası deformite riskini azalttı ve ameliyat sırasında kan kaybını azalttı. Aynı zamanda ameliyat süresinin kısaldığı görüldü. (52,74)

Chung ve arkadaşları, karmaşık kırık modellerini, ameliyat öncesi şablonlamayı, anatomik plakların seçimini ve karmaşık distal tibia kırıklarının redüksiyonu ve fiksasyonu için vida yörüngelerini planlamak için 3D baskıyı kullandı ve güzel sonuçlar elde etti. (52,75)

Chung ve arkadaşları, karşı taraftan ayna görüntüleme yoluyla kalkaneus kırıkları ve sağlam ipsilateral kalkaneus modelleri oluşturmak için 3D baskı kullandı. Ayrıca önceden şekillendirilmiş kalkaneus plakları yaptılar ve bunları kalkaneus kırıklarının perkütan fiksasyonu için kullandılar. (7)

Wu M ve arkadaşları, (76) Mart 2015 ile Mayıs 2016 arasında tedavi edilen 19 ayakta eklem içi kalkaneus kırıkları için 3D baskı destekli perkütan minimal invaziv redüksiyon ve kanüllü vida fiksasyonunun etkinliğini

değerlendirdi. Saunders tarafından 12 vaka tip iki, 7 vaka tip üç, oysa 13 vaka dil tipi ve 6 olgu Essex-Lopresti sınıflamasına göre eklem depresyonu tipindeydi. Bilateral kalkaneusun ince kesitli BT taraması alındı ve karşı tarafın ayna görüntüsü (kırık öncesi anatomiyi elde etmek için) ve kırık taraf kalkaneus modelleri yazdırıldı. X-ray filmlerinde ölçülen Bohler ve Gissane açıları, operasyondan hemen sonra önemli iyileşme gösterdi ve son takipte önemli ölçüde değişmedi. (52,76)

Diğer Kullanım Alanları (Yara Bakımı – Kemik ve Kıkırdak Matriks vb.)

Yara bakımı ve kemik ve kıkırdak matriks ile ilgili alanlarda, üç boyutlu biyoyazıcılık, hücrelerin veya hücre bazlı materyallerin orijinal dokuları taklit etmek için, katmanlamaya dayalı teknoloji ile rejeneratif tıbbi ifade eder. Cilt dokusu mühendisliğinde kullanılan bioprinting teknikleri, lazer kaynaklı ileri transferden kalıptan çıkarma bazlı tekniklere kadar uzanır. Yeni dokuların vaskülarizasyonu ve dokuların bağlantısı bu teknoloji için en büyük zorluklardır. Bu multidisipliner alandaki ilerleme, malzeme bilimcileri, doku mühendisleri ve klinisyenler arasında yakın etkileşimler gerektirir. (77)

Turnbull ve arkadaşları, (78)ortopedik travma alanında olası dönüştürücü ve paradigma değiştiren uygulamalara sahip olan kemik ve kıkırdak için uygun iskeletlerin oluşturulması için doku mühendisliğinde 3D baskının rolünü çok ayrıntılı olarak gözden geçirdi. 3D baskı, kemik greftlerine yeni alternatifler yaratabilir. Ancak tek başına kullanılan polimerler, seramikler ve hidrojeller gibi malzemeler kemiğin özelliklerini tam olarak gösterememektedir. Biyoaktif kompozit 3D yapı iskeleleri (polimerler, hidrojeller, metaller, seramikler ve biyo-camlar) bu sınırlamanın üstesinden gelebilir. İskelet üretim metodolojisi, biyoyuymululuk, biyoaktivite ve mekanik performans ve potansiyel klinik çeviriler hakkında ayrıntılı veya kapsamlı bir tartışma, incelememizin kapsamı dışındadır. (78)

Li ve arkadaşları, kıkırdak, (79)kemik ve kalsifiye katmanlardan oluşan çok katmanlı bir kompozit yapı iskeleti oluşturmaya çalıştı ve fizyolojik tam kalınlıkta kemik-kıkırdak yapısını simüle etti. Kemik ve kalsifiye katmanlar 3D baskı kullanılarak yapılmıştır. Kıkırdak tabakası, geliştirilmiş bir sıcaklık gradyan termal olarak indüklenen kristalizasyon teknolojisi ile yapılmıştır. Katmanlar, mikro BT, taramalı elektron mikroskobu ve biyomekanik testler ile doğrulandı, kalsifiye tabakası olmayan yapı iskeletlerine kıyasla üstün mekanik özellikler gösterdi. Bu iskeletler, kemik ve kıkırdak dolgunluk yaralanması onarım yöntemleri için kullanılabilir. (79,80)

GELECEKTEKİ UYGULAMALAR

Bir materyali biyoaktif yapıya dönüştürebilen, biyolojik ve 3D baskılı maddeler muazzam bir ilgi alanıdır. Birçok 3D yazıcı türü mevcuttur. Canlı hücre baskısı yapabilen yazıcılar, ortopedide hücre tabanlı tedavilere katkıda bulunabilir. Bu gelişmeler, bugüne kadar klinik uygulamada yapılamayan yenileyici alternatifler bile sunabilir.(2,81)

Canlı hücrelerle yapılan 3D baskı, üç boyutlu biyobaskı olarak adlandırılır. Bu tür baskılar, canlı doku ve organların 3D üretimi için yeni ve yenilikçi bir yöntemdir. Biyobaskı, tipik olarak hücrelerin üzerine veya içerisine yazdırıldığı bir iskelet yapısını içeren eklemeli bir üretim şeklidir. Bu iskelet; hücre için biyoçevre, büyüme, farklılaşma ve sentez için uygun bir ortam sağlayan yapısal destektir. Bu işlemin uygulanmasında, üç boyutlu bir bilgisayar modelinde bir eklem kusurunu tanımlayabilecek ve doku rejenerasyonu için hastaya özel 3D biyobaskılı hücre tabanlı yapı iskeleti oluşturulmasını kolaylaştırabilecektir. (2,82)

Akademilerde ve araştırma kurullarında, özel biyoyumlu malzemeleri basmak için özel 3D yazıcılar geliştirilmektedir. Örneğin; birkaç araştırma kurumu, 3D baskılı iskeletler oluşturmak için kemik greftlerini araştırmaktadır. Bu iskeletlerin en yaygın olarak kullanılanları kompozit polikaprolakton, polilaktik glikolik asit ve b-trikalsiyum fosfattır. (83–85)3D baskılı sentetik yapı iskeletleri, kemiğin özelliklerini taklit eden hücre yüklü mineralize ekstrasellüler matrikse bağlanarak biyolojik olarak daha uyumlu hale getirilmeye çalışmaktadır. Bu 3D baskılı kemik malzemeleri; travma, ortopedik onkoloji ve artroplasti vakalarında kemik defektlerinin aşılması için potansiyel olarak gelecekteki bir tedavi yöntemi sunabilir. 3D baskılı dokular ve osteokondral terapiler, birçok ortopedist için araştırma odağı olmaya devam etmektedir. (2)

SONUÇ:

Tüm dünyada ortopedistlerin, yardımcı profesyonellerin ve bilim adamlarının, kemik ve kıkırdak iskeletinin 3D biyoyazılımının yanı sıra hastaya özel modeller, enstrümantasyon, implant, ortez ve protez tasarlamak için 3D baskı teknolojisini hevesle kullandıklarını ve aynısının baştan ayağa ortopedik travma cerrahisinin neredeyse tüm alanları için uygulandığını görmekteyiz.

Geleceğin bize, planlama alanında temel ve uygulamalı araştırmaların yanı sıra, hastaya özel implantlar, hastaya özel kılavuzlar, jigler ve diğer enstrümantasyon, kemik ve kıkırdak doku iskeletleri ile birlikte 3D baskı endikasyonlarının ve teknolojisinin daha fazla ve hızlı bir şekilde genişlemesini göstereceğinden emin olabiliriz.

3D baskı tekniği, her yeni teknik gibi, zaman ve eğitim gerektirir. Yaygın olarak kullanılan 3D yazıcılarla, bilgisayar ve mobil teknoloji çağında doğan yeni nesil genç ortopedi cerrahları, öğrenme ve teşhis için bunu doğal olarak kullanacaklardır. Bu nedenle, tüm ortopedi cerrahlarının bu teknolojiyi anlaması önemlidir.

KAYNAKÇA:

1. Lavine M. The Early Clinical X-Ray in the United States: Patient Experiences and Public Perceptions. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*. 2012 Oct 1;67(4).
2. Skelley NW, Smith MJ, Ma R, Cook JL. Three-dimensional Printing Technology in Orthopaedics. Vol. 27, *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. NLM (Medline); 2019. p. 918–25.
3. Scatliff JH, Morris PJ. From Röntgen to Magnetic Resonance Imaging. *North Carolina Medical Journal*. 2014 Mar 1;75(2).
4. Vaishya R, Patralekh MK, Vaish A, Agarwal AK, Vijay V. Publication trends and knowledge mapping in 3D printing in orthopaedics. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2018 Jul;9(3).
5. Banks J. Adding Value in Additive Manufacturing : Researchers in the United Kingdom and Europe Look to 3D Printing for Customization. *IEEE Pulse*. 2013 Nov;4(6).
6. Starosolski ZA, Kan JH, Rosenfeld SD, Krishnamurthy R, Annapragada A. Application of 3-D printing (rapid prototyping) for creating physical models of pediatric orthopedic disorders. *Pediatric Radiology*. 2014 Feb 8;44(2).
7. Chung KJ, Hong DY, Kim YT, Yang I, Park YW, Kim HN. Preshaping Plates for Minimally Invasive Fixation of Calcaneal Fractures Using a Real-Size 3D-Printed Model as a Preoperative and Intraoperative Tool. *Foot & Ankle International*. 2014 Nov 22;35(11).
8. Wong TM, Jin J, Lau TW, Fang C, Yan CH, Yeung K, et al. The use of three-dimensional printing technology in orthopaedic surgery. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2017 Jan 1;25(1).
9. Vaish A, Vaish R. 3D printing and its applications in Orthopedics. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2018 Mar;9.
10. Rengier F, Mehndiratta A, von Tengg-Kobligh H, Zechmann CM, Unterhinninghofen R, Kauczor H-U, et al. 3D printing based on imaging data: review of medical applications. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2010 Jul 15;5(4).
11. Daley BJ, Cecil W, Clarke PC, Cofer JB, Guillamondegui OD. How slow is too slow? Correlation of operative time to complications: An analysis from the tennessee surgical quality collaborative. In: *Journal of the American College of Surgeons* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015 [cited 2021 Jul 6]. p. 550–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25728140/>
12. Levesque JN, Shah A, Ekhtiari S, Yan JR, Thornley P, Williams DS. Three-dimensional printing in orthopaedic surgery: a scoping review. *EFORT Open Reviews*. 2020 Jul;5(7).

13. Hayda RA, Hsu RY, Mason DePasse J, Gil JA. Radiation exposure and health risks for orthopaedic surgeons [Internet]. Vol. 26, *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018 [cited 2021 Jul 6]. p. 268–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29570497/>
14. Auricchio F, Marconi S. 3D printing: clinical applications in orthopaedics and traumatology. *EFORT Open Reviews*. 2016 May;1(5).
15. Hoang D, Perrault D, Stevanovic M, Ghiassi A. Surgical applications of three-dimensional printing: a review of the current literature & how to get started. *Annals of Translational Medicine*. 2016 Dec;4(23).
16. Nam D, Park A, Stambough JB, Johnson SR, Nunley RM, Barrack RL. The Mark Coventry Award: Custom Cutting Guides Do Not Improve Total Knee Arthroplasty Clinical Outcomes at 2 Years Followup. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. 2016 Jan;474(1).
17. Trauner KB. The Emerging Role of 3D Printing in Arthroplasty and Orthopedics. *The Journal of Arthroplasty*. 2018 Aug;33(8).
18. Ejnisman L, Gobbato B, de França Camargo AF, Zancul E. Three-Dimensional Printing in Orthopedics: from the Basics to Surgical Applications. Vol. 14, *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. Springer; 2021.
19. Sabourin E, Houser SA, Helge Bøhn J. Adaptive slicing using stepwise uniform refinement. *Rapid Prototyping Journal*. 1996 Dec;2(4).
20. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J-C, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging*. 2012 Nov;30(9).
21. Vaishya R, Vaish A. 3D Printing in Orthopedics. In: *General Principles of Orthopedics and Trauma*. Cham: Springer International Publishing; 2019.
22. Villatte G, Muller AS, Pereira B, Mulliez A, Reilly P, Emery R. Use of Patient-Specific Instrumentation (PSI) for glenoid component positioning in shoulder arthroplasty. A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 13, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2018 [cited 2021 Jul 3]. p. e0201759. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201759>
23. Zheng W, Chen C, Zhang C, Tao Z, Cai L. The Feasibility of 3D Printing Technology on the Treatment of Pilon Fracture and Its Effect on Doctor-Patient Communication. *BioMed Research International*. 2018;2018.
24. Li Z, Li Z, Xu R, Li M, Li J, Liu Y, et al. Three-dimensional printing models improve understanding of spinal fracture—A randomized controlled study in China. *Scientific Reports*. 2015 Sep 23;5(1).
25. Montgomery SJ, Kooner SS, Ludwig TE, Schneider PS. Impact of 3D Printed Calcaneal Models on Fracture Understanding and Confidence

- in Orthopedic Surgery Residents. *Journal of Surgical Education*. 2020 Mar;77(2).
26. Mainard D, Barbier O, Knafo Y, Belleville R, Mainard-Simard L, Gross JB. Accuracy and reproducibility of preoperative three-dimensional planning for total hip arthroplasty using biplanar low-dose radiographs : A pilot study. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Jul 6];103(4):531–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323248/>
27. Hurson C, Tansey A, O'Donnchadha B, Nicholson P, Rice J, McElwain J. Rapid prototyping in the assessment, classification and preoperative planning of acetabular fractures. *Injury*. 2007 Oct;38(10).
28. Guarino J, Tennyson S, McCain G, Bond L, Shea K, King H. Rapid Prototyping Technology for Surgeries of the Pediatric Spine and Pelvis. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2007 Dec;27(8).
29. Jeong H-S, Park K-J, Kil K-M, Chong S, Eun H-J, Lee T-S, et al. Minimally invasive plate osteosynthesis using 3D Printing for shaft fractures of clavicles: technical note. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2014 Nov 28;134(11).
30. Mulford JS, Babazadeh S, Mackay N. Three-dimensional printing in orthopaedic surgery: review of current and future applications. *ANZ Journal of Surgery*. 2016 Sep;86(9).
31. Owen BD, Christensen GE, Reinhardt JM, Ryken TC. Rapid prototype patient-specific drill template for cervical pedicle screw placement. *Computer Aided Surgery*. 2007 Jan 6;12(5).
32. Kunz M, Waldman SD, Rudan JF, Bardana DD, Stewart AJ. Computer-assisted mosaic arthroplasty using patient-specific instrument guides. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2012 May 16;20(5).
33. Khan FA, Lipman JD, Pearle AD, Boland PJ, Healey JH. Surgical Technique: Computer-generated Custom Jigs Improve Accuracy of Wide Resection of Bone Tumors. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. 2013 Jun;471(6).
34. Murase T, Oka K, Moritomo H, Goto A, Yoshikawa H, Sugamoto K. Three-Dimensional Corrective Osteotomy of Malunited Fractures of the Upper Extremity with Use of a Computer Simulation System. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2008 Nov;90(11).
35. Oka K, Murase T, Moritomo H, Yoshikawa H. Corrective osteotomy for malunited both bones fractures of the forearm with radial head dislocations using a custom-made surgical guide: two case reports. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2012 Oct;21(10).
36. Stockmans F, Dezillie M, Vanhaecke J. Accuracy of 3D Virtual Planning of Corrective Osteotomies of the Distal Radius. *Journal of Wrist Surgery*. 2013 Nov 8;02(04).

37. Victor J, Premanathan A. Virtual 3D planning and patient specific surgical guides for osteotomies around the knee. *The Bone & Joint Journal*. 2013 Nov;95-B(11_Supple_A).
38. Dobbe JGG, du Pré KJ, Kloen P, Blankevoort L, Streekstra GJ. Computer-assisted and patient-specific 3-D planning and evaluation of a single-cut rotational osteotomy for complex long-bone deformities. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2011 Dec 24;49(12).
39. Barrios-Muriel J, Romero-Sánchez F, Alonso-Sánchez FJ, Rodríguez Salgado D. Advances in Orthotic and Prosthetic Manufacturing: A Technology Review. *Materials*. 2020 Jan 9;13(2).
40. Telfer S, Abbott M, Steultjens MPM, Woodburn J. Dose-response effects of customised foot orthoses on lower limb kinematics and kinetics in pronated foot type. *Journal of Biomechanics*. 2013 May;46(9).
41. Schrank ES, Stanhope SJ. Dimensional accuracy of ankle-foot orthoses constructed by rapid customization and manufacturing framework. *The Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2011;48(1).
42. Artioli BO, Kunkel ME, Mestanza SN. Feasibility Study of a Methodology Using Additive Manufacture to Produce Silicone Ear Prostheses. In 2019.
43. Salles A, Gyi D. The specification and evaluation of personalized footwear for additive manufacturing. In 2010.
44. Salles AS, Gyi DE. An evaluation of personalised insoles developed using additive manufacturing. *Journal of Sports Sciences*. 2013 Feb;31(4).
45. Xu R, Wang Z, Ma T, Ren Z, Jin H. Effect of 3D Printing Individualized Ankle-Foot Orthosis on Plantar Biomechanics and Pain in Patients with Plantar Fasciitis: A Randomized Controlled Trial. *Medical Science Monitor*. 2019 Feb 21;25.
46. Telfer S, Woodburn J, Collier A, Cavanagh PR. Virtually optimized insoles for offloading the diabetic foot: A randomized crossover study. *Journal of Biomechanics*. 2017 Jul;60.
47. Tang L, Wang L, Bao W, Zhu S, Li D, Zhao N, et al. Functional gradient structural design of customized diabetic insoles. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2019 Jun;94.
48. Ma Z, Lin J, Xu X, Ma Z, Tang L, Sun C, et al. Design and 3D printing of adjustable modulus porous structures for customized diabetic foot insoles. *International Journal of Lightweight Materials and Manufacture*. 2019 Mar;2(1).
49. Kim SJ, Kim SJ, Cha YH, Lee KH, Kwon J-Y. Effect of personalized wrist orthosis for wrist pain with three-dimensional scanning and printing technique. *Prosthetics & Orthotics International*. 2018 Dec;42(6).
50. Portnoy S, Barmin N, Elimelech M, Assaly B, Oren S, Shanan R, et al. Automated 3D-printed finger orthosis versus manual orthosis preparation

- by occupational therapy students: Preparation time, product weight, and user satisfaction. *Journal of Hand Therapy*. 2020 Apr;33(2).
51. F Q, D L, Z J, Y G, T Z, J H, et al. Application of 3D printed customized external fixator in fracture reduction. *Injury* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2021 Jul 6];46(6):1150–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25702252/>
52. Lal H, Patralekh MK. 3D printing and its applications in orthopaedic trauma: A technological marvel. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2018 Jul;9(3).
53. Herbert N, Simpson D, Spence WD, Ion W. A preliminary investigation into the development of 3-D printing of prosthetic sockets. *The Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2005;42(2).
54. Hsu LH, Huang GF, Lu CT, Hong DY, Liu SH. The Development of a Rapid Prototyping Prosthetic Socket Coated with a Resin Layer for Transtibial Amputees. *Prosthetics & Orthotics International*. 2010 Mar;34(1).
55. Laurentis KJ de, Mavroidis C. Mechanical design of a shape memory alloy actuated prosthetic hand. *Technology and Health Care*. 2002 Apr 22;10(2).
56. Xu G, Gao L, Tao K, Wan S, Lin Y, Xiong A, et al. Three-dimensional-printed upper limb prosthesis for a child with traumatic amputation of right wrist. *Medicine*. 2017 Dec;96(52).
57. Kieser DC, Ailabouni R, Kieser SCJ, Wyatt MC, Armour PC, Coates MH, et al. The use of an Ossis custom 3D-printed tri-flanged acetabular implant for major bone loss: minimum 2-year follow-up. *HIP International*. 2018 Nov 21;28(6).
58. Derby B. Printing and Prototyping of Tissues and Scaffolds. *Science*. 2012 Nov 16;338(6109).
59. Kim HN, Liu XN, Noh KC. Use of a real-size 3D-printed model as a preoperative and intraoperative tool for minimally invasive plating of comminuted midshaft clavicle fractures. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2015 Dec 10;10(1).
60. You W, Liu LJ, Chen HX, Xiong JY, Wang DM, Huang JH, et al. Application of 3D printing technology on the treatment of complex proximal humeral fractures (Neer3-part and 4-part) in old people. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2016 Nov;102(7).
61. Shuang F, Hu W, Shao Y, Li H, Zou H. Treatment of Intercondylar Humeral Fractures With 3D-Printed Osteosynthesis Plates. *Medicine*. 2016 Jan;95(3).
62. Gemalmaz HC, Sarıyılmaz K, Ozkunt O, Sungur M, Kaya İ, Dikici F. A new osteotomy for the prevention of prominent lateral condyle after cubitus varus correctional surgery-made possible by a 3D printed patient

- specific osteotomy guide: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2017;41.
63. Zheng P-F, Chen J, Xux XP, Jiang B, Yao Q-Q, Wang L-M. [Accurate osteotomy assisted by individualized navigation templates for the treatment of children cubitus varus]. *Zhongguo gu shang* = China journal of orthopaedics and traumatology [Internet]. 2017;30(4):377–82. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/29349993>
 64. Yang L, Grottkau B, He Z, Ye C. Three dimensional printing technology and materials for treatment of elbow fractures. *International Orthopaedics*. 2017 Nov 30;41(11).
 65. Zang C, Zhang J, Meng Z, Liu L, Zhang W, Chen Y, et al. 3D Printing Technology in Planning Thumb Reconstructions with Second Toe Transplant. *Orthopaedic Surgery*. 2017 May;9(2).
 66. Cai L, Zhang Y, Chen C, Lou Y, Guo X, Wang J. 3D printing-based minimally invasive cannulated screw treatment of unstable pelvic fracture. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2018 Dec 4;13(1).
 67. Maini L, Sharma A, Jha S, Sharma A, Tiwari A. Three-dimensional printing and patient-specific pre-contoured plate: future of acetabulum fracture fixation? *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2018 Apr 26;44(2).
 68. Bagaria V, Chaudhary K. A paradigm shift in surgical planning and simulation using 3Dgraphy: Experience of first 50 surgeries done using 3D-printed biomodels. *Injury*. 2017 Nov;48(11).
 69. Kim JW, Lee Y, Seo J, Park JH, Seo YM, Kim SS, et al. Clinical experience with three-dimensional printing techniques in orthopedic trauma. *Journal of Orthopaedic Science*. 2018 Mar;23(2).
 70. Arnal-Burró J, Pérez-Mañanes R, Gallo-del-Valle E, Igualada-Blazquez C, Cuervas-Mons M, Vaquero-Martín J. Three dimensional-printed patient-specific cutting guides for femoral varization osteotomy: Do it yourself. *The Knee*. 2017 Dec;24(6).
 71. Shi J, Lv W, Wang Y, Ma B, Cui W, Liu Z, et al. Three dimensional patient-specific printed cutting guides for closing-wedge distal femoral osteotomy. *International Orthopaedics*. 2019 Mar 27;43(3).
 72. Rankin I, Rehman H, Frame M. 3D-Printed Patient-Specific ACL Femoral Tunnel Guide from MRI. *The Open Orthopaedics Journal*. 2018 Feb 28;12(1).
 73. Giannetti S, Bizzotto N, Stancati A, Santucci A. Minimally invasive fixation in tibial plateau fractures using an pre-operative and intra-operative real size 3D printing. *Injury*. 2017 Mar;48(3).
 74. Yang P, Du D, Zhou Z, Lu N, Fu Q, Ma J, et al. 3D printing-assisted osteotomy treatment for the malunion of lateral tibial plateau fracture. *Injury*. 2016 Dec;47(12).

75. Chung KJ, Huang B, Choi CH, Park YW, Kim HN. Utility of 3D Printing for Complex Distal Tibial Fractures and Malleolar Avulsion Fractures. *Foot & Ankle International*. 2015 Dec 21;36(12).
76. Jiao L, Li H, Liao T, Han Z, Wu H, Jiang L. Impact of percutaneous poking reduction combined with minimally invasive plate internal fixation on foot function and complications of patients with Sanders type II and III calcaneal fractures. *American journal of translational research* [Internet]. 2021 May 15;13(5):5329–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34150126>
77. Kogelenberg S van, Yue Z, Dinoro JN, Baker CS, Wallace GG. Three-Dimensional Printing and Cell Therapy for Wound Repair. *Advances in Wound Care*. 2018 May;7(5).
78. Turnbull G, Clarke J, Picard F, Riches P, Jia L, Han F, et al. 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. *Bioactive Materials*. 2018 Sep;3(3).
79. Li Z, Jia S, Xiong Z, Long Q, Yan S, Hao F, et al. 3D-printed scaffolds with calcified layer for osteochondral tissue engineering. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2018 Sep 1;126(3):389–96.
80. Zhang B, Huang J, Narayan RJ. Gradient scaffolds for osteochondral tissue engineering and regeneration. *Journal of Materials Chemistry B* [Internet]. 2020;8(36):8149–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/D0TB00688B>
81. Roseti L, Cavallo C, Desando G, Parisi V, Petretta M, Bartolotti I, et al. Three-Dimensional Bioprinting of Cartilage by the Use of Stem Cells: A Strategy to Improve Regeneration. *Materials*. 2018 Sep 17;11(9).
82. Chen L, Yan D, Wu N, Zhang W, Yan C, Yao Q, et al. 3D-Printed Poly-Caprolactone Scaffolds Modified With Biomimetic Extracellular Matrices for Tarsal Plate Tissue Engineering. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020 Mar 25;8.
83. Pati F, Song T-H, Rijal G, Jang J, Kim SW, Cho D-W. Ornamenting 3D printed scaffolds with cell-laid extracellular matrix for bone tissue regeneration. *Biomaterials*. 2015 Jan;37.
84. Velioglu ZB, Pulat D, Demirbakan B, Ozcan B, Bayrak E, Erisken C. 3D-printed poly(lactic acid) scaffolds for trabecular bone repair and regeneration: scaffold and native bone characterization. *Connective Tissue Research*. 2019 May 4;60(3).
85. Tovar N, Witek L, Atria P, Sobieraj M, Bowers M, Lopez CD, et al. Form and functional repair of long bone using 3D-printed bioactive scaffolds. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2018 Sep 24;12(9).

Bölüm 10

HEMODİYALİZ HASTALARINDA EGZERSİZ

*Muhammed Enis AKKOYUN¹
Zülfünaz ÖZER²*

1 Hemşire, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, enisakkoyun37@gmail.com, İD: 0000-0001-5937-9041

2 Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, zulfunazozzer@gmail.com, İD: 0000-0002-2431-2346

Yazar Notu: Bu derleme ilk yazarın yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

Akkoyun, M.E., Özer, Z. Hemodiyaliz Hastalarında Egzersiz Engellerinin Belirlenmesi, İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul, 2021.

“Kronik böbrek yetmezliği (KBY)”, pek çok etiyolojik sebep ile ortaya çıkan, nefronların ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybının etkisiyle ‘glomerüler filtrasyon hızında’ (GFH) düşmeye sebep olan, kalıcı, kronik, ilerleyici bir şekilde böbreğin sıvı-elektrolit düzeyini ayarlama ve endokrin-metabolik fonksiyonlarında bozulma ile bağlantılı bir olay olarak tanımlanmaktadır (Seyahi vd., 2015). Farklı bir tanıma göre KBY, böbreğe ait bir hasar olmaksızın GFH’nin 3 aydan fazla bir süredir 60 ml/dk/1,73m²’den az olması ya da GFH’de düşme olmasına bakılmaksızın böbrekte 3 aydan daha fazla süregelen yapısal ve işlevsel bozukluk olarak tanımlanmaktadır (Topbaş, 2015).

Kronik böbrek yetmezliğinin evreleri Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) 2004’te yayınlanan klavuzda GFH doğrultusunda evrelendirme işlemi yapılmıştır. Fakat KDIGO 2012’de yayınladığı klavuzda öncekilerden farklı olarak GFH dışında, KBY’nin sebebini ve albumüriyide ekleyerek 3 kategoride evreleme yapmıştır. Ancak GFH’nin, böbrek fonksiyonlarının en iyi göstergesi olduğunu da bildirmiştir. KBY için GFH’de eşik değer 60 ml/dk/1,73 m²’dir. Ayrıca KDIGO 2012 klavuzunda, eski klavuzlarından farklı olarak evre 3’ü 3a ve 3b olarak ikiye ayırmıştır (KDIGO, 2012; Yavuz vd., 2017). GFH’ye göre sınıflandırma şekil 1.’de sunulmuştur.

GFH kategorisi	GFH (ml/dk/1,73 m ²)	İsimlendirme
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Şekil 1. Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre Sınıflandırma (KDIGO, 2012; Yavuz vd., 2017)

Kronik böbrek yetmezliğinin nedenlerine yönelik sınıflamanın hastalığın prognozu ve uygulanacak tedavi protokolü için önemli olduğu bildirilmektedir. KBY’nin sebepleri coğrafi bölgeler açısından değişiklik gösterebilmektedir. Gelişmişlik seviyesi yüksek olan ülkelerde Hipertansiyon (HT) ve Diyabetes Mellitus (DM) ilk sıralarda yer alırken, başka ülkelerde bunlardan başka farklı rahatsızlıklar etyolojide oldukça sık karşılaşılmaktadır (KDIGO, 2012; Yavuz vd., 2017). KBY’ye nedenine yönelik sınıflama şekil 2’de sunulmuştur.

	Böbreği etkileyen sistemik hastalıklar	Primer böbrek hastalıkları
<u>Glomerüler hastalıklar</u>	Enfeksiyonlar, DM, sistemik otoimmün hastalıklar, ilaçlar, neoplaziler,	<u>MNP</u> , <u>Fokal</u> , diffüz ve kresentik glomerülo nefrit, MDH, FSGS
<u>Tübülointerstisel hastalıklar</u>	Sistemik enfeksiyonlar, sistemik otoimmün hastalıklar, ilaçlar, sarkoidoz, <u>ürük asit</u> , çevresel toksinler, neoplazi	Üriner enfeksiyonlar, Nefrolitiazis, obstrüksiyon
<u>Vasküler hastalıklar</u>	Ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi, sistemik vaskülitler, kolesterol embolisi, sistemik skleroz, mikroanjiyopati	ANCA ilişkili böbrek sınırlı vaskülit, fibromusküler displazi
<u>Kistik ve konjenital hastalıklar</u>	Fabry hastalığı, PKBH, Alport sendromu	Renal displazi, podositopatiler, medüller kistik hastalık,

MNP: Membranöz nefropati, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, MDH: Minimal değişim hastalığı, ANCA: antinötrofilik sitoplazmik antikor, PKBH: polikistik böbrek hastalığı

Şekil 2. Kronik Böbrek Yetmezliği Nedenine Yönelik Sınıflama (KDIGO, 2012; Yavuz vd., 2017)

Albuminüri, makromoleküllere karşı glomerüler geçirgenliğin yükseldiğini gösteren bir bulgudur. Ayrıca glomerüler hastalığın en erken bulgusu olarak bildirilmiştir. Albuminüri, GFH'den bağımsız olarak, GFH>60 ml/dk/1.73 m² olsa bile, KBY riskini, progresyonunu ve mortaliteyi arttırmaktadır (KDIGO, 2012; Yavuz vd., 2017). Albuminüriye göre KBY sınıflandırması şekil 3.'de sunulmuştur.

Kategori	AER(mg/24 saat)	ACR(mg/mmol)	(mg/g)	İsimlendirme
A1	<30	<3	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derecede artmış
A3	>300	>30	>300	Ağır derecede artmış

AER: Albümin atılım oranı, ACR: Albümin-kreatinin oranı

Şekil 3. Albuminüriye Göre Sınıflama (Yavuz vd., 2017)

Kronik böbrek yetmezliği için risk unsurlarını belirlemek; hem yüksek risk grubunda bulunan kişilere yapılacak olan tarama testleri ile hastalığın erken teşhis edilmesi ve ilerlemesinin durdurulması, hem de KBY'nin istenmeyen sonuçlarının en aza indirilmesi açısından çok önemlidir (KDIGO, 2012; Yavuz vd., 2017). Tablo 1.'de KBY'e neden olan risk faktörleri yer almaktadır (Yavuz vd., 2017).

Tablo 1. Kronik Böbrek Yetmezliği Risk Faktörleri (Yavuz vd., 2017)

İleri yaş	Ailede KBY öyküsü	Kötü glisemik kontrol
DM	HT	Kontrolsüz HT
İrk	Üriner enfeksiyonlar	Proteinüri
Düşük doğum ağırlığı	Sistemik enfeksiyonlar	Sigara içme
Böbrek kitlesinde azalma	Üriner sistem obstrüksiyonu	Obezite
Düşük eğitim düzeyi	Otoimmün hastalıklar	Dislipidemi
Düşük sosyoekonomik durum	Üriner sistem taşları	İlaç toksisitesi

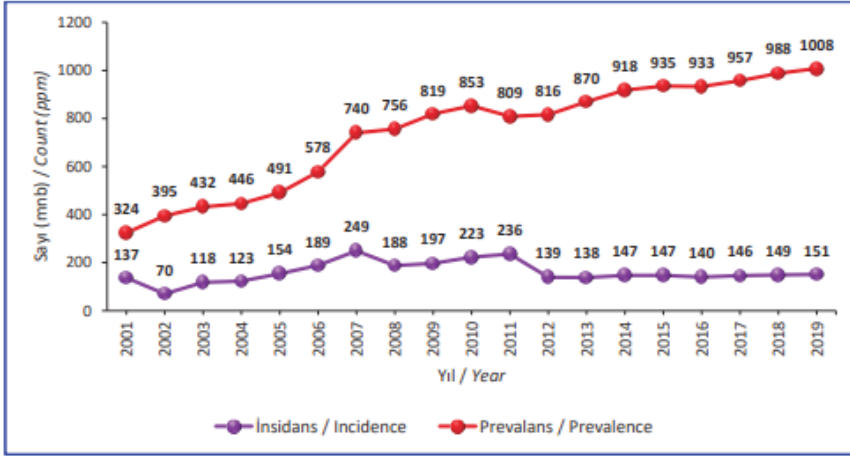
Dünyada genel olarak DM bağlı KBY sıklığı giderek yükselmektedir. “Türk Nefroloji Derneğinin” (TND) kayıt sistemi 2019 yılı içinde yeni hemodiyaliz vakalarının etiyolojik dağılımları incelendiğinde DM hasta oranının yaklaşık %39 olduğu bildirilmektedir. Diğer etiyolojik faktörler HT, glomerülonefrit ve polikistik böbrek hastalığıdır. Şekil 4’de Türk Nefroloji Derneğinin” (TND) kayıt sistemi 2019 yılı içinde yeni hemodiyaliz vakalarının etiyolojik dağılımları yer almaktadır (Seyahi vd., 2020).

	n	%
Diabetes mellitus / Diabetes mellitus	505	39.00
Tip 1 DM / Type 1 DM	50	3.86
Tip 2 DM / Type 2 DM	455	35.14
Hipertansiyon / Hypertension *	313	24.17
Glomerülonefrit / Glomerulonephritis	74	5.71
Polikistik böbrek hastalıkları / Polycystic kidney diseases	39	3.01
Amiloidoz / Amyloidosis	22	1.70
Tübülointerstisyel nefrit / Tubulointerstitial nephritis	18	1.39
Obstrüktif nefropati / Obstructive nephropathy	14	1.08
Renal vasküler hastalık / Renal vascular disease	7	0.54
Diğer / Other	119	9.19
Etyolojisi bilinmeyen / Unknown etiology	184	14.21
Toplam / Total	1.295	100.00

* Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

Şekil 4. Kronik Böbrek Yetmezliği Etiyolojik Nedenleri (Seyahi vd., 2020)

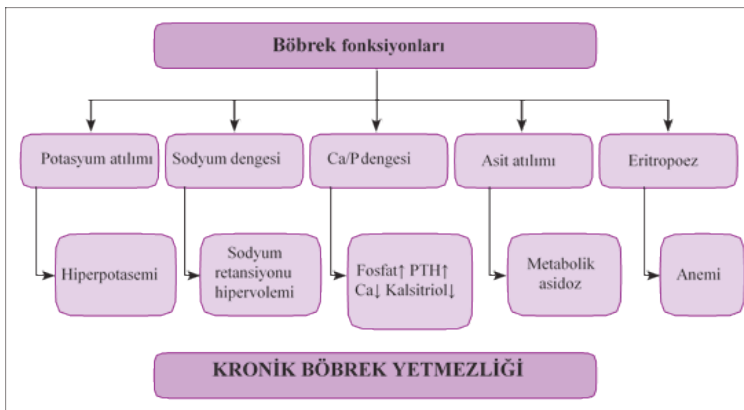
“Türk Nefroloji Derneği” tarafından 18 yaşın üzerindeki 10.748 bireyde yapılan “Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı (CREDIT)” çalışması sonuçlarına göre; Türkiye’de yetişkinlerde KBY oranı %15.7 şeklinde bulunmuştur. Bu sonuçlar, ülkemizde 6-7 yetişkin bireylerden birinde farklı evrelerde böbrek hastalığının olduğu bildirilmiştir (Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme Ve Kontrol Programı Eylem Planı, 2014). Ülkemizde “TND Böbrek Kayıt Sistemi” verilerine göre KBY’nin sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. 2001 yılında 314 olan (milyon nüfus başına) KBY’li hasta birey sayısı zaman içinde artarak 2019 yılında 1008’e (milyon nüfus başına) ulaşmıştır. TND’nin kayıtlarına göre özellikle son yıllarda KBY’nin prevalansı artış eğilimindedir. KBY prevalansındaki artışın önemli iki sebebi; Türkiye’de diyabetin yaygın oluşu ve toplumumuzda yaşlı birey sayısının giderek yükselmesi olarak bildirilmiştir (Seyahi vd., 2020).



Şekil 5. Türkiye’de Kronik Böbrek Yetmezliği İnsidansı ve Prevalansı
(Seyahi vd., 2020)

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında belirti ve bulgular altta yatan patolojiye, böbrek yetersizliğinin derecesi ve gelişme hızına bağlıdır (Şekil 6). GFH 35-50 ml/dk’nın altına inmedikçe hastalarda semptom görülme-yeceği, hastalarda görülen ilk semptomların genellikle anemi ve noktüriye bağlı halsizliktir. GFH 20-25 ml/dk olduğu anda hastalarda üremik belirtiler görülmektedir (Tanrıverdi vd., 2010). KBY’de klinik semptom ve bulgular protein yıkım ürünlerinin kanda yükselmesine, asit-baz ve sıvı-elektrolit dengesindeki bozuklukların vücudun tüm sistemlerinde ciddi sorunlar oluşturmaya sebep olarak görülmektedir (Selçuk, 2015). KBY’nin klinik bulguları: Sıvı-elektrolit bozuklukları (Hiponatremi, hipernatremi, hiper-

volemi, hipovolemi, hipermagnezemi hiperkalsemi, metabolik asidoz, hipofosfatemi, hipopotasemi), Sinir sistemi belirti ve bulguları (stupor, konuşma bozuklukları, koma, konvülziyon, demans, polinöropati, başağrısı, bacak sendromu, sersemlik, kramp,irritabilite, konsantrasyon bozuklukları, ruhsal bozukluklar, uyku bozuklukları, meningism, huzursuzluk, yorgunluk, bacak sendromu, myoklonus, tremor, tik, ter fonksiyonlarında bozulma), gastrointestinal sistem belirti ve bulguları (Parotit, hıçkırık, gastrit, gastrointestinal kanama, ülser, asit, kusma, pankreatit, bulantı, stomatit, motilite bozuklukları, intestinal obstrüksiyon, özafajit, iştahsızlık, kronik hepatit, perforasyon), hematoloji-immünoloji belirti ve bulguları (Kanamanı, eritrosit fragilitesinde artma, normokrom normositer anemi, kanser, enfeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların artması, lenfopeni, mikrositik anemi, aşılama cevabı azalma), kardiyovasküler sistem belirti ve bulguları (Hızlanmış ateroskleroz, hipertansiyon, kapak hastalıkları, aritmi, kardiyomyopati, perikardit, ödem,), pulmoner sistem belirti ve bulguları (Üremik akciğer, plevral sıvı, pulmoner ödem), cilt belirti ve bulguları (Kaşıntı, nekroz, üremik döküntü, tırnak atrofisi, gecikmiş yara iyileşmesi, ülserasyon, solukluk, hiperpigmentasyon), metabolik-endokrin sistem belirti ve bulguları (Büyüme geriliği, hiperparatiroidi, hiperprolaktinemi, Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, impotans, malnütrisyon, libido azalması, hiperürisemi,hipogonadizm), kemik belirti ve bulguları (D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit, hiperparatiroidi, amiloidoz, üremik kemik hastalığı), diğer belirti ve bulgular (miyopati, hipotermi, kilo kaybı, susuzluk, yumuşak doku kalsifikasyonu, üremik ağız, akkiz renal kistik hastalığı, karpal tünel sendromu, noktüri) (Akpolat ve Utaç 2007; Tanrıverdi vd., 2010). GFH 15 ml/dk'ya inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilmekte ve hastalara renal replasman tedavilerini (RRT) uygulanmaktadır (Tanrıverdi ve ark.,2010).



Şekil 6. Kronik Böbrek Yetmezliğini Etkilenen Temel Sistemler (Akpolat ve Utaç, 2007)

Hastalarda böbrek yetmezliği gelişmiş ve üremi belirtileri de varsa; hastaların RRT'ye yönlendirilmesini içeren iyi bir tedavi planının geliştirilmesi gerekmektedir (Topbaş, 2015). KBY hastalarında RRT; diyaliz (Periton Diyalizi, Hemodiyaliz) ve renal transplantasyondur (Akpolat ve Utaç 2007; Topbaş, 2015). TND'nin verilerine göre, ülkemizde RRT gören hasta sayısı her geçen gün artmakta ve 2019 yıl sonu itibarıyla 83.783 hasta RRT almaktadır. En sık uygulanan RRT tipi hemodiyaliz (% 73,21) olup, daha sonra renal transplantasyon (%22,86) ve periton diyalizi (%3,93) gelmektedir (Seyahi vd., 2020). RRT arasında en çok tercih edilen hemodiyaliz; böbreklerin işlev bozulması sebebiyle vücudun atımadığı artık sıvının ve ürünlerin atılımını sağlamak için uygulanan ve hastalarda organ nakli amacıyla uygun böbrek bulununcaya kadar yaşam boyu düzenli sıklıkta uygulanan bir tedavi yöntemidir. Hemodiyaliz tedavisinde, yarı geçirgen olan zar (diyalizer) ve bir makina aracılığıyla hastadan alınan kan ile uygun diyaliz solüsyonu arasında konsantrasyon farkından faydalanılarak elektrolitler, sıvı ve üre kadar küçük moleküllü maddelerin yer değiştirmesini sağlanmaktadır (Sezen ve Arslan, 2014; Vicdan ve Karabacak, 2014). Hemodiyaliz tedavisinde diffüzyon ve ultrafiltrasyon (UF) mekanizması ile solüt ve sıvı değişimi gerçekleşir. Diffüzyon, diyalizerin her iki tarafında olan yoğunluk farkı sebebi ile solütün fazla yoğunluklu olan kısımdan az yoğunluklu kısma pasif aktarım olarak tanımlanmaktadır. UF ise, diyalizerin her iki tarafında hidrostatik basınç farkına bağlı olarak sıvı geçişinin gerçekleşmesidir. UF'da sıvı geçişine küçük solüt geçişi de eşlik ettiğinden dolayı, solüt değişimi de meydana gelmektedir. Hemodiyaliz uygulama süresi ve sıklığı hastanın vaziyetine, uygulanan diyalizerin çeşidine, kanın akış hızına ve bazı etkenlere göre değişmekle beraber standart uygulama sıklığı ve süresi haftada 3 kez 3-4 saattir (Sezen ve Arslan, 2014).

Kronik hastalığı olan kişilerde komplikasyonların yeterli yönetimi ile sağ kalım ve yaşam kalitesinin oranlarının yükseltmektedir. Hemodiyaliz, yaşam kurtaran bir tedavi seçeneği olmasına karşın hastalarda kronik ve akut komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. (Vicdan ve Karabacak, 2014; Çaydam ve Pakyüz, 2016). Hemodiyaliz tedavisindeki yeniliklere rağmen, hastalar tedavi süresince üremik kemik hastalığı, hipotansiyon, kas krampları, yorgunluk, bulantı, enfeksiyona eğilim, ateş, üremi, rüptür, tromboz anemi, kanama, , vasküler yetmezlik, sıvı-elektrolit bozuklukları, hiperlipidemi, , güçsüzlük, fistül komplikasyonları, göğüs ve sırt ağrıları, tromboz, kusma, ateş ,endokrin anormallikler, üremik kaşıntı ,anevrizma, fiziksel problemlere bağlı fiziksel yeterlilikte ve genel sağlık algısında bozulma, emosyonel ve psikososyal sorunlarla ilişkili sorumlulukların yerine getirilmesinde zorluklar, uyku bozuklukları benzeri bir çok, önemli problemleri deneyimlemektedir (Çaydam ve Pakyüz, 2016; Tuna vd., 2018). Hemodiyaliz tedavisi boyunca karşılaşılan stresörler, atak veya akut hasta-

lıklar, hastanede uzun süre kalma veya bağımlılık hastaların aktivite yönelimlerini değiştirebilmekte, performanslarını olumsuz etkileyebilmektedir (Akın vd., 2010).

2. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Fiziksel aktivite, hareket yoluyla kişinin, motor, duygusal, fizyolojik, sosyal, zihinsel gelişimi destekleyen, enerji dengesini ve sağlıklı yaşamı sağlayan önemli bir bileşendir (Demir ve Cicioğlu, 2018). Fiziksel aktivite, enerji tüketilmesi gerektiren ve kas iskelet sistemi tarafınca üretilen vücudun herhangi bir eylemi olarak tanımlanmaktadır (Kamrani vd., 2014). Fiziksel aktivitenin kısımları beş grupta incelenmektedir. Birincisi aktivitenin frekansıdır. Fiziksel aktivitenin en faydalı olanı aktivitenin haftanın günlerine yayılmış şekilde yapılması ve aktivitenin ara sıra değil sürekli olarak yapılmasıdır. İkincisi aktivitenin tipidir. İtme ve çekme (kas gücünü arttırmak için yapılan aktiviteler), ağırlık kaldırma ve koşu, yürüyüş, bisiklete binme, vb. aktivitelerdir. Üçüncüsü aktivitenin şiddetidir (yoğunluk). Hafif şiddetli (Dakikada 3,5 kcal altında enerji tüketilmesi), orta şiddetli (Dakikada 3,5–7 kcal arasında enerji tüketilmesi), şiddetli (en az 7 kcal/min enerji harcaması) aktivitelerdir. Dörüncüsü aktivitenin süresi, günde 3 defa 10 dakikalık orta şiddetli aktiviteler, haftada 150 dakika orta şiddetli aktiviteler gibidir. Beşincisi aktivitenin içeriğidir (Gönüllü olarak ya da ücretli herhangi bir işte çalışma, ulaşım spor, ev işleri vb.) (Bulut, 2013). Fiziksel aktivitede, sıklık ve süre aktivitenin uygulanma sıklığını ve o aktivite için harcanan süreyi kastederken, yoğunluk ise aktivite için ne kadar çalışıldığını ya da o faaliyet için kullanılan enerji oranını ifade etmekte ve genellikle kcal/kg/dk ya da metabolik eşdeğer (MET) ile ölçülmektedir. Bir kişi dinlenme halindeyken kilogram (kg) başına 3,5 mililitre (ml) oksijen tüketmektedir. 1 MET=3,5 ml/kg/dk'dır. MET'ler hafif, orta ve ağır yoğunlukta fiziksel aktivite kategorilerini tanımlamak için kullanılmaktadır (Miles, 2007). Hafif şiddette fiziksel aktivite, kalp atım ve nefes alma sayısının dinlenme halindeki sayısına göre biraz fazla olduğu ve az gayret gerektiren aktivitelerdir. Orta şiddette fiziksel aktivite, kalp atım ve nefes alma sayısının normal günlere göre daha çoktur. Kaslarda zorlanma başlar. Birey aktivite esnasında konuşabilmektedir. Bisiklet kullanma, bahçe işleri, dans etme, araba yıkama ve yürüyüş yapma (3-6 km/saat) gibi aktivitelerdir. Yüksek şiddetlikte fiziksel aktivite, nefes alma ve kalp atım sayısının normal zamana göre daha çok fazladır. Kaslar çok zorlanmakta ve aktivite yapmak için fazla enerji gerekmektedir. Birey aktivite esnasında konuşurken nefes kesilmesi yaşayabilmektedir. Yürüyüş yapma (6-7 km/saat), koşu yapma, ağırlık kaldırma, yüzme ve ip atlama gibi aktivitelerdir (Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi, 2014). Şekil 7.'de fiziksel aktivitelerin metabolik eşdeğerleri yer almaktadır.

Hafif Şiddetli Aktiviteler (<3 ME)		Orta Şiddetli Aktiviteler (3-6 ME)		Yüksek Şiddetli Aktiviteler (>6 ME)	
Uyku	0.9 ME	Sabit bisiklet kullanımı	3.0 ME	Yürüyüş 6 -7 km/saat	5-7 ME
Televizyon izleme	1.0 ME	Bahçe işleri (çim biçme vs.)	3.3 ME	Merdiven çıkma (orta hızda)	6.5 ME
Hafif ev işleri (yemek hazırlama, toz alma)	1.5-3 ME	Ev egzersizleri, jimnastik hareketleri	3.5 ME	Jogging	7.0 ME
Kişisel hijyen (traş olma, duş alma)	1.5-3 ME	Normal yürüyüş temposu (3-6 km/saat)	3-5 ME	Koşu, ağırlık kaldırma egzersizleri, eşya taşıma, tenis	8.0 ME
Yazı yazma, masa başı işleri	1.8 ME	Bisiklet kullanımı (9-12 km/saat)	4.0 ME	Yüzme (krol stil)	9.0 ME
Düşük tempoda yürüyüş (<3 km/saat)	2.9 ME	Araba yıkama	4.5 ME	İp atlama	10.0 ME
		Eşli danslar	4.8 ME		

Şekil 7. Fiziksel Aktivitelerin Metabolik Eşdeğerleri (Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi, 2014)

2.1. Fiziksel aktivite türleri

Fiziksel aktivitenin sağlığı geliştirici ve koruyucu etkisinin görülebilmesi için, günlük aktivitelerle birlikte tekrarlı, planlı ve düzenli yapılması ile mümkün olmaktadır. Bu tür fiziksel aktiviteler, egzersiz olarak adlandırılmaktadır (Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi, 2014). Egzersiz; istekli bir biçimde planlanıp şekillendirilerek, fiziksel uygunluğu geliştirmek veya korumak için tekrarlanması gerekli olan aktiviteler bütünüdür (Gould vd., 2014). Egzersiz, fiziksel fonksiyon, güç ve kardiyorespiratuar kapasiteyi artırmanın yanı sıra kardiyovasküler risk, inflamasyon, kaşeksi, HT, artrit ve DM dahil olmak üzere çeşitli tıbbi durumların tedavisinde ve önlenmesinde giderek daha önemli araçlar haline gelmiştir. Tıpta, en az miktarda yan etki veya riskle en etkili olduğu bilinen kanıta dayalı tedaviyi reçete etmek gelenekseldir. Son on yılda, “Egzersiz İlaçtır” ifadesinin açılımında “Hareketin İlaç” olduğunu belirtmenin daha uygun olacağı bildirilmektedir. Bu nedenle, egzersizin artık çeşitli tıbbi durumların ve kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde anahtar bir role sahip olduğu görülmektedir (Wilkinson vd., 2016). Egzersizler, fiziksel yeterlilik geliştirme özelliğine göre dört ana başlıkta toplanmaktadır (Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi, 2014).

2.1.1. Dayanıklılık (Aerobik) Egzersizleri

Aerobik egzersizler tempolu eylemlerle akciğerler, kalp ve damarların yanında, geniş kas gruplarının ve eklemlerin güçlenmesini, rahatlamasını

sağlayan egzersizlerdir. Bu tür egzersizler kalbi sağlamlaştırdığı gibi, vücudun oksijen tüketme yeteneğini de artırarak vücudun uyumlu çalışmasını sağlamaktadır. Kısaca, vücudun homeostasisinin korunmasında ve düzenlenmesinde, vücut sistemlerine yardımcı hareketlerdir. Yürümek etkili bir aerobik egzersiz çeşididir. Bunun yanında bacak, kol, baş ve gövdenin düzenli, belirli bir uyum içinde hareket ettirilmesi de aerobik egzersizdir (Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi, 2014).

2.1.2. Esneklik Egzersizleri

Esneklik egzersizleri kan dolaşımını artırmakta, bedenın elastikiyetini geliştirmektedir. Bedenin her kısmındaki kasların çalışmasını, başarımın yükselmesini sağlamakta, kasların gevşemesinde etkili olmaktadır. Vücudun koordinasyon ve becerisini yükselterek düzgün durmayı (normal postur) sağlamaktadır. Bacak ve kolları aşırı zorlamadan kasları şişirme, ayak parmakları üzerinde kalkma, germe kolları ön tarafa uzatarak yere eğilip kalkma esneklik egzersizleridir (Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi, 2014).

2.1.3. Kuvvet (Direnç) Egzersizleri

Kuvvet egzersizleri vücut kuvvetini, direncini yükselterek dengeyi ve hareketi geliştirmektedir. Vücut kalitesinin yükseltilmesinde en etkili egzersiz türüdür (Akın, 2017). Kuvvet egzersizleri; kemiklerimiz ve kaslarımızı güçlendirmekte, vücut yağ yüzdeliğini azaltmakta, kemik ve kas kitlelerini arttırmakta ve kaybını da azaltmaktadır. Ağırlık kaldırma egzersizleri de denilmektedir. Yalnız ağırlık kaldırmalara düşük ağırlıklardan başlanmalıdır. Ağırlık kaldırmaları düzenli olarak çalışılmalı ve ağırlık yükseltilmesi çok yavaş olmalıdır. Hiçbir zaman zoraki fazla ağırlık kaldırılmamalıdır. Kuvvet aktiviteleri; sırt-bel, karın, kalçabacak ve omuz-kol kasları gibi bedenimizin büyük ve önemli kaslarını güçlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu sebeple direnç aktiviteleri yapılırken sadece bir alana yüklenmemeli, bedenın alt ve üst kısmı, solu ve sağ, arka ve ön gövde kasları dengeli bir şekilde güçlendirilmelidir (Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi, 2014).

2.1.4. Denge Egzersizleri

Denge, vücudumuzun düşmeden kalabilme ve sağlam hareket etme yeteneğidir. Bunun için iç kulaktaki denge, görme duyusu ve derin duyunun sağlıklı olmasının yanında, kasların da yeterince güçlü olması gerekmektedir. İyi bir dengeye sahip olan kişi, parmak uçlarında kolayca kalabilmekte, gözleri kapalı olduğu zaman veya düz çizgide zorlanmadan yürüyebilmektedir. Tek ayak üstünde durmak, parmak uçlarında yürümek, kaygan temelde durabilmek, kaygan bir temelde kaymadan yürüyebilmek için iyi bir denge gerekmektedir. İyi bir dengeye sahip olmak, düşme riskini düşürmektedir. Dengenin gelişebilmesi için düzenli denge egzersizle-

ri yapılmak gerekmektedir. Kas kuvvetini, dayanıklılığını ve esnekliğini geliştiren egzersizler dengeyi de pozitif etkilemektedir (Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi, 2014).

2.2. Fiziksel aktivitenin yararları

Fiziksel aktivitenin sağlığımız konusunda etkileri, temelde üç başlık içinde incelenmektedir. Bunlar, yaşlılık üzerine etkileri ruhsal ve sosyal sağlığımız üzerine etkileri, bedensel sağlığımız üzerine etkileridir. Tablo 2’da fiziksel aktivitenin sağlığımız üzerine etkileri yer almaktadır (Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi, 2014).

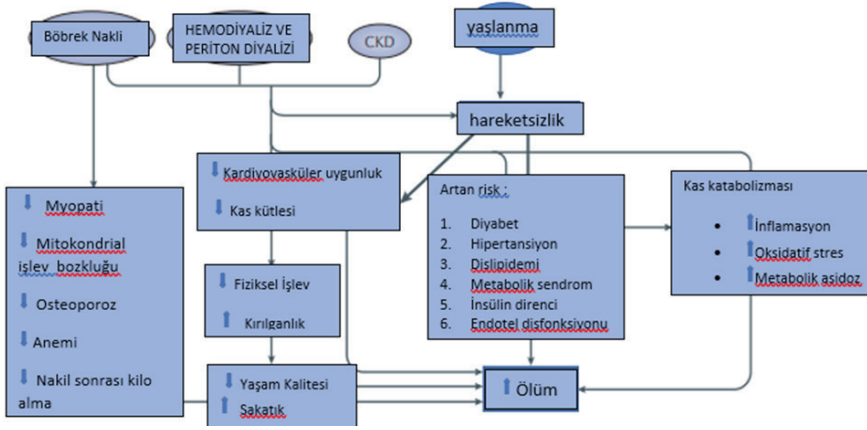
Tablo 2. Fiziksel Aktivitenin Sağlığımız Üzerine Etkileri (Bulut, 2013; Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi, 2014)

Bedensel Sağlığımız Üzerine Etkileri		Ruh Sağlığı ve Sosyal Gelişim Üzerine Etkileri	Yaşlılık Üzerine Etkileri
Kas İskelet Sistemi Üzerindeki Etkileri: - Zıt yönde çalışan kaslar arasındaki dengenin sağlanması, - Kas kuvveti ve miktarının korunması ve artırılması, - Kas-eklem kontrolünü artırarak dengenin sağlanması, - Kas ve eklemlerin esnekliğinin korunması ve artırılması, - Eklem hareketliliğinin korunması ve artırılması, - Dayanıklılığın artırılması, - Vücut düzgünlüğü ve postürün korunması, - Reflekslerin ve reaksiyon zamanının gelişmesi, - Vücut farkındalığının gelişmesi, - Yorgunluğun azaltılması, - Denge ve düzeltme reaksiyonlarının gelişmesi, - Olası yaralanma ve kazalara karşı bedensel korunma geliştirilmesi, - Kas kasılması ve aktivitenin etkisi ile kemik mineral yoğunluğunun artırılması ve korunması, osteoporozun önlenmesi.	Diğer Vücut Sistemleri Üzerine Etkileri: - Nabız atım sayısında azalma, - Kalbin bir atımda pompalanan kan miktarında artış, - Damar direncini azaltarak kan basıncının düzenlenmesi, - Kalp ritminin düzenlenmesi, - Yüksek kan kolesterol ve trigliserit seviyelerini etkileyerek damar hastalıkları riskini azaltması, - İnsülin aktivitesinin kontrolü ve kan şekerinin düzenlenmesi, - Akciğerlerin havalanmasında ve solunum kapasitesinde artış, - Vücudun tuz, su, mineral kullanımının dengelenmesi, - Enerji gereksiniminde yağların kullanılması özelliğinin geliştirilmesi, - Metabolizmanın hızlandırılması ve kilo kontrolünün sağlanması.	- Bireyin kendini iyi hissetmesini ve mutlu olmasını sağlaması, - Vücut düzgünlüğü ve farkındalığını geliştirerek bedeniyle barışık, özgüvenli bireyler yaratması, - Depresyon ve kaygı bozukluğu riskini azaltması, - İletişim becerilerini geliştirmesi, - Benlik saygısı ve özgüvende artma, - Olumlu düşünebilme ve stresle başa çıkabilme yeteneğini geliştirmesi, - Sosyal ilişkilerde gelişme, - Zihinsel yetilerde düzelme, - Yorgunluk hissinde azalma.	- Olabilecek ani ve kronik hastalıklar nedeni ile ölüm riskini azaltması, - İmmün sistemi geliştirilmesi, - Kansere gelişme riskini azaltması, - Denge ve düzeltme reaksiyonlarını geliştirmesi, - Düşmeler ve düşmelere bağlı ortaya çıkan kırık riskini azaltması, - Depresyon, anksiyeteye başa çıkma gücünü artırması, - Sağlıklı yaşlanmayı sağlaması, - Bireylerin yaşamdan keyif almasını sağlaması, - Daha aktif yaşlı bireyler yaratması.

Egzersiz yaparken bireylerde, kalp ritminde bozulma olduğunda, göğüs ağrısı başladığında, egzersiz sırasında dikkat çeken bir morarma olduğunda, soluk almada giderek artan zorlanma olduğunda göz kararması ve baş dönmesi hissettiğinde, egzersizi sürdüremeyecek düzeyde eklem ağrısı olduğunda, egzersizi devam edemeyecek kadar yorgunluk ve halsizlik olduğunda, egzersizden oluşan ve giderek yükselen baş ağrısı olduğunda egzersiz sonlandırılmalıdır (Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi, 2014). Hastaların egzersiz programı öncesi miyokard enfarktüsü veya kontrol edilemeyen aritmiler, kararsız angina, üçüncü derece kalp bloğu, şiddetli semptomatik aort stenozu veya aort diseksiyonu gibi kardiyak sorunlar açısından sağlık kontrolünden geçirilmesi gerekmektedir (Johansen vd. 2014).

3. Egzersiz ve Hemodiyaliz

Kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz tedavileri süreçleri, hastaların günlük yaşam değişikliklerine ve fiziksel sağlığın bozulmasına neden olmaktadır (Wu vd., 2020). KBY hastalarında GFH'deki düşme eritroprotein üretimini düşürerek anemiye arttırmaktadır. Eritroprotein ve anemi arasındaki ilişki aerobik miyokardiyal performans ve aerobik kapasiteyi etkilemektedir. Ayrıca, kronik yorgunluk, kilo kaybı, iştahsızlık gibi belirtiler, hareketsiz yaşam şekli, yetersiz beslenme kas atrofisine sebep olmaktadır. Metabolik asidoz sebebiyle değişen protein yapısı alt ekstremitelerde kas miktarında eksilmeye neden olmaktadır. Üremik nefropati ve hipertroidizm kas iskelet sistemi sorunlarına yol açarak kemik yapısını güçsüzleştirmektedir. Üremi varlığında enflamatuvar durum söz konusudur ve bu durum kardiyovasküler olaylara neden olabilmektedir (Romano vd., 2010; Wilkinson vd., 2016). Anemi, vasküler disfonksiyon (arteriyel sertlik), kas anormallikleri, kronik metabolik asidoz ve inflamasyon semptomları hemodiyaliz hastalarında egzersiz intoleransı ve sedanter yaşam tarzına neden olabilmektedir (Bakaloudi vd., 2020). Bu durum hastaların bedensel işlevlerinin bozulmasında önemli bir neden olmakla beraber, hastaların bedensel anlamda hareketsiz olmaları kaslarda atrofi oluşmasına ve kapiller yoğunluğun düşmesine buna bağlı olarak da kas gücünde zayıflamaya sebep olmaktadır (Mohseni vd., 2013). Ayrıca bu hastalarda çok sık deneyimlenen sarkopeni, progresif olarak kas kütlelerini ve gücünü azaltmaktadır (Bakaloudi vd., 2020). Kas gücünde azalma kardiyovasküler kapasiteyi azaltmakta ve kardiyovasküler kapasitenin azalması ile aerobik kapasitede de azalmaktadır (Soyupek ve Aşkın, 2010). Özellikle diyaliz hastalarında bu durum kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranında yükselmeye neden olmaktadır (Wu vd., 2020). Ayrıca yetersiz fiziksel aktivite hemodiyalize giren hastaların fiziksel, psikolojik ve sosyal faktörleri olumsuz etkilemektedir (Cruz vd., 2018).



Şekil 8. Kronik böbrek hastalığı ve ilgili komorbiditelerin fiziksel fonksiyon ve mortalite riskine katkısı (Zelle vd., 2017)

Egzersiz diyaliz hastalarda, böbrek fonksiyonlarında progresif ilerlemeyi durdurmakta, kan basıncını düzenlenmekte, inflamasyon belirteçlerini azaltmakta, kilo kontrolü sağlamakta, fiziksel ve mental sağlığı iyileştirerek yaşam kalitesini artırmakta ve mortalite riskini azaltmaktadır (Bakaloudi vd., 2020; Shimoda vd., 2017; Wu vd., 2020). Yapılan çalışmalar, diyaliz tedavisi gören hastalarda egzersizin, kas gücünü, egzersiz kapasitesini, fiziksel fonksiyonu, fonksiyonel kapasitesini geliştirdiği, anksiyete ve depresyon belirtilerini hafiflettiği DM oluşum riskini ve kardiyovasküler hastalık riskini düşürdüğü, depresyon ve anksiyete semptomlarını hafiflettiği, sağ kalım ve diyaliz verimliliğini artırdığı bildirilmiştir (Astroth vd., 2013; Dziubek vd., 2015; Sawant vd., 2014; Wilkinson vd., 2016). Heiwe ve Jacobson (2011), toplam 1863 katılımcının katıldığı 45 randomize çalışmanın meta analizinde, çeşitli egzersizlerin (kardiyovasküler, direnç egzersizi, kombine kardiyovasküler ve direnç egzersizi ve yoga gibi) yürüme kapasitesi, kan basıncı ve kalp hızının yanı sıra sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerinde yararlı etkileri olduğunu saptamışlardır. Huang ve ark. (2019) 20 randomize çalışmanın meta analizinde, çeşitli egzersizlerin (<8 hafta süre; aerobik, direnç ve kombine) kısa vadede etkisini değerlendirmişlerdir. Egzersizlerin, oksijen kapasitesi ile 6 dakikalık yürüme testinde mesafeyi artırdığını ve zihinsel ve fiziksel bileşik puanlarla ölçülen sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde iyileşme sağladığını bildirmişlerdir.

Kidney Disease Improving Global Outcomes, diyaliz hastaları için haftanın tümü olmasa da çoğu günü (5 gün) için orta yoğunlukta 30 dakika egzersiz yapılmasını önermektedir (Taler vd., 2013). British Association of Sport and Exercise Sciences (BASES) 2015 yılında KBY'li kişiler için egzersiz konusunda bir kılavuz yayınlamıştır. BASES düzenli fiziksel ak-

tivite önermekle birlikte, egzersizin sıklığına, yoğunluğuna, süresine ve türüne göre reçete edilmesini önermektedir. Egzersiz sıklığı için BASES, diyalize giren hastaların haftada 3 gün, diyalizin ilk 2 saatinde programlanmış egzersize katılmalarını önermektedir. BASES egzersiz yoğunluğu için, kardiyovasküler fonksiyonu ve kas gücünü iyileştirmek için orta yoğunlukta aerobik veya direnç egzersizini tavsiye etmektedir. BASES egzersiz süresinin, güvenlik düzeyini en üst düzeye çıkarmak ve risk düzeyini en aza indirmek için hastanın başlangıç düzeyine ve klinik durumuna ve diğer komorbiditelere bağlı olduğu belirtilmiştir (Koufaki vd., 2015).

Hemodiyaliz hastalarında egzersizin tipleri ve rehabilitasyon programı, diyaliz uygulanmayan günlerde gözlem altında yapılan program, ev egzersiz programı, diyaliz ünitesinde hemodiyaliz ilk saatlerinde yapılan rehabilitasyon programı olmak üzere üç şekilde uygulanabilmektedir (Soyupek ve Aşkın, 2010). Hastaların egzersiz seçimi maliyet ve genel tercihlerle etkileşimi olan, fiziksel kapasite, ulaşım tıbbi öykü seçenekleri gibi bireysel etmenlere bağlıdır (O'Connor vd., 2014). Tercih edilecek egzersiz rehabilitasyon programı diyaliz gören hastalar için az maliyetli, pratik ve süreklilik olma gibi özelliklere sahip olmalıdır (Kosmadakis vd., 2012). Diyaliz hastalarına genellikle üç tip egzersiz programı önerilmektedir. Bunlar; güçlendirme egzersizi, aerobik egzersiz ve kombine aerobik ve dirençli egzersiz programıdır (Soyupek ve Aşkın, 2010).

Aerobik egzersiz (hem diyaliz anında hem de diyaliz olmadığı zamanlarda), hemodiyaliz hastalarında en yaygın kullanılan egzersiz formudur. Hemodiyaliz esnasında egzersiz programları, iç sabit bisikletin (hastanın hemodiyaliz koltuğunun önünde ya da hastanın yatağının üzerinde) uygulanmasıyla gerçekleştirilmektedir. Diyaliz sırasında egzersiz uygulanması kas kan akımını yüksetmekte ve kapiller alanın genişlemesi ile dokulardaki ürenin vasküler kompartmana geçişini artırmaktadır (Mohseni vd., 2013). Diyaliz olmayan zamanlarda egzersiz programları orta şiddetli koşu ve yürümeden, bisiklete ve daha şiddetli aktivitelere kadar değişmektedir. Güçlendirme egzersizi, hemodiyaliz hastalarında etkili bir şekilde uygulanan bir diğer egzersiz formudur. Bu egzersiz formunda hastalar, hemodiyaliz esnasında ya da evde çeşitli egzersizleri içinde elastik bant veya bilek/ayak ağırlıklarını kullanmaktadır (Mitrou vd., 2013). Ouzouni ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada, 60-90 dakikalık haftada 3 gün diyaliz günleri sırasında 10 hafta uygulanan egzersiz programından sonra, hastaların depresyon seviyelerinin %39.4 oranında düştüğünü belirtmiştir (Ouzouni vd., 2009). Makhloogh ve ark. (2012) hemodiyaliz anında aerobik egzersiz uygulayan ile uygulamayan hastaları karşılaştırdığı çalışmada, 8 haftalık egzersiz uygulayan grupta serum potasyum seviyelerinde ve serum fosfat seviyelerinde önemli iyileşme olduğunu bildirmiştir (Makhloogh vd., 2012). Orcy ve ark (2012)'nin randomize kontrollü araştırmasında, hemodiyaliz hastala-

rında dirençli egzersiz ve aerobik programının birlikte kullanılmasını, yalnızca dirençli egzersiz kullanımına göre birlikte uygulanmasının fonksiyonel performansı yükseltmede daha etkili olduğunu saptamıştır (Orcy vd., 2012). Mohseni ve ark (2013) hemodiyaliz anında uygulanan 15 dakikalık egzersiz programının kaslara kan akışını yükselterek diyalizin verimini arttırabileceğini belirtmiştir (Mohseni vd., 2014). Scapini ve ark. (2019), diyaliz tedavisi gören 1254 katılımcıyı içeren 33 çalışmanın meta analizinde, farklı egzersiz biçimlerinin (aerobik, direnç ve kombine egzersiz) çeşitli kardiyovasküler ve renal sonuçlar üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Aerobik egzersizin, aerobik kapasitede önemli gelişmeler sağlarken; kombine egzersizin, aerobik kapasiteyi önemli ölçüde arttırdığı ve sistolik ve diyastolik kan basıncını önemli ölçüde azalttığını saptamışlardır. Sistemli bir egzersiz programının ve artırılmış fiziksel aktivite düzeyinin, diyaliz hastalarının mortalitesinin ve yaşam kalitesi üzerine direkt etkisi olan, hem fizyolojik hem de zihinsel sağlığın gelişiminde etkin ve non farmakolojik tedavi olduğu öne sürülmektedir (Johansen vd., 2014).

Yaşlı bireyler için, aynı egzersizde denge ve kas güçlendirmeyi birleştirmek gibi çok bileşenli fiziksel aktivitelerin dahil edilmesini önerilmektedir. Yoga ve tai chi gibi çok bileşenli aktiviteler, KBY'li kişiler için olası yeni fiziksel aktivite modelleri olarak dikkat çekmektedir (Johansen vd., 2014). Shi ve ark. (2014), 21 katılımcıda 12 hafta tai chi yapan grubun egzersiz yapmayan kontrol grubuyla kardiyak ve renal fonksiyon üzerindeki etkilerini karşılaştırdığı randomize bir çalışmada, tai chi grubunda önemli ölçüde düzelmiş GFH ve lipid ölçümlerinde önemli iyileşmeler olduğu belirtilmiştir. Ek olarak, kalp hızı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sistolik ve diyastolik kan basıncının tümü, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tai chi grubunda önemli ölçüde iyileştiği bildirilmiştir. Tai chi, evde uygulanabilmesi, çok bileşenli bir aktivite olması ve çeşitli yoğunluklarda uygulanabilmesi nedeniyle KBY hastaları için umut verici bir müdahale olabileceği ifade edilmiştir. Kahinath ve ark. (2014), yoga fiziksel durumlarının yanı sıra yogik nefes veya pranayamanın kan basıncında, kalp hızında, solunum hızında ve inflamasyon seviyelerinde azalmaya neden olabileceği belirtilmiştir.

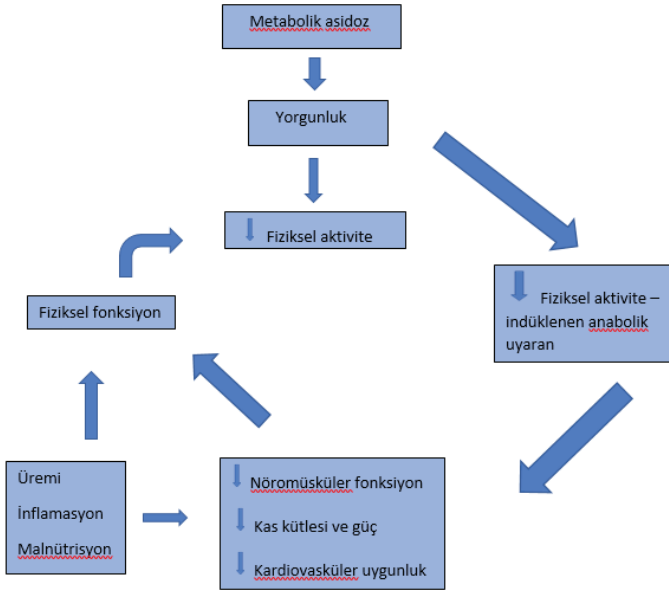
4. Hemodiyaliz Hastalarında Egzersiz Engelleri

Kronik hastalıklarda ortak risk faktörlerinden biri olan fiziksel eylemsizlik, dünya çapında ölüme sebep olan risk faktörleri arasında dördüncü sıradadır (Dünyada ölümlerin %6'sı). Ülkemizde de, tüm sebeplere bağlı ölümlerin %15'inden sorumludur. (Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi, 2014). Egzersiz lipid seviyesi ve kan glukozuyla birlikte kardiyovasküler fonksiyonun geliştirilmesi yoluyla birçok metabolik hastalığın engellenmesinde ve tedavisinde kilit elemandır. Kastan salınan ve miyokin olarak adlandırılan çeşitli sitokinlerin egzersizin sistemik düzeydeki etkilerinde

arabuluculuk yaptığı düşünülmektedir (Huh vd., 2015). Myokinlerin kas büyümesini ve hipertrofiyi uyarmakta, yağ oksidasyonunu artırmakta, insülin duyarlılığını arttırmakta ve antiinflamatuvar aktiviteyi indüklemektedir (Lee vd., 2013). Egzersizin vücuda yararlı olabilmesi için fizyolojik temellere desteklenmesi gerekmektedir. Egzersizin organizmaya etmeni akut ve kronik olmak üzere iki şekildedir. Akut, yani tek bir kez egzersiz periyodunu takiben; kronik ise tekrarlayan egzersiz periyotları sonucunda organizmada oluşan değişikliklerdir (kilo değişimi, kan basıncı kontrolü, insülin direncinin azalması vb.). Düzenli uygulanan orta dereceli egzersiz, akut egzersizde oluşan kas iskelet sistemi ve diğer dokulardaki hasara karşı çok daha yararlıdır. (Civan vd., 2018). Düzenli fiziksel aktivite/egzersiz sağlıklı yaşlanma için önemlidir ve kronik hastalıkların tedavisinde de faydalıdır (Costa vd., 2018).

Gelişmiş fiziksel kapasite, KBY'e dahil olmak üzere kronik hastalıkların kontrolüne daha fazla etkili olmaktadır (Pei vd., 2019). Cury ve arkadaşları (2010) diyaliz, sağlıklı ve transplantasyon bireyler arasında yaptıkları çalışmada, diyaliz hastalarının fonksiyonel kapasitelerinin sağlıklı bireylerden daha az olduğunu, "Yürüme Testinde" daha az performans gösterdiklerini ve daha düşük yol yürüdüklerini saptamışlardır. Hemodiyalize giren hastaların çoğu egzersiz hakkında olumlu bir algıya sahip olsa da, çoğu egzersiz yapmamaktadır (Foy, 2021). Diyaliz hastalarının sözü konusu düşük fiziksel aktivite seviyeleri sadece hastalığın bağlı olduğu psikolojik (emosyonel) ve fizyolojik yükten değil aynı zamanda hastaların egzersiz yapamamalarına sebep olan birçok engellerden dolayı olduğunu vurgulanmaktadır (Zheng vd., 2010). Egzersize yönelik negatif tutumlar, hastalığın boyutunun yeterli olarak anlaşılamaması, yorgunluk, güvenlik problemleri, motivasyon eksikliği, ağrı ve dispne gibi semptomlar, DM, anemi, koroner arter hastalığı ve kronik kalp yetersizliği gibi komorbidite durumlar, egzersiz ile ilişkili ağrı, susuzluk yorgunluk ve arteriyovenöz fistül yarananma korkusuna benzer faktörler egzersiz engellerine katkıda bulunmaktadır (Foy, 2021; O'Connor vd., 2014). Hastalar ayrıca, diyaliz günlerinde zaman eksikliği, fiziksel aktivite için uygun yerlerin olmaması, spor salonlarının veya fitness tesislerinin kullanımıyla ilişkili maliyetler ve toplu taşımaya erişim eksikliği gibi durumları egzersiz için engel olarak belirtmişlerdir (Moorman vd., 2019). Delgado ve Johansen (2012) 100 hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastanın fiziksel aktiviteye karşı olan görüşleri ve fiziksel aktivite uygulama engellerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, hastaların %98'i sedanter yaşam tarzının sağlık konusunda bir risk taşıdığına kesinlikle katıldıklarını ve fiziksel aktivitenin uygulanmasının sağlık için yararları olduğunu kabul ettiklerini belirtmişlerdir. Hasta grubunun %92'si egzersize katılmak için bir veya birden fazla engel olduğunu bildirmiştir. Diyaliz zamanında (%67) ve diyaliz olmayan za-

manda nefes darlığı (%48), yorgunluk (%47), motivasyon eksikliği (%42) hastaların en çok bildirdikleri engeller içindedir. Diyaliz hastalarının fiziksel aktivitesinin diyaliz zamanında diyaliz olmayan zamana göre %17 daha az olmaktadır (Avesani vd., 2012).



Şekil 9. Fiziksel İşlevsellikte Azalma ve Fiziksel Aktivitede Azalma Döngüsü
(Zelle vd., 2017)

Regolisti ve ark. (2018), İtalya'daki 16 hemodiyaliz ünitesindeki 608 hemodiyaliz hastası arasında algılanan egzersiz engelleri ve egzersize ilişkin tutumlarını incelemişlerdir. Hastalar, yorgunluk (%64), ağrı (%27), motivasyon eksikliği (%41), çok fazla tıbbi sorun yaşama hissi (%29), üzüntü (%29), çaresiz hissetme (%28) ve incinme korkusu (%28) gibi egzersize karşı çeşitli engeller bildirmişlerdir. Moorman ve ark. (2019) egzersizin algılanan yararlarını ve engellerini incelemek için 423 diyaliz hastası arasında bir anket yürütmüştür. Hastaların çoğunluğu (%74) egzersizin kendileri için faydalı olacağına inanmakta, artan enerji ve kuvvetin egzersizin yararları olduğunu belirtirken, katılımcıların sadece %25'i zorlanmadan egzersiz yapabildiğini bildirmiştir. Hastaların bildirdiği önemli engeller, çok yorgun hissetme (%55), nefes darlığı (%50) ve çok zayıf hissetmedir (%49).

Hemodiyaliz hastaları da dahil olmak üzere KBY'li hastalar için mevcut kılavuzlara göre, fiziksel aktivite kontrendike değildir, aksine faydalıdır (Milam, 2016). Hemodiyaliz hastaları, zorunlu sedanter yaşama karşı

koymak zorundadır. Yoksa bu durum daha düşük fiziksel aktivite seviyeleri, daha düşük fiziksel performans ile sonuçlanacaktır (Matsuzawa ve Roshanravan, 2018). BASES KBY'li kişiler için kontrollü egzersiz için birkaç ek önlemin dikkate alınmasını önermektedir. Bunlar:

- Glikoz seviyeleri >250mgdL veya <100mgdL ise egzersiz ertelenmeli,
- Hipoglisemiye yatkın hastalar, periferik kan şekerini egzersiz öncesi, sırası ve sonrasında kontrol etmeli ve yüksek glisemik indeksli bir ara öğün hazır bulundurmalı,
- Hastalar alt bacaklarda olağandışı şişlik, kızarıklık ve ağrı gibi derin ven trombozu semptomları yaşarsa egzersiz ertelemeli veya durdurmalı,
- Açık yaraları ve iyi iyileşmeyen yaraları olan kişiler, yaralar tamamen iyileşene kadar yüzme havuzlarından ve ağırlık kaldırmaktan kaçınmalı,
- Hastalara, özellikle kuvvet antrenmanı programları sırasında bir valsalva manevrası tepkisini ortaya çıkarmaktan nasıl kaçınacakları gösterilmeli,
- Hastalarda baş dönmesi, şiddetli baş ağrısı veya dalgalı kalp hızı veya kan basıncı tepkileri varsa egzersizi ertelemeli/durdurmalı,
- Egzersiz-ilaç etkileşimleri hakkında bir nefrologla danışılmalı ve düzenli olarak egzersiz yapan hastalar, diyaliz ve egzersiz sonrasında sürekli olarak hipotansif ataklar ve semptomlar yaşıyorsa ilaç dozlarını gözden geçirilmeli,
- Hemodiyaliz hastaları için fiziksel fonksiyon değerlendirmesi ideal olarak hafta sonu veya diyaliz olmayan günlerde yapılmalı, hemodiyalizden hemen önce veya sonra yapılmamalı,
- Fistüllü kol, fistül iyileştiği ve kişi diyaliz makinesine bağlı olmadığı sürece çalıştırılmalıdır.

Hemodiyaliz hastalarını egzersiz yapmak amacıyla teşvik etmede bazı taktiklerin yararlı olabileceği düşünülmektedir. Bu taktikler; bireylerin sağlık durumu ve yaşam düzenini göz önüne alarak egzersizin potansiyel yararları konusunda hastaların bilgilendirilmesi, hastaların sevdiği ve yaşam düzenine uygun aktivitelerin seçilmesi, bireye özgü uygun ve gerçekleştirilebilir amaçların belirtilmesi, olabilecek zorluklar için çözüm önerilerinin görüşülmesi ve eylem planlarının uygulanması, gelişmelerin gözlemlenmesi ve kaydedilmesidir (Lumsdon, 2014).

4. Hemodiyaliz Hastalarında Egzersiz Engellerinde Hemşirenin Rolü

Aktivitesiz yaşam, tüm dünyada ve ülkemizde giderek artan bir boyutta yükselmiştir. Aktivitesiz yaşamın sebep olduğu ruhsal ve bedensel problemlerin kaygı verici düzeyde olduğu otoriteler tarafınca kabul edilmektedir (Akyol, 2008). Düzenli fiziksel aktivite, birey ve toplum sağlığının iyileştirilmesinde, birçok kronik hastalığın sekonder ve primer korumasında ve erken ölümlerin engellenmesinde önemli rol oynamaktadır (Tunçay ve Yeldan, 2013). Fiziksel aktivitesizlik, insan sağlığını olumsuz etkilediği sebebiyle toplumsal ve bireysel sağlık harcamalarını da arttırmaktadır. Bireylerin sağlığının ve dolayısıyla toplum sağlığının, fiziksel aktivite alışkanlığı gibi düşük maliyetli, eğlenceli ve yüksek verimli bir aktivite ile korunması, sağlık harcamalarının azaltılmasında etkili bir metod olarak kullanılmaktadır (Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi, 2014).

Diyaliz tedavisi gören hastalar sağlıklı sedanter bireyler ile karşılaştırıldığında güçsüzdürler ve güçsüzlük bu hastalarının fiziksel fonksiyonunu önemli derecede etkilemektedir. (Orcy vd., 2012). Fiziksel aktivitenin bu problemleri durdurma veya düzeltmede önemli köprü görevi üstlendiği kabul edilmektedir (Foy, 2021; Taş ve Akyol, 2019). KBY hastalarında kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili yayınlanan kılavuzda, tüm diyaliz hastalarının kardiyovasküler sağlığı ve toleransı ile uyumlu, haftada 5 kez en az 30 dakikayı hedefleyen bir egzersiz programı yapılmasını önermektedir (Taler vd., 2013). “Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi Kılavuzları (The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines)”, diyaliz personelinin düzenli olarak fiziksel aktiviteyi ve fiziksel işlevi değerlendirmesini ve hemodiyaliz hastalarında rutin bakımın bir parçası olarak düzenli egzersize katılımı teşvik etmesini tavsiye etmektedir (Daugirdas vd., 2015).

Diyaliz hastaları için egzersizin birçok yararları göz önüne alındığında, bu alanda çalışan sağlık çalışanlarının bu durumda ihmalkar oldukları ve gerekli özeni gösteremediklerini belirtilmektedir (Lumsdon, 2014). Regolisti ve ark. (2018), İtalya’daki 16 hemodiyaliz ünitesindeki 330 sağlık personeli arasında algılanan fiziksel aktivite engellerini ve fiziksel aktiviteye ilişkin tutumlarını inceledikleri çalışmada, sağlık personelinin %99.4’ü sedanter yaşam tarzı risklerinin farkında olduğunu ve %96.7’si diyaliz hastalarında fiziksel aktivitenin potansiyel faydalarına katıldığını bildirmiştir. Ancak sağlık personelinin çoğunluğu (%54.6) hastalarıyla fiziksel aktiviteyi tartışacak zamanları olmadığını ve %61.2’si egzersize katılımın diğer tıbbi konulara göre hastalar için daha düşük bir öncelik olduğunu ifade etmiştir. Ayrıca, sağlık personelinin %50.3’ü yeterli danışmanlık sağlama yeteneklerinden emin olmadığını ve %48,8’i fiziksel aktiviteye katılımlarıyla ilgili olarak hastalardan geri bildirim almakla

ilgilenmediklerini bildirmiştir (Regolisti vd., 2018). Silva ve ark. (2015) yarı yapılandırılmış anket yoluyla Brezilya’da 49 nefrolog arasında intradiyalitik dönemde terapötik egzersiz bilgilerini değerlendirdiği çalışmada, nefrologların %81.6’sı intradiyalitik egzersizin önemli olduğuna inanırken, nefrologların çoğunluğu (%53.0) hemodiyaliz sırasında egzersizi önermediğini bildirmiştir (Silva vd., 2015). Hastalar, hiçbir sağlık personelinin egzersiz yaparken kendisine fiziksel veya duygusal olarak nasıl hissettiğini sormadığını ve zaman zaman bir odadan diğerine basit bir şekilde yürümenin kalp atış hızında belirgin yükselmelere ve yorgunluğa neden olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca, birçok egzersiz çalışmasının, klinik ortamlarda yapılmasına rağmen, hemodiyaliz hastaları evde egzersiz yapmayı tercih edebileceklerini belirtmişlerdir (Jefferson, 2019).

Egzersizin diyaliz hastaları için birçok yararı dikkate alındığında, sağlık personellerinin diyaliz hastalarını düzenli egzersiz yapmaya katılımlarını sağlamak, rehberlik yapmak ve teşvik etmek gibi yükümlülükleri bulunmaktadır (Zheng vd., 2010). Hemodiyaliz hastalarının fiziksel aktivitelerini yükseltmek ve egzersiz yapmaya katılımlarını teşvik etmek rehabilitasyonun önemli bir parçasıdır. “Yaşam Seçenekleri Rehabilitasyon Danışma Konseyi”, diyaliz hastaları için egzersizi değerlendirmenin önemini vurgulamış ve rehabilitasyonda 5 çekirdek ilkesini, eğitim (education), hizmet (employment), değerlendirme (evaluation) teşvik (encouragement) ve egzersiz (exercise) olarak tanımlamıştır (Lumsdon, 2014).

Diyaliz hastalarının egzersize desteklenmemesinin sebebi yalnız hemodiyaliz personelinden değil aynı zamanda hemodiyaliz hastalarının egzersiz yapmamalarının sebebini ortaya çıkaramamaktan da kaynaklanmaktadır. Hemodiyaliz hastalarının egzersiz konusunda yarar/engel algısının değerlendirilmesi gerekmektedir. Algılanan faydalar, belirli bir sağlık davranışına kalkışmayla ilişkilendirilen bireylerin potansiyel kazançlar (örneğin fitness artışı) ve egzersizle ilgili pozitif sonuçlar hakkındaki fikirleri olarak tanımlanmakta iken, algılanan egzersiz engelleri, egzersize katılmayı engelleyen, kişilerin potansiyel engelleri (örneğin kısıtlı zaman) ve olası negatif etmenler hakkındaki fikirleri olarak tanımlanmaktadır (Darawad vd., 2013). Fiziksel aktivite için yayınlanan kılavuzlar, fiziksel aktivite hedefleri ve rutinlerinin, hastaların ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla birçok yönden değiştirilebileceğini vurgulamaktadır. Sağlık çalışanları, düzenli olarak aktiviteyi irdeleyerek ve hastaları egzersize yönlendirerek hastalarda fiziksel aktivitenin istenmesinde ve sürdürülmesinde önemli roller oynayabilmektedir. Hemşireler aktivite kontrendikasyonların değerlendirilmesi ile birlikte hasta algıları ve tercihleri, sıklık, yoğunluk, zaman ve tür açısından uygun aktivite dozlarının belirlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır (Foy, 2021).

Kaynaklar

- Akın, S., Taşköprü, İ., Özdiilli, K., Yeşiltepe, G., Öztürk, B., & Durna, Z. (2010). Hemodiyaliz tedavisini sürdüren hastaların fonksiyonel performans durumu, yaşam kalitesi ve hemodiyaliz tedavisi ile ilişkili stres düzeyinin değerlendirilmesi. *HEAD*, 7(3): 16-25
- Akpolat, T., & Utaş, C. (2007) Böbrek yetmezliği: genel bilgiler. http://www.tsn.org.tr/folders/file/bobrek_yetmezligi.pdf (Erişim Tarihi: 20.07.2018).
- Akyol, A.G.A., Bilgiç, A.G.P., & Ersoy, G. (2008). Fiziksel aktivite, beslenme ve sağlıklı yaşam. *Baskı. Ankara: Klasmat Matbaacılık*.
- Astroth, K.S., Russell, C.L., & Welch, J.L. (2013). Non-pharmaceutical fatigue interventions in adults receiving hemodialysis: A systematic review. *Nephrology Nursing*, 40(5): 407-427.
- Avesani, C. M., Trolonge, S., Deléaval, P., Baria, F., Mafra, D., Faxén-Irving, G., ... & Fouque, D. (2012). Physical activity and energy expenditure in haemodialysis patients: an international survey. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(6): 2430-2434.
- Bakaloudi, D.R., Siargkas, A., Pouliia, K. A., Dounousi, E., & Chourdakis, M. (2020). The effect of exercise on nutritional status and body composition in hemodialysis: A Systematic Review. *Nutrients*, 12(10): 3071.
- Bulut, S. (2013). Sağlıkta sosyal bir belirleyici; fiziksel aktivite. *Turkish Bulletin of Hygiene & Experimental Biology/Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji*, 70(4).
- Civan, A., Özdemir, İ., Gencer, Y. G., & Durmaz, M. (2018). Egzersiz ve stres hormonları. *Türkiye Spor Bilimleri Dergisi*, 2(1): 1-14.
- Costa, E. C., Hay, J. L., Kehler, D. S., Boreskie, K. F., Arora, R. C., Umpierre, D., ... & Duhamel, T. A. (2018). Effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on blood pressure in adults with pre-to established hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Sports Medicine*, 48(9): 2127–2142.
- Cruz, L. G. D., Zanetti, H. R., Andaki, A. C. R., Mota, G. R. D., Barbosa Neto, O., & Mendes, E. L. (2018). Intradialytic aerobic training improves inflammatory markers in patients with chronic kidney disease: a randomized clinical trial. *Motriz: Revista de Educação Física*, 24(3).
- Cury, J.L., Brunetto, A.F., & Aydos, R.D. (2010). Negative effects of chronic kidney failure on lung function and functional capacity. *Revista Brasileira De Fisioterapia*, 14:91-98.
- Çaydam, Ö.D., & Pakyüz, S.Ç. (2016). Hemodiyalizin kronik komplikasyonları ve bakım. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 1:61-73.

- Darawad, M. W., & Khalil, A. A. (2013). Jordanian dialysis patients' perceived exercise benefits and barriers: a correlation study. *Rehabilitation Nursing Journal*, 38(6): 315-322.
- Daugirdas, J. T., Depner, T. A., Inrig, J., Mehrotra, R., Rocco, M. V., Suri, R. S., ... & Brereton, L. (2015). KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *American Journal of Kidney Diseases*, 66(5): 884-930.
- Delgado, C., & Johansen, K. L. (2012). Barriers to exercise participation among dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(3): 1152-1157.
- Demir, G. T., & Cicioğlu, H. İ. (2018). Motivation Scale For Participation in Physical Activity (MSPPA): A Study Of Validity and Reliability. Fiziksel Aktiviteye Katılım Motivasyonu Ölçeği (FAKMÖ): Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Journal of Human Sciences*, 15(4): 2479-2492.
- Dziubek, W., Bulińska, K., Rogowski, Ł., Gołębiowski, T., Kusztal, M., Grochola, M., Markowska, D., Zembroń-Łacny, A., Weyde, W., Klinger, M., & Woźniewski, M. (2015). The Effects of Aquatic Exercises on Physical Fitness and Muscle Function in Dialysis Patients. *BioMed research international*, 912980. <https://doi.org/10.1155/2015/912980>
- Foy, C.G. (2021). Physical activity for patients with CKD. In *Psychosocial Aspects of Chronic Kidney Disease* (pp. 117-139). Academic Press.
- Gould, D.W., Graham-Brown, M., Watson, E.L., Viana, J.L., & Smith, A.C. (2014). Physiological benefits of exercise in pre-dialysis chronic disease. *Nephrology*, 19(9): 519-527.
- Heiwe, S., & Jacobson, S.H. (2011) Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 10:1–407.
- Huang, M., Lv, A., Wang, J., Xu, N., Ma, G., Zhai, Z., ... & Ni, C. (2019). Exercise training and outcomes in hemodialysis patients: systematic review and meta-analysis. *American journal of nephrology*, 50(4): 240-254.
- Huh, J. Y., Siopi, A., Mougios, V., Park, K. H., & Mantzoros, C. S. (2015). Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(3): E453–E457. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2416>
- Jefferson, N.M. (2014). A patient's view on exercise and ESKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 14:171.
- Johansen, K.L., Painter, P., Byham-Gray, L.D., Burrowes, J.D., Chertow, G.M., editors. (2014) *Physical activity and exercise*. New York City: Humana Press.
- Kamrani, A. A. A., Sani, S. H. Z., Fathire-Zaie, Z., Bashiri, M., & Ahmadi, E. (2014). The psychometric characteristics of the exercise benefits/barriers scale among Iranian elderly. *Iranian journal of public health*, 43(3): 362.

- KDIGO (2012) Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*, 3:1-150.
- Koufaki, P., Greenwood, S., Painter, P., & Mercer, T. (2015). The BASES expert statement on exercise therapy for people with chronic kidney disease. *Journal of sports sciences*, 33(18): 1902-1907.
- Lee, M. J., Lee, S. A., Nam, B. Y., Park, S., Lee, S. H., Ryu, H. J., ... & Yoo, T. H. (2015). Irisin, a novel myokine is an independent predictor for sarcopenia and carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Atherosclerosis*, 242(2): 476-482.
- Lumsdon, A. (2014). The importance of exercise for patients with kidney disease. *Journal of Renal Nursing*, 6(6): 302-303.
- Makhlough, A., Ilali, E., Mohseni, R., & Shahmohammadi, S. (2012). Effect of intradialytic aerobic exercise on serum electrolytes levels in hemodialysis patients. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 6(2): 119-123.
- Matsuzawa, R., & Roshanravan, B. (2018). Management of physical frailty in patients requiring hemodialysis therapy. *contrib. Nephrol*, 196: 101–109.
- Mitrou, G. I., Grigoriou, S. S., Konstantopoulou, E., Theofilou, P., Giannaki, C. D., Stefanidis, I., ... & Sakkas, G. K. (2013). Exercise training and depression in ESRD: a review. In *Seminars in dialysis*, 26(5): 604-613.
- Miles, L. (2007.) Physical activity and health. *Nutrition Bulletin*, 32(4): 314-63.
- Milam, R.H. (2016). Exercise guidelines for chronic kidney disease patients. *J. Ren. Nutr*, 26: e23–e25.
- Mohseni, R., Zeyidi, A.E., Ilali, E., Adib-Hajbaghery, M., Makhlough, A. (2013). The effect of intradialytic aerobic exercise on dialysis efficacy in hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *Oman Medical Journal*, 28(5): 345-349.
- Moorman, D., Suri, R., Hiremath, S., Jegatheswaran, J., Kumar, T., Bugeja, A., & Zimmerman, D. (2019). Benefits and barriers to and desired outcomes with exercise in patients with ESKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(2): 268-276.
- Ouzouni, S., Kouidi, E., Sioulis, A., Grekas, D., & Deligiannis, A. (2009). Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in haemodialysis patients. *Clinical Rehabilitation*, 23: 53-63.
- Orcy, R.B., Dias, P.S., LC-Seus, T., Barcellos, F.C., & Bohlke, M. (2012) Combined resistance and aerobic exercise is better than resistance training alone to improve functional performance of haemodialysis patients- Results of a randomized controlled trial. *Physiotherapy Research International*, 17(4): 235-243.
- O'Connor, E., Koufaki, P., Clark, R., Lindup, H., Mercer, T. H., Macdougall, I., & Greenwood, S. (2014). Renal rehabilitation: the benefits, barriers and exercise options. *journal of renal nursing*, 6(1): 29-33.

- Pei, G., Tang, Y., Tan, L., Tan, J., Ge, L., & Qin, W. (2019). Aerobic exercise in adults with chronic kidney disease (CKD): a meta-analysis. *International urology and nephrology*, 51(10): 1787-1795.
- Regolisti, G., Maggiore, U., Sabatino, A., Gandolfini, I., Pioli, S., Torino, C., ... & Gruppo di Studio "Esercizio fisico nel paziente con insufficienza renale cronica" of the Società Italiana di Nefrologia. (2018). Interaction of healthcare staff's attitude with barriers to physical activity in hemodialysis patients: A quantitative assessment. *PLoS One*, 13(4): e0196313.
- Romano, G., Simonella, R., Falletti, E., Bortolotti, N., Deiuri, E., Antonutto, G., ... & Montanaro, D. (2010). Physical training effects in renal transplant recipients. *Clinical transplantation*, 24(4): 510-514.
- Sawant, A., House, A.A., & Overend, T.J. (2014). Anabolic effect of exercise training in people with end-stage renal disease on hemodialysis: A systematic review with meta-analysis. *Physiotherapy Canada*, 66(1): 44-53.
- Scapini, K. B., Bohlke, M., Moraes, O. A., Rodrigues, C. G., Inácio, J. F., Sbruzzi, G., ... & Irigoyen, M. C. (2019). Combined training is the most effective training modality to improve aerobic capacity and blood pressure control in people requiring haemodialysis for end-stage renal disease: systematic review and network meta-analysis. *Journal of physiotherapy*, 65(1): 4-15.
- Seyahi, N., Ateş, K., & Süleymanlar, G. (2015). Türkiye'de renal replasman tedavilerinin güncel durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2016 Yılı Özet Raporu. *Türk Neph Dial Transpl*, 27 (2): 133-139.
- Seyahi, N., Ateş, K., & Süleymanlar, G. (2020). Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of the Turkish Society of Nephrology Registry Report. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey. *Türk J Nephrol*, 29(1): 6-11
- Sezen, A., & Arslan, H. (2014). Böbrek Yetmezliği. İçinde: Sezen A (ed.) Diyaliz Hemşireliği, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri.
- Shimoda, T., Matsuzawa, R., Yoneki, K., Harada, M., Watanabe, T., Matsumoto, M., ... & Matsunaga, A. (2017). Changes in physical activity and risk of all-cause mortality in patients on maintenance hemodialysis: a retrospective cohort study. *BMC nephrology*, 18(1): 1-8.
- Shi, Z. M., Wen, H. P., Liu, F. R., & Yao, C. X. (2014). The effects of tai chi on the renal and cardiac functions of patients with chronic kidney and cardiovascular diseases. *Journal of physical therapy science*, 26(11): 1733-1736.
- Silva, L.C., & Marinho, P.E. (2015). Knowledge among nephrologists about the importance of exercise in the intradialytic period. *J Phys Ther Sci*, 27: 2991-2994.
- Soyupek, F., & Aşkın, A. (2010). Diyaliz hastalarında egzersizin önemi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 17(1): 33-37.
- Tanrıverdi, M.H., Karadağ, A., & Hatipoğlu, E.Ş. (2010). Kronik böbrek yetmezliği. *Konuralp Tıp Dergisi*, 2(2): 27-32.

- Taş, D., & Akyol, A. (2019). Diyaliz hastalarında egzersiz yararları/engelleri ölçeği'nin türkçe'ye uyarlanması: geçerlik güvenirlik çalışması. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 14(1): 17-25
- Taler, S. J., Agarwal, R., Bakris, G. L., Flynn, J. T., Nilsson, P. M., Rahman, M., ... & Townsend, R. R. (2013). KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *American journal of kidney diseases*, 62(2): 201-213.
- Topbaş, E. (2015). Kronik Böbrek Hastalığının Önemi, Evreleri ve Evrelere Özgü Bakımı. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 53-59.
- Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi (2014). https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Fiziksel_Aktivite_Rehberi/Turkiye_Fiziksel_Aktivite_Rehberi.pdf
- Tunçay, S. U., & Yeldan, İ. (2013). Kas iskelet sistemi rahatsızlıklarıyla fiziksel inaktivite ilişkili midir. *Ağrı*, 25(4): 147-155.
- Tuna, D., Owayolu, N., & Kes, D. (2018). Hemodiyaliz hastalarında sık karşılaşılan problemler ve çözüm önerileri. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 13(1): 17-25.
- Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı (2014-2017). http://www.nefroloji.org.tr/pdf/Turkiye_Bobrek_Hastaliklari_Onleme_ve_Kontrol_Programi.pdf. Erişim Tarihi:22.07.2018
- Vicdan, A.K., & Karabacak, B.G. (2014). Roy adaptasyon modelinin hemodiyaliz hasta eğitiminde kullanımı. *International Journal of Human Sciences*, 11(2): 209- 220.
- Yavuz, Y.C., Sevinç, C., & Koçyiğit, İ. (2017). Kronik Böbrek Yetmezliği. E Kitap: <http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/bobrek-fizyopatolojisi-kitabi.pdf>. Erişim tarihi:23.07.2018
- Zelle, D. M., Klaassen, G., Van Adrichem, E., Bakker, S. J., Corpeleijn, E., & Navis, G. (2017). Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nature Reviews Nephrology*, 13(3): 152.
- Zheng, J., You, L. M., Lou, T. Q., Chen, N. C., Lai, D. Y., Liang, Y. Y., ... & Zhai, C. Q. (2010). Development and psychometric evaluation of the Dialysis patient-perceived Exercise Benefits and Barriers Scale. *International journal of nursing studies*, 47(2): 166-180.
- Wilkinson, T. J., Shur, N. F., & Smith, A. C. (2016). "Exercise as medicine" in chronic kidney disease. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 26(8): 985-988.
- Wu, X., Yang, L., Wang, Y., Wang, C., Hu, R., & Wu, Y. (2020). Effects of combined aerobic and resistance exercise on renal function in adult patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*, 34(7): 851-865.

Bölüm 11

ÜST ÜRİNER SİSTEM ÜROTELYAL KARSİNOMU

Ediz VURUŞKAN¹

¹ Op. Dr. Ediz Vuruşkan, Başasistan, SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, e-posta: evuruskan@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3446-0430

EPİDEMİYOLOJİ

Ürotelyal karsinomlar (UC), gelişmiş ülkelerde en sık görülen altıncı tümördür (Siegel, Miller, Fuchs, & Jemal, 2021). Alt (mesane ve üretra) ve/veya üst (pyelokaliksiyel boşluklar ve üreter) üriner traktta yer alabilirler. Mesane tümörleri ürotelyal kanserlerin %90-95'ini oluşturur ve en sık görülen üriner sistem maligniteleridir (Rouprêt, Babjuk, Burger, Capoun, et al., 2021). Üst üriner trakt ürotelyal kanserleri (UTUC) nadirdir ve UC'lerin sadece %5-10'unu oluşturur ve Batı ülkelerinde tahmini yıllık insidans 100.000 kişi başına neredeyse iki vakadır (Siegel et al., 2021). Pi-yelokaliksiyel tümörler üreter tümörlerinden yaklaşık iki kat daha sıktır ve multifokal tümörler vakaların yaklaşık %10-20'sinde bulunur (Green et al., 2013). Beraberinde üst üriner trakt karsinoma in situ (CIS) görülme sıklığı %11 ile 36 arasında değişmektedir (Soria et al., 2017). Üreter tümörleri vakaların %70'inde distal üreterde, %25'inde orta üreterde ve %5'inde ise üst üreterde bulunur (Kallidonis & Liatsikos, 2021). Vakaların %17'sinde eş zamanlı mesane kanseri mevcuttur (Cosentino et al., 2013). Muhtemel genetik ve epigenetik faktörler nedeniyle, Asyalı hastalar diğer etnik gruplara kıyasla daha ileri ve daha yüksek dereceli hastalık göstermektedir (Soria et al., 2017). Başlangıç tümör derecesine bağlı olarak değişmekle birlikte, UTUC tedavisi sonrasında nüks, hastalarının %22-47'sinde mesanede, %2-5'inde ise karşı taraf üst traktta meydana gelir.

Elli aylık takipli çok merkezli bir kohort çalışmasında (n = 402), non-papiller mesane tümörü nedeniyle transüretral rezeksiyon uygulanan ve intravezikal BCG alan kasa invaze olmayan mesane kanserli hastalarda (NMIBC) %7.5'luk bir UTUC insidansı gösterilmiştir (Nishiyama et al., 2018). Kasa invaze mesane kanserinde (MIBC) ise hastaların %3-5'inde radikal sistektomiye takiben metakron UTUC geliştiği bulunmuştur (Sanderson & Rouprêt, 2007).

UTUC ile başvuran hastaların yaklaşık üçte ikisi tanı anında invaziv hastalığa sahiptir, kasa invaziv mesane tümörlerinde ise bu oran %15-25'dir. Bu muhtemelen üst traktta muskularis propria tabakasının olmamasından kaynaklanmaktadır ve bu nedenle tümörlerin daha erken dönemlerde ileri evrelere çıkma olasılığı daha yüksektir. Hastaların yaklaşık %9'u metastaz ile başvurur (Soria et al., 2017). Üst üriner sistem UC'leri 70-90 yaşlarındaki bireylerde en yüksek insidansa sahiptir ve erkeklerde iki kat daha sıktır (Kallidonis & Liatsikos, 2021; Rouprêt, Babjuk, Burger, Comperat, et al., 2021).

UTUC'un genomik karakterizasyonu mesane rekürrens riski hakkında bilgi sağlar ve Lynch sendromu ile ilişkili tümörleri tanımlayabilir (Kallidonis & Liatsikos, 2021). Lynch ile ilişkili UTUC'da yapılan immünohistokimyasal analizlerde, numunelerin %98'inde hastalığa yatkın MMR

(mismatch repair) gen mutasyonuna karşılık gelen protein ekspresyonu kaybı gösterilmiştir. Tümörlerin çoğunluğu MSH2 mutasyon taşıyıcılarında gelişir. Lynch sendromu için yüksek risk altında olan hastalar, hasta ve aile danışmanlığı için DNA dizilimine tabi tutulmalıdır. Lynch sendromunu tanımlayan DNA MMR genlerindeki germline mutasyonları, UTUC'lu hastaların %9'unda, UTUC'u Lynch sendromuna bağlayan mesane kanserli hastaların ise %1'inde bulunur (Ju et al., 2018).

RİSK FAKTÖRLERİ

Sigara ve aristolochic asit, UTUC'un gelişiminde rol oynayan çevresel faktörler arasında sayılabilir. Tütün maruziyeti, UTUC gelişimindeki göreceli riski 2.5'dan 7.0'ye yükseltir (Kallidonis & Liatsikos, 2021). Tayvan'da, içme suyunda arsenik varlığı geçici olarak UTUC ile ilişkilendirilmiştir. Aristolochia bitkileri tarafından üretilen bir nitrofenantren karboksilik asit olan aristolochic asit, üriner sistem üzerinde birçok etki gösterir. Aristolochic asit mesane kanseri, renal hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom ve intrahepatik kolanjiokarsinom ile ilişkilendirilmiştir. Aristolochia bitkileri dünya çapında, özellikle Çin ve Tayvan'da kullanılmaktadır. Bununla birlikte, aristolochic aside maruz kalan bireylerin %10'undan daha azında UTUC gelişir. Çalışmalarda aristolochic asitle ilişkili UTUC'un kadınlarda daha yaygın olduğu ancak bu hastaların aynı durumdaki erkeklere göre daha iyi bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (Cosyns, 2003; Xiong et al., 2018).

Alkol tüketimi UTUC gelişimi ile ilişkilidir. Hiç içmeyenlere kıyasla, UTUC için risk eşiği > 15 g/gün alkol alımı olduğu gösterilmiştir (Zaitsu, Kawachi, Takeuchi, & Kobayashi, 2017). Üst üriner sistem ürotelyal kanserleri ile mesane ürotelyal kanserleri bazı risk faktörlerini ve tanımlanmış moleküler yolları paylaşabilir. Şimdiye kadar, iki UTUC'e özgü polimorfizm bildirilmiştir. Mesane kanseri öyküsü, daha yüksek UTUC riski ile ilişkilidir. Radikal sistektomiden önce üreteral stent uygulanan hastalar, üst sistem rekürrensi açısından daha yüksek risk altındadır (Kiss et al., 2017).

HİSTOLOJİ

Üst üriner trakt tümörleri hemen hemen her zaman ürotelyal karsinomlardır ve pür non-ürotelyal histoloji nadirdir. Bununla birlikte, varyant histolojiler UTUC'lerin yaklaşık %25'inde mevcuttur (Kallidonis & Liatsikos, 2021). Üriner traktın pür skuamöz hücreli karsinomunun genellikle kronik enflamatuvar hastalıklar ve ürolitiazis kaynaklı enfeksiyonlarla ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Varyant histolojiye sahip üst üriner trakt ürotelyal kanserleri yüksek derecelidir ve pür UC ile karşılaştırıldığında daha kötü bir prognoza sahiptir. Nadir görülen diğer varyantlar arasında sarkomatoid ve inverted growth ürotelyal kanserler sayılabilir (Zamboni et al., 2019).

EVRELEME ve SINIFLANDIRMA

UTUC ve mesane karsinomunun sınıflandırılması ve morfolojisi benzerdir. Bununla birlikte, non-invaziv papiller tümörler (düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal tümörler ve düşük/yüksek dereceli papiller UC), flat lezyonlar (karsinoma in situ) ve invaziv karsinomlar arasında ayırım yapmak mümkün değildir. Bu durum, çoğunlukla, patolojik evreleme için gerekli olan derin dokuyu içermeyen biyopsi örneklerinin boyutundan kaynaklanmaktadır (Rouprêt, Babjuk, Burger, Compérat, et al., 2021). Tümör, nod, metastaz (TNM) sınıflandırma ve evreleme sistemi en yaygın kullanılanıdır ve Tablo 1’de gösterilmiştir (Brierley, Gospodarowicz, & Wittekind, 2016; Paner et al., 2018). Bölgesel lenf nodları, renal pelvis ve üst üreter tümörleri için hiler ve retroperitoneal lenf nodlarını, orta ve distal üreter tümörleri için ise intrapelvik lenf nodlarını kapsamaktadır. Lateralite N sınıflandırmasını etkilemez. American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sistemi de kullanılabilir. Bu iki evreleme sisteminin farklılıkları ve benzerlikleri Tablo 2’de sunulmuştur (Kallidonis & Liatsikos, 2021).

Tablo 1. Üst üriner trakt ürotelyal karsinomanın 2017 TNM sınıflandırması

T - Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Ta	Non-invazif papiller karsinom
Tis	Karsinoma <i>in situ</i>
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusuna invaze
T2	Tümör muskularise invaze
T3	(Renal pelvis) Tümör muskularisin ötesine peripelvik yağ veya renal parankime invaze (Üreter) Tümör muskularisin ötesine periüreterik yağa invaze
T4	Tümör komşu organlara veya böbrek yoluyla perinefrik yağa invaze
N - Bölgesel Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tek bir lenf nodunda metastaz
N2	2 cm’den büyük tek bir lenf nodunda veya multipl lenf nodlarında metastaz
M - Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

TNM = Tümör, Nod, Metastaz.

Tablo 2. *TNM sistemiyle birlikte AJCC evreleme sistemi*

AJCC EVRELEME SİSTEMİ	TNM SINIFLANDIRMA SİSTEMİ
0	T0
I	Ta, Tis, T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0
IV	T4 veya T, N+, M+

AJCC = American Joint Committee on Cancer; TNM = Tümör, Nod, Metastaz.

TANI

Semptomlar

UTUC tanısı insidental veya semptomlarla ilişkili olabilir. En sık görülen semptom makroskobik veya mikroskobik hematüridir (%70-80). Pıhtı veya tümör dokusu obstruksiyonuna bağlı veya daha az sıklıkla lokal büyümeye bağlı yan ağrısı yaklaşık olguların %20-32'sinde görülür. UTUC ile ilişkili sistemik semptomlar (anoreksi, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, ateş, gece terlemesi veya öksürük) daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir ve metastazları işaret edebilir (Raman et al., 2011).

Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi, mevcut görüntüleme teknikleri arasında en yüksek tanısal doğruluğa sahip olanıdır. BT ürografinin UTUC için sensitivitesinin %92 (CI: 0.85–0.96) ve spesifitesinin ise %95 (CI: 0.88–0.98) olduğu gösterilmiştir. Kitle etkisi veya ürotelyal kalınlaşması olmayan epitelyal “flat lezyonlar” genellikle BT ile görülemez (Janisch et al., 2020).

Manyetik rezonans (MR) ürografi, genellikle radyasyon veya iyotlu kontrast madde kontrendikasyonu nedeniyle BT ürografi çekilemeyen hastalarda endikedir. MR ürografisinin duyarlılığı, < 2 cm tümörler için kontrast enjeksiyonundan sonra %75'tir. UTUC tanısı ve evrelemesi için BT ürografi, MR ürografiye göre daha sensitif ve spesifiktir (Takahashi et al., 2010).

Sistoskopi

Üretrosistokopi, eşlik eden mesane kanserini dışlamak için UTUC teşhisinin ayrılmaz bir parçasıdır (Cosentino et al., 2013; Soria et al., 2017). Üst üriner sistem tümörleri sıklıkla mesane kanseri ile ilişkili olduğundan sistoskopi her zaman yapılmalıdır (Kallidonis & Liatsikos, 2021).

Sitoloji

Mesane sistoskopisi normal olan, mesane ve prostatik üretrada karsinoma in situ olmayan hastalarda anormal sitoloji yüksek dereceli UTUC'ü gösterebilir. Sitoloji, UTUC için mesane tümörlerinden daha az hassastır ve etkilenen üst trakt için seçici olarak yapılmalıdır. Üreter kateteri ile idrar toplanması veya üreterin yıkanması en doğru sitolojik sonuçları sağlayabilir (Kallidonis & Liatsikos, 2021). Retrograd üreteropiyelografi UTUC'leri tespit etmek için bir seçenek olmaya devam etmektedir (Rouprêt, Babjuk, Burger, Compérat, et al., 2021).

Tanısal üreteroskopi

Fleksibl üreteroskopi (URS), üreter, renal pelvisi vizüalize etmek ve şüpheli lezyonlardan biyopsi almak için kullanılır. Tümörün varlığı, görünümü, büyüklüğü ve biyopsiler ile vakaların %90'ından fazlasında tümörün derecesi URS kullanılarak belirlenebilir. Tanı biyopsisinde undergrading oluşabileceğinden böbrek koruyucu tedavi seçilen hastalarda yoğun takip gereklidir. Üreteroskopi ayrıca in situ sitoloji için seçici üreteral örneklemeyi kolaylaştırır. Üreteroskopik biyopsi ile evrelendirme yapılması yanlıştır. Üreteroskopik biyopsi derecesi, hidronefroz gibi görüntüleme bulguları ve idrar sitolojisi sonuçlarının beraber değerlendirilmesi radikal nefroüretrektomi (RNU) veya böbrek koruyucu tedavi seçiminde yardımcı olabilir. Bazı çalışmalar, ameliyat öncesi tanısal URS uygulanan hastalarda RNU sonrası intravezikal nüks oranının daha yüksek olduğunu öne sürse de (Marchioni et al., 2017), bir çalışmada ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Lee et al., 2018).

Uzak metastazlar

Küratif amaçlı herhangi bir tedaviden önce, uzak metastazları dışlamak çok önemlidir. Bilgisayarlı tomografi, akciğer ve abdominal metastaz evrelemesi için tercih edilen tanı tekniğidir (Janisch et al., 2020). Nodal metastazın saptanması için ¹⁸F-Florodeokslukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (FDG-PET/BT) kullanımı ile ilgili umut verici sensitivite ve spesifite oranları bildirilmiştir (sırasıyla %82 ve %84). FDG-PET/BT'de şüpheli lenf nodları daha kötü rekürrensiz sağkalım sonuçları ile ilişkilidir (Voskuilen et al., 2020).

PROGNOZ

Prognostik faktörler

Kas tabakasına invaze üst üriner trakt UC'leri genellikle çok kötü prognoza sahiptir. UTUC için 5 yıllık spesifik sağkalım pT2/pT3'de %50'nin altında ve pT4'de ise %10'un altındadır (Roupret et al., 2013). Hastalar için en uygun lokal tedaviyi (radikal ve konservatif) belirlemek

ve perioperatif sistemik tedaviyi tartışmak için risk sınıflandırmasında kullanılabilen birçok prognostik faktör tanımlanmıştır.

Hastayla ilgili faktörler: RNU sırasındaki ileri yaş, kansere özgü sağkalımın azalması (CSS) ile bağımsız olarak ilişkilidir. Cinsiyetin UTUC prognozu üzerinde hiçbir etkisi yoktur (Lughezzani et al., 2012). Tanı sırasında sigara içen kişilerde, RNU sonrası hastalık rekürrensi, mortalite riski ve mesane içinde nüks oranı daha yüksektir. Tütün tüketimi ile prognoz arasında yakın bir ilişki vardır (Rink et al., 2013). İnvaziv tümörün tanısı ile çıkarılması arasındaki gecikme, hastalığın ilerleme riskini artırabilir. RNU kararı verildiğinde, prosedür mümkünse on iki hafta içinde yapılmalıdır. Daha yüksek bir Amerikan Anestezistler Derneği puanı ve düşük performans durumu RNU'dan sonra daha kötü CSS sağlar. Obezite ve yüksek vücut kitle indeksi, yüksek nötrofil-lenfosit oranı, düşük albumin, yüksek C-reaktif protein ya da modifiye Glasgow skoru, yüksek De Ritis (AST/ALT) oranı, böbrek fonksiyon değişiklikleri ve yüksek fibrinojen olumsuz onkolojik sonuçlarla ilişkilidir (Mori et al., 2020).

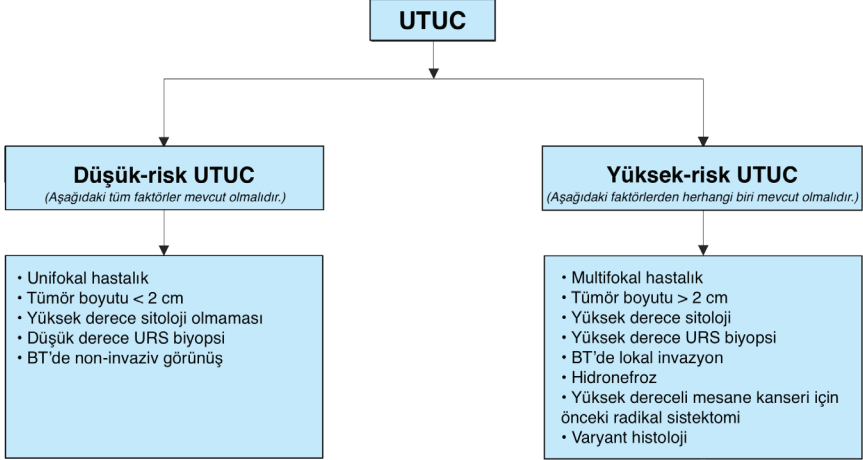
Tümörle ilişkili faktörler: Ana prognostik faktörler tümör evresi ve derecesidir (Lughezzani et al., 2012). Üreter ve/veya multifokal tümörleri olan hastalar, renal pelvis tümörleri olan hastalardan daha kötü bir prognoza sahip görünmektedir (Kallidonis & Liatsikos, 2021). Hidronefroz, ilerlemiş hastalık ve kötü onkolojik sonuçlarla ilişkilidir. Metastatik olmayan UTUC hastalarında $\geq$ pT2 olma riskini tanımlamada 2 cm'lik bir cut-off değer kullanışlı olduğu gösterilmiştir. Patolojik varyantlar daha kötü kansere özgü ve genel sağkalım (OS) ile ilişkilidir. Mikropapiller, skuamöz ve sarkomatoid varyantlar lokal ileri hastalık ve daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. Nodal metastazi olan hastaların ameliyat sonrası sağkalımları çok kötüdür. Lenf nodu yoğunluğu (cut-off %30) ve ektranodal ekstensiyon, N+ UTUC'de sağkalım sonuçlarının güçlü belirleyicileridir (Pelcovits et al., 2020). RNU sırasında yapılan lenf nodu diseksiyonu (LND), küratif rolü tartışmalı olmasına rağmen optimal tümör evrelemesine izin verir. Lenfovasküler invazyon (LVI) UTUC'lerin yaklaşık %20'sinde bulunur ve sağkalımın bağımsız bir belirleyicisidir. Pozitif yumuşak doku cerrahi marjini, RNU sonrası daha yüksek bir hastalık nüksü ile ilişkilidir. Patologlar üreter kesisi, mesane cuff'ı ve tümör çevresinde pozitif cerrahi sınırlar aramalı ve rapor etmelidir. Ayrıca geniş tümör nekrozu (tümör alanının $>$ %10'sı) RNU geçiren hastalarda bağımsız bir prognostik prediktördür. UTUC'deki sesil büyüme paterni, eşlik eden CIS ve mesane CIS öyküsü daha kötü sonuçlarla ilişkilidir (Rouprêt, Babjuk, Burger, Capoun, et al., 2021).

Risk sınıflandırması

UTUC'de tümör evresinin klinik olarak değerlendirilmesi zor olduğundan, böbrek koruyucu tedaviden faydalanma olasılığı daha yüksek

olan veya radikal olarak tedavi edilmesi gereken hastaları tanımlamak için düşük ve yüksek progresyon riskine sınıflandırma yapılması faydalıdır (Kallidonis & Liatsikos, 2021; Seisen, Colin, & Roupert, 2015). European Association of Urology (EAU) 2021 kılavuzlarında tanımlanan risk sınıflandırması Figür 1’de sunulmuştur.

Figür 1. Non-metastatik UTUC’un risk sınıflandırması (Rouprêt, Babjuk, Burger, Capoun, et al., 2021).



UTUC = Üst üriner trakt ürotelyal karsinomunun; BT = Bilgisayarlı tomografi; URS = Üreteroskopi

Mesane rekürrensi

Mesane nüksü riskinin artması için üç prediktör kategorisi tanımlanmıştır:

1. *Hastaya özgü faktörler:* Erkek cinsiyet, önceki mesane kanseri, sigara ve ameliyat öncesi kronik böbrek hastalığı.

2. *Tümöre özgü faktörler:* Pozitif preoperatif idrar sitolojisi, tümör derecesi, üreter lokalizasyonu, multifokalite, tümör çapı, invaziv pT evresi ve nekroz.

3. *Tedaviye özgü faktörler:* Laparoskopik yaklaşım, ekstravezikal mesane cuff çıkarılması ve pozitif cerrahi marjın.

Ek olarak, tanısal URS kullanımı, RNU sonrası mesane nüksü gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir (Marchioni et al., 2017). Non-metastatik UTUC’de tanısal/terapötik üreteroskopi sonrasında uygulanacak tek doz intravezikal kemoterapinin, RNU sonrası kullanımına benzer şekilde intravezikal nüks oranını düşürdüğü öne sürülmüştür (Seisen, Granger, et al., 2015).

TEDAVİ

Lokelize non-metastatik hastalık

Böbrek koruyucu cerrahi: Düşük riskli UTUC için böbrek koruyucu cerrahi, onkolojik sonuçlardan ödün vermeden radikal cerrahi ile ilişkili morbiditeyi (örneğin böbrek fonksiyon kaybı) azaltır. Düşük riskli kanserlerde, sağkalım RNU'den sonrakine benzer olduğu için tercih edilen yaklaşımdır. Bu nedenle, kontralateral böbreğin durumundan bağımsız olarak, bu seçenek tüm düşük riskli vakalarda tartışılmalıdır. Ek olarak, ciddi böbrek yetmezliği olan veya soliter böbreği olan seçilmiş hastalarda da düşünülebilir.

Klinik olarak düşük riskli kanserli hastalarda fleksibl URS ile endoskopik ablasyon düşünülmelidir. Hastalar erken dönemde sekonder URS ve sıkı takip konusunda bilgilendirilmelidir, komplet tümör rezeksiyonu veya destruksiyonu gereklidir (Villa et al., 2016). Bununla birlikte, risk sınıflaması ve tümör biyolojisi için görüntüleme ve biyopsinin suboptimal performansı nedeniyle endoskopik tedavi ile hastalık progresyon riski devam etmektedir.

Renal pelvisteki düşük riskli UTUC için perkütan tedavi düşünülebilir. Bu, ayrıca alt kaliksteeki fleksibl URS ile erişilemeyen düşük riskli tümörler için de önerilebilir. Ancak perkütan erişim ile tümör ekilme riski devam etmektedir (Cutress et al., 2012).

Geniş marjinli segmental üreteral rezeksiyon, ipsilateral böbreği korurken evreleme ve sınıflandırma için yeterli patolojik örnekler sağlar. Segmental üreteral rezeksiyon sırasında lenfadenektomi de yapılabilir. Distal üreterektomi ve üreteroneosistostomi, distal üreterde endoskopik olarak tamamen çıkarılamayan düşük riskli tümörlerde ve zorunlu sebepler nedeniyle böbrek fonksiyonlarının korunması gereken yüksek riskli tümörler için bir seçenektir (Colin et al., 2012). Total üreterektomi ile ileal-üreteral replasman teknik olarak mümkündür, ancak sadece böbrek koruyucu bir prosedürün zorunlu olduğu ve tümörün düşük riskli olduğu durumlarda seçilmelidir.

Topikal ajanların üst idrar yolu instilasyonu: Komplet tümör eradikasyonu sonrasında CIS'lı hastalarda perkütan nefrostomiyle antegrad veya bir single J açık uçlu üreter kateteriyle retrograd olarak üst üriner trakta BCG veya mitomisin C instilasyonu incelenmiştir. Hem antegrad hem de retrograd yaklaşım, olası üreter obstruksiyonu ve instilasyon/perfüzyon sırasında piyelovenöz influks nedeniyle tehlikeli olabilir. Bir double-J stentiyle elde edilen reflü kullanılmıştır, ancak bu yaklaşım suboptimaldir, çünkü ilaç sıklıkla renal pelvise ulaşmaz (Rouprêt, Babjuk, Burger, Capoun, et al., 2021). Adjuvan instilasyonları takiben rekürrens oranları,

tedavi edilmemiş hastalarla karşılaştırılabilir bulunmuş ve etkinlikleri sorgulanmaktadır.

Yüksek riskli non-metastatik UTUC tedavisi

Açık radikal nefroüretrektomi: Mesane cuff eksizyonu ile beraber açık RNU, tümör lokalizasyonundan bağımsız olarak yüksek riskli UTUC'un standart tedavisidir. Radikal nefroüretrektomi, tümör ekilmesi- ni önleyen onkolojik prensiplere göre yapılmalıdır (Rouprêt, Babjuk, Burger, Compérat, et al., 2021).

Minimal invaziv radikal nefroüretrektomi: Pnömoperitoneum sırasında büyük tümörlerin manipülasyonunu takiben trokar yolu boyunca metastaz ve retroperitoneal metastatik yayılım birkaç vakada bildirilmiştir. Bazı önlemler tümör yayılma riskini azaltabilir:

1. Üriner trakta girmekten kaçınılmalıdır.
2. Aletler ile doğrudan tümör temasından kaçınılmalıdır.
3. Prosedür kapalı bir sistemde gerçekleştirilmeli, tümörün morse- lasyonundan kaçınılmalı ve tümör ekstraksiyonu için bir endobag kullanılmalıdır.
4. Böbrek ve üreter, mesane cuff'ı ile anblok olarak çıkarılmalıdır.
5. İnvaziv veya büyük (T3/T4 ve/veya N+/M+) tümörler, minimal invaziv RNU için kontrendikasyonlardır, çünkü sonuçlar açık bir yaklaşı- ma kıyasla daha kötüdür (Peyronnet et al., 2019).

Mesane cuff tedavisi: Distal üreterin ve orifisin rezeksiyonu rutin ola- rak yapılmalıdır, çünkü mesane içinde bu alanda önemli bir tümör nüksü riski vardır. Distal üreter rezeksiyonunu basitleştirmek için koparma, sıyrır- ma, intramural üreterin transüretral rezeksiyonu ve intussusepsiyon gibi çeşitli teknikler tarif edilmiştir. Bu tekniklerin hiçbirinin komplet mesane cuff eksizyonuna eşit olmadığı gösterilmiştir.

Lenf nodu diseksiyonu: Şablon tabanlı ve eksiksiz LND, kas invaziv hastalığı olan hastalarda CSS'yi iyileştirir ve lokal nüks riskini azaltır. Kli- nik ve patolojik olarak nod negatif hastalarda bile, LND sağkalımı iyileş- tirir. Lenf nod metastazı riskinin düşük olması nedeniyle TaT1 UTUC ol- gularında lenf nodu diseksiyonu gereksiz görünmektedir, ancak preopratif tümör evrelemesi yanlış olabilir, bu nedenle RNU için planlanan hastaların tamamına şablon tabanlı bir LND önerilmelidir (Dominguez-Escrig et al., 2019).

Perioperatif kemoterapi

Neoadjuvan kemoterapi: Böbrek rezervini kaybetmeden önce teda- vi edilen hastalarda, neoadjuvan kemoterapinin rolünü değerlendiren bir-

kaç retrospektif çalışma umut verici patolojik downstaging ve tam yanıt oranları göstermiştir. Ek olarak, neoadjuvan kemoterapinin, kesin cerrahi tedavinin kullanımından ödün vermeden tek başına RNU'e kıyasla daha düşük hastalık nüksü ve ölüm oranlarına yol açtığı gösterilmiştir (Rouprêt, Babjuk, Burger, Compérat, et al., 2021). Neoadjuvan kemoterapi kullanımının yüksek dereceli UTUC için %14 patolojik tam yanıt oranı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir.

Adjuvan kemoterapi: pT2-pT4, N (herhangi) veya LN pozitif (herhangi pT, N1-3) M0 UTUC hastalarında, RNU sonrasında 90 gün içerisinde başlanan adjuvan gemsitabin-platinum kemoterapisi ile hastalısız sağkalım açısından belirgin bir iyileşme olduğu bildirilmiştir. İleri UTUC için adjuvan kemoterapinin kullanılmasının ana sınırlaması, bu cerrahi prosedürün böbrek fonksiyonunu etkilemesi muhtemel olduğu göz önüne alındığında, RNU'den sonra tam doz sisplatin bazlı rejim verilmesi yeteneğinin sınırlı kalmasıdır (Birtle et al., 2020).

Radikal nefroüretrektomi sonrası adjuvan radyoterapi

Cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra bölgesel hastalığı kontrol etmek için adjuvan radyasyon tedavisi önerilmiştir. Veriler tartışmalı ve sonuçlar için yetersiz kalmaktadır. Ayrıca, kemoterapiye olan katma değeri sorgulanabilir.

Postoperatif mesane instilasyonu

UTUC için RNU sonrası mesane nüks oranı %22-47'dir (Seisen, Colin, et al., 2015). Cerrahi sonrası 2-10 gün içinde tek doz intravezikal kemoterapinin (mitomisin C, pirarubisin), RNU sonrası ilk yıllarda mesane tümörü nüksü riskini azalttığı gösterilmiştir (Hwang et al., 2019). İlaç ekstrasvasyonu ile ilgili herhangi bir endişe durumunda instilasyondan önce bir sistogram düşünülebilir. Böbrek koruyucu cerrahi sonrası kemoterapinin intravezikal instilasyonunun kullanımını destekleyen doğrudan bir kanıt bulunmamakla birlikte, tek doz kemoterapi bu olgularda da etkili olabilir.

Metastatik hastalık

Radikal nefroüretrektomi

Metastatik UTUC'lu hastaların tedavisinde RNU'nun rolü son zamanlarda çeşitli gözlemsel çalışmalarda araştırılmıştır. Kanıtlar çok sınırlı kalsa da, RNU özellikle sisplatin bazlı kemoterapi almaya uygun seçilmiş hastalarda kansere özgü ve genel sağkalım yararı ile ilişkili olabilir. Bu faydaların sadece bir metastatik bölgeye sahip hastalarla sınırlı olabileceği dikkat çekicidir. Bununla birlikte, metastatik UTUC için RNU'yu ele alan çalışmaların yüksek bias riski göz önüne alındığında, RNU endikasyonla-

rı esas olarak semptomatik hastalığın kontrol edilmesi amaçlanan palyatif hastalar için ayrılmalıdır (Moschini et al., 2020).

Metastazektomi

İlerlemiş hastalığı olan hastalarda metastazektominin rolünü destekleyen UTUC’e özgü bir çalışma yoktur. Bununla birlikte, hem UTUC hem de mesane kanseri hastalarını içeren birkaç rapor, yaşam beklentisi altı aydan fazla olan seçilmiş hastalarda metastatik lezyonların rezeksiyonunun güvenli ve onkolojik olarak faydalı olabileceğini öne sürmüştür. Randimize kontrollü çalışmalardan elde edilen verilerin yokluğunda, hastalar bireysel olarak değerlendirilmeli ve metastazektomi yapma kararı (cerrahi veya başka türlü) hasta ile ortak olarak verilmelidir (Faltas et al., 2018; Roupêt, Babjuk, Burger, Capoun, et al., 2021).

Sistemik tedaviler

Mesane kanseri literatürü ve küçük, tek merkezli UTUC çalışmalarına göre özellikle sisplatin kullanan platin bazlı kombinasyon kemoterapilerinin, metastatik UTUC’un birinci basamak tedavisinde etkili olması muhtemeldir. Platin bazlı kombinasyon kemoterapisi ile tedavi edilen lokal ileri veya metastatik UC’li hastalarda, alt veya üst üriner trakttaki primer tümör lokalizasyonunun progresyonsuz veya OS üzerinde hiçbir etkisi olmadığını gösterilmiştir (Moschini et al., 2018). Tek ajan ve karboplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi, tam yanıt ve sağkalım açısından sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisinden daha az etkilidir.

Programlanmış ölüm-1 (PD1) veya programlanmış ölüm-ligand 1 (PD-L1) inhibitörleri kullanılarak yapılan immünoterapinin etkinliği, UTUC olanlar da dahil olmak üzere metastatik ürotelyal karsinomlu hastaların tedavisi için birinci ve ikinci basamakta değerlendirilmiştir. PD-1 inhibitörü pembrolizumab ve nivolumab, PD-L1 inhibitörü atezolizumab önceki platin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında ilerleme gösteren hastalar için onaylanmıştır. Ayrıca PD-1 inhibitörü pembrolizumab ve PD-L1 inhibitörü atezolizumab sisplatin bazlı birinci basamak kemoterapi için uygun olmayan ileri veya metastatik UC’li hastalar için onaylanmıştır, ancak kullanımları PD-L1 pozitif hastalarla sınırlıdır.

Sonuç olarak EAU 2021 kılavuzlarında platin bazlı kombinasyon kemoterapisine uygun metastatik UTUC hastalarında birinci basamak tedavi olarak gemsitabin + sisplatin (GC) veya yüksek doz yoğunluklu metotrekstat, vinblastin, adriamisin + sisplatin (HD-MVAC) önerilmektedir. Sispatine uygun olan hastalarda karboplatin veya non-platinum kombinasyonlar önerilmemektedir. Sispatine uygun olmayan hastalarda ise birinci basamakta PD-L1 durumu pozitif olanlarda kontrol noktası inhibitörleri olan pembrolizumab veya atezolizumab, PD-L1 durumu negatif olanlarda ise

karboplatin kombinasyon kemoterapisi önerilmektedir. Metastatik hastalıkta platin bazlı kombinasyon kemoterapisi sırasında veya sonrasında hastalık progresyonu olan hastalara ise ikinci basamak tedavi olarak kontrol noktası inhibitörü pembrolizumab, atezolizumab veya nivolumab önerilmektedir. İmmünoterapi veya kombinasyon kemoterapisi mümkün olmayan metastatik hastalara ikinci basamak tedavi olarak yalnızca vinflunin önerilmektedir. Ayrıca vinflunin üçüncü veya sonraki basamak tedavi olarak da önerilmektedir (Rouprêt, Babjuk, Burger, Compérat, et al., 2021).

TAKİP

Cerrahi sonrası takip sırasında nüks ve ölüm riski mevcuttur. Metakron mesane tümörlerini, lokal nüksü ve uzak metastazları saptamak için sıkı takip zorunludur. Sürveyans rejimleri > 5 yıl boyunca sistoskopi ve üriner sitolojiye dayalıdır (Cosentino et al., 2013; Seisen, Colin, et al., 2015). Mesane nüksü uzak rekürrens olarak kabul edilmez. Böbrek koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda ipsilateral üst üriner trakt, yüksek hastalık nüksü riski ve 5 yıldan sonra RNU'ya progresyon nedeniyle dikkatli ve uzun süreli takip edilmelidir. Endoürolojik gelişmelere rağmen, böbrek koruyucu tedavi sonrası takipte sık ve tekrarlayan endoskopik prosedürler gereklidir. EAU kılavuzlarındaki takip önerileri Tablo 3'de özetlenmiştir (Rouprêt, Babjuk, Burger, Compérat, et al., 2021).

Tablo 3. Üst üriner trakt ürotelyal karsinomunda tedavi sonrası takip önerileri

Radikal nefroüretrektomi sonrası
<i>Düşük riskli tümörler</i>
Üçüncü ayda sistoskopi yapın. Negatif ise, dokuz ay sonra ve daha sonra beş yıl boyunca yıllık sistoskopi yapın.
<i>Yüksek riskli tümörler</i>
Üçüncü ayda sistoskopi ve idrar sitolojisi yapın. Negatif ise, ilk iki yıl üç ayda bir sistoskopi ve sitoloji, daha sonra beş yıla kadar altı ayda bir ve sonrasında yıllık olarak tekrarlayın.
İki yıl boyunca altı ayda bir bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi ve toraks BT ve daha sonra yıllık olarak tekrarlayın.
Böbrek koruyucu tedavi sonrası
<i>Düşük riskli tümörler</i>
Sistoskopi ve BT ürografiyi üçüncü ve altıncı ayda ve daha sonra beş yıl boyunca yıllık olarak gerçekleştirin.
Üçüncü ayda üreteroskopi (URS) yapın.
<i>Yüksek riskli tümörler</i>
Sistoskopi, idrar sitolojisi, BT ürografi ve toraks BT'yi üçüncü ve altıncı ayda ve daha sonra yıllık olarak gerçekleştirin
Üçüncü ve altıncı ayda URS ve in situ idrar sitolojisi yapın.

KAYNAKLAR

- Birtle, A., Johnson, M., Chester, J., Jones, R., Dolling, D., Bryan, R. T., . . . Hall, E. (2020). Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 395(10232), 1268-1277. doi:10.1016/S0140-6736(20)30415-3
- Brierley, J., Gospodarowicz, M., & Wittekind, C. (2016). International union against cancer. *TNM classification of malignant Tumours*.
- Colin, P., Ouzzane, A., Pignot, G., Ravier, E., Crouzet, S., Ariane, M. M., . . . French Collaborative National Database on, U. U. T. U. C. (2012). Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int*, 110(8), 1134-1141. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.10960.x
- Cosentino, M., Palou, J., Gaya, J. M., Breda, A., Rodriguez-Faba, O., & Villavicencio-Mavrich, H. (2013). Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*, 31(1), 141-145. doi:10.1007/s00345-012-0877-2
- Cosyns, J. P. (2003). Aristolochic acid and ‘Chinese herbs nephropathy’: a review of the evidence to date. *Drug Saf*, 26(1), 33-48. doi:10.2165/00002018-200326010-00004
- Cutress, M. L., Stewart, G. D., Zakikhani, P., Phipps, S., Thomas, B. G., & Tolley, D. A. (2012). Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int*, 110(5), 614-628. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11068.x
- Dominguez-Escrig, J. L., Peyronnet, B., Seisen, T., Bruins, H. M., Yuan, C. Y., Babjuk, M., . . . Roupert, M. (2019). Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*, 5(2), 224-241. doi:10.1016/j.euf.2017.09.015
- Faltas, B. M., Gennarelli, R. L., Elkin, E., Nguyen, D. P., Hu, J., & Tagawa, S. T. (2018). Metastasectomy in older adults with urothelial carcinoma: Population-based analysis of use and outcomes. *Urol Oncol*, 36(1), 9 e11-19 e17. doi:10.1016/j.urolonc.2017.09.009
- Green, D. A., Rink, M., Xylinas, E., Matin, S. F., Stenzl, A., Roupert, M., . . . Shariat, S. F. (2013). Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol*, 189(4), 1214-1221. doi:10.1016/j.juro.2012.05.079
- Hwang, E. C., Sathianathan, N. J., Jung, J. H., Kim, M. H., Dahm, P., & Risk, M. C. (2019). Single-dose intravesical chemotherapy after nephroureterectomy

for upper tract urothelial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, CD013160. doi:10.1002/14651858.CD013160.pub2

- Janisch, F., Shariat, S. F., Baltzer, P., Fajkovic, H., Kimura, S., Iwata, T., . . . Abufaraj, M. (2020). Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*, 38(5), 1165-1175. doi:10.1007/s00345-019-02875-8
- Ju, J. Y., Mills, A. M., Mahadevan, M. S., Fan, J., Culp, S. H., Thomas, M. H., & Cathro, H. P. (2018). Universal Lynch Syndrome Screening Should be Performed in All Upper Tract Urothelial Carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 42(11), 1549-1555. doi:10.1097/pas.0000000000001141
- Kallidonis, P., & Liatsikos, E. (2021). Urothelial Tumors of the Upper Urinary Tract and Ureter. *Campbell-Walsh-Wein Urology, Twelfth Edition*, 98, 2185-2198.e2186.
- Kiss, B., Furrer, M. A., Wuethrich, P. Y., Burkhard, F. C., Thalmann, G. N., & Roth, B. (2017). Stenting Prior to Cystectomy is an Independent Risk Factor for Upper Urinary Tract Recurrence. *J Urol*, 198(6), 1263-1268. doi:10.1016/j.juro.2017.06.020
- Lee, H. Y., Yeh, H. C., Wu, W. J., He, J. S., Huang, C. N., Ke, H. L., . . . Li, C. C. (2018). The diagnostic ureteroscopy before radical nephroureterectomy in upper urinary tract urothelial carcinoma is not associated with higher intravesical recurrence. *World J Surg Oncol*, 16(1), 135. doi:10.1186/s12957-018-1411-9
- Lughezzani, G., Burger, M., Margulis, V., Matin, S. F., Novara, G., Roupert, M., . . . Zigeuner, R. (2012). Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol*, 62(1), 100-114. doi:10.1016/j.eururo.2012.02.030
- Marchioni, M., Primiceri, G., Cindolo, L., Hampton, L. J., Grob, M. B., Guruli, G., . . . Autorino, R. (2017). Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 120(3), 313-319. doi:10.1111/bju.13935
- Mori, K., Janisch, F., Mostafaei, H., Lysenko, I., Kimura, S., Egawa, S., & Shariat, S. F. (2020). Prognostic value of preoperative blood-based biomarkers in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 38(5), 315-333. doi:10.1016/j.urolonc.2020.01.015
- Moschini, M., Shariat, S. F., Roupert, M., De Santis, M., Bellmunt, J., Sternberg, C. N., . . . Collette, L. (2018). Impact of Primary Tumor Location on Survival from the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Advanced Urothelial Cancer Studies. *J Urol*, 199(5), 1149-1157. doi:10.1016/j.juro.2017.11.068

- Moschini, M., Xylinas, E., Zamboni, S., Mattei, A., Niegisch, G., Yu, E. Y., . . . Investigators, R. (2020). Efficacy of Surgery in the Primary Tumor Site for Metastatic Urothelial Cancer: Analysis of an International, Multicenter, Multidisciplinary Database. *Eur Urol Oncol*, 3(1), 94-101. doi:10.1016/j.euo.2019.06.014
- Nishiyama, N., Hotta, H., Takahashi, A., Yanase, M., Itoh, N., Tachiki, H., . . . Masumori, N. (2018). Upper tract urothelial carcinoma following intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for nonmuscle-invasive bladder cancer: Results from a multi-institutional retrospective study. *Urol Oncol*, 36(6), 306.e309-306.e315. doi:10.1016/j.urolonc.2018.02.009
- Paner, G. P., Stadler, W. M., Hansel, D. E., Montironi, R., Lin, D. W., & Amin, M. B. (2018). Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol*, 73(4), 560-569. doi:10.1016/j.eururo.2017.12.018
- Pelcovits, A., Mueller-Leonhard, C., Mega, A., Amin, A., Kim, S. P., Golijanin, D., & Gershman, B. (2020). Outcomes of upper tract urothelial carcinoma with isolated lymph node involvement following surgical resection: implications for multi-modal management. *World J Urol*, 38(5), 1243-1252. doi:10.1007/s00345-019-02897-2
- Peyronnet, B., Seisen, T., Dominguez-Escrig, J. L., Bruins, H. M., Yuan, C. Y., Lam, T., . . . Roupret, M. (2019). Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 5(2), 205-223. doi:10.1016/j.euf.2017.10.003
- Raman, J. D., Shariat, S. F., Karakiewicz, P. I., Lotan, Y., Sagalowsky, A. I., Roscigno, M., . . . Upper-Tract Urothelial Carcinoma Collaborative, G. (2011). Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol*, 29(6), 716-723. doi:10.1016/j.urolonc.2009.11.007
- Rink, M., Xylinas, E., Margulis, V., Cha, E. K., Ehdaie, B., Raman, J. D., . . . Upper Tract Urothelial Carcinoma, C. (2013). Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol*, 63(6), 1082-1090. doi:10.1016/j.eururo.2012.06.029
- Rouprêt, M., Babjuk, M., Burger, M., Capoun, O., Cohen, D., Compérat, E. M., . . . Shariat, S. F. (2021). European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *Eur Urol*, 79(1), 62-79. doi:10.1016/j.eururo.2020.05.042
- Rouprêt, M., Babjuk, M., Burger, M., Compérat, E., Cowan, N. C., Gontero, P., . . . Sylvester, R. (2021). Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *European Association of Urology*.

- Roupret, M., Hupertan, V., Seisen, T., Colin, P., Xylinas, E., Yates, D. R., Upper Tract Urothelial Carcinoma, C. (2013). Prediction of cancer specific survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: development of an optimized postoperative nomogram using decision curve analysis. *J Urol*, 189(5), 1662-1669. doi:10.1016/j.juro.2012.10.057
- Sanderson, K. M., & Rouprêt, M. (2007). Upper urinary tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an update on the risk factors, surveillance regimens and treatments. *BJU Int*, 100(1), 11-16. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.06841.x
- Seisen, T., Colin, P., & Roupret, M. (2015). Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nat Rev Urol*, 12(3), 155-166. doi:10.1038/nrurol.2015.24
- Seisen, T., Granger, B., Colin, P., Leon, P., Utard, G., Renard-Penna, R., Roupret, M. (2015). A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*, 67(6), 1122-1133. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.035
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2021). Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 71(1), 7-33. doi:10.3322/caac.21654
- Soria, F., Shariat, S. F., Lerner, S. P., Fritsche, H. M., Rink, M., Kassouf, W., Thalmann, G. N. (2017). Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol*, 35(3), 379-387. doi:10.1007/s00345-016-1928-x
- Takahashi, N., Glockner, J. F., Hartman, R. P., King, B. F., Leibovich, B. C., Stanley, D. W., Kawashima, A. (2010). Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol*, 183(4), 1330-1365. doi:10.1016/j.juro.2009.12.031
- Villa, L., Cloutier, J., Letendre, J., Ploumidis, A., Salonia, A., Cornu, J. N., Traxer, O. (2016). Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. *World J Urol*, 34(9), 1201-1206. doi:10.1007/s00345-015-1753-7
- Voskuilen, C. S., Schweitzer, D., Jensen, J. B., Nielsen, A. M., Joniau, S., Muilwijk, T., Hendricksen, K. (2020). Diagnostic Value of (18) F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography for Lymph Node Staging in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol*, 3(1), 73-79. doi:10.1016/j.euo.2019.09.004
- Xiong, G., Yao, L., Hong, P., Yang, L., Ci, W., Liu, L., Zhou, L. (2018). Aristolochic acid containing herbs induce gender-related oncological differences in upper tract urothelial carcinoma patients. *Cancer Manag Res*, 10, 6627-6639. doi:10.2147/CMAR.S178554

- Zaitso, M., Kawachi, I., Takeuchi, T., & Kobayashi, Y. (2017). Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. *Cancer Epidemiol*, 48, 36-40. doi:10.1016/j.canep.2017.03.002
- Zamboni, S., Foerster, B., Abufaraj, M., Seisen, T., Roupret, M., Colin, P., . . . European Association of Urology - Young Academic Urologists, U. c. w. g. (2019). Incidence and survival outcomes in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma diagnosed with variant histology and treated with nephroureterectomy. *BJU Int*, 124(5), 738-745. doi:10.1111/bju.14751

Bölüm 12

**TESTİS KANSERİNE GENEL BİR BAKIŞ VE
EVRE I SEMİNOMDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ
(2021 AVRUPA ÜROLOJİ KLAVUZU (EAU)
EŞLİĞİNDE)**

Kadir KARKIN¹

¹ Op. Dr. Kadir Karkin, SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği,
e-posta: kadir-_karkin@msn.com, ORCID ID: 0000-0002-4324-3032

EPİDEMİYOLOJİ

Batı toplumlarında yılda 100.000 erkek başına üç ila on yeni vaka ile testis kanseri yetişkin neoplazmalarının %1'ini ve ürolojik tümörlerin %5'ini temsil eder [1]. İnsidansı son yıllarda özellikle sanayileşmiş ülkelerde artmıştır [2,3]. Tanı anında vakaların %1-2'si bilateraldir ve baskın histoloji germ hücreli tümörlerdir (GHT) (vakaların %90-95'i) [1]. Zirve insidansı, seminom dışı (NS) ve karışık GHT'ler için yaşamın üçüncü on yılında ve saf seminom için dördüncü on yıldadır. TGCT'nin %5'inde birincil bölge bir konumdur [4]. Seminomlar, SDGHT ile karşılaştırıldığında daha ılımlı ve doğal seyirli tümörlerdir. Seminomlar genel olarak daha erken evrede tanı alırlar.

Hematojen yolla akciğer ve diğer organlara metastaz yapmadan önce beklendiği gibi lenfatik sistem boyunca retroperitoneal lenf nodlarına yayılım göstermeleri nedeni ile daha az agresif olma eğilimindedirler. Seminomlu hastaların %80-85'i klinik evre 1 hastalıktır; gizli metastaz oranı %10-15, retroperitoneal tedavi sonrası sistemik nüks oranı ise %1-4 olarak bildirilmiştir [5].

RİSK FAKTÖRLERİ

Testis kanseri (TC) gelişimi için epidemiyolojik risk faktörleri; testiküler disgenezi sendromu, kriptorşidizm, hipospadias, azalmış spermatogenez veya infertilite, birinci derece akrabalar arasında TC öyküsü ve kontrateral tümör varlığıdır [6,7,8,9].

HİSTOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) patolojik sınıflandırmasının 2016 güncellemesine göre histolojik sınıflandırma yapılmaktadır [10].

1.Germ hücreli tümörler

- Germ hücreli neoplazi *in situ* (GCNIS)

2.GCNIS'ten türetilmiştir

- Seminom
- Embriyonal karsinom
- Yolk sac tümörü, puberte sonrası tip
- Trofoblastik tümörler
- Teratom, ergenlik sonrası tip
- Somatik malign bileşenleri olan teratom
- Karışık germ hücreli tümörler

3.GCNIS ile ilgisi olmayan germ hücreli tümörler

- Spermatositik tümör
- Yolk sac tümörü, puberte öncesi tip
- Karışık germ hücreli tümör, ergenlik öncesi tip

4.Seks kordu/stromal tümörler

- Leydig hücreli tümör Malign Leydig hücreli tümör
- Sertoli hücreli tümör Malign Sertoli hücreli tümör Büyük hücreli kalsifiye Sertoli hücreli tümör İntratübüler büyük hücreli hyalinize Sertoli hücreli neoplazi
- Granüloza hücreli tümör Erişkin tip Juvenil tip
- Tekoma/fibroma grubu tümörler
- Diğer seks kordu/gonadal stromal tümörler Karışık Sınıflandırılmış
- Hem germ hücre hem de seks kordu/gonadal stromal Gonadoblastom içeren tümörler

5.Çeşitli spesifik olmayan stromal tümörler

- Yumurtalık epitel tümörleri
- Toplayıcı kanallar ve rete testis tümörleri Adenoma Karsinom
- Paratestiküler yapıların tümörleri Adenomatoid tümör Mezotelyoma (epitelioid, bifazik) Epididimal tümörler
- Epididim kistadenomu
- Papiller kistadenom
- Epididim adenokarsinomu
- Spermatik kord ve testiküler adnekslerin mezenkimal tümörleri

EVRELEME ve SINIFLANDIRMA

1. Hastalığın anatomik yaygınlığını değerlendirmek için Uluslararası Kansere Karşı Birlik'in (UICC) 2016 Tümör, Düğüm, Metastaz (TNM) sınıflandırması kullanılmaktadır [11].

pT - Birincil Tümör		
pTX	Primer tümör değerlendirilemez	
pT0	Primer tümör kanıtı yok (örneğin, testiste histolojik skar)	
pTis	İntratübüler germ hücreli neoplazi (karsinoma <i>in situ</i>) +	
pT1	Vasküler/lenfatik invazyon olmaksızın testis ve epididimle sınırlı tümör; tümör tunika albugineayı invaze edebilir ama tunika vaginalis'i etmez.	
pT2	Vasküler/lenfatik invazyon ile testis ve epididimle sınırlı tümör veya tunika vaginalis tutulumu ile tunika albuginea boyunca uzanan tümör	
pT3	Tümör, vasküler/lenfatik invazyon olsun veya olmasın spermatik kordu invaze etti	
pT4	Tümör, vasküler/lenfatik invazyon olsun veya olmasın skrotuma invaze	
N - Bölgesel Lenf Nodları - Klinik		
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	En büyük boyutu 2 cm veya daha az lenf nodu kitlesi veya en büyük boyutu 2 cm'den fazla olmayan birden fazla lenf nodu ile metastaz	
N2	En büyük boyutu 2 cm'den fazla fakat 5 cm'den fazla olmayan bir lenf nodu kitlesi olan metastaz; veya 5'ten fazla pozitif düğüm, hiçbirisi 5 cm'den fazla değil; veya tümörün ektranodal yayılımının kanıtı	
N3	En büyük boyutu 5 cm'den fazla lenf nodu kitlesi olan metastaz	
Pn - Bölgesel Lenf Nodları - Patolojik		
pNX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez	
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
pN1	En büyük boyutu 2 cm veya daha az ve 5 veya daha az lenf nodu kitlesi olan metastaz pozitif düğümler, hiçbirisi en büyük boyutta 2 cm'den fazla değil	
pN2	En büyük boyutu 2 cm'den fazla fakat 5 cm'den fazla olmayan bir lenf nodu kitlesi olan metastaz; veya 5'ten fazla pozitif düğüm, hiçbirisi 5 cm'den fazla değil; veya tümörün ektranodal yayılımının kanıtı	
pN3	En büyük boyutu 5 cm'den fazla lenf nodu kitlesi olan metastaz	
M - Uzak Metastaz		
MX	Uzak metastaz değerlendirilemez	
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz **	
	M1a Bölgesel olmayan lenf nod(lar)ı veya akciğer metastazı	
	M1b Bölgesel olmayan lenf düğümleri ve akciğer dışında uzak metastaz	
S - Serum Tümör Belirteçleri (Kemoterapi öncesi)		
SX	Serum marker çalışmaları mevcut değil veya yapılmadı	
S0	Normal sınırlar içinde serum belirteç çalışma seviyeleri	

	LDH (U/l)	hCG (mIU/mL)	AFP (ng/mL)
	< 1.5 x N ve	< 5.000 ve	< 1.000
	1.5-10 x N veya	5.000-50.000 veya	1.000-10.000
	> 10 x N veya	> 50.000 veya	> 10.000

2. Uluslararası Kanser Kontrol prognostik grupları Birliği;

2016 TNM sınıflamasına göre aşağıdaki prognostik gruplar tanımlanmıştır:

EVRE 0	pTis	N0	M0	S0
EVRE I	pT1-T4	N0	M0	SX
EVRE IA	pT1	N0	M0	S0
EVRE IB	pT2 - pT4	N0	M0	S0
EVRE IS	Herhangi bir pT/TX	N0	M0	S1-3
EVRE II	Herhangi bir pT/TX	N1-N3	M0	SX
EVRE IIA	Herhangi bir pT/TX	N1	M0	S0
	Herhangi bir pT/TX	N1	M0	S1
EVRE IIB	Herhangi bir pT/TX	N2	M0	S0
	Herhangi bir pT/TX	N2	M0	S1
EVRE IIC	Herhangi bir pT/TX	N3	M0	S0
	Herhangi bir pT/TX	N3	M0	S1
EVRE III	Herhangi bir pT/TX	herhangi bir N	M1a	SX
EVRE IIIA	Herhangi bir pT/TX	herhangi bir N	M1a	S0
	Herhangi bir pT/TX	herhangi bir N	M1a	S1
EVRE IIIB	Herhangi bir pT/TX	N1-N3	M0	S2
	Herhangi bir pT/TX	herhangi bir N	M1a	S2

EVRE IIIC	Herhangi bir pT/TX	N1-N3	M0	S3
	Herhangi bir pT/TX	herhangi bir N	M1a	S3
	Herhangi bir pT/TX	herhangi bir N	M1b	herhangi bir S

EVRE IA: Hastalar, mikroskopta tümör hücreleri tarafından mikroskobik vasküler veya lenfatik invazyon kanıtı olmayan, klinik muayene veya görüntülemeye metastaz belirtisi olmayan ve orşiektomi sonrası serum tümör belirteci seviyeleri normal sınırlar içinde olmayan testis ve epididim ile sınırlı primer tümörlere sahiptir . CS I hastalığı olan hastalarda belirteç düşüşü normale dönene kadar değerlendirilmelidir.

EVRE IB: Hastalarda daha lokal olarak invaziv bir primer tümör vardır, ancak metastatik hastalık belirtisi yoktur.

EVRE IS: Orşiektomiden sonra hastalarda serum tümör belirteç seviyeleri sürekli olarak yükselmiştir (ve genellikle artmaktadır), bu durum subklinik metastatik hastalığı (veya muhtemelen kalan testiste ikinci bir GCT'yi) gösterir.

Gelişmiş ülkelerden gelen popülasyona dayalı hasta serilerinde, seminom hastalarının %75-80'i ve seminom olmayan germ hücreli tümör (NSGCT) hastalarının yaklaşık %55-64'ü tanı anında evre I hastalığa sahiptir [12,13]. Gerçek evre IS (orşiektomi sonrası sürekli yüksek veya artan serum tümör belirteç seviyeleri) seminom olmayan hastaların yaklaşık %5'inde bulunur [12].

TANI

Semptomlar

Testis kanseri genellikle hasta tarafından saptanan tek taraflı skrotal testis kitlesi veya US'de tesadüfi bir bulgu olarak ortaya çıkar. Skrotal ağrı, hastaların %27'sinde [14,15] mevcut olabilir ve vakaların %10'unda [14] gecikmiş tanı için potansiyel bir neden olabilir . Jinekomasti ile başvuran hastaların yaklaşık %1'inde testislerde germ hücre veya seks kordu/gonadal tümör vardır [16] ve %11'inde sırt ve yan ağrısı vardır [15]. Bu nedenle, TC şüphesi olduğunda, fizik muayene karın, göğüs ve supraklaviküler eksplorasyon içermelidir.

Görüntüleme

USG: Yüksek frekanslı (>10 MHz) testiküler US, klinik olarak belirgin bir testis lezyonu varlığında bile testis tümörünü doğrulamak için kullanılmalıdır [17]. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), TC evrelemesi

için toraks, karın ve pelvisi değerlendirmenin en duyarlı yoludur [18]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Skrotumun MRI, TC tanısında skrotal US'den daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar, ancak yüksek maliyeti bu amaç için rutin kullanımını haklı çıkarmaz [19]. Abdominal evreleme amaçlı manyetik rezonans görüntüleme, retroperitoneal nodal genişlemenin saptanmasında kontrastlı BT ile benzer doğruluğa sahiptir [18]. Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET), TC'nin başlangıç evrelemesi ve takibi için Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisinin (FDG-PET) kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur [18]. Kemik taraması, TC evrelemesi için kemik taramasının kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur.

Serum tümör belirteçleri

Alfafetoprotein (AFP), insan Koryonik Gonadotropin'in (β -hCG) beta alt birimi ve LDH, TC tanısını destekledikleri, GCT histolojisinin göstergesi olabileceği ve hastalık evrelemesi ve risk sınıflandırması için kullanıldıkları için orşiektomi öncesi ve sonrası belirlenmelidir. Yanı sıra tedavi yanıtını izlemek ve hastalık nüksünü saptamak için önemlidir [20]. Orşiektomiyi takiben serum AFP, β - hCG ve LDH seviyeleri evreleme ve prognostik bilgi sağlar [21]. AFP ve β - hCG'nin serum yarı ömrü sırasıyla beş ila yedi gün ve bir ila üç gün olduğundan , normalleşmenin gerçekleşmesi birkaç hafta sürebilir [20]. Orşiektomiyi takiben serum tümör belirteci yükselmesinin devam etmesi veya artması, olası metastatik hastalık varlığına işaret eder [22].

Testis Kanseri Tanısı ve Evrelemesi İçin Kılavuzlar

Öneriler	Güç derecesi
Testis kanseri (TC) tedavisine başlamadan önce tüm erkeklerle sperm dondurmayı tartışın.	Güçlü
TC şüphesi olan tüm hastalarda bilateral testiküler ultrason (US) yapın.	Güçlü
Supraklaviküler, servikal, aksiller ve inguinal lenf nodları, meme ve testisleri içeren fizik muayene yapın.	Güçlü
Yarı ömür kinetiğini hesaba katarak orşiektomiden önce ve sonra serum tümör belirteçlerini ölçün.	Güçlü
Teşhisi doğrulamak ve lokal yayılımı (pT kategorisi) tanımlamak için orşiektomi ve testisin patolojik incelemesini yapın. Yaygın metastaz nedeniyle hayatı tehdit eden bir durumda, orşiektomiden önce kemoterapiye başlayın.	Güçlü

TC tanısı olan hastalarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi (CECT) taraması (göğüs, karın ve pelvis) yapın. İyot alerjisi veya diğer sınırlayıcı faktörler karın ve pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gerçekleştirirse.	Güçlü
Çoklu akciğer metastazı olan veya insan Koryonik Gonadotropin (β -hCG) değerlerinin yüksek beta alt birimi olan hastalarda veya kötü prognozlu risk grubu Uluslararası Germ Hücre Kanseri İşbirliği Grubunda (IGCCCG) beyin MRG'sini (veya mevcut değilse beyin CECT'sini) gerçekleştirin.	Güçlü
Evreleme için pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi veya kemik taraması kullanmayın.	Güçlü
TC'li hastaları kendi kendine muayene yapmaya ve birinci derece erkek akrabalarını kendi kendine muayene ihtiyacı konusunda bilgilendirmeye teşvik edin.	Güçsüz
Enükleasyona uygun iyi huylu testis tümörü olma olasılığı yüksek olan hastalarda testis koruyucu cerrahiye frozen inceleme ile tartışın.	Güçlü
TC'li ve kontralateral germ hücreli neoplazi ' <i>in situ</i> ' (GCNIS) için yüksek risk altında olan hastalarda karşı testis biyopsisini tartışın .	Güçsüz

Evre I testis kanserinde gizli metastatik hastalık için patolojik risk faktörleri

Histolojik tip	Seminom [23]	Seminom dışı [24 , 25]
• Patolojik risk faktörleri	• Tümör boyutu • Rete testis tutulumu	• Peritümöral dokuda lenfovasküler invazyon

HASTALIK YÖNETİMİ

Tanı anında dikkatli evreleme, multidisipliner yaklaşıma dayalı yeterli erken tedavi, titiz takip ve kurtarma tedavilerinin yeterli şekilde başlatılması başarılı sonuçlar için kritik öneme sahiptir. Erken evreler uzman olmayan bir merkezde başarılı bir şekilde tedavi edilebilirken, nüks oranları uzman merkezlere göre daha yüksektir [26 , 27]. Hayatı tehdit eden yaygın hastalık durumlarında, özellikle klinik tablo TC'yi güçlü bir şekilde desteklediğinde ve/veya tümör belirteçleri arttığında, kemoterapiye hemen başlanmalıdır. Bu koşullarda orşiektomi, klinik stabilizasyon sağlanana kadar veya daha sonra rezidüel lezyonların rezeksiyonu ile kombinasyon halinde ertelenebilir.

Seminom Klinik Evre I Hastalık Yönetimi

Modern evreleme prosedürlerine rağmen, klinik evre I seminom hastalarının yaklaşık %15'inde genellikle retroperitonda subklinik metastatik hastalık vardır ve tek başına orşiektomiden sonra nüks edecektir [28, 29]. Adjuvan tedavi ile ilgili karar her zaman avantaj ve dezavantajların yanı sıra hastanın bireysel durumu da dikkate alınarak hastayla kapsamlı bir şekilde tartışılmalıdır.

Surveillance (Gözlem)

En büyük seri (> 1500 hasta), seçilmemiş hastalarda %17'lik bir genel nüks oranı bildirmiştir [30].

Uzman merkezler tarafından gerçekleştirilen surveillance ile rapor edilen kansere özgü sağkalım (CSS) oranı, klinik evre I seminom için %99'un üzerindedir [28,29]. Surveillance'ın temel sınırlaması, özellikle retroperitoneal lenf nodlarının tekrarlanan görüntüleme incelemelerinde daha yoğun takip ihtiyacıdır.

Adjuvan Kemoterapi

Bir kür adjuvan karboplatin tedavisi, klinik evre I seminomda RT veya Surveillance'a bir alternatiftir [31 , 32 , 33]. Karboplatin ile adjuvan tedaviden sonra nüks eden hastalara ilişkin geriye dönük veriler, nükslerin aktif izlem uygulananlardan daha geç geliştiğini göstermiştir [34]. Adjuvan karboplatinden sonra nükseden hastaların çoğu, hastalık evrelerine uygun standart bir sisplatin bazlı kemoterapi rejimi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir [34].

Adjuvan Radyoterapi

Seminomlar son derece radyosensitif tümörlerdir. Toplam doz 20-24 Gy olan bir para-aortik (PA) alana veya bir PA ve ipsilateral alana (PA ve ipsilateral iliak lenf nodları) adjuvan RT, nüks oranını %1 ila %3'e düşürmüştür [35]. Diyafram üstü lenf düğümlerinin adjuvan ışınlanması endike değildir. Adjuvan RT ile ilgili temel endişe, radyasyona bağlı ikincil germ hücre dışı malignitelerin uzun vadeli riskinin artmasıdır [36,37,38]. Bu, adjuvan RT'nin CS I seminomdaki rolünü, adjuvan kemoterapi veya sürveyans için uygun olmayan istisnai durumlar ve yaşlılarla sınırlamıştır.

Riske göre uyarlanmış tedavi

Testis tümörü boyutu > 4 cm ve stromal rete testis invazyonu kullanılarak, klinik evre I seminomlu hastalar radikal orşiektomi sonrası relaps açısından düşük ve yüksek risk gruplarına ayrılabilir. Her iki risk faktörü olan ve olmayan hastalarda sırasıyla %32 ve %6 nüks riski vardır [39]. 227 erkeğin yer aldığı bir İspanyol çalışmasında, risk faktörü olmayan veya bir risk faktörü olan hastalar sürveyans ile yönetilirken,

her iki risk faktörünün de bulunduğu grup iki adjuvan karboplatin kürü, almıştır. Medyan takip süresi nispeten kısa olmasına rağmen (34 ay), adjuvan tedavi ile nüks oranı %1.4 olarak bildirilmiştir [31]. Her iki risk faktörünün de mevcut olduğu tümörlü hastalarda %60'lık bir risk azalması ile, küçük örneklem büyüklüğü ve sınırlı takip nedeniyle iki adjuvan karboplatin döngüsü ile karşılaştırmak zor olsa da, bir adjuvan karboplatin döngüsünün etkinliği oldukça düşük görünmektedir [31].

Evre I seminom testis tümörlerinin tedavisi için kılavuzlar

Kanıt özeti	LE
Primer testis tümörü boyutu ve rete testis invazyonu, klinik evre I seminom testis hastalarında nüks riski ile ilişkilidir. Bununla birlikte, adjuvan tedavi kararlarına rehberlik edecek kanıtlar, klinik uygulamada rutin kullanımı haklı çıkarmak için çok sınırlıdır.	2a
Aktif izlem, klinik evre I seminom testis hastalarında uygulanabilir bir yaklaşımdır. Seçilmemiş serilerde koşullu nüks riski %12 ile %20 arasındadır.	2a
Risk faktörü olmayan hastalarda surveillance altındaki beş yıllık relaps oranı %4 ile %6 iken, bir veya iki risk faktörü varlığında çağdaş surveillance serilerinde beş yıllık relaps oranı %15 ile %20'dir.	2b
Randomize olmayan prospektif serilerde adjuvan karboplatin ile beş yıllık relaps oranları, risk faktörü olmayan hastalarda %2 ve bir veya iki risk faktörü olan hastalarda %9'dur.	2b
Tek kür karboplatin ile adjuvan kemoterapi, patolojik risk faktörleri dikkate alındığında adjuvan radyoterapiden daha düşük değildir. Her iki adjuvan tedavide de nüks oranları %5 civarındadır.	1b
Adjuvan radyoterapi, ikincil germ hücreli olmayan maligniteler geliştirme riskinde artış ile ilişkilidir.	2b

Öneriler	Güç derecesi
Hastayı, orşiektomi sonrası gözetim veya adjuvan tedavinin yanı sıra tedaviye özgü nüks oranları ve akut ve uzun vadeli yan etkiler de dahil olmak üzere mevcut tüm yönetim seçenekleri hakkında tam olarak bilgilendirin.	Güçlü
Tesisler mevcutsa ve hasta uyumluysa, gözetimi tercih edilen yönetim seçeneği olarak sunun.	Güçlü
Tekrarlama riski çok düşük olan (risk faktörü olmayan) hastalarda adjuvan tedavi uygulamayın.	Güçlü
Rutin olarak adjuvan radyoterapi uygulamayın.	Güçlü
Adjuvan radyoterapi, yalnızca gözetim için uygun olmayan ve kemoterapi kontrendikasyonu olan çok seçilmiş hastalarda kullanılmalıdır.	Güçlü

TAKİP

Tam bir remisyon elde edemeyen veya kötü prognozlu hastalık ile başvuran hastaların uzman merkezler tarafından bireysel olarak takip edilmesi gerektiğini belirtmek önemlidir. Aşağıdaki tablo bir Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) konsensüs konferansında geliştirilen önerilere dayalı olarak takip için minimum önerileri göstermektedir [40].

Genellikle deneyimli merkezlerde karın MRG'si CECT'ye alternatif olarak kullanılabilir. Kontralateral testisin US kullanımı ile ilgili olarak, konsensüs toplantısı katılımcılarının çoğunluğu, ne negatif biyopsi ile ne de kontralateral biyopsi yapılmamışsa, tekrar US incelemesini desteklemedi.

Aktif gözetimde veya adjuvan tedaviden sonra (karboplatin veya radyoterapi) seminom klinik evre I için önerilen minimum takip [40]

Modalite	Yıl 1	2. Yıl	3. Yıl	4. ve 5. Yıllar	5 yıl sonra
Tümör belirteçleri ± doktor ziyareti	2 kez	2 kez	2 kez	1 kez	Hayatta kalma bakım planına göre daha fazla yönetim
Göğüs röntgeni	-	-	-	-	
Abdominopelvik hesaplanmış tomografi/manyetik rezonans görüntüleme	2 kez	2 kez	36 ayda bir	60 ayda bir	

KAYNAKLAR

1. Park, J.S., et al. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97: e12390
2. Nigam, M., et al. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol*, 2014
3. Gurney, J.K., et al. International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. *Eur Urol*, 2019. 76: 615
4. Oosterhuis, J.W., et al. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer*, 2005. 5: 210
5. Alan J Wein, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Neoplasm of the Testis. In: *Campbell-Walsh Urology*. 10th Edition. Philadelphia, SaunderElseiver, 2012; 837-870
6. Jorgensen, N., et al. Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int J Androl*, 2010. 33: 298
7. Lip, S.Z., et al. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Arch Dis Child*, 2013. 98: 20.
8. Bosl, G.J., et al. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med*, 1997. 337: 242
9. Peng, X., et al. The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. *PLoS One*, 2009. 4: e5591
10. Williamson, S.R., et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology*, 2017. 70: 335.
11. Brierley, J.E., et al., *The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition*. 2016.
12. Klepp, O., et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol*, 1990. 1: 281
13. Verhoeven, R.H., et al. Markedly increased incidence and improved survival of testicular cancer in the Netherlands. *Acta Oncol*, 2014. 53: 342
14. Germa-Lluch, J.R., et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol*, 2002. 42: 553.
15. Moul, J. Timely diagnosis of testicular cancer. *J Urol Clin North Am*, 2007. 34: 109

16. Mieritz, M.G., et al. Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. *Eur J Endocrinol*, 2017. 176: 555
17. Shaw, J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. *Am Fam Physician*, 2008. 77: 469.
18. Pierorazio, P.M., et al. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities for Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. *J Urol*, 2020. 203: 894
19. Kim, W., et al. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics*, 2007. 27: 1239
20. Gilligan, T.D., et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 3388
21. Mead, G.M., et al. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1997. 9: 207.
22. Dieckmann, K.P., et al. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *Biomed Res Int*, 2019. 2019: 5030349.
23. Boormans, J.L., et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2017
24. Verrill C., et al. Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. *Am J Surg Pathol*, 2017. 41: e22
25. Blok, J.M., et al. Lymphovascular invasion and presence of embryonal carcinoma as risk factors for occult metastatic disease in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2020. 125: 355
26. Zengerling, F., et al. German second-opinion network for testicular cancer: sealing the leaky pipe between evidence and clinical practice. *Oncol Rep*, 2014. 31: 2477
27. Jones, A., et al. Is surveillance for stage 1 germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist centre? *BJU Int*, 1999. 84: 79
28. Chung, P., et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med*, 2015. 4: 155.
29. Tandstad, T., et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations

- implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol*, 2016. 27: 1299.
30. Groll, R.J., et al. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007. 64: 182.
 31. Aparicio, J., et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol*, 2003. 14: 867
 32. Oliver, R.T., et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet*, 2005. 366: 293
 33. Oliver, R.T., et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol*, 2011. 29: 957
 34. Fischer, S., et al. Outcome of Men With Relapse After Adjuvant Carboplatin for Clinical Stage I Seminoma. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 194
 35. Jones, W.G., et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol*, 2005. 23: 1200
 36. Bieri, S., et al. Seminoma of the testis: is scrotal shielding necessary when radiotherapy s limited to the para-aortic nodes? *Radiother Oncol*, 1999. 50: 349.
 37. Van den Belt-Dusebout, A.W., et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 4370.
 38. Horwich, A., et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer*, 2014. 110: 256.
 39. Bandak, M., et al. Preorchietomy Leydig Cell Dysfunction in Patients With Testicular Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: e37
 40. Honecker, F., et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2018. 29: 1658.

Bölüm 13

DENTAL İMPLANT TEDAVİSİNDE DAYANAK MATERYALLERİ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Ayşegül GÖZE SAYGIN¹

Mehmet Çağatay ULUCAN²

1 Dr. Öğr.Üyesi Ayşegül GÖZE SAYGIN, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi A.D. 0000-0003-2826-5011

2 Dr. Öğr.Üyesi Mehmet Çağatay ULUCAN, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tavşanlı Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Dişçilik Hizmetleri Bölümü, Ağız ve Diş Sağlığı Programı, 0000-0003-2574-7197

1. GİRİŞ

İmplant destekli tedaviler, kaybedilen diş ve çevre dokunun iadesi, estetik ile fonksiyonun sağlanması amacıyla uygulanmaktadır. İmplant üzeri restorasyonun başarılı olabilmesi implantın osseointegre olması kadar, implant üzeri protetik restorasyonun yükleme ile birlikte kabul edilebilir estetik, çiğneme kuvvetlerine karşı gösterdiği direnç ve minimal plak tutulumu gibi bazı kriterleri de karşılamasına bağlıdır.

Dayanaklar (abutmentlar), dental implantların hareketli ve sabit protetik parçalarını desteklemeye yardımcı parçalardır ve protezin tutuculuğuna katkı sağlayarak tedavinin başarısını önemli ölçüde etkilerler("The Glossary of Prosthodontic Terms: Ninth Edition," 2017). Gelen kuvvetlerin kemiğe iletiminde hayati rol üstlenirler. Anatomik faktörlere bağlı olarak açıldırılmış implantların varlığında ve giriş yolunun ayarlanmasında abutment seçimi dikkat gerektiren bir aşamadır ve estetik bölgede kullanımı da hassasiyet gerektirmektedir.

Abutmentlar, farklı kullanım çeşitleri ve materyal içeriklerine sahip olmakla birlikte, genel kullanım açısından geçici ve daimi amaçla kullanılmak üzere ikiye ayrılırlar.

İmplant cerrahisi sonrası yumuşak dokunun şekillenmesine ve iyileşmesine yardımcı olan geçici abutmentlar; ölçü abutmentları, iyileşme abutmentları ve daimi restorasyon yapılarına kadar hastaya konforlu bir tedavi planlaması sunan implant üstü protetik yapılardır. Geçici abutmentlar, implant üstü protetik tedavilerde, geçici protetik restorasyonlara retansiyon sağlayan özelleştirilmiş yüzeye sahiptir. Geçici abutmentların yapısında rezin içerikli materyaller veya metal/metal alaşımı içerikler kullanılmaktadır.

Daimi amaçlı abutmentlar; farklı kullanım yöntemleri ve yapısal özellikleri olan, implant cerrahisi sonrası implant yapısı ile daimi protetik restorasyon arasındaki bağlantının kurulmasını sağlayan, sabit veya hareketli implant üstü protetik yapının retansiyonundan, rezistansından ve idamesinden sorumlu olan implant üstü protetik yapılardır. Daimi abutment yapılarında kullanılan titanyum/titanyum alaşımları ile altın-platin (Au-Pt) alaşımları günümüze kadar biyolojik olarak başarısı kanıtlanmış alaşımlardır(Yamane et al., 2013). Ancak korozyon ve estetik bölgede oluşturduğu renk değişikliği sebebiyle yerini seramik ve polimer gibi alternatif materyallere bırakmıştır(Amaral, Özcan, Bottino, & Valandro, 2006).

2. GÜNCEL ABUTMENT MATERYALLERİ VE ÖZELLİKLERİ

2.1. Titanyum Abutmentlar

Metaller, ideale en yakın olduğu düşünülen alloplastik materyallerdir(Bankoğlu Güngör & Yılmaz, 2016). Diş hekimliğinde malzemenin mekanik özelliklerini güçlendirmek amacıyla metaller saf olarak değil, alaşım şeklinde kullanılmaktadır(Sahin, Tuncdemir, Cetinkara, Guder, & Sahin, 2011).

Dental amaçla kullanılan saf titanyum Grade 1, Grade 2, Grade 3 ve Grade 4 olarak isimlendirilir. Grade 1, saflık derecesi en fazla olan gruptur ve dayanımı diğer gruplara kıyasla düşüktür. Grade 5 titanyum bir alaşımdır ve içerisinde %6 oranında alüminyum, %4 oranında vanadyum ile daha düşük oranlarda eser elementler ihtiva eder. Alaşım olarak elde edilen titanyum, saf titanyumdan daha iyi gerilme ve kırılma dayanımına sahiptir(Shafie & Ballard, 2014).

Titanyum son derece reaktif bir metaldir. Hava ile temas ettiği anda yüzeyinde yaklaşık 10 nm kalınlığında, dirençli bir oksit tabakası oluşmaktadır. Titanyumun implant materyali olarak kullanımının en önemli sebebi, oluşan bu oksit tabakasıdır. Bu oksit tabakası sayesinde fizyolojik sıvılarla, proteinlerle, sert ve yumuşak dokularla direkt bağlantı kurabilmektedir. Bu oksit tabakası kıymetli metallerde olduğu gibi, materyale korozyon direnci ve yüksek biyouyumluluk sağlar.

Tüm bu özelliklerine rağmen Andreiotelli ve ark. tarafından koroziv ürün salınımı yaparak, konak cevabı oluşturmaları ve allerjik reaksiyon meydana getirmeleri gibi dezavantajlarından bahsedilmektedir(Andreiotelli, Wenz, & Kohal, 2009). 1500 hasta üzerinde yapılan allerji testinde %0.6 oranında allerji prevalansı bildirilmiştir. Bu veriler yeterince açık olmamakla birlikte, literatürde titanyumun uzun dönemde güvenli olduğunu bildiren çalışmalara da rastlamak mümkündür(Sahin et al., 2011)(Kim & Shin, 2013).

2.2. Seramik Abutmentlar

Metallerle kıyaslandığı zaman daha kırılğan ve mukavemetsiz özelliklere sahip olan seramik abutmentlar, iyi bir dişeti uyumu ve estetiğin sağlanabilmesi amacıyla geliştirilmiştir(Kohal, Att, Bächle, & Butz, 2008). Üstün optik özellikleri, biyouyumlu olmaları, düşük korozyon potansiyeli ve ısı iletimi metal dayanaklara nazaran gösterdikleri üstün özellikleridir(Att, Kurun, Gerd, & Strub, 2006)(Butz, Heydecke, Okutan, & Strub, 2005). Supragingival kuron marjini tasarımı yapılabilir. Böylece kuron simantasyonu ile taşan simanın temizlenmesi kolaylaşmaktadır.

İmplant üzeri restorasyonların yapımında, posterior bölgede 30° den fazla açılama gereken durumlarda hastaya ait bazı değişkenlerin mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir. Aşırı örtülü kapanış, bruksizm ve parafonksiyonel alışkanlıkların varlığı durumunda kullanımından seramik abutment kullanımından kaçınılmalıdır (Manicone, Rossi Iommetti, & Raffaelli, 2007). Seramik abutmentlar; prefabrik, kişileştirilebilen formda laboratuvar veya CAD/CAM teknolojisi ile üretilebilir (Kohal et al., 2008).

Seramik implant abutmentlarının yapımında; alüminyum oksit (alümina) ve yttriumla stabilize zirkonya (Y-TZP) gibi yüksek dayanıma sahip seramikler kullanılmaktadır (Kohal et al., 2008) (Att et al., 2006).

2.2.1. Alüminyum Oksit (Alümina) Abutmentlar

İlk seramik abutment materyali olan CerAdapt®; (Nobel Biocare, Gothenburg, Sweden) alüminyum oksitten (Al_2O_3) üretilmiştir ve implant üzeri restorasyonlarda bir dönüm noktası olmuştur. Çok güçlü ve kimyasal olarak dirençli olan bu materyal inert ve biyouyumludur. Yüksek saflıkta yoğun sinterize alüminyum oksit abutmentlar, peri-implant doku ile sıkı bir bağlantı kurabilmekte ve böylece subgingival plak oluşumu engellenebilmektedir (Abrahamsson, Berglundh, Glantz, & Lindhe, 1998).

Titanyum abutmentlar ile karşılaştırıldıklarında alüminyum oksit abutmentlar, diş rengine benzeyen ve estetik sonuçları daha iyi olan implant üstü alt yapı seçeneğidir. Ancak laboratuvar aşamasında oluşabilecek mikro çatlaklar ve titanyum implant gövdesi ile bağlantısında kırılma riskleri mevcuttur (Nakamura, 2009).

2.2.2. Zirkonya (Zirkonyum dioksit) Abutmentlar

Doğal bir görünüme sahip olan zirkonya, yüksek mekanik özellikleri, su ortamında koruduğu stabil yapısı, azaltılmış sitotoksik özellikler ile bakteriyel adhezyona düşük affinite göstermesi, radyopak olması ve düşük korozyon potansiyeli gibi parametrelere sahip olması sebebiyle dental uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Kohal et al., 2008).

Polimorfik bir materyal olan zirkonyanın ağırlığının % 2-3'ü oranında yttrium oksitin (stabilize edici oksit) (Y_2O_3) ilave edilmesiyle elde edilen yarı kararlı yttrium stabilize tetragonal zirkonya polikristalleri (Y-TZP) yüksek dayanıma sahip seramiklerdir (Ferrari, Vichi, & Zarone, 2015). Yoğun sinterize alüminadan yapılmış abutmentlarda görülen mekanik problemlerden dolayı Y-TZP kullanılarak yapılmış abutmentlar geliştirilmiş ve implant üzeri protetik restorasyonların yapımında popülarite kazanmıştır.

Zirkonyanın radyoopasitesinin alüminadan daha fazla olmasından dolayı radyolojik incelemesi daha basittir. Abutment materyali olarak kul-

lanımda zirkonya, alüminaya göre iki kat daha fazla kırılma dayanımına sahiptir(Yıldırım, Fischer, Marx, & Edelhoff, 2003).

Zirkonya, doğal diş rengine göre çok daha beyaz ve opak bir materyaldir. Bu durum klinik uygulamalarda estetik problem yaratabileceği için doğal diş rengine yakın, farklı tonlara sahip zirkonya implant abutmentleri da üretilmiştir(Pittayachawan, McDonald, Petrie, & Knowles, 2007).

Zirkonya dayanaklar; prefabrike olarak üretilebildiği gibi, CAD/CAM teknolojisi ile kişiye özel de üretilebilmektedir. Bu şekilde üretilen dayanaklar estetiğin önem arz ettiği ön bölgede, titanyuma iyi bir alternatif olabilmektedir.

2.3. Polimerler

2.3.1. Polietereter Keton (PEEK) Abutmentlar

PEEK; mine, dentin ve kemiğe yakın elastisite modülüne sahip bir polimerdir. Diş rengine termoplastik bir materyal olup, sahip olduğu ideal mekanik özellikler ve kimyasal stabilite sayesinde dental alanda cazip hale gelmiştir(Najeeb, Zafar, Khurshid, & Siddiqui, 2016).

Dental implant gövdesi, implant abutment materyali ve iyileşme başlığı olarak kullanılabileceği gibi, sabit ve hareketli protezlerde de tercih edilebilir.

Yüksek şok emme kapasitesine sahip olan bu materyalin dezavantajı ise sahip olduğu düşük kırılma direncidir. Bu dezavantaj titanyum ile kombine kullanımda ortadan kaldırılabilir. PEEK –titanyum hibrit dizaynı ile elde edilen dayanaklarda titanyumun mekanik özelliklerinden yararlanılırken, PEEK’in kullanımı ile peri-implant doku uyumundan faydalanılmıştır. Hibrit kullanımlarda titanyum çekirdek etrafına PEEK kaplama yapılmaktadır.

Abutment olarak kullanılan PEEK materyalinin dişeti ve periodontal dokularla olan uyumunun yüksek olması, bu materyalin dayanak seçiminde tercih edilmesinin bir başka sebebi olarak gösterilmektedir(Katzer, Marquardt, Westendorf, Wening, & Von Foerster, 2002). PEEK materyalinin geçici ve daimi restorasyonlar ile erken yükleme protokolünde kullanılabileceği de çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(AL-Rabab’ah, Hamadneh, Alsalem, Khraisat, & Abu Karaky, 2019)(Maté Sánchez de Val et al., 2016) (P.-O., M., L., & A., 2008).

2.3.2. Fiberle Güçlendirilmiş Kompozit Polimerler

Fiberle doldurulmuş matriksten oluşan diş rengindeki kompozit polimerler, non-kristalin yapılardır. Silikon, oksijen ve diğer atomların rastgele dağıldığı üç boyutlu ağ yapısından oluşmaktadır(Chong & Chai, 2003). Kullanımı esnasında ortaya çıkabilecek problemlerde yerinden çıkarılması

zordur. Ekonomik açıdan titanyum alaşımlara kıyasla avantaj sahibidirler ve vidalı tasarıma sahip olan dayanaklar geçici amaçla kullanılabilmektedirler(Behr, Rosentritt, Lang, & Handel, 2001).

3. BAKTERİYEL ADHEZYON VE PERİ-İMLANTİTİS

Osseointegre implantların uzun dönem başarısında oral hijyenin idamesi önemlidir. İmplant-abutment arayüzünde, mikrosızıntılara bağlı olarak gelişen periodontal hastalıklar ve oral kavitede mevcut olan mikroorganizmanın sebep olduğu peri-implant dokunun tahribatı ile birlikte implant kayıpları görülebilmektedir(Covani, Marconcini, Crespi, & Barone, 2006). Oral hijyeni kötü hastalarda plak akümülyasyonuna bağlı olarak peri-implant dokuda inflamasyon gelişmektedir(Serino & Ström, 2009).

Peri-implantitis, implant-abutment yüzeyi ile ilişkili yumuşak doku yüzeyinde meydana geldiği düşünülen ve implant kaybına sebep olabilen bir patolojidir. Peri-implantitisin patogeneğinde protetik üst yapının veya abutment materyalinin servikal alanında meydana gelen bakteriyel adhezyon önemli etkindir. Oliviera ve ark., yaptıkları prospektif klinik çalışmada, 3 yıllık sürede titanyum ve zirkonya abutmentlara bakteriyel adhezyon ve kolonizasyonun doğal dişlerle benzer olduğunu ve bakteriyel akümülyasyonun klinik sonucu etkilemediğini belirtmişlerdir(de Oliveira Silva et al., 2020). Mikrobiyal translokasyon ağızda kalan doğal dişlerden implantlara doğru gerçekleşmektedir(Quirynen et al., 2006).

Bakteriyel adhezyon, yüzey hidrofilitesi ve yüzey enerjisi ile doğrudan ilgilidir(Etxeberria, López-Jiménez, Merlos, Escuín, & Viñas, 2013). Bunun dışında oral kavitede bulunan mikroorganizmaların, dental implant materyaline biyofilm oluşturmak üzere tutunarak adhezyon sağlamaları ve koloni oluşturmaları materyalin yüzey özelliklerine ve komponentlerine de bağlıdır(Teughels, Van Assche, Sliepen, & Quirynen, 2006). Ancak bazı çalışmalar titanyum yüzeyinde oluşan biyofilm tabakasının abutment materyalinin özelliğinden ziyade, materyal yüzeyinin pürüzlülüğü ile ilgili olduğunu savunmaktadır. Yüzey enerjisi, zirkonya materyallerde fungal biyofilm oluşumunda daha önemli bir faktör olduğu için önem arz etmektedir(Bürgers et al., 2010)(Hahnel, Rosentritt, Handel, & Bürgers, 2009).

Huang ve ark. zirkonya ve titanyum arasında yüzey hidrofilitesi ve yüzey enerjisi arasındaki farklılık olmasına rağmen bakteriyel adhezyon arasındaki farklılığın anlamsız olduğunu ifade etmişlerdir(Huang & Huang, 2019). Titanyum ve zirkonyadan elde edilen abutmentların yüzey pürüzlülüklerinin, PEEK ve polimetilmetakrilattan (PMMA) elde edilenlere nazaran daha fazla olduğu ve biyofilm oluşumunun PEEK materyalinde zirkonya ve titanyuma göre daha az olduğu bildirilmiştir(Quirynen et al., 2006)(Mishra & Chowdhary, 2019).

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda peri-implant dokuda farklı abutmentlere verilen doku cevabı da araştırılmaktadır. Abutment yüzeyine hücre adhezyonu doğal dişe benzer şekilde hemidesmozomların oluşumu ile yönetilmektedir. Bu sebeple materyaldeki yüzey modifikasyonları, iyileşme süreci ve konak cevabı kadar yüzeye tutunan hücreleri kalitatif ve kantitatif olarak da etkilemektedir(Mariotti & Hefti, 2015). Bunu aksine farklı yüzey topografilerinden ziyade, kullanılan abutment materyallerinin inflamatuvar yanıtı ve süreci etkileyebileceği vurgulanmıştır(Sanz-Martín, Sanz-Sánchez, Carrillo de Albornoz, Figuero, & Sanz, 2018). İşlenmiş ve yüzeyi parlak (işlenmemiş) implant dayanaklarının yumuşak doku ataşmanı seviyesi bakımından birbirlerine üstünlükleri tespit edilmemiştir(-Zitzmann, Abrahamsson, Berglundh, & Lindhe, 2002). Birleşim epitelinin apikale göçünü önleyen ve mevcut kemik seviyesini koruyan Lazer-Lok (Biohorizons) (lazerle pürüzlendirme) prefabrik titanyum abutmentlar, 8-12µm'lik mikro kanallar içerir ve bağ dokusunun birliğini sağlar. Bu sayede doğal dentisyona benzer iyileşme paterni sağlanmış olur. Bağ dokusu lifleri abutment yüzeyine (transgingival bölge) doğru perpendiküler olarak tutunur. Bu özelliği sayesinde yumuşak dokunun idamesi sağlanır. Özellikle anterior bölgede kullanımı önerilmiştir(Geurs, Vassilopoulos, & Reddy, 2011).

Titanyum ve altın dayanaklarla kıyasla, zirkonya abutmentları çevreleyen epitel dokuda daha az inflamatuvar hücrenin olduğu ve sonuçta klinik olarak daha az bakteriyel tutulum gösterdiği çalışmalarla bildirilmiştir(Meier, Hauser-Gerspach, Lüthy, & Meyer, 2008)(Scarano, Piattelli, Caputi, Favero, & Piattelli, 2004). Gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada Yamane ve ark. saf titanyum, Au-Pt alaşım, zirkonya ve alümina materyalinin bakteriyel tutulumunu karşılaştırmışlardır. Au-Pt alaşımının abutment materyali için en uygun materyal olduğunu belirtmişlerdir (Yamane et al., 2013). Titanyumun aerobik ortamda bakteriyel artışı inhibe ettiği bilinmektedir ancak aynı durum anaerob ortam için geçerli değildir. Peri-implantitisin yoğun olarak anaerobik bakterilerin bulunduğu ortamda meydana geldiği de düşünüldüğü zaman konak immün cevabı, tükürük akışı, gingival krevikular salgı ve lökosit migrasyonu gibi faktörlerin peri-implanter dokuda oluşan lokal cevabı etkileyebileceği göz ardı edilmemelidir.

Scarano ve ark. titanyum yüzeyindeki kolonizasyonu zirkonyadan daha yüksek bulmuşlardır(Scarano et al., 2004). Materyaller (titanyum ve zirkonya) arasında bakteriyel kolonizasyon çalışmalarında elde edilen bu farklılık in-vitro çalışmalarla örtüşmemektedir(Rimondini, Cerroni, Carrassi, & Torricelli, n.d.). Plak akümülyasyonuna olan yatkınlık abutment seçiminde tek kriter olmamalıdır. Çünkü diğer materyallerle kıyaslandığında oldukça stabil bir metal olan Au-Pt alaşımı plak akümülyasyonunda isteni-

len başarıyı gösterse de, titanyum ve zirkonyanın yumuşak dokuya olan entegrasyonu kadar başarılı değildir(Yamane et al., 2013).

İmplant gövdesi ve abutment arayüzünde mevcut olan uyumsuzluk da bakteriyel akümülyasyona sebep olabilmektedir(Nascimento et al., 2014). Abutmentların farklı tork değerleri ile implant gövdelerine bağlanmalarının mikro aralık ve bakteriyel sızıntı açısından değerlendirildiği bir çalışmada, torklama değerinin bakteriyel sızıntıyı azaltmadığı sonucu elde edilmiştir(Smith & Turkyilmaz, 2014). Araştırmacıların verileri göre ,torklama esnasında firma önerilerine uymak titanyum abutmentlar için anlamlı olmasa da, zirkonya abutmentlar için mikro aralığı ve bakteriyel sızıntıyı azalttığı sonucu elde edilmiştir.

PEEK materyalinin mekanik özelliklerini güçlendirmek amacıyla %20 seramik ilavesi ile üretilen modifiye PEEK, bir diğer adıyla BioHipp (Bredent GmbH Senden, Almanya), hibrit abutmentlar kişisel ya da prefabrik olarak üretilmekte ve titanyum alt yapı ile mikro aralık oluşturmaktadır. Allerjik olmayan yapısı ve sahip olduğu yüksek biyouyumluluk sayesinde BioHipp, immediate yüklemde tercih edilebileceği gibi, daimi amaçla da kullanılabilir. Daimi restorasyon öncesinde dayanağın değiştirilmemesi sebebiyle, dayanak etrafında oluşan bağ ve epitel dokunun tahrip edilmemesi bu materyalin en önemli özelliklerindendir(Rea et al., 2017). PEEK'in sahip olduğu elastik modül değerinin (3-4 GPa), çiğneme esnasında çene kemiğinin sahip olduğu elastik modüle (1-30 GPa) yakın olması ve materyalin karmaşık özelliği sebebiyle implant destekli restorasyonlarda kuvveti kemiğe optimum şekilde dağıtarak implant kaynaklı başarısızlığı elimine etmektedir(Mishra & Chowdhary, 2019)-(Moon, Ingallhalikar, Highsmith, & Vaccaro, 2009).

Titanyum ve PEEK abutmentların arasında kemik rezorbsiyonu ve inflamasyon açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir(Koutouzis, Richardson, & Lundgren, 2011). Ancak titanyum karşısında güvenilir bir alternatif olan PEEK materyalinin dinamik yükleme altında tork kaybına uğrayarak, mikrosızıntıya sebep olduğu bir başka çalışma ile gösterilmiştir(Ortega-Martínez et al., 2020). PEEK abutmentlar genelde geçici sabit protezlerin 1-3 ay süresince ağızda kalacağı durumlarda önerilmektedir(-Mishra & Chowdhary, 2019).

Titanyum implant gövdelerinin üzerine uygulanan zirkonya abutmentların implantın hegzagonal yapısında değişikliklere ve kalıcı deformasyonlara sebep olabileceği belirtilmiştir(S. A. Gehrke et al., 2016). Bükülme ve eğilmeye karşı dirençsiz bir materyal olan zirkonyanın içerisindeki çatlakların önlenmesi için keskin köşe ve ince tasarlanmış alanların mevcudiyetinden kaçınılmalıdır. Bu sebeple zirkonya dayanaklar implant gövdesine tek (one-piece) veya iki parçalı (two-piece) olarak yapıştırıl-

maktadır(Rosentritt, Hagemann, Hahnel, Behr, & Preis, 2014). Yapılan bir in-vitro çalışmada; zirkonya dayanaklar ile eşleştirilen titanyum implant gövdelerinde , titanyum ile eşleştirilen titanyum implant gövdelerine oranla başlangıç aşınma oranının ve toplam aşınma oranının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir(Cavusoglu, Akça, Gürbüz, & Cavit Cehreli, 2014). Zirkonya implant gövdesi üzerine uygulanan bir zirkonya abutment, dinamik yükleme altında gösterdiği aşınma miktarı tek başına karşılaştırılmış bir kriter olmasa da, titanyum altyapılı zirkonya dayanakların tek parça zirkonya dayanaklardan daha iyi kırılma dayanımına sahip olduğu belirtilmektedir(P. Gehrke, Johannson, Fischer, Stawarczyk, & Beuer, 2015). Klinik olarak implant/abutment ara yüzünde az miktarda aşınma ve doğal olarak daha az metal salınımına sebebiyet vermesi, doku hasarının ve dokuda yarattığı renklemenin az olması sebebiyle üstün performans sergilediği de zirkonya abutmentlerin tercih edilmesinde önemli kriterlerdir(Sikora et al., 2018).

4. MEKANİK ÖZELLİKLER

Seramik abutmentlerin, posterior bölgede ve köprü dayanağı olarak kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca seramik abutmentler metaller kadar yüksek kırılma dayanımına sahip değildir. Bu sebeple sadece ön bölge tek diş restorasyonlarda kullanımları önerilmektedir (Zembic, Kim, Zwahlen, & Kelly, 2014)(Kaleli, Sarac, Külünk, & Öztürk, 2018).

Alümina seramiklerin 400 MPa bükülme dayanıklılıkları, 5-6 MPa/m0,5 kırılma sertlikleri ve 350 GPa elastik modülleri vardır. Y-TZP nin sahip olduğu yüksek bükülme ve kırılma direnci alümina seramiklerin iki katı kadardır(Yildirim et al., 2003). Alümina ile karşılaştırıldığında zirkonya seramiklerin sahip olduğu bu üstün mekanik özellikler; yüksek densite, daha küçük partikül yapısı ve kırık yayılmasına karşı polimorfik mekanizma gibi mikroyapısal farklılıklar ile açıklanabilir(Kohal et al., 2008)(Att et al., 2006)(Yildirim et al., 2003).

Abutment materyalinin kalınlığı ve açısı da kırılma direncine etki etmektedir. Açılı zirkonya abutmentlerde daha düşük kırılma dayanımı gözlenmiştir(Albosefi, Finkelman, & Zandparsa, 2014). Yapılan sistematik bir derlemede 1970 – 2012 yılları arasındaki anterior bölgede kullanılan abutmentleri içeren 27 çalışma analiz edilmiş ve 951 abutmentin %1.15 (8 alümina ve 3 zirkonya) kırık rapor edilmiştir(Bidra & Rungruangant, 2013). Titanyum alaşımlar ve döküm yoluyla elde edilen metal abutmentlerde kırık rapor edilmemiştir.

Kaleli ve ark. titanyum implant gövdesi üzerine farklı implant dayanakları (zirkonya ve PEEK) kullandıkları çalışmalarında üç farklı restoratif materyal kullanarak von Mises stres değerlerini karşılaştırdıkları çalışmada, restorasyon materyalinin ya da dayanak materyalinin değiştirilmesinin

implant ve çevre kemikte oluşan stres dağılımını etkilemediği sonucuna varmışlardır(Kaleli et al., 2018).

Parafonksiyonel alışkanlıkların mevcudiyetinde doğal olarak implant dayanağının üzerine gelen kuvvet normalden daha fazla olmaktadır. Zirkonya ve titanyum abutmentlerin vertikal ve oblik olarak 1000 MPa yüklem altında incelendiği bir çalışmada, implant ve abutmentlerin von Mises stres değerlerinin zirkonya abutmentler ile hazırlanan modellerde azaldığı bildirilmiştir(Sivrikaya, Guler, & Bekci, 2020). Ancak aynı çalışmada elde edilen değerlerin bruksoman hastalarda patolojik sınırları aşabildiğini, dolayısıyla abutment seviyesinde mikrofraktürlerin meydana gelebileceği de belirtilmiştir.

PEEK abutment kullanımının implant üstü protetik restorasyon üzerindeki stresi artıracağı, vida gevşemesi ve kırılması gibi komplikasyonlara sebep olabileceği yönünde bir bilgi de mevcuttur(Tekin, Deger, & Demirci, 2019). PEEK, titanyuma nazaran düşük aşınma direnci göstermektedir(Sampaio et al., 2016). Abutment vidası olarak kullanılan PEEK, titanyuma göre düşük sürtünme katsayısı nedeniyle vida kırılmalarında kolaylıkla çıkarılabilmektedir(Paratelli, Perrone, Ortega, & Gómez-Polo, 2020).

5. KOMPLİKASYONLAR

İmplant tedavilerinde oluşan komplikasyonlar biyolojik ve mekanik komplikasyonlar olarak iki kategoride ele alınmaktadır. Biyolojik komplikasyonlar, implantı çevreleyen yumuşak ve sert dokuları etkileyen bir süreç ile karakterize iken, mekanik komplikasyonlar implant/implant bileşenleri ve üst yapılarında ortaya çıkan hasar olarak ifade edilmektedir(Brägger, Aeschlimann, Bürgin, Hämmerle, & Lang, 2001).

İmplant destekli kuronlarda en sık görülen mekanik komplikasyonlar vida gevşemesi, vida kırığı ve seramik materyalindeki başarısızlıktır(Freitas et al., 2011). Metal abutmentlerde kırıklar genelde dayanak vidasından olurken seramik abutmentlerde kırıklar genellikle dayanağın kendisinden olmaktadır.

Başarılı bir restorasyonun 5 yıllık süre ile klinik fonksiyon göstermesi beklenir(Butz et al., 2005). Posterior bölgenin restorasyonu için kullanılan zirkonya ve titanyum dayanakların arasında, 5 yıllık klinik takip süresince hayatta kalma oranı, biyolojik ve mekanik komplikasyonların görülme sıklığı açısından farklılık bulunmamıştır(Zembic et al., 2014). Bir başka klinik takip çalışmasında, anterior ve posterior bölgedeki zirkonya abutmentlerde herhangi bir kırık vakası bildirilmemiştir(Glauser et al., n.d.).

Çalışmalarda elde edilen verilere göre biyolojik komplikasyonlar %40-60 civarında iken mekanik komplikasyonlar %60-80 civarındadır(T.,

L., & B., 2002). Estetik komplikasyonlar ise %0.9 oranında bulunmuştur ve en az görülen komplikasyonlar olarak raporlanmıştır(Zembic et al., 2014).

İmplant ve abutment arasında güvenilir bir bağlantının oluşabilmesi protetik tedavinin başarısı için önem arz etmektedir(Borie, Orsi, & De Araujo, 2014). Doğru abutment materyalinin seçimi ile vida gevşemesi problemi önlenabilir. Dinamik yükleme altında farklı dayanakların kullanımının araştırıldığı bir çalışma, titanyum implant gövdesi ile kullanılabilir en güvenli dayanak materyalinin, titanyum olduğunu belirtmektedir(Stimmelmayer et al., 2012). Seramik abutmentler ile titanyum implant gövdesi arasında oluşan mikro hareketliliğin oluşturduğu aşınma, hegzagonal yapının bozulması vida gevşemesine sebep olmakta ve sekonder problemlere yol açabilmektedir (Stimmelmayer et al., 2012)(S. A. Gehrke et al., 2016)(Cavusoglu et al., 2014).

Sailer ve ark. seramik ve titanyum dayanaklar arasında vida gevşemesi açısından önemli bir farklılık bulamamışlardır(Glauser et al., n.d.). PEEK abutment ile restore edilen implantlara gelen stres artmakta, vida gevşemesi ve vida kırığı gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. İnternal bağlantıya sahip implant-abutment bağlantısı ile dayanak materyali arasında başarı açısından pozitif korelasyon vardır.

6. ESTETİK KRİTERLER

Peri-implant dokuların rengi doğal dişi çevreleyen dokuların renginden farklı bulunmuştur(Bressan et al., 2011). Titanyum abutmentlerin estetik bölgede kullanımını arttırmak amacıyla metalik yüzey kaplama sistemleri geliştirilmiştir(Pecnik, Courty, Muff, & Spolenak, 2015). Titanyum nitrür (TiN) kaplamanın restorasyonun estetik, fiziksel ve mekanik özellikleri geliştirmesine rağmen Lim ve ark. tarafından alerjik reaksiyonlara sebep olabileceği belirtilmiştir(Lim, Lee, Koh, & Park, 2012). Seramik bazlı kaplamaların da titanyumun optik özelliklerini geliştirdiği bilinmektedir(Pecnik et al., 2015).

Seramik abutmentler yüksek ışık geçirgenliğine sahip olmaları sebebiyle estetiklerdir. Alüminyum oksitin renk uyumu iyidir ve estetik avantaj sağlar(Att et al., 2006). Seramik abutmentlerin üzerine uygulanan tam seramik restorasyonlarda gri renk izlenmez, dolayısıyla yüksek gülme hattına sahip bireylerde, dişetinin ince ve şeffaf olduğu durumlarda tercih edilebilirler. Y-TZP açık beyaz renginden dolayı dişeti ile kapatılamayan bölgelerde estetik sorun yaratabilmektedir. Hasta memnuniyeti açısından titanyum ve seramik abutmentlerin arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(Bidra & Rungruangnunt, 2013).

Abutment çevresindeki dişeti dokusunun renklenmesini spektrofoto-

metrik olarak ölçüldüğü çalışmalarda dişeti dokusunun renklendiği gözlenmiştir. Dişeti dokusunda en az renklenmenin zirkonyada, en fazla renklenmenin ise titanyum abutmentlarda olduğu rapor edilmiştir(Bressan et al., 2011). Ancak Van Brakel ve ark. dişeti kalınlığının 2 mm den fazla olması durumunda peri-implant mukozadaki renk değişiminin subjektif olduğunu belirtmişlerdir(van Brakel et al., 2011).

Çağdaş diş hekimliğinde kullanılan materyallerin doğal dişlerle uyumlu olması protetik tedavinin başarısı için şarttır. Özellikle anterior bölgede estetik beklentilerin karşılanmasında metal desteksiz seramik restorasyonların kullanımı yaygınlaşmıştır. İmplant tedavilerinde kaybedilmiş dişlerin restorasyonunda estetik bölge sorun teşkil edebilmektedir(Bressan et al., 2011). Mekanik özelliklerinden dolayı altın standart olarak kabul edilen titanyum implantlar dişetinde gri renklenmeye neden olması, klinisyenleri kişiye özel olarak üretilen custom ve standardize prefabrike seramik abutmentlara yöneltilmektedir.

Farklı seramik üst yapı materyalleri ile kullanımı bakımından Dede ve ark. titanyum abutment materyalinin optik özelliklerinin klinik olarak kabul edilebilir olmadığını belirtmiştir(Dede et al., 2016). Üst yapı materyali olarak metalik titanyum ve Au-Pd abutment üzerine seramik kullanıldığında gelen ışığın tam yansıtılamamasına bağlı olarak doğal olmayan bir görüntü oluşmaktadır(Nakamura, 2009)(Dede et al., 2016)(Jalali, Alizadeh, Sadighpour, Shabestari, & Fard, 2010). Arzu edilen estetiğin elde edilebilmesi için implant destekli seramik restorasyonlarda zirkonya abutment, ışığın geçişine izin verdiği için tercih edilebilir.

Metal destekli restorasyonlar implant destekli tedavilerde yaygın olarak kullanılsa da, yapılan araştırmalar anterior bölgede kullanımda tam seramik restorasyonların sağ kalım oranlarının metal destekli restorasyonlarla karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir(Glauser et al., n.d.). Her iki protetik restorasyon materyali için de sağ kalım oranı 5 yıllık takip sürecinde %95in üzerinde bulunmuştur(Zembic et al., 2014). Hu ve ark., bir meta analiz çalışmasında titanyum, zirkonya, altın ve alümina abutmentların hayatta kalma oranı, marjinal kemik kaybı ve gingival renklenme bulgularına göre; abutment materyali olarak tek üyeli restorasyonlarda zirkonya materyalinin kullanımının uygun olacağı sonucuna varmışlardır(-Hu, Chen, Pei, Han, & Wang, 2019). Peri-implant dokudaki renklenmenin zirkonya materyalinde, marjinal kemik kaybının alümina abutmentlarda daha az olduğunu belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar hayatta kalım oranının titanyum abutmentlarda daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

PEEK renksiz bir materyalidir ve estetik bir sakınca oluşturmamaktadır(Schwitalla & Müller, 2013). Su emiliminin az olması ve düşük çözünürlüğü uzun süreli kullanım açısından materyali güvenli hale getirmek-

tedir(Liebermann et al., 2016). Dayanak materyali olarak kullanımı konusunda bilgiler kesin değildir ve çalışmalar yapılmaktadır.

7. SONUÇ

İmplant tedavilerinin başarısında doğru abutment seçimi önemli bir kriter olarak karşımıza çıkmaktadır. Sadece fonksiyonel değil, aynı zamanda estetik kriterler de göz önünde bulundurulmalıdır. Anterior bölgede implant dayanağı seçiminde hastanın gülme hattı (düşük, yüksek ya da gummy smile), periimplant mukozanın kalınlığı (2 mm den kalın ya da ince dişeti fenotipi), implant açısı, seçilen restoratif materyalin özellikleri, mevcut bölgenin uygunluğu, maliyet ve hekimin tercihi önem arz etmektedir.

Titanyum implant abutmentlarda subgingival çalışma zarurietiyi, istenmeyen dişeti cebi oluşturmaktadır. Ayrıca mikrobiyal translokasyonun doğal dişlerden implant materyaline doğru olması sebebiyle hastanın mevcut oral hijyeni değerlendirilmeli, oral hijyen idamesi sağlanmalıdır. Plak tutulumu en aza indirilecek şekilde materyal kullanılarak peri-implant dokunun sağlığının idamesi sağlanmalıdır.

İmplant tedavisi ile rehabilite edilmesi düşünülen hastaların bruksizm gibi parafonksiyonel alışkanlığının var olup olmadığı değerlendirilmeli, implant lokalizasyonuna göre gelecek kuvvetler öngörülmelidir. Seramik abutmentların daha kolay kırılabilirdiği unutulmamalı ve dayanak seçimi olarak titanyum materyali yapılmalıdır. Anatomik sebeplerle ve cerrahi olarak yanlış yerleştirilmiş implantlarda açılı olarak tercih edilecek seramik abutment olası komplikasyonlara sebep olabileceğinden kullanılmamalıdır.

Güncel restorasyon materyallerinin farklı dayanaklarla olan kullanımı halen araştırılmakta olan bir konudur. Titanyum, zirkonya, alümina ve PEEK abutmentler üzerine tasarlanan monolitik zirkonya, cam seramik ve hibrit blokların çiğneme simülatöründe in-vitro karşılaştırmaları yapılmaktadır. Zirkonya ve zirkonya ile güçlendirilmiş materyallerin çiğneme yükü altındaki kırılma dayanımları implant üzeri protetik rehabilitasyonda güvenli hale getirmektedir.

Literatürde implant dayanaklarının seçimi ve uzun dönem klinik başarısı ile ilgili in-vivo ve in-vitro araştırmalar yapılmaya devam etmektedir.

8. KAYNAKLAR

- Abrahamsson, I., Berglundh, T., Glantz, P. O., & Lindhe, J. (1998). The mucosal attachment at different abutments: An experimental study in dogs. *Journal of Clinical Periodontology*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1998.tb02513.x>
- AL-Rabab'ah, M., Hamadneh, W., Alsalem, I., Khraisat, A., & Abu Karaky, A. (2019). Use of High Performance Polymers as Dental Implant Abutments and Frameworks: A Case Series Report. *Journal of Prosthodontics*. <https://doi.org/10.1111/jopr.12639>
- Albosefi, A., Finkelman, M., & Zandparsa, R. (2014). An in Vitro comparison of fracture load of zirconia custom abutments with internal connection and different angulations and thickness: Part I. *Journal of Prosthodontics*. <https://doi.org/10.1111/jopr.12118>
- Amaral, R., Özcan, 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*. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2005.04.021>
- Andreiotelli, M., Wenz, H. J., & Kohal, R. J. (2009). Are ceramic implants a viable alternative to titanium implants? A systematic literature review. *Clinical Oral Implants Research*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01785.x>
- Att, W., Kurun, S., Gerds, T., & Strub, J. R. (2006). Fracture resistance of single-tooth implant-supported all-ceramic restorations: An in vitro study. *Journal of Prosthetic Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2005.12.003>
- Bankoğlu Güngör, M., & Yılmaz, H. (2016). Evaluation of stress distributions occurring on zirconia and titanium implant-supported prostheses: A three-dimensional finite element analysis. *Journal of Prosthetic Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2016.01.022>
- Behr, M., Rosentritt, M., Lang, R., & Handel, G. (2001). Glass fiber-reinforced abutments for dental implants. A pilot study. *Clinical Oral Implants Research*. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2001.012002174.x>
- Bidra, A. S., & Rungruanganunt, P. (2013). Clinical outcomes of implant abutments in the anterior region: A systematic review. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. <https://doi.org/10.1111/jerd.12031>
- Borie, E., Orsi, I. A., & De Araujo, C. P. R. (2014). The influence of the connection, length and diameter of an implant on bone biomechanics. *Acta Odontologica Scandinavica*. <https://doi.org/10.3109/00016357.2014.961957>
- Brägger, U., Aeschlimann, S., Bürgin, W., Hämmerle, C. H. F., & Lang, N. P. (2001). Biological and technical complications and failures with fixed partial dentures (FPD) on implants and teeth after four to five years of

- function. *Clinical Oral Implants Research*. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2001.012001026.x>
- Bressan, E., Paniz, G., Lops, D., Corazza, B., Romeo, E., & Favero, G. (2011). Influence of abutment material on the gingival color of implant-supported all-ceramic restorations: A prospective multicenter study. *Clinical Oral Implants Research*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.02008.x>
- Bürgers, R., Hahnel, S., Reichert, T. E., Rosentritt, M., Behr, M., Gerlach, T., ... Gosau, M. (2010). Adhesion of *Candida albicans* to various dental implant surfaces and the influence of salivary pellicle proteins. *Acta Biomaterialia*. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.11.003>
- Butz, F., Heydecke, G., Okutan, M., & Strub, J. R. (2005). Survival rate, fracture strength and failure mode of ceramic implant abutments after chewing simulation. *Journal of Oral Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2005.01515.x>
- Cavusoglu, Y., Akça, K., Gürbüz, R., & Cavit Cehreli, M. (2014). A Pilot Study of Joint Stability at the Zirconium or Titanium Abutment/Titanium Implant Interface. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. <https://doi.org/10.11607/jomi.3116>
- Chong, K. H., & Chai, J. (2003). Strength and mode of failure of unidirectional and bidirectional glass fiber-reinforced composite materials. *International Journal of Prosthodontics*.
- Covani, U., Marconcini, S., Crespi, R., & Barone, A. (2006). Bacterial plaque colonization around dental implant surfaces. *Implant Dentistry*. <https://doi.org/10.1097/01.id.0000226823.58425.19>
- de Oliveira Silva, T. S., de Freitas, A. R., de Albuquerque, R. F., Pedrazzi, V., Ribeiro, R. F., & do Nascimento, C. (2020). A 3-year longitudinal prospective study assessing microbial profile and clinical outcomes of single-unit cement-retained implant restorations: Zirconia versus titanium abutments. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. <https://doi.org/10.1111/cid.12888>
- Dede, D. Ö., Armağanci, A., Ceylan, G., Celik, E., Cankaya, S., & Yilmaz, B. (2016). Influence of implant abutment material on the color of different ceramic crown systems. *Journal of Prosthetic Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2016.04.004>
- Ettxeberria, M., López-Jiménez, L., Merlos, A., Escuín, T., & Viñas, M. (2013). Bacterial adhesion efficiency on implant abutments: A comparative study. *International Microbiology*. <https://doi.org/10.2436/20.1501.01.199>
- Ferrari, M., Vichi, A., & Zarone, F. (2015). Zirconia abutments and restorations: From laboratory to clinical investigations. *Dental Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2014.11.015>
- Freitas, A. C., Bonfante, E. A., Rocha, E. P., Silva, N. R. F. A., Marotta, L., & Coelho, P. G. (2011). Effect of implant connection and restoration design

- (screwed vs. cemented) in reliability and failure modes of anterior crowns. *European Journal of Oral Sciences*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2011.00837.x>
- Gehrke, P., Johansson, D., Fischer, C., Stawarczyk, B., & Beuer, F. (2015). In Vitro Fatigue and Fracture Resistance of One- and Two-Piece CAD/CAM Zirconia Implant Abutments. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. <https://doi.org/10.11607/jomi.3942>
- Gehrke, S. A., Poncio da Silva, P. M., Calvo Guirado, J. L., Delgado-Ruiz, R. A., Dedavid, B. A., Aline Nagasawa, M., & Shibli, J. A. (2016). Mechanical behavior of zirconia and titanium abutments before and after cyclic load application. *Journal of Prosthetic Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2016.02.015>
- Geurs, N. C., Vassilopoulos, P. J., & Reddy, M. S. (2011). Histologic Evidence of Connective Tissue Integration on Laser Microgrooved Abutments in Humans. *Clinical Advances in Periodontics*. <https://doi.org/10.1902/cap.2011.100005>
- Glauser, R., Sailer, I., Wohlwend, A., Studer, S., Schibli, M., & Schärer, P. (n.d.). Experimental zirconia abutments for implant-supported single-tooth restorations in esthetically demanding regions: 4-year results of a prospective clinical study. *The International Journal of Prosthodontics*.
- Hahnel, S., Rosentritt, M., Handel, G., & Bürgers, R. (2009). In vitro evaluation of artificial ageing on surface properties and early *Candida albicans* adhesion to prosthetic resins. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s10856-008-3570-7>
- Hu, M., Chen, J., Pei, X., Han, J., & Wang, J. (2019). Network meta-analysis of survival rate and complications in implant-supported single crowns with different abutment materials. *Journal of Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.04.007>
- Huang, Y. S., & Huang, H. H. (2019). Effects of clinical dental implant abutment materials and their surface characteristics on initial bacterial adhesion. *Rare Metals*. <https://doi.org/10.1007/s12598-019-01219-0>
- Jalali, H., Alizadeh, E. S., Sadighpour, L., Shabestari, G. O., & Fard, M. J. K. (2010). The effect of background and ceramic thickness on the color of an all-ceramic restorative system. *Journal of the California Dental Association*.
- Kaleli, N., Sarac, D., Külünk, S., & Öztürk, Ö. (2018). Effect of different restorative crown and customized abutment materials on stress distribution in single implants and peripheral bone: A three-dimensional finite element analysis study. *Journal of Prosthetic Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2017.03.008>

- Katzer, A., Marquardt, H., Westendorf, J., Wening, J. V., & Von Foerster, G. (2002). Polyetheretherketone - Cytotoxicity and mutagenicity in vitro. *Biomaterials*. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(01\)00300-3](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(01)00300-3)
- Kim, E. S., & Shin, S. Y. (2013). Influence of the implant abutment types and the dynamic loading on initial screw loosening. *Journal of Advanced Prosthodontics*, 5(1), 21–28. <https://doi.org/10.4047/jap.2013.5.1.21>
- Kohal, R. J., Att, W., Bächle, M., & Butz, F. (2008). Ceramic abutments and ceramic oral implants. An update. *Periodontology 2000*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2007.00243.x>
- Koutouzis, T., Richardson, J., & Lundgren, T. (2011). Comparative soft and hard tissue responses to titanium and polymer healing abutments. *Journal of Oral Implantology*. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-09-00102.1>
- Liebermann, A., Wimmer, T., Schmidlin, P. R., Scherer, H., Löffler, P., Roos, M., & Stawarczyk, B. (2016). Physicomechanical characterization of polyetheretherketone and current esthetic dental CAD/CAM polymers after aging in different storage media. *Journal of Prosthetic Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2015.09.004>
- Lim, H. P., Lee, K. M., Koh, Y. Il, & Park, S. W. (2012). Allergic contact stomatitis caused by a titanium nitride-coated implant abutment: A clinical report. *Journal of Prosthetic Dentistry*. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(12\)60163-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(12)60163-2)
- Manicone, P. F., Rossi Iommetti, P., & Raffaelli, L. (2007). An overview of zirconia ceramics: Basic properties and clinical applications. *Journal of Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2007.07.008>
- Mariotti, A., & Hefti, A. F. (2015). Defining periodontal health. *BMC Oral Health*. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-15-S1-S6>
- Maté Sánchez de Val, J. E., Gómez-Moreno, G., Pérez-Albacete Martínez, C., Ramírez-Fernández, M. P., Granero-Marín, J. M., Gehrke, S. A., & Calvo-Guirado, J. L. (2016). Peri-implant tissue behavior around non-titanium material: Experimental study in dogs. *Annals of Anatomy*. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2016.03.005>
- Meier, R., Hauser-Gerspach, I., Lüthy, H., & Meyer, J. (2008). Adhesion of oral streptococci to all-ceramics dental restorative materials in vitro. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s10856-008-3457-7>
- Mishra, S., & Chowdhary, R. (2019). PEEK materials as an alternative to titanium in dental implants: A systematic review. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. <https://doi.org/10.1111/cid.12706>
- Moon, S. M., Ingalhalikar, A., Highsmith, J. M., & Vaccaro, A. R. (2009). Biomechanical rigidity of an all-polyetheretherketone anterior thoracolumbar spinal reconstruction construct: an in vitro corpectomy model. *Spine Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2008.11.012>

- Najeeb, S., Zafar, M. S., Khurshid, Z., & Siddiqui, F. (2016). Applications of polyetheretherketone (PEEK) in oral implantology and prosthodontics. *Journal of Prosthodontic Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2015.10.001>
- Nakamura, K. (2009). Zirconia as a Dental Implant Abutment Material : *The International Journal of Prosthodontics*.
- Nascimento, C. do, Pita, M. S., Fernandes, F. H. N. C., Pedrazzi, V., de Albuquerque Junior, R. F., & Ribeiro, R. F. (2014). Bacterial adhesion on the titanium and zirconia abutment surfaces. *Clinical Oral Implants Research*. <https://doi.org/10.1111/clr.12093>
- Ortega-Martínez, J., Delgado, L. M., Ortiz-Hernández, M., Punset, M., Cano-Batalla, J., Cayon, M. R., & Cabratosa-Termes, J. (2020). In vitro assessment of PEEK and titanium implant abutments: Screw loosening and microleakage evaluations under dynamic mechanical testing. *Journal of Prosthetic Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2020.09.033>
- P.-O., O., M., H., L., S., & A., W. (2008). Temporary implant-supported prosthesis for immediate loading according to a chair-side concept: Technical note and results from 37 consecutive cases. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*.
- Paratelli, A., Perrone, G., Ortega, R., & Gómez-Polo, M. (2020). Polyetheretherketone in Implant Prosthodontics: A Scoping Review. *The International Journal of Prosthodontics*. <https://doi.org/10.11607/ijp.6649>
- Pecnik, C. M., Courty, D., Muff, D., & Spolenak, R. (2015). Fracture toughness of esthetic dental coating systems by nanoindentation and FIB sectional analysis. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.03.006>
- Pittayachawan, P., McDonald, A., Petrie, A., & Knowles, J. C. (2007). The biaxial flexural strength and fatigue property of Lava™ Y-TZP dental ceramic. *Dental Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2006.09.003>
- Quirynen, M., Vogels, R., Peeters, W., Van Steenberghe, D., Naert, I., & Haffajee, A. (2006). Dynamics of initial subgingival colonization of “pristine” peri-implant pockets. *Clinical Oral Implants Research*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01194.x>
- Rea, M., Ricci, S., Ghensi, P., Lang, N. P., Botticelli, D., & Soldini, C. (2017). Marginal healing using Polyetheretherketone as healing abutments: an experimental study in dogs. *Clinical Oral Implants Research*. <https://doi.org/10.1111/clr.12854>
- Rimondini, L., Cerroni, L., Carrassi, A., & Torricelli, P. (n.d.). Bacterial colonization of zirconia ceramic surfaces: an in vitro and in vivo study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*.
- Rosentritt, M., Hagemann, A., Hahnel, S., Behr, M., & Preis, V. (2014). In vitro performance of zirconia and titanium implant/abutment systems

- for anterior application. *Journal of Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.03.010>
- Sahin, O., Tuncdemir, A. R., Cetinkara, H. A., Guder, H. S., & Sahin, E. (2011). Production and mechanical behaviour of biomedical CoCrMo alloy. *Chinese Physics Letters*. <https://doi.org/10.1088/0256-307X/28/12/126201>
- Sampaio, M., Buciumeanu, M., Henriques, B., Silva, F. S., Souza, J. C. M., & Gomes, J. R. (2016). Comparison between PEEK and Ti6Al4V concerning micro-scale abrasion wear on dental applications. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.12.038>
- Sanz-Martín, I., Sanz-Sánchez, I., Carrillo de Albornoz, A., Figuero, E., & Sanz, M. (2018). Effects of modified abutment characteristics on peri-implant soft tissue health: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*. <https://doi.org/10.1111/clr.13097>
- Scarano, A., Piattelli, M., Caputi, S., Favero, G. A., & Piattelli, A. (2004). Bacterial Adhesion on Commercially Pure Titanium and Zirconium Oxide Disks: An In Vivo Human Study. *Journal of Periodontology*. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.2.292>
- Schwitalla, A., & Müller, W. D. (2013). PEEK dental implants: A review of the literature. *Journal of Oral Implantology*. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-11-00002>
- Serino, G., & Ström, C. (2009). Peri-implantitis in partially edentulous patients: Association with inadequate plaque control. *Clinical Oral Implants Research*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01627.x>
- Shafie, H. R., & Ballard, M. L. (2014). Abutment Preparation Techniques for One-Piece Titanium and Zirconia Implants. In *Clinical and Laboratory Manual of Dental Implant Abutments*. <https://doi.org/10.1002/9781118928547.ch9>
- Sikora, C. L., Alfaro, M. F., Yuan, J. C. C., Barao, V. A., Sukotjo, C., & Mathew, M. T. (2018). Wear and Corrosion Interactions at the Titanium/Zirconia Interface: Dental Implant Application. *Journal of Prosthodontics*. <https://doi.org/10.1111/jopr.12769>
- Sivrikaya, E. C., Guler, M. S., & Bekci, M. L. (2020). A comparative study between zirconia and titanium abutments on the stress distribution in parafunctional loading: A 3D finite element analysis. *Technology and Health Care*. <https://doi.org/10.3233/THC-202305>
- Smith, N. A., & Turkyilmaz, I. (2014). Evaluation of the sealing capability of implants to titanium and zirconia abutments against Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, and Fusobacterium nucleatum under different screw torque values. *Journal of Prosthetic Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2013.11.010>
- Stimmelmayer, M., Edelhoff, D., Güth, J. F., Erdelt, K., Happe, A., & Beuer, F. (2012). Wear at the titanium-titanium and the titanium-zirconia implant-

- abutment interface: A comparative in vitro study. *Dental Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2012.08.008>
- T., B., L., P., & B., K. (2002). A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *Journal of Clinical Periodontology*.
- Tekin, S., Deger, Y., & Demirci, F. (2019). Evaluation of the use of PEEK material in implant-supported fixed restorations by finite element analysis. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_144_19
- Teughels, W., Van Assche, N., Sliepen, I., & Quirynen, M. (2006). Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clinical Oral Implants Research*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2006.01353.x>
- The Glossary of Prosthodontic Terms: Ninth Edition. (2017). *The Journal of Prosthetic Dentistry*. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2016.12.001>
- van Brakel, R., Noordmans, H. J., Frenken, J., de Roode, R., de Wit, G. C., & Cune, M. S. (2011). The effect of zirconia and titanium implant abutments on light reflection of the supporting soft tissues. *Clinical Oral Implants Research*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.02082.x>
- Yamane, K., Ayukawa, Y., Takeshita, T., Furuhashi, A., Yamashita, Y., & Koyano, K. (2013). Bacterial adhesion affinities of various implant abutment materials. *Clinical Oral Implants Research*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02574.x>
- Yildirim, M., Fischer, H., Marx, R., & Edelhoff, D. (2003). In vivo fracture resistance of implant-supported all-ceramic restorations. *Journal of Prosthetic Dentistry*. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(03\)00514-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(03)00514-6)
- Zembic, A., Kim, S., Zwahlen, M., & Kelly, J. R. (2014). Systematic Review of the Survival Rate and Incidence of Biologic, Technical, and Esthetic Complications of Single Implant Abutments Supporting Fixed Prostheses. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. <https://doi.org/10.11607/jomi.2014suppl.g2.2>
- Zitzmann, N. U., Abrahamsson, I., Berglundh, T., & Lindhe, J. (2002). Soft tissue reactions to plaque formation at implant abutments with different surface topography: An experimental study in dogs. *Journal of Clinical Periodontology*. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2002.290511.x>

Bölüm 14

ÖZEL SAĞLIK KURUMLARINDA İTİBAR YÖNETİMİ

Murat SAĞLAM¹
Füsun TOPSÜMER²

1 Doktor Öğretim Üyesi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Uygulamalı Bilimler
Yüksekokulu Yeni Medya Bölümü. Murat4081@hotmail.com

2 Prof. Dr. Ege Üniversitesi İletişim Fakültesi Halkla İlişkiler ve Tanıtım Bölümü.

Giriş

Özel sağlık kurumlarının rekabetçi işgücü piyasalarında kendilerini daha iyi konumlandırmak için strateji arayışı kurumsal kimlik, imaj ve itibar kavramlarına daha fazla önem atfetmelerine neden olmuştur. Özellikle, kurumsal kimlik ve imaj, bir kuruluşun genel itibarını biçimlendiren önemli bileşenler olarak tanımlanır. Çünkü kurumunun nasıl görüldüğünü anlaşılması, aktif olarak yönetilmesi ve mevcut çalışanlar arasında sadakatin korunması kurumsal itibarla yakından ilişkili olup, çalışanlar ve hedef kitle arasında sinerji oluşturmaktadır.

Sağlık işletmeleri günümüzde finansal değerlerin yanı sıra doğrudan finansal göstergesi olmayan değerlere de önem vermeye başladıkları (örneğin, Medina, Buil ve Heath, 2016; Hacimirzaoglu, 2009; Croft ve Dalton, 2007; Karaköse, 2007; Okay, 2005; Kartalia, 2000; Harrison, 1999) çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur. Bu değerlerden birisi de kurumsal itibar olup, kurumsal itibar, günümüz özel sağlık kurum ve işletmeleri için bir cazibe merkezi haline gelerek, toplum nezdinde daha da önem kazanmıştır. Çünkü günümüz rekabet koşulları içerisinde sağlık kurumlarının ayakta kalmasını sağlayan unsurlar finans, insan kaynakları ve pazarlama olmasına rağmen, bütün bu unsurların temel dayanağını kurumsal itibar ve güven oluşturmaktadır (Gümüş ve Öksüz, 2009: 3).

Bundan dolayı kurumsal itibar bütün kurum ve işletmelerde olduğu gibi özel sağlık kuruluşları içinde büyük bir öneme sahiptir. Bu araştırmanın amacı kurumsal itibar konusunun özel sağlık kurumları yeri ve önemi hakkında bilgi vermek, konuya ilişkin araştırma sonuçlarından hareketle günümüz özel sağlık işletmelerinin kurumsal itibar algılarına ışık tutmaktır. Bu amaç kapsamında basılı ve internet ortamında “kurumsal itibar ve özel sağlık kurumları” anahtar kelimeleriyle ilgili yapılan araştırmalar incelenmiştir. Betimsel analizin kullanıldığı araştırma sonunda; kurumsal itibarın özel sağlık kurumlarının amaçlarının gerçekleştirilmesinde, kurum iç ve dış paydaşları tarafından olumlu algılanması ve gelir durumunu arttırarak varlığını sürdürmesinde, kurumun misyonu ve vizyonu ile uyumlu olacak bilgilerin toplanması ve alınan kararların etkili bir şekilde çalışan ve paydaşlarla paylaşılmasında ve uygulanmasında önemli bir etkiye sahip olduğu bulgusuna ulaşılmıştır.

İtibar Kavramı

İtibar Arapça kökenli bir kelime olup, bulunulan ortamda saygı görme, güvenilir ve değerli olma, prestij ve saygınlık durumunu ifade etmektedir (Hacimirzaoglu, 2009:3). Çakır (2009:3)’a göre “saygı görme, değerli ve revaçta olma” halidir. Türk Dil Kurumu Türkçe sözlüğünde ise “paydaşların algı, umut ve beklentilerinin” paylaşılması olarak ifade edilmektedir. Jing ve Lei (2007)’e göre işletme ve kurumların öz tutumlarından

ziyade paydaş ve hedef kitlenin işletme ve kurum hakkındaki görüşlerinin toplamıdır. Green (1996,21) ise itibar kavramının toplumsal bir yansıma olduğunu belirterek, itibarın işletme açısından “*bir değer ve çok pahalı bir olgu*” olduğuna vurgu yaparak işletmeye ilişkin olay, durum ve nesnelerin işletmenin hedef kitlesi tarafından nasıl algılandığı ve nitelendirildiğiyle ilgili önemli bir kavram olduğunu ifade etmiştir. Bu nedenle kurum ve işletmelerin gerek hedef kitlesiyle gerekse de kendi içinde yaşadığı olay ve durumlara karşı dikkatli, kontrollü ve bilinçli hareket etmesi gerekmektedir. Çünkü itibar “güven” kavramının temelini oluşturmaktadır. Dolayısıyla “güven” saygınlığı, saygınlık ise işletme ve kurumların paydaşları olarak nitelenen tüketici, çalışan, müşteri, ortak, hissedarlar tarafından algılanan tutum ve davranışların bütünüdür (Argüden, 2003:5).

Karaköse (2007)’de çalışmasında “itibar” kelimesinin zihinsel bir olgu olduğuna vurgu yaparak kurumsal itibarın, bireylerin işletme ve kuruma ilişkin zihninde oluşan yansımalar bütünüdür (Kartal, 2000: 7-11) ise itibar kavramının kurum ve işletmeler için dokunulamaz bir değer olduğunu ifade ederek bu konuda “*işletmenin tüm faaliyetleri, ürün ve hizmetleri hakkındaki beklentileri ve tepkileri ile geçmişin yansımalarını içerdiğini belirterek, kurumun iç ve dış paydaşları tarafından benimsenen görüşlerin toplamı*” olduğuna vurgu yapmıştır.

İtibarı Oluşturan Unsurlar

Sağlık kurumlarının dışarıya yansıyan kurumsal (kültür, kimlik, imaj ve iletişim) ortamları sağlık kurumunun kurumsal itibarını oluşturmaktadır. Bundan dolayı, işletmelerin itibarını sadece pazarlama faaliyetleriyle yükseltmek mümkün değildir. Dolayısıyla kurumsal itibar, işletmenin tüm bileşenlerini bir bütün olarak işlemlerini ve bütünsel iletişim çalışmalarını gerektirir (Okay, 2005: 267). Bununla birlikte bir sağlık kuruluşunun hedef kitlesi tarafından algılanmasını “kültür, kimlik, imaj ve iletişim” olmak üzere dört temel unsur oluşturmaktadır. Bu kavramlar aşağıda alt başlıklar altında kısaca incelenmiştir.

Kurum Kültürü

Kültür kelimesinin kökeni Latince “tarım ya da bakmak, ekmek, yetiştirmek” anlamına gelen (cultura) kelimesinden gelmektedir (Erdem, 2018: 5). Oktay’a (2000: 89) göre ise kültür “*tarihsel, toplumsal gelişme süreci içerisinde toplumun bir üyesi olarak, insanların elde ettiği bilgi, inanç, sanat, moral, hukuk, yetenek ve alışkanlıkları kapsayan karmaşık bir bütün*” olduğunu ortaya koymuştur. Yani, toplumun ortak özelliklerini

taşıyan duygu, düşünce ve yargı birliğini oluşturan somut ve soyut değerlerin bütününe kapsamaktadır.

Kurumsal kültür ise, kurum üyeleri tarafından benimsenen norm, davranış, tutum ve değerlerdir. İşletmelerin kurumsal kültürü zaman içerisinde yönetici ve çalışanların benimsedikleri ortak değerlerin herkes tarafından kabul edilmesiyle oluşmuştur. Bundan dolayı, kurumun bütün paydaşlarını ilgilendirerek, kurumun misyon ve vizyonu ile uyumlu biçimde; kurumun amaçları, hedefleri ve kurumun başarılı olması için gerekli olan çalışma iklimini oluşturur. Dolayısıyla, sağlık kurumunun müşterileri, çalışanları ve diğer işletmelerle ilişkisini ortaya koyar. Bundan dolayı sağlık kurumunun mevcut ve hedef pazar içindeki yerini ve önemini ortaya çıkaran en önemli unsurlardan birisidir. Kurumda kimin neyi temsil ettiği, kurumun sistemini, kurumun çalışanlarını ve kurum içinde ortaya çıkan sorunların nasıl çözüleceğini içeren kurum kültürü, çalışanların iş yerlerinde ve günlük hayat içerisindeki tüm davranışlarını etkileyebilmektedir (Okay, 2002: 212).

Kurumsal Kimlik

Kimlik, kişinin kendisiyle, ihtiyaçları, motivasyonları ve davranışlarının tutarlılık göstermesi, başkaları tarafından değişik ve ayrı bir nesne gibi algılanmasını içeren duygusal ve bilişsel nitelikte bütünleşik zihinsel algıdır (Şimşek ve Fidan, 2005: 27). Kurum kimliği kavramı ise kurumların kişisel özelliklerini, fiziksel yapılarını, çalışanların davranışlarını, değerlerini ve iletişim şekillerini ifade eder. Amaç, kurumun logosu, ismi, amblemi, ürünleri, rengi, organizasyon yapısı, ritüelleri, çalıştığı alanlar vasıtasıyla diğer kurumlardan ayırt edilebilmesidir (Harrison, 1999: 83). Ak (1993: 19)'a göre kurum kimliği kurumun stratejik vizyonuna uygun şekilde, işletmenin hedeflerine ulaştırmak amacıyla kurumun kendisini ve kültürünü, müşterilerine, çalışanlarına, paydaşlarına, tedarikçilerine ve hedef kitlesine tanıtmak amacıyla kullanacağı bütün yöntemlerin tutarlı ve etkili bir güç oluşturacak biçimde birleştirilmesi, kullanılması sonucu elde edilen değerler toplamının “kurum kimliğini” olduğunu ifade etmektedir.

Bundan dolayı toplumda kurumsal kimlik ve kurumsal imaj kavramları genellikle “kurumsal itibar” anlamında kullanılmasına rağmen bunlar birbirlerinden ayrı yapılardır. Kurumsal kimlik “kendimizi nasıl gördüğümüzü” ifade eder ve çalışanların ve diğer kurum içi paydaşların kendi kurumlarını nasıl algıladıklarıyla ilgilidir (Chun, 2005: 96). Yani kurum kimliği bir kuruluş tarafından sahip olunan veya bir kuruluş içinde yaratılan bir şey iken, kurumsal imaj “başkalarının bizi nasıl gördüğü” veya dış paydaşlar tarafından tutulan bir kuruluşun özet izlenimleri veya algıları anlamına gelir (Chun, 2005: 95). Bankins ve Waterhouse (2018)'e göre ise bir işletmenin kendisini halka sunma biçiminden elde edilen gö-

rüntü sonuçlarının kurumsal kimliği oluşturmastır. Yani kurumsal imaj dış çevrede yer alan paydaşların zihninde canlandırdığı durumu ifade ederken kurumsal kimlik işletmenin içinde bulundukları durumun anlık bir yansımasını oluşturur. Bundan dolayı kurumsal imaj, kurumsal kimliğin olağan günlük yaşamdaki dış yansıyan bölümüdür (Birkigh, 1993: 23 akt. Okay, 2002: 66). Wally (1990: 9)’a göre her işletme ve kurumun kendine özgü kişiliği, güçlü ve zayıf yönleri bulunmakta birlikte, her işletme ve kurumun kimliği belirli bir slogan ve kalıptan oluşmaz. Çünkü kimlik hedef kitlenin algılayabileceği şekilde somut ve görünür bir şey olmalı ve kurumun yapıp ettiği bütün her şey kurum kimliğiyle tutarlı olmalıdır.

Kurumsal İmaj

Gerek ulusal gerekse de uluslararası literatürde birçok araştırmacı “imaj kavramını” çeşitli bakış açılarıyla incelemişlerdir. Kökeni Fransızca olan ve “resim, suret, görüntü” anlamına gelen imaj sözcüğü kapsadığı geniş anlamdan dolayı Türkçe ’ye çevrilmesi sorunlu kelimelerden birisidir. Türk Dil Kurumu büyük Türkçe sözlüğünde “görüntü, görünüş, fikir, resim, kavram” ve çoğu zamanda “imge” sözcüğü karşılığı olarak kullanılan “image” bir nesne ya da kişinin görüntüsü/resimsel benzeridir (Selvi ve Solmaz, 2018: 72). Dolayısıyla imaj kavramı içerisinde sözel, algısal, zihinsel, optik grafik imajlarının bütününü oluşturur (Robins, 1999: 21).

Gemlik ve Sıgır (2007: 268)’e göre imaj, *“bir kişinin, topluluğun ya da kurumun kendisine ilişkin olarak başkalarında oluşturmak istediği veya başkaları üzerinde bıraktığı izlenimdir”*. Ak (1998: 20)’a göre kurumsal imaj, kurum kimliği etkilerinin kurum çalışanları, kurumun bütün paydaşları ve kamuoyu üzerindeki etkileridir. Kurumsal imaj, kurumun hedef kitleleri tarafından algılanış biçimidir. Amaç işletmenin hedef kitlesine ve paydaşlarına ait olduğu kuruluşu olumlu düşündürmektir. Kurumsal imaj, kurumsal kimliğin ait olduğu kuruluşu tanımlar ve kurumun çeşitli yollarla kendisini nasıl tanıttığını gösterir. Peltekoğlu (2004, 359)’na göre ise işletme ve kurumun dışarıdan görünüşü, kurumsal davranış ve kurumsal iletişimin bütününde ifade bulan kurumsal imaj, iç ve dış hedef kitle temelinde güven ve inandırıcılık oluşturmak ve işletmenin devamını sağlamak gibi önemli bir görevi üstlenmektedir.

Kurumsal İletişim

Kurumsal iletişim, kurum imajı, kurum kimliği ve kurum itibarı arasındaki bağlantıların bütünü olarak tanımlanabilir. Kurumsal iletişim kurum ve işletmenin çeşitli iletişim araçları vasıtasıyla paydaşlarına bireysel kimliğini aktarması sırasında hem resmi olan hem de resmi olmayan kanallar vasıtasıyla iletilen mesajlar topluluğudur. Bundan dolayı, kimlik işletme ve kurumun gözündeki bir değeri ifade ederken, itibar ve imaj ise hem tüketicilerin hem de paydaşların gözündeki bir değeri ifade eder (Ya-

mauchi, 2001: 135). Bundan dolayı özel sağlık kuruluşlarında kurumsal iletişim üç temel kategoriye ayrılmaktadır.

Bunlar: kişilerarası, kurum içi ve kurumsal iletişim olarak isimlendirilir ve her kategorinin belirli bir rolü olup, tıbbi tedavi, hasta memnuniyeti ve işletme değerinin sunulmasını içerir. Dolayısıyla hastane çalışanıyla hasta ve hasta yakınları arasındaki kurumsal iletişimin kalitesi, hasta memnuniyetini belirler. Ayrıca, çalışanlar arasında sosyal bağlar oluşturarak kurum içi çatışmaların oluşmasını en aza indirerek, çalışanların çalıştıkları işletmeye daha fazla sadık kalmasına yardımcı olur (Medina, Buil ve Heath, 2016: 23). VanRiel (1997: 230)'ye göre kurumsal iletişim, *“yönetimin tüm iç ve dış iletişim çeşitlerini mümkün olan en etkin ve verimli bir şekilde, işletmenin bağlı olduğu gruplar ile ilişkilerinde olumlu bir temel olacak şekilde harmonize etmesine yarayan araçlar”* bütünü olduğunu belirtmiştir.

İşletmenin kurumsal iletişim bağlamında iç ve dış iletişimini geliştirmesi hedef kitle üzerinde pozitif bir imaj oluşturarak, hedef kitleyi ve paydaşları işletmenin kurumsal iletişim bölümünün profesyonel yönetimine güvenmeye zorlamıştır. Bu konuda VanRiel ve Fombrun (2007: 25) *“işletmenin bağlı olduğu paydaşlarla uygun başlangıç noktaları oluşturmayı amaçlayan tüm iç ve dış iletişimleri yönetmeye ve düzenlemeye yönelik faaliyetler kümesi”* olarak tanımlamıştır. Çünkü kurumsal iletişim yönetimi, tüm organizasyonu ilgilendiren stratejik bir yönetim fonksiyonudur (Balmer, 2012: 1064-1065). Bu anlamda hissedarlar işletmeye güveni arttırmayı hedeflemektedir (Goodman, 2006: 196-198). Dolayısıyla işletmeler aktif bir kurumsal iletişim ortamının sağlanması için kurumsal kimlik ve imaj faaliyetlerinin entegrasyonu sağlaması ve kurum ile paydaşları arasında olumlu bir ilişki oluşturması gerekmektedir (Medina, Buil ve Heath, 2016: 21-22). Bu durum özellikle günümüzde sosyal medya uygulamalarındaki paylaşımlarda göz önüne alındığında, etkili bir kurumsal itibar oluşturmak için kurum *“kimliği, misyonu, vizyonu, kültürü ve imajı”*ın uyumlu kullanılması işletmenin kurumsal itibarına pozitif yönlü bir etki oluşturabilir.

Bu nedenle özel sağlık kuruluşları etkili bir kurum itibarı oluşturmak, bu itibarı hedef kitleye kabul ettirmek ve işletmenin devamlılığını sağlamak için kişilerarası, kişi içi ve kurumsal iletişim farkında olmalıdır.

İtibar Yönetimi

İtibar yönetimi, stratejik ve finansal hedeflere ulaşmak ve paydaşlardan olumlu tepki almak amacıyla bir işletme veya kurumun iyi bir isim değeri oluşturması ve bunu sürdürmesidir (Sakman, 2003: 20). Brisette (2005:4)'e göre her işletme ve kurumun küresel Pazar ortamı içerisinde ayakta kalabilmesinin ön koşulu kurumsal itibarını iyi yönetmesi, iç ve

dış paydaşların güvenini kazanmasıyla mümkün olabilir. İtibar yönetimi alanında yapılan çalışmalar göstermektedir ki, kurum ve işletmelerde var olan kurumsal itibar karmaşık bir şekilde yönetilmektedir. Çünkü “değer” işletme ve kurumun çalışma prensibiyle yakından ilişkili olup, başarılı olan kurumlar, hedef kitlelerinin, paydaşların ve çalışanlarının tam desteğini alırlar. Kurumsal “itibar” oluşturanda budur. Bundan dolayı işletme ve kurumun tüm yönetim kademesi ve çalışanları kurumsal itibarla yakından ilişkilidir (Fombrun, 1996: 14).

Kurumsal itibar, işletme ve kurumların zaman içerisinde oluşturduğu güvenin Pazar payı içerisindeki toplam değeridir. Yani kurum ve işletmenin gözle görülmeyen elle tutulamayan değerlerinin ifadesi olup, işletmenin hedef kitlesi tarafından kabul gören bir kurum olmasının ön koşuludur. İtibarın değeri ancak itibar kaybedildiğinde anlaşılır (Kadıbeşgil, 2006: 55). Fombrun (1996: 3-4)’e göre “*iyi bir itibar mıknaş gibidir; insanları kendine çeker. İşte bu nedendir ki birçok kişinin Michelin’de yemek yemek, Ritz-Carlton’da kalmak, BMW kullanmak için çok büyük miktarda para ödemeye hazır*” olduğunu belirterek, kurumsal itibarın sosyal ve toplumsal günlük hayatımıza nasıl yansıdığına vurgu yaptığını ifade etmektedir. Ona göre “*iyi bir itibar mükemmel bir kartvizittir; kapıları açar, hayranları çeker, müşteri ve yatırımcı kazandırır, saygı duyulmasını sağlar*” (Akt. Erdem. 2018: 11). Tavlak (2007: 3)’ye göre kurumsal itibar bir kurum veya işletmenin bütün paydaşlarıyla birlikte geliştirdiği hem duygusal hem de rasyonel imajların görünür halidir. Yani bir işletmenin değeri o işletmenin kurumsal itibarı olup, bu itibar işletmelerin sadece yeni yatırımlarla finansal kaynak oluşturarak iş hacmini arttırması ve yeni müşteriler elde etmesinin yanı sıra ekonomik kriz gibi çeşitli problemlerin yaşandığı durumlarda da işletmenin ayakta kalabilmesi adına rakiplerine karşı büyük bir destek sağlamasıdır.

İtibar Yönetiminin Temel Değerleri

Günümüzde faaliyetlerini devam ettiren tüm kurum ve kuruluşların tek bir amacı olup, bu amaç “itibar” yüksek bir kurum olabilmektir (Nakra, 2000: 410). Çünkü olumlu itibar bir işletmenin sahip olabileceği en önemli değer olup, tüketicilerin işletmenin ürün ve hizmetleri hakkında bilgilenmesi, ikna olması ve satın almaya karar vermesi ve işletmenin ürününü çevresine tavsiye etmesine vesile olur. Ayrıca bilgi ve becerisiyle marka olmuş çalışanları kuruma çekerek, işletmenin hedef kitlesine güven tahsis eder (Okay ve Okay, 2005: 636). Feldman, Bahamonde ve Bellido (2014: 56)’ya göre işletmeler hedef kitlesine sadece ürettikleri ürün ve sundukları kaliteli hizmetle kalmayıp, aynı zamanda içinde bulunduğu ortama ve ortamın sorunlarına ilişkin çalışmaları itibarlarının oluşmasına katkı sağlamaktadır. (Karaköse, 2007 ve Okay ve Okay, 2005)’a göre güçlü bir kurumsal itibarın işletmelere sağlayacağı faydalar aşağıdaki gibi sıralanabilir

- İşletme ve kurumun tanıtımına katkı sağlar,
- Başarılı çalışanları kuruma çeker ve kurumsal süreçteki eksikliklerin giderilmesine yardımcı olur,
- Çalışanların ve paydaşların işletmeye bağlılığını artırır,
- Piyasalardan kolayca mali kaynak bulup, finansal açıdan rahatlamasını sağlar,
- Pazarlama maliyetlerini daha da düşürürler,
- Kriz dönemlerini kolay atlattırlar, kurum korunur,
- İşletmenin saygınlığı korunur,
- Kendilerine taraftar oluştururlar.
- Daha fazla başarı/gelir elde edilir,
- İşletmenin ürün ve hizmetleri için bir değer oluşturulur,
- İşletmenin ürün ve hizmet olanaklarından memnun olan paydaşlar kurumu başkalarında da tavsiye ederek, işletmenin güçlenmesini ve daha fazla itibar kazanmasını sağlar,
- Hedef kitesinden yeni iç ve dış paydaşları kendisine çeker,
- Dış paydaşlarla iyi ilişkiler kurulmasını sağlar.

İtibar yönetiminin boyutları ve kazanımları olan temel değerler aşağıda kısaca açıklanacaktır.

Duygusal Çekicilik

Brady (2005: 13)'e göre işletme ile tüketiciler ve tüketicilerin yararlandığı ürün ve hizmetler arasında duygusal bir bağ bulunmaktadır. Bu bağ, işletmenin bir bütün olarak hedef kitlesi ve paydaşlarıyla nasıl bir iletişim kurulacağını ifade etmektedir. Karaköse (2007: 45)'e göre işletmenin ürün ve hizmetleri üzerinden bütün paydaşlarıyla birlikte kurduğu bağa duygusal çekicilik denilmektedir. Üretilen mal ve hizmetlerin kalitesi, tüketicilerin bunları ne kadar beğendiklerini, işletmenin küresel Pazar içerisinde takdir edilmesi ve saygı görmesini içerir. Dolayısıyla, işletmede var olması gereken saygınlık, takdir edilme ve güveni ifade etmektedir. Çünkü işletmenin çalışanları açısından düşünüldüğünde çalıştığı işletmede çalışmaktan memnun olan bir çalışanın çevresine yansıttığı pozitif düşünceler, işletmenin hedef kitlesinin işletmeye olan bakış açılarını olumluya dönüştürebilir. Aynı durum müşteriler içinde geçerlidir (Erdem, 2018: 21). Eğer müşterilerle işletmeler arasında bu bağlar olmasaydı bütün işletmeler müşterileri için birbirinin benzeri olacaktı. Dolayısıyla duygusal çekicilik, paydaşlar arasından kurumların algılanan değerleri ve kültürü ile ilgili nasıl bir ilişki ağı kurduğunu içermektedir.

Ürün ve Hizmetler

İşletmenin iyi bir itibara sahip olması, müşterilerine sunduğu ürün ve hizmetin kaliteli olmasıyla doğru orantılıdır. Çünkü her müşteri tükettiği ürün ve hizmet kalitesi konusunda sürekli bir arayış içerisinde olup, uygun fiyata kaliteli hizmet ve ürün sunan işletmelere yönelerek ihtiyaçlarını karşılamaktadır. Günümüzde özellikle sosyal ağ uygulamaları ve bilgi iletişim teknolojileri vasıtasıyla sürekli iletişim halinde olan işletmeler, müşterileriyle olumsuz bir durum yaşasalar dahi iletişimlerini hemen koparmamaktadırlar. Dolayısıyla işletmeler hedef kitlelerinin ürün ve hizmet taleplerini karşılarken aynı zamanda ihtiyaca yönelik yeni, modern ve farklı alternatifler sunma konusunda hedef kitlesini sürekli bilgilendirmektedirler (Karaköse, 2006: 102). Bu durum işletmelerin birbirinden farklı olma, modern hizmet ve ürün sunma, müşteri gereksinimlerine hızlı ve etkili cevap verebilme yeteneğiyle ilişkilendirilmişlerdir. Böylece müşteri hizmetleri ticari faaliyetlerin temel kuralı olmuş, müşteri merkezli işletme kavramı teknoloji, müşteri profilindeki beklentiler, değişimler ve rekabet konularında önem elde etmiştir. Dolayısıyla müşteri beklentilerinin doğru ürün ve hizmetlerle karşılanması, müşterilerin bunlardan elde edeceği tatmini artıracak ve bu durum müşterinin kurum hakkındaki tutumunu olumlu etkileyip, firmanın itibarını müşterinin gözünde arttıracaktır (Chalmers, 2006: 1015-1019).

İletişim Becerileri

İletişim, toplumun temelini oluşturan bir sistem, bir işletme veya kurumun düzenli çalışmasını sağlayan bir araç, kişisel davranışları etkileyen bir teknik, sosyal ilişkiler bakımından zorunlu bir bilim ve sosyal uyum için gerekli bir sanattır. Dolayısıyla iletişimin temel amacı var olmaktır ve toplumsal yaşamın her aşamasında çeşitli şekillerde bulunur. Çünkü gelişen bilgi ve iletişim teknolojisi topluluk içerisinde yaşayan bireylerin, sürekli olarak diğer bireylerle iletişim kurmak zorundadır.

İletişim becerileri, kurum ve işletmelerin bilgi ekonomisi içerisinde stratejik planlama vizyonuna uygun bir yapıya sahip olması gerekir. Kurum ve işletmenin hedef kitlesi olan çalışanlar, yatırımcılar, müşteriler, tedarikçiler ve genel anlamda toplumun bütünü, kurum ve işletmelerden yüksek düzeyde bir iletişim ve şeffaflık beklemektedirler (Gotsi ve Wilson, 2001: 26). Burada iletişim kurmanın amacı, kurum imajı ve kurum kimliği arasındaki bağlantıyı sağlamaktır (Dolphin ve Ying Fan, 2000: 103).

Ayrıca hastane yöneticilerinin hastaneyi aktif hale getirmesi ve hastanedeki tüm çalışanlarını hastane kültürü ve misyonunda birleştirmek için etkili iletişim becerilerini aktif kullanması gerekmektedir. Hastanedeki pozitif iletişim ortamı çalışanların hastaneye bağlı kalmasına yardımcı

olur. Bu sebepten dolayı hastalar gidecekleri hastaneyi seçmede daha seçici hale gelmektedir. Ayrıca hastanelerin kendi marka değerlerini hastalara ve hasta yakınlarına iletmeleri, hastane çalışanlarıyla hastalar arasında duygusal bir bağ kurmaları ve kendilerine güven inşa edebilmeleri etkili iletişim vasıtasıyla gerçekleşir.

Kısaca hastane çalışanlarının iletişim becerilerini hastalara olumlu yansıttığı ve hastalarında bu iletişim sürecinden memnun kaldığı için çalışanların işlerini severek yapmalarına ve hastalarla kalıcı ilişkiler kurmalarında etkili iletişim becerileri önem arz etmektedir. Dolayısıyla çalışanların hastalarla ve hasta yakınlarıyla kurdukları iletişimden haz almalarına ve hastane hizmetini çevresine tavsiye etmelerine yardımcı olacaktır. Bütün bu sürecin temeli ise hastane içerisinde oluşan pozitif çalışma ortamı ve etkili iletişim ortamlarıdır (Medina, Buil ve Heath, 2016: 21).

Finansal Performans

İşletmelerin finansal performansı, işletmelerin gelirlerini arttırmak ve yatırım ortamı için rekabet etme ve risk alma durumunu ifade eder. Finansal göstergeleri ve ekonomik gelirleri yüksek olan işletmeler küresel Pazar ortamında rakip işletmelere oranla daha fazla itibara sahiptirler. Karatepe (2008: 89)'a göre finansal göstergeleri yüksek ve olumlu algılanan bir işletme *“güçlü karlılık grubuna sahip olup, geleceğe ilişkin güçlü planlar yaparak, riski düşük yatırımlara yönelir ve serbest piyasada rakiplerine avantaj”* sağlar.

İşletmelerin finansal performansı, işletmenin var olan itibarını daha da güçlendirerek işletmenin geleceğine dair finansal göstergelerinin de yükselmesine katkı sağlar. Çünkü var olan itibar, işletmenin hedef kitle si ve paydaşları nezdinde işletmenin imajını etkiler ve işletmeye pozitif yönlü bir imaj katar. Böylece finansal olarak güçlü olan bir işletme, iş hacmini arttırma, tam kapasite çalışma, yükümlülüklerini yerine getirme anlamında kredi değerini yükseltme ve koruyabilme yetisine sahip olup, rakip işletmelere göre avantaj sağlamaktadır (Çakır, 2009: 30).

Fombrun (1996: 186) araştırmasında finansal yapısı güçlü olan işletmelerin kurumsal itibarlarının da yüksek olduğunu belirtmektedir. Çünkü finansal yapısı güçlü olan işletmelerin küresel Pazar ortamında bilinirliği daha yüksek olup, özellikle borsa gibi alanlarda yatırımcılar için cazip olmaktadır. Dolayısıyla işletmenin hissedarları kısa ve uzun vadede işletmeye güvenerek işletmenin geleceği için önemli yatırım yaparlar. Çalışanlar ise finansal ve kurumsal yapısı güçlü olan işletmelerde çalışmak, işletmede iyi bir gelir elde etmek, müşteriler ise sorunlu ve bilmedikleri işletmelerden ürün ve hizmet almak yerine, aynı ürünü finansal ve kurumsal olarak daha güçlü olan işletmelerden almayı tercih ederler. Sonuç olarak bütün paydaşlar, alacakları ürün ve hizmet alma süreçlerinin stabil,

güvenli ve düzenli olmasını isterler ve işletmeler için geçici kazanım istemezler. Dolayısıyla, işletmeler, olumlu ve düzenli finansal dönüşümleri olduğunda paydaşları nezdinde daha iyi bir itibara sahip olacaklardır.

Yenilikçilik

İşletmelerin temel amacı rakip işletmelerle rekabet ederek hayatta kalma, bunu sağlamak ve devam ettirebilmek içinde sürekli yenilenmeye ihtiyaç duymalarıdır. Çünkü değişen yaşam şartları ve koşullar, işletmelerin iç ve dış ilişkilerini her geçen gün daha karmaşık hale getirmektedir. Bu durum, özel sağlık işletmelerinin hem kurum içi hem de kurum dışı yönetim ve iletişimlerini geliştirmelerini zorunlu hale getirmektedir (Dilsiz, 2008: 102).

İşletmelerin diğerlerinden farkını hisseden müşterilerin, bu işletmelerin ürünlerini satın alacağı kesin olmasa da yeniliklerin işletmeyi açık bir biçimde diğerlerinden ayıracağı kesin gibidir. Bu durum kurumun, öncelikle rakiplerine karşı avantaj sağlaması ve sunduğu hizmet ve ürüne dikkat çekebilmesi açısından oldukça önemlidir. Çünkü yenilikçilik kurumsal itibarın en önemli destekleyicisi olup, işletmeye kattığı anlamla işletmenin paydaşları tarafından güçlü olduğu algısını ortaya çıkarır (Zyman ve Brott, 2004: 75).

Çalışan Yeteneği ve Çalışma Ortamı

Günümüzde itibarın göstergelerinden birisi olarak çalışan faktörü ve kurum içi iletişim gittikçe önem kazanmaktadır. Çünkü çalışanlar itibarı iyi olan işletmelerde çalışmak istemekte ve işletmeye karşı olumlu algıları, çalışma performanslarının önemli bir şekilde etkilemektedir. Bu yönüyle incelendiğinde, çalışanların kurumsal itibar algısıyla çalışma motivasyonu arasında doğrudan bir ilişki mevcuttur (Livingston, 2002: 152-153). Çünkü itibar, işletmenin tüm paydaşlarının algılarını içerisinde bulunduran bir kavramdır. İşletmenin bütün paydaşlarının faydasına yönelik olarak yapılan bu uygulamalar çalışan nezdinde memnuniyet uyandıracak ve paydaşların işletmeye güvenmesine yardımcı olacaktır (Esen, 2011: 103).

Özellikle özel sağlık kuruluşları gibi rekabet baskısı içerisinde faaliyet gösteren işletmelerin serbest piyasa ortamında başarılı olmaları ve rakip işletmelere karşı rekabet üstünlüğü sağlayabilmelerinin temelinde sağlık alanında hizmet gören başarılı doktor, hemşire gibi insan kaynağı kritik öneme sahiptir. Dolayısıyla alanında uzmanlaşmış başarılı insan kaynağının bulunmasının arkasından yatan temel nedende aslında iyi bir çalışma ortamı, işyeri huzuru ve işletmede çalışan diğer personelin yetenekli ve anlayışlı olmalarıdır. Çünkü özel sağlık kuruluşları gibi sağlık alanında hizmet veren işletmelerin başarılarının arkasında (doktor, hemşire, hasta bakıcı... vb.) aktif rol oynayan, olumlu itibara sahip çalışanlar olmaksızın işletmenin devamlılık göstermesi beklenemez.

Vizyon ve Liderlik

Okay (2005:358)'a göre işletmelerde iletişim sürecinin etkin kullanımının temelinde, işletmelerin hedef kitlesi ve paydaşlarının sadakatini, yakınlığını ve anlayışını kazanmayı öngören itibar yönetimi anlayışı “itibar” gibi elde edilmesi kolay olmayan ancak sağlıklı iletişimin temelini oluşturan bir duyguya dayandığı için, işletmenin itibarını yöneten kişinin bilinçli, yetkin ve kurumun vizyon ve misyonuyla uyumlu olan birisinin kontrolünde gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Dolayısıyla işletmenin yönetici kadrosu, kurumun geleceğini biçimlendirecek, çalışanları doğru yönlendirerek işletmeyi yönetecek, müşterilerine daha erişilebilir ve kaliteli hizmetler sunacak özellikleri taşıyan kişi olması beklenir (Çağdaş, 2003: 14-15). Croft ve Dalton (2007: 126) Günümüzde liderlerin görev ve sorumluluklarını üç ana başlıkta toplamaktadır. Bunlar:

- İşletmenin vizyonunu tespit etmek,
- İşletme için gerekli insan kaynağını bulmak, yerleştirmek ve gerektiğinde değiştirmek
- İşletmenin itibarını yönetmektir.

Yani işletmenin tüm çalışanları, hedef kitlesi ve paydaşlarıyla olumlu bir ilişki kurmak, işletmenin stratejik önceliklerini belirlemek ve bunların gerçekleştirilmesini sağlamaktır. Bilindiği üzere kurum itibarını, kurum kimliği ve kültürü oluşturur. Kurum liderinin yapması gereken işletme kimlik ve kültürünü oluşturmak, çalışanların ve müşterilerin oluşturulan bu kimlik ve kültürü benimsemesini sağlamaktır (Murray ve White, 2004: 5). Çünkü vizyon sahibi güçlü liderler, işletmenin yatırımcıları arasında itibar ve güven sahibi olurken, işletmenin elde ettiği kârı paydaşlarına göstererek, işletme tarafından yapılan yatırımların olumlu bir düzeyde geri dönüşünün sağlanmasına ve finansal büyümesinin de işletmenin itibarına katkı sağlamasına yardımcı olacaktır (Erdem, 2018: 23). Böylece işletmenin üst düzey çalışanlarının işletmede kalmaları sağlanırken, işletmeye karşı oluşacak olumsuz intibaları azaltma, çalışan motivasyonunu artırma ve çalışanların işletme lehine kritik karar almalarına yardımcı olması na vesile olacaktır.

Sosyal Sorumluluk

Sosyal sorumluluk, işletmelerin itibarını şekillendiren önemli bir unsurdur. İşletmelerin, faaliyetlerini sürdürdükleri sosyal çevreye duyarlı ve yararlı olarak algılanmaları, işletmenin itibarını doğrudan etkilemektedir (Dinçer, 2005: 136). Eren (2002: 104)'e göre sosyal sorumluluk, işletmenin içerisinde bulunduğu toplumda geçerli olan yasal ve ekonomik şartlara, iş ahlakına, kurum içi ve kurum dışı paydaşların beklentilerine uygun bir politika yürütmesine, çalışanlarını ve hedef kitlesini mutlu etmeye yönelik

etkinlikleridir. Selvi (2012: 33)'e göre sosyal sorumluluk işletmelerde toplumun çıkarları ile ilgilidir. Yöneticilerin, işletme çıkarlarını olduğu kadar içinde yaşadığı toplumunda çıkarlarını geliştirecek ve savunacak eylemler yapması gerekmektedir.

Karaköse (2006: 108) işletmelerin bu durumu sadece toplum sağlığı, çevre kirliliği, sosyal yardım gibi çeşitli etkinliklere destek verdiğinde başarılı işletme olarak değerlendirileceğini belirtmektedir. İşletmelerin topluma karşı sorumlulukları, koşulsuz müşteri memnuniyeti, tüketici hakları, işletme içinde kadın çalışanlara verilen önem ve cinsel istismar konularında hassasiyet gibi konularda sosyal sorumluluk almaları ve desteklemeleri işletme itibarını destekleyen unsurlardır. Özgen (2006: 25)'e göre bir işletmenin var olma nedeni, iş yaşamında başarıya ulaşmak, gelir elde etmek ve işletmeyi büyütmektir. Bununla birlikte gelir elde ederken, toplumdan elde ettiği gelirin birazını topluma geri vermesi gerekmektedir. Bunu da toplumdan aldığının birazını toplum yararına olan işlere harcamayla gerçekleştirebilir. Böylece katı rekabet ortamı içerisinde müşterilerin beğenilerini almak ve toplumsal uyumu kazanmak için sosyal sorumluluk faaliyetlerini yürüterek farkındalık oluşturmaya çalışmalıdırlar.

Kurumsal itibarın Özel Sağlık Kuruluşları Üzerindeki Etkisi

Özel sağlık kuruluşları ve hastaneler için kurumsal itibarın özel bir anlamı vardır. Bu anlam öncelikle hasta ve yakınlarına öncelik tanınması, sağlık hizmetlerindeki tercihler ve hizmet alanının “insan sağlığı” olmasından dolayı bu kurumlarda kurumsal itibar ve imaj yönetimi kavramları her geçen gün daha önemli hale gelmektedir (Şatır, 2006). İşletmeler, diğer işletmelerden kurumsal kimliğiyle ayırt edilir ve işletmenin faaliyetlerini, amaçlarını, hedeflerini ve planlarını gerçekleştirdiği çeşitli etkinliklerle hedef kitlesine hatırlatır. İşletmenin iç ve dış paydaşlarının ve hedef kitlesinin zihninde kalan bu imajların bütünü işletmenin itibarını oluşturur (Özalp, Tonus ve Ceylan, 2010: 99).

Sağlık hizmetlerinin hedef kitlesi göz önünde alındığında sağlık hizmetleri günümüzde insanların tamamına hitap etmektedir. Özellikle içinde bulunduğumuz dönemde hasta ve yakınlarını müşteri konumuna getiren sağlık sistemi dikkate alındığında, özel sağlık kuruluşlarında üretilen ve sunulan hizmetlerin diğer hizmet alanlarından önemli farklılıklar göstererek ayrılmakta olduğu gözlenmektedir. Çünkü hasta ve yakınlarının beklenti ve memnuniyet düzeyleri, diğer işletmelerin paydaşlarının beklentilerinden farklılık göstermesi özel sağlık kuruluşlarının güçlü ve pozitif bir itibar kazanmasında oldukça güç olmaktadır. Oluşturulan güçlü itibar ise iyi muhafaza edilmezse, örneğin yanlış yapılan basit bir müdahale sonucunda sağlık kurumunun itibarı zedelenmesine hatta işletmenin yok olmasına sebep olmaktadır. Dolayısıyla özel sağlık kuruluşları yöneticilerinin öncelikle hastalar olmak üzere, hasta yakınları, eğitim alan

öğrenciler, kurum çalışanları, tedarikçiler ve özel sağlık kuruluşlarıyla etkileşim içerisinde olan bütün paydaşların işletme üzerindeki olumlu-olumsuz düşüncelerinin bilinmesi ve paydaşların imaj algılarının ve bunun sonucunda işletmelerin itibarlarının belirlenmesine önem vermeleri gerekmektedir (Özata ve Sevinç, 2009). Dolayısıyla özel sağlık kuruluşlarında kurumsal itibar, öncelikle hasta ve yakınları olmak üzere, işletme çalışanları, diğer tüm iç ve dış paydaşların işletme hakkındaki izlenin ve deneyimlerinin, inanışlarının ve algılarının yansımaları sonucu ortaya çıkan sonuçtur (Ünaldı, 2015: 106).

Satır ve Sümer (2006: 15-17)'e göre müşteri odaklı hizmet kuruluşlarının başında sağlık hizmetleri gelmektedir. Dolayısıyla sağlık hizmeti veren işletmelerin hizmetlerinin kaliteli içeriği ve sıklığı, güvenilir olup olmadığı, çevresiyle kurduğu iletişim biçimi ve gerçekleştirdiği sosyal sorumluluk etkinlikleri işletmenin kurumsal itibarını biçimlendirmektedir. Bundan dolayı sağlık hizmeti veren bu kuruluşların hizmetlerini aktif bir şekilde sürdürebilmeleri için eylemlerini, politikalarını, kararlarını ve hedeflerini öncelikle paydaşlarına, müşterilerine ve topluma onaylatmaları gerekmektedir.

Walsh vd. (2009:193)'e göre kurumsal itibarın işletmelere kazandırdığı niteliklerin başında işletmeye yönelik belirsizliğin azalması ve o işletmeye duyulan güven için olumlu bir hava oluşturulmasıdır. Öte yandan kurumsal itibarı güçlü olan işletmelerin sermaye piyasalarına giriş işlemleri daha kolay olmakta ve sermayeye giriş maliyetleri daha düşük olduğu için işletmelerin kazanımları işletmenin olumlu itibarı sayesinde daha da gelişmektedir (Schwaiger, 2004: 50).

Çatar (2010: 74)'e göre özel sağlık kuruluşlarının iki tür itibarı bulunmaktadır. Bunlardan ilki, hastane sahibi, hastane yöneticileri ve hastane çalışanlarının hastaneye ilişkin algılarından oluşan hastane iç itibarıdır. Kurumsal itibarına önem veren özel sağlık kuruluşlarının iç itibarı olan yöneticiler ve çalışanlarına yatırım yapmaları ve onları etkili bir şekilde yönetmeleri, onların mesleki ve bireysel ihtiyaçları karşılanarak memnuniyeti sağlanmalıdır. Çünkü iç itibarı iyi olmayan işletmelerin dış itibarı da iyi olmaz. İkincisi ise işletmenin dış hedef kitlesinin algısı olan dış itibardır. Özel sağlık kuruluşları topluma hizmet için oluşturulan bir kurum olup hedef kitlesi insanlardır. Dolayısıyla hizmet için kuruma başvuran hastaların sağlık hizmetini en iyi şekilde alarak mutlu olması beklenir. Çünkü özel sağlık kuruluşlarının hedef kitlesi nezdinde iyi bir itibara sahip olması, topluma en iyi hizmeti sağlamasıyla mümkün olabilmektedir.

Özel Sağlık Kurumlarında İtibar Yönetimi Üzerine Yapılan Araştırmalar

Çatar (2010: 75) çalışmasında itibar yönetimi konusunda çalışmaların Türkiye’de 1999 yılından itibaren başladığını belirterek, bu alanda yapılan çalışmaların öncelikle itibar yönetimi, itibar yönetimiyle birlikte kurum kimliği, kurumsal imaj, kurum felsefesi alanında yapılan araştırmalar olduğunu belirtmekte olup özel sağlık kuruluşlarıyla ilgili bir çalışma bulunmadığını belirtmektedir. Ancak yapılan literatür taraması sonucunda kurumsal itibar alanında özel sağlık kuruluşlarıyla ilgili birkaç çalışmaya rastlanmakta olup bu araştırmalardan birisi Özgür SELVİ’nin 2012 yılında yapmış olduğu “Özel Sağlık Kurumlarında İtibar Yönetimi ve Bir Uygulama Örneği” isimli doktora çalışması ön plana çıkmaktadır.

Selvi ve solmaz (2018), “İtibar Yönetimi ve Özel Sağlık Kurumlarına Yönelik Bir Uygulama” isimli araştırmayı Şanlıurfa ilinde bulunan dört özel sağlık kurumundan hizmet alan 926 hasta üzerinde gerçekleştirmiştir. Araştırmada gelir durumuna göre itibar yönetimi ve alt boyutları arasında anlamlı bir farklılık olduğu ortaya konmuştur. Araştırmada düşük gelir durumuna sahip katılımcıların yüksek gelire sahip katılımcılara göre sağlık işletmelerinin kurum vizyonu ve itibarına daha fazla önem verdiğini tespit etmiş ve liderlik yönünden güçlü olan sağlık işletmelerinin itibarlı kurumlar olduğuna vurgu yapmıştır. Araştırmada gelir durumu düşük olan katılımcılar, hastane çalışanların kendilerine karşı gösterdikleri tutum ve davranışları ile ilgili itibar algıları, yüksek gelire sahip olan katılımcılara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla gelir durumu düşük olan hastaların kurum çalışanlarının kendilerine gösterdikleri ilgi ve samimi iletişimden etkilenecek, nitelikli personel çalıştıran sağlık işletmelerini itibarı yüksek işletme olarak algıladıkları yönünde olduğunu tespit etmiştir. Fiziksel ortam değişkenine göre ise katılımcıların tümü fiziksel durumları daha iyi ve gösterişli olan sağlık kurumlarını daha itibarlı kurumlar olarak değerlendirmektedir. Kurum imajı ve kimliği boyutunda ise yüksek gelir grubuna sahip katılımcılardan ziyade düşük gelir grubuna sahip katılımcılar özel sağlık işletmelerinin itibar noktasında imaj ve kurum kimliğini daha fazla önemsedikleri yönünde olduğu bulgusudur. Bu yönüyle gelir durumu düşük olan katılımcılar kurumsal kimliği güçlü ve pozitif imaja sahip olan işletmeleri itibarlı işletme olarak algıladıkları yönündedir. Ürün ve hizmetler alt boyutunda ise gelir durumu düşük olan katılımcıların gelir durumu yüksek olan katılımcılara oranla sağlık işletmelerinde sunulan hizmetleri itibar noktasında daha fazla önemsedikleri bulgusudur.

Deniz ve arkadaşları (2017) “Hastane Çalışanlarının Kurumsal İtibar Algısının Belirlenmesine Yönelik Bir Araştırma” isimli araştırması 2016 yılında Yalova ilinde faaliyet gösteren özel bir hastaneye bağlı kuruluşlar-

da çalışan 207 kişi üzerinde gerçekleştirmiştir. Araştırmada katılımcıların eğitim, çalışma ve cinsiyet değişkenine göre kurumsal itibar algıları anlamlı bir farklılık göstermezken, görev sınıfı ve yaş aralığına göre anlamlı bir ilişkinin var olduğu bulgusuna ulaşmıştır. Araştırmada sağlık personelinin kurumsal algı düzeyinin diğer görev sınıflarında çalışanlara göre daha düşük olmasına karşın, katılımcıların yaş aralıkları yükseldikçe çalıştıkları işyerlerine olan olumlu kurumsal itibar algı düzeylerinin de yükseldiği bulgusuna ulaşılmıştır. Araştırma sonucu kısaca çalışanların kurumsal algısının genel olarak olumlu yönde ve yüksek düzeyde olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla bu durumun özel sağlık kuruluşları için istenilen bir sonuç olup, özel sağlık kuruluşlarının rekabet avantajının sağlayabilmesi ve varlığını sürdürebilmesi için olumlu bir kurumsal itibar algısı oluşturmaları ve bunu devam ettirmesi gerekmekte olduğunu belirtmiştir.

Çınaroğlu ve Şahin (2013) “Özel ve Kamu Hastanelerinin Algılanan Kurumsal İtibar ve İmaj Açısından Karşılaştırılması” isimli çalışmasını Ankara ilinde bulunan özel ve kamu hastanelerinde görev yapan hastane yöneticileri ve hastaneye tedavi olmak amacıyla gelen hastaların kurumsal itibar ve imaj algılarının kamu ve özel hastaneye göre farklılık gösterip göstermediğini incelemiştir. Araştırmayı Ankara’da 90 hastane yöneticisi ve 400 hasta üzerinde gerçekleştirmiştir. Araştırmada katılımcıların kamu ve özel hastanelerin kurumsal itibar ve imajlarının birbirinden farklı olduğu, kamu ve özel hastanelerin kurumsal itibarlarının; doktorlar, hastane imkanları, ekipman/teknoloji, müşteri hizmetleri, tıbbi bakım ünitesi, hemşirelik hizmetleri, yemekler, hastane süreçleri, bina iç dekorasyon ve dış görünüm, finansal performans, sosyal projeler, reklam ve tanıtım, tedavi maliyetleri ve yönetim boyutları değişkenleri arasında özel sağlık kuruluşları lehine farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.

Ünalı (2015) “Sağlık hizmeti Sunan Kurumlarda İtibarın Önemi” isimli araştırmasında küreselleşme ve sermayenin etkisiyle özellikle 2000’li yıllardan itibaren her alanda olduğu gibi sağlık alanında da hızlı değişimler ve yoğun bir rekabet yaşandığını belirtmektedir. Bundan dolayı özel sağlık kuruluşlarının yoğun rekabete ve hızlı değişimlere ayak uydurmak ve sağlık sektöründe iyi bir yer edinebilmek, hizmet kalitesini arttırmak ve daha iyi gelir elde ederek varlığını sürdürmek kurumun temel amacı olduğunu ifade etmiştir. Bu aşamada kurumsal itibar, her alanda olduğu gibi sağlık alanında da önemi giderek artış gösteren ve rekabet avantajı sağlayan önemli bir unsur olduğu bulgusunu elde etmiştir. Çünkü güçlü bir kurumsal itibara sahip olmak, özel sağlık kuruluşlarının hem kendisini tercih edecek hasta ve yakınları tarafından diğerlerine tavsiye edilme hem de paydaşları tarafından tercih edilme ve işletmeye daha fazla yatırım yapılması hususunda avantaja sahip olacaklarını belirtmiştir. Dolayısıyla sağlık kuruluşları yöneticilerinin hedef noktası insan sağlığı

olan sağlık kuruluşlarında kurumsal itibarın dışa yansıyan yüzü olan hizmet kalitesi ve çeşitliliği, sosyal sorumluluk, fiziksel ortam, yenilikçilik, iletişim kapsamında hedef kitle beklentilerini göz önünde bulundurmaları gerekmekte olduğu vurgulanmıştır.

Uysal, Yorulmaz ve Yıldırıncı (2012)'ın "Kurumsal İtibar Yönetimi: Kamu ve Özel Hastanelerdeki Hastaların Kurumsal İtibar Algılarının Ölçülmesi" isimli çalışmayı tesadüfî örnekleme yöntemi kullanarak 303 hasta üzerinde gerçekleştirmiştir. Elde edilen bulgular, sağlık işletmelerinin düşük ücretli olması, uzun süre sıra beklememe, tahliller ve muayene için ekstra sıra beklememe, işletmelerin randevu saatlerinde titizlik göstermesi gibi durumların hastalar nezdinde işletmelerin kurumsal itibarını biçimlendiren en önemli unsur olduğu bulgusuna ulaşmıştır. Ayrıca katılımcıların almış oldukları sağlık bakımı ve hizmetler konusunda bilgilendirilmesi, hastane çalışanlarının kendilerine gereken ilgiyi göstermesi, tıbbi kayıtların hızlı yapılması, hastane çalışanlarının hasta taleplerine hızlı cevap vermesi işletmelerin kurumsal itibarı açısından önem arz etmektedir. Bununla birlikte katılımcıların hastanede kendilerini güvende hissetme, hastanede kullanılan araç gereçlerin temiz ve steril şartlarda kullanıldığı konusunda güven, katılımcıların kendilerine ilişkin bilgilerin gizlilik esasına göre saklandığı konusunda güven duyması işletmelerin kurumsal itibarı açısından ön plana çıkan durumların bazılarıdır. Araştırma bulguları göstermektedir ki hastanenin fiziksel şartları işletmelerin kurumsal itibarı açısından diğer boyutlar kadar önemli görülmemiş olmasıdır. Araştırmada kurumsal itibar boyutlarıyla müşteri tatmini boyutları arasında yüksek düzeyli bir ilişkinin olduğu görülmüştür. Dolayısıyla, hastaneyi ve hizmetlerini çevreme tavsiye ederim, tekrardan aynı hastaneye gelme ve hastanenin sadık müşterisi olma ile empati, müşteri tatmini, yanıt verme ve müşteri değeri arasında anlamlı ilişkiler söz konusu olduğu ortaya konmuştur.

Aksoy ve Bayramoğlu'nun (2009), "Sağlık İşletmeleri İçin Kurumsal İmajın Tüketici Değerlemeleri" isimli çalışmasında, özel sağlık kurumları tüketicileri olan hasta ve yakınlarının kurumsal itibar algılarını biçimlendiren değişkenlerin sırasıyla; kurumsal iletişim, kurum çalışanlarının kıyafetleri, çalışanların davranışı ve tutarlılık, tüketici kolaylık maliyetleri, hizmet çeşitliliği, erişim kolaylığı olduğunu ifade etmiştir.

Özata ve Sevinç'in (2009) "Hastanelerde Kurumsal İmajın Ölçülmesinde Dikkate Alınması Gereken Faktörlerin Belirlenmesi" isimli çalışmalarında, kurumsal imajın ölçülmesinde; hizmet kalitesi, kurumsal iletişim, görünüm, davranış, fiziki yeterlilik ve personel niteliklerinin önemli olduğu ve ölçüm yapılırken bu boyutlar üzerinde durulması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Şatır, Erendağ ve Sümer (2008) "Kurum İtibarının Bileşenleri Üze-

rine Bir Araştırma: Sağlık Hizmeti Üreten Bir Kamu Kurumunda İç Paydaşların İtibarı Nasıl Algılıyor” isimli araştırmada kurumsal itibarı oluşturan en önemli bileşenlerin iletişim, kurumsal işleyiş, hizmet kalitesi, güven ve sosyal sorumluk olduğu ifade etmişlerdir. Bununla birlikte araştırmanın yapıldığı sağlık kuruluşunda kurumsal işleyiş ve iletişimin kurumun paydaşları tarafından kurumsal itibarla uyumlu olmadığı sonucuna ulaşmışlardır.

Andaleeb (2000: 95) çalışmasında Bangladeş’de hizmet veren kamu ve özel hastanelerin hizmet kalitesi ve hastaların hastane seçim kriterlerini belirleyen etmenleri belirlemek amacıyla gerçekleştirdiği çalışma sonucunda; özel sağlık kuruluşlarının Pazar teşviklerine bağlı olarak hastaların temel ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla kamu kuruluşlarına göre daha yüksek kalitede hizmet sunduklarını tespit etmiş, hastaların hastane seçimini belirleyen etkenlerin hastaların demografik yapılarına göre farklılık gösterdiği bulgusuna ulaşmıştır (Akt. Çınaroğlu ve Şahin, 2013: 294).

Bartolome ve Vosti (1995: 191) mülkiyet değişkenine göre hastaların özel ya da kamu hastanesini tercih etmesiyle ilgili olarak, özel hastanelerin tedavi giderlerinin yüksek olmasından dolayı kamu hastanelerini tercih etmek durumunda kaldıklarını, özel sağlık kuruluşlarını yüksek gider nedeniyle tercih edilmediği bulgusuna ulaşmışlardır. Bununla birlikte gelir durumu iyi olan ailelerin bireylerin özel hastanelerde tedavi olmayı tercih ettikleri bulgusuna ulaşmıştır. Yine Goddard ve Smith (2001) hastaların özel ve kamu işletmelerinde tıbbi tedaviye yönelik taleplerini inceledikleri araştırmasında hastaların hastane seçimlerinde tedavi maliyetleri ve hastalık çeşitliliği, özel işletmeler tarafından sunulan hizmetlerin kalitesinin hastane seçiminde önemli değişkenler olduğunu belirtmişlerdir.

Sonuç

Sonuç olarak özel sağlık işletmelerinde itibar algısı, işletmenin ilgili tüm paydaşları olan müşterilerinin, çalışanlarının, tedarikçilerinin, yöneticilerinin, alacaklıların, medya temsilcilerinin ve işletmenin hedef kitlesi olan daha birçok kişi ve kuruluşlar tarafından nasıl algılandıklarına ilişkin kamuoyu algısıdır. Dolayısıyla sağlık işletmelerinde itibarın oluşturulması, tanıtılması, kabullendirilmesi ve süreç içerisinde değişiminin sağlanması bir yönetim süreci olup, işletmenin varlığını sürdürebilmesi için hayati öneme sahiptir. Çünkü işletmenin hedef kitlesi ve paydaşları tarafından algılanan itibar algısı işletmeyi iflasa sürükleyebildiği gibi zirveye de taşıyabilmektedir. Bundan dolayı kurumsal itibarın işletmenin üst yönetimi tarafından planlanması, işletmenin tüm çalışan ve paydaşları tarafından benimsenmesi ve denetiminin yapılması gerekmektedir. Bu Selvi (2012)’nin ifadesiyle “İtibar kurumlara girdikleri krizden çabuk çıkma, yeni müşteri bulmada kolaylık ve pazarlama maliyetlerini azaltma gibi maddi avantajlar sağlamaktadır. Kurumlar itibarlarını uzun ve yorucu bir

süreç sonunda elde ederler. Bunun yanında itibar kısa bir sürede kaybedilebilir. Bu anlamda itibarın elde edilmesi kadar sürdürülebilir olması da gerekmektedir. İtibar iyi yönetildiğinde, kurumların hem soyut bir değer hem de bu değerın ekonomiye kattığı faydayla birlikte somut yani maddi bir getiri elde etmelerini sağlar. Paydaşları nezdinde itibar sahibi olmak her kurumun yoğun çabalar sarf ettiği bir probleme işaret” etmekte olduğunu ifade etmektedir.

Özel sağlık kuruluşları açısından güçlü bir kurumsal kimliğe ve pozitif bir imaja sahip olmak, güçlü bir kurumsal itibarın önemli bileşenleri olarak görülmektedir. Bundan dolayı kurumsal itibarı güçlü olan özel sağlık kuruluşları hem paydaşlar hem de işletmenin hedef kitlesi olan hasta ve yakınları tarafından başkalarına tavsiye edilme avantajına sahip olmaktadır. Bundan dolayı, kurumsal itibarın özellikle sağlık sektöründe ele alınması önem taşımaktadır. Çünkü hizmetin konusu insan sağlığı olduğundan bu sektörde itibarın paydaşlar tarafından nasıl algılandığı önemli olmaktadır. Bu tür kurumlardan talep edilen sağlık hizmetlerinin sıklığı ve içeriği, kurumun çalışan ve yönetim kalitesinden, hizmetlerinin güvenilir olup olmamasından, çevresiyle kurduğu iletişim etkinliğinden ve topluma karşı sahip olduğu sosyal sorumluluk bilincinden etkilenmektedir (Çatar, 2010: 4). Bu konuda Karaköse (2006: 11) çalışmasında ifade ettiği gibi toplumsal yapıda belirli bir statüye ulaşmak isteyen kişinin toplumda yaşayan diğer bireyler tarafından sayılmak, saygı duyulmak, sevmek, itibarlı ve güvenilir olması gerekmektedir. Bu durum kurum ve işletmeler içinde geçerlidir. Bundan dolayı sektörde müşteri portföyünü genişletmek ve varlığını devam ettirmek isteyen özel sağlık kurum ve işletmelerinin hedef kitlesi nezdinde olumlu bir izlenim oluşturmaları gereklidir. Bu noktada özel sağlık hizmeti sunan işletmelerin yöneticilerinin, işletmelerin fiziksel ortamı, hizmet kalitesi ve çeşitliliği, sosyal sorumluluk, kurumsal iletişim, yenilikçilik kapsamında hedef kitle beklentilerini göz önünde bulundurması, iç ve dış paydaş memnuniyeti sağlaması ve rakip işletmelere avantaj sağlayabilmesi için kurumsal itibara daha fazla özen göstermeleri gerekmektedir. Çünkü tıbbi tedavi, hastane memnuniyeti, sosyal sorumluluk, kurumsal iletişim ve hastanenin marka değeri (işletme içi, kişilerarası ve kurumsal) kavramlarıyla ilişkili olup, bu kavramların toplamı ise kurumsal itibarı oluşturmaktadır. Bu kavramlar üzerine yapılan çalışmalar göstermektedir ki kurumsal itibarın özel sağlık kuruluşlarının varlığını devam ettirmesi açısından hayati bir öneme sahip olduğudur.

Kaynakça

- Ak, M. (1998). Firma/Markalarda Kurumsal Kimlik ve İmaj. Işıl Ofset, İstanbul.
- Aksoy, R. ve Bayramoğlu, V. (2008). *Sağlık İşletmeleri İçin Kurumsal İmajın Temel Belirleyicileri: Tüketici Değerlendirmeleri*, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 4(7), 85-96.
- Andaleeb, S. S. (2000). Public and Private Hospitals İn Bangladesh: Service Quality And Predictors of Hospital Choice, *Health Policy And Planning*, 15(1), 95-102.
- Argüden, Y. (2003). İtibar Yönetimi, Ar-Ge Danışmanlık Yayınları, İstanbul.
- Balmer, J. (2012). Strategic Corporate Brand Alignment: Perspectives From Identity Based Views of Corporate Brands, *European Journal of Marketing*, 46, 1064-1092.
- Bankins, S. and Waterhouse J. (2009). Organizational Identity, Image, and Reputation: Examining the Influence on Perceptions of Employer Attractiveness in Public Sector Organizations, *International Journal of Public Administration*, 42(3), 218-229.
- Bartolome, C. A. M. and Vosti, S. A. (1995). Choosing Between Public and Private Health-Care: A Case Study of Malaria Treatment İn Brazil, *Journal Of Health Economics*, 14(2), 191-205.
- Brady, A. (2005). Measurement The Seven Elements of Reputation Management, *Corporate Responsibility Management*, 1(5), 12-13.
- Brissette, S. (2005). Reputation Management, *Nuclear Plant Journal*, 24-29.
- Chalmeta, R. (2006). Methodology for Customer Relationship Management, *The Journal of Systems and Software*, 79(7), 1015-1024.
- Chun, R. (2005). Corporate Reputation: Meaning and Measurement, *International Journal of Management Reviews*, 7(2), 91-109.
- Croft, S. And Dalton, J. (2007). Managing Corporate Reputation, Published by Thorogood, London.
- Çağdaş, C. (2003). Önsöz, Sabah Business Dergisi, No: 5.
- Çakır, T. (2009). Kurumsal İtibarın Oluşumunda Liderliğin Rolü, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Doktora Tezi.
- Çatar, R. Ö. (2010), Kurumsal İtibarın Ölçülmesi ve Yönetimi-İki Özel Hastane Örneği, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
- Çınaroğlu S. ve Şahin B. (2012), Kurumsal İtibar ve İmajın Hastanelerin Performansı ile İlişkisi, *Hacettepe Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 30(2): 27-56.

- Deniz, S.; Çimen, M.; Cizmeci, E.; Erkoç, B. ve Yüksel O. (2017). Özel Hastane Çalışanlarının Kurumsal İtibar Algısının Belirlenmesine Yönelik Bir Araştırma, *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 20(1), 37-48.
- Dilsiz, D. (2008). Marka İmajı ve İtibar Yönetimi, Marmara Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Dinçer, M. K. (2005). Halkla İlişkiler Yönetiminde İletişim, (2.Baskı) İzmir: Ege Üniversitesi.
- Dolpin, R. R. and Fan, Y. (2000). Is Corporate Communication A Strategic Function?, *Management Decision*, 38(2), 99-107.
- Erdem, Y. (2018). Kamu Kurumlarında İtibar Yönetimi ve Sağlık Bakanlığı Çalışanlarının Kurumsal İtibar Algısına Yönelik Bir Araştırma, Yıldız Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Eren, E. (2002). *Stratejik Yönetim ve İşletme Politikası, Beta Basım Dağıtım, İstanbul.*
- Esen, E. (2011). Çalışanların Örgüte Cezbolması İle Kurumların İtibar Uygulamaları İlişkisinde Güvenin Rolü, Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı Doktora Tezi.
- Feldman, P.M, Bahamonde, R. A. and Bellido, I. V. (2014). A new approach for measuring corporate reputation. *Revista de Administracao de Empresas. Rev.adm.empres*, 54(1), 53-66.
- Fombrun, J. C. (1996). Reputation Realizing Value From the Corporate Image, Harward Business School Press, Boston.
- Gemlik, N. ve Sığı, Ü. (2007). Kurum İmajı Analizi ve Bir Belediye Üzerindeki Uygulamanın Değerlendirilmesi, İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 6(11), 267-282.
- Goddard, M. and Smith, P. (2001). Equity of Access to Healt Care Services: Theory and Evidence From The UK, *Social Science and Medicine*, 53, 1149-1162.
- Goodman, M. (2006). Corporate Communication Practise and Pedagogy at the Dawn of New Millenium, *Corporate Communications: An İnternational Journal*, 11, 196-213.
- Gotsı, M. And Wilson, A. M. (2001). Corporate Reputation: Seeking A Definition, *Corporate Communications*, 6(1), 24-30.
- Green, P. Ş. (1996). Şirket Ününü Koruma Yolları, (Çeviri. Abdullah Ersoy), Milliyet Yayınları, İstanbul.
- Gümüş, M. ve Öksüz, B. (2009). Turizm İşletmelerinde Kurumsal İtibar Yönetimi, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.
- Hacımirzaoglu, M. (2009). İtibar Yönetimi: Çanakkale Bölgesindeki Otel İşletmelerine Yönelik Bir Araştırma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.

- Harrison, S. (1999). Corporate Social Responsibility: Linking Behavior with Reputation, International Thomson Business Press. Londra.
- <http://www.tdk.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 12.09.2020).
- Jiang, L. and Lei, W. (2007). A Study on the Signaling Mechanism of Corporate Reputation, *2007 International Conference on Wireless Communications, Networking and Mobile Computing*, Shanghai, 3277-3280.
- Kadıbeşegil, S. (2006). İtibar Yönetimi, Mediacat Yayınları, İstanbul.
- Karaköse, T. (2007). Örgütlerde İtibar Yönetimi, Akademik Bakış, *Uluslararası Hakemli Sosyal Bilimler E-Dergisi*, 11, 1-12.
- Karaköse, T. (2006). Eğitim Örgütlerindeki İç Ve Dış Paydaşların Kurumsal İtibara İlişkin Algılamaları, Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Doktora Tezi.
- Karatepe, S. (2008). İtibar Yönetimi: Halkla İlişkilerde Güven Yaratma, İnönü Üniversitesi, *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi* 7(23), 77-97.
- Kartalia, J. (2000). The Four Building Blocks of a Reputation Management Program. *Strategy and Leadership*, 28(3), 6-34.
- Livingston, N. J. (2002). Reputation Study: Company's Financial Condition Not Most Important Factor; Treatment Of Employees and Quality Of Products/ Services More Important, *Pr Newswire*, 28, 152-153.
- Medina, P.; Buil, P. and Heath, R. L. (2016). Establishing and Demonstrating Us Hospital Brands Through Facebook, *Observatorio (OBS) Journal*, 10(3), 20-40.
- Murray, K. and White, J. (2004). A Report On The Value Of Public Relations, As Perceived By Organisational Leaders, *Ceo Views On Reputation Management*.
- Nakra, P. (2000), Corporate Reputation Management: "CRM" With a Strategic Twist, *Public Relations Quartely*, 45(2), 35-42.
- Okay, A. (2002). Kurum Kimliği, Kapital Medya A.Ş. İstanbul.
- Okay, A. (2005). Kurum Kimliği, Derin Yayınları, İstanbul.
- Okay, A. ve Okay, A. (2005). Halkla İlişkiler Kavram, Strateji ve Uygulamaları, Der Yayınları, İstanbul.
- Oktay, M. (2000). İletişimciler İçin Davranış Bilimlerine Giriş, Der Yayınları, İstanbul.
- Özalp, İ.; Sarıkaya, M. ve Tonus, H.Z. (2010). Paydaşlar Açısından Akademik Organizasyonlarda İtibar, *Organizasyon ve Yönetim Bilimleri Dergisi*, 2(1), 99-106.
- Özata, M. ve Sevinç, İ. (2009). Hastanelerde Kurumsal İmajın Ölçülmesinde Dikkate Alınması Gereken Faktörlerin Belirlenmesi, *Journal of Azerbaijani Studies*, 59-74.

- Peltekoğlu, F. B. (2012). Halkla İlişkiler Nedir, Beta Yayınları, İstanbul.
- Robins, K. (1999). İmaj Görmenin Kültür Ve Politikası, (Çeviren: Nurçay Türkoğlu), Ayrıntı Yayınları, İstanbul.
- Sakman, N. F. (2003). Kurumsal İtibarın Önemi ve Değişkenleri İncelemesi, İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Schwaiger M. (2004). Components and Parameters of Corporate Reputation An Empirical Study, Schmalenbach Business Review, 56, 46- 71.
- Selvi Ö. (2012). Özel Sağlık Kurumlarında İtibar Yönetimi ve Bir Uygulama Örneği, Selçuk Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü Doktora Tezi.
- Selvi, Ö. ve Solmaz, B. (2018). İtibar Yönetimi ve Özel Sağlık Kurumlarına Yönelik Bir Uygulama, Gümüşhane Üniversitesi İletişim Fakültesi Elektronik Dergisi 6(1), 68-100.
- Şatır, Ç. (2006). *The Nature Of Corporate Reputation and The Measurement of Reputation Components*, *Corporate Communications: An International Journal*, 11 (1), 56-63.
- Şatır, Ç. ve Sümer, F. E. (2008). Kurum İtibarının Bileşenleri Üzerine Bir Araştırma: Sağlık Hizmeti Üreten Bir Kamu Kurumunda İç Paydaşlar İtibarı Nasıl Algılıyor?, Selçuk İletişim, 5(2), 15-24.
- Şimşek, N. ve Fidan M. (2005). Kurum Kültürü ve Liderlik, Tablet Basım Yayın, Konya.
- Tavlak, S. (2007). *Kurumsal İtibarın Oluşturulmasında Sanat Sponsorluğunun Yeri*, *Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*.
- Uysal, B.; Yorulmaz, M. ve Yıldırıncı, H. (2012). Kurumsal İtibar Yönetimi: Kamu ve Özel Hastanelerdeki Hastaların Kurumsal İtibar Algılamasının Ölçülmesi, 11. Ulusal İşletmecilik Kongresi, Konya.
- Ünaldı, N. (2015). Sağlık Hizmeti Sunan Kurumlarda İtibarın Önemi, *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, 2(2), 100-111.
- VanRiel, C. (1997). Research in Corporate Communications: An Overview of an Emerging Field, *Management Communications Quarterly*, 11(2), 288-309.
- Wally, O. (1990). Corporate Identity Making Business Strategy Visible Through Design, Harvard Business School Press, New York.
- Walsh, G. and Beatty, S. E. (2007). Customer-Based Corporate Reputation of A Service Firm: Scale Development and Validation, *Journal of The Academy of Marketing Science*, 35, 127-143.
- Yamauchi, K. (2001). Corporate Communication: A Powerful Tool For Stating Corporate Missions, *Corporate Communications*, 6(3), 131-137.
- Zyman, S. and Brott, A. (2004). Bildiğimiz Reklamcılığın Sonu, (Çev: F. Cihan Dansuk), Mediacat Kitapları, İstanbul.

Bölüm 15

ANTİDİYABETİK BİR İLAÇ: METFORMİNİN MULTİFONKSİYONEL ETKİLERİ

Ümit KILIÇ¹

1 Ümit KILIÇ Öğretim Görevlisi Dr. Düzce Üniversitesi SHMYO İlk ve Acil Yardım Programı
ORCID ID: 0000-0001-9917-0648

Giriş

Metformin, tip 2 diyabet (T2D) tedavisinde en çok reçete edilen WHO tarafından başlangıç tedavisinde önerilen farmakolojik bir ajandır (See et al., 2020). Diyabet dernekleri metformin kullanımını T2D tedavisinin her aşamasında önermektedir (Wróbel & , Bogdan Marek , Dariusz Kajdaniuk , Dominika Rokicka , Aleksandra Szymborska-Kajane, 2017).

Metformin, Galega officinalis yada diğer ismiyle Fransız Leylağı bitkisinden elde edilen bir dimetil biguaniddir (Clifford J. Bailey & Day, 2004). Başlangıçta bir guanidin türevi olan metformin ilk olarak 1922’de sentezlenmiştir. Metformin 1957’de Jean Sterne’nin çalışmalarıyla tanıtılmaya başlanmıştır. Metforminin popülerliği 1994 yılında ABD’de onaylandıktan sonra artmıştır (Clifford J Bailey, 2017; Sanchez-Rangel & Inzucchi, 2017).

Metformin son 20 yılda dünya çapında T2D için en yaygın reçete edilen ilaç haline geldi ve 2011’de Dünya Sağlık Örgütü’nün temel ilaçlar listesine eklendi (WHO, 2011). Metforminin etki mekanizması son zamanlarda diyabetin ötesinde oldukça tartışılan bir konu haline geldiğinden, yıllar içerisinde metformin araştırmalarının arttığı görülmektedir. Sağlıklı insanlarda yaşlanmayı tedavi etmek için metforminin denemeleri devam etmektedir (Justice et al., 2018). Metformin etkileriyle ilgili çeşitli mekanizmalar önerilmiştir; en son olarak, metforminin otofajiyi artırarak ve mitokondriyal fonksiyonu iyileştirerek yaşa bağlı inflamasyonu azalttığı gösterildi (Bharath LP, Agrawal M, McCambridge G, 2020). Benzer şekilde, metformin, düzensiz protein sentezini modüle ederek, amyotrofik lateral skleroz (ALS) dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için gelecek vaat etmektedir (Zu et al., 2020). Metforminin vasküler fonksiyona ve gelişmiş lipid profillerine olan olumlu etkileri ve potansiyel olarak metforminin kilo kaybıyla birlikte T2D olan ve olmayan hastalarda kardiyovasküler sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (Lamoia & Shulman, 2021).

Metformin anti-hiperglisemik etkileri, kiloda nötr olması, maliyetinin düşük olması, genel anlamda güvenlik profilinin iyi olması (özellikle hipogliseminin olmaması) ve kardiyoprotektif etkileri nedeniyle tercih edilen bir farmakolojik ajan olmuştur (Inzucchi et al., 2015). Metformin, farklı biyolojik özelliklerinden dolayı yaşlanma, kanser, polikistik over sendromu, Alzheimer hastalığı ve obezite gibi bozukluklarda da kullanılmaktadır (Maniar et al., 2017). Tartışmalı sonuçlara rağmen, metforminin Alzheimer hastalığında ve demansda yararlı etkilerinin olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca bu ilaç, prediyabet ve insülin direnci tedavisinde de kullanılmaktadır. Metforminin kardiyovasküler sistemdeki pozitif etkileri ve anti-kanser aktiviteside ilacın olumlu yönleri arasındadır. Uzun yıllardır kullanılan

metforminle ilgili farklı alanlarda yapılan çalışmalar giderek artmaktadır (Harmancı & Gürlek, 2005).

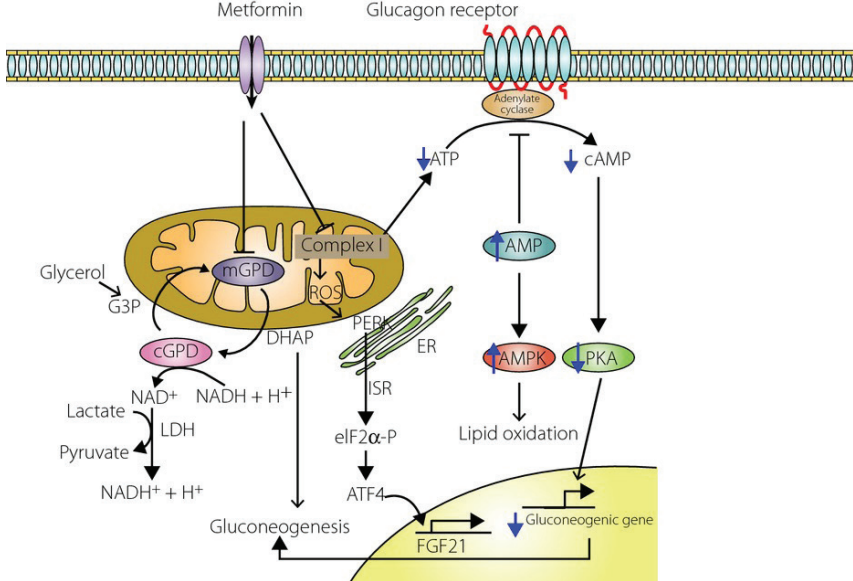
Bu derlemede metforminin farklı hastalıklardaki etki mekanizmalarının özetlenmesiyle gelecekteki araştırmalar için fikir sağlamaya yardımcı olabilecek altta yatan mekanizmaların tartışılması amaçlanmıştır.

Metforminin etki mekanizması

Metformin, oral olarak alındıktan sonra bağırsaklardan emilir. Emilim enterositlerin lümen tarafında bulunan plazma membran monoamin taşıyıcısı aracılığıyla gerçekleşir. Ayrıca bu emilime organik katyon taşıyıcıları 1 ve 3 de katkıda bulunabilir ve yarı ömrü ~ 5 saattir (Li Gong, Sriji Goswami, Kathleen M. Giacomini, Russ B. Altman, 2012). Metformin klirensi böbrek eliminasyonuna bağlıdır. Metformin, OCT2 aracılığıyla böbrek epitel hücrelerine alınır ve bazolateral membrandan eksprese edilen MATE1 ve MATE2 yolu ile idrarla atılır (Foretz et al., 2014).

Verilere göre metformin, mitokondride, ekstraselüler ortamdan 1.000 kat daha fazla yoğunluğa ulaşmaktadır (Owen et al., 2000). Son yıllardaki çalışmalar, metforminin, iç mitokondriyal membranda bulunan “Kompleks I” üzerinde geçici bir inhibisyon yaptığını göstermektedir. Bu inhibisyon, hücresel enerjide azalmaya neden olur. Buda ATP üretiminin azalmasına dolayısıyla AMP: ATP oranının artmasına neden olur. Böylece metabolik kayma sonucu, AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonu gerçekleşmiş olur. AMPK, ATP üreten katabolik yolların açılmasına, ATP tüketen anabolik mekanizmaların kapanmasına neden olarak enerji dengesinin sağlanması için farklı sinyal yollarını koordine eder. Metforminin AMPK’dan bağımsız mekanizmaları da vardır. Ancak antihiperglisemik etkilerin çoğu, AMPK aktivasyonuna bağlı olarak gerçekleşir (Rena et al., 2017). AMPK’nın aktive olması mitokondride substratların oksidasyonunun kolaylaştırılmasıyla hücrelerdeki glikolitik kapasiteyi sınırlar (O’Neill & Grahame Hardie, 2013). AMPK’nın etkinleşmesi için küçük bir ATP açığı yeterli olur. AMPK’nın aktivasyonu, GLUT’ların hücre membranına translokasyonunu artırarak glikoz taşınmasını kolaylaştırır (Hur & Lee, 2015). Metformin, insülin salınımını uyarmayan dolayısıyla hipoglisemiye neden olmayan bir ilaçtır. Metformin hepatik glikoz üretiminin engellenmesi, kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığının artmasının bir sonucu olarak anti-hiperglisemik etkiler gösterir (Wróbel & , Bogdan Marek , Dariusz Kajdaniuk , Dominika Rokicka , Aleksandra Szymborska-Kajane, 2017). Ayrıca metformin, mitokondride kompleks I, mitokondriyal mekik ve glukagon sinyal aktivasyonunu inhibe eder. Metformin, kompleks I aktivasyonunun azalması AMPK aktivasyonuna katkıda bulunur. Diğer taraftan kompleks I inhibisyonu, Protein Kinaz RNA-benzeri Endoplazmik Retikulum Kinaz (PERK) aktivasyonuna bağlı entegre stres tepkisine

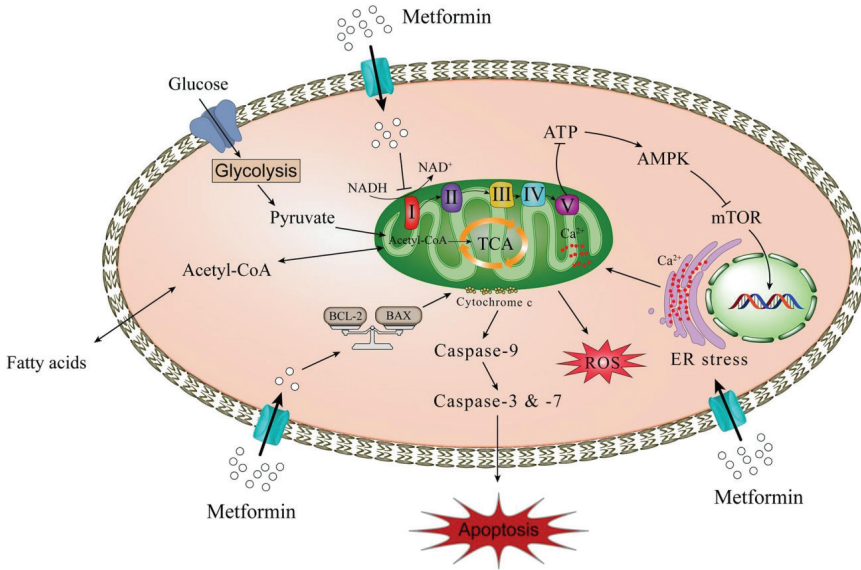
(ISR) neden olur. Böylece translasyon faktörü 2α (eIF2 α) fosforilasyonu ve aktive edici transkripsiyon faktörü 4 (ATF4) aktivasyonu, ATF4 fibroblast büyüme faktörü 21'i (FGF21) indükler. Metforminin hepatik glukoneogenezi inhibe ettiği yaygın olarak bilinmektedir. Metforminin, mitokondriyal gliserofosfat dehidrojenazı (mGPD) inhibe etmesiyle gliserolden glukoneojenez oluşumu engellenir (Şekil 1) (Hur & Lee, 2015; Madiraju et al., 2014). Glukagon hepatik glukoneojenezden sorumludur. T2D hastalarında aşırı glukagon salgılanması, hastalık patogenezinin etkenlerinden biridir. Glukagonun, adenilat siklazı aktive etmesiyle cAMP oluşumu artar ve buda hepatik glikoz üretimine yol açar. Metforminin, karaciğerde cAMP üretimini azaltarak glukagonun etkisini azalttığı belirtilmektedir. Metformin mitokondriyal kompleksi I'i inhibe ederek, AMP birikimine neden ve cAMP üretimini inhibe eder. Azalan cAMP miktarı, PKA aktivitesini inhibe eder ve böylece hepatik glukoneogenezi azaltır (Miller et al., 2013). Metformin bağırsaklarda aktif olarak glikoz alımını ve kullanımını artırır. metformin düzeyi bağırsak mukozasında diğer dokulara göre daha yüksektir. Bu durum metforminin bazı hastalarda gastrointestinal yan etkilerinin ortaya çıkmasını açıklayabilir (C. J. Bailey et al., 2008). Ayrıca metformin kullanımına bağlı, bağırsak mukozasında bulunan *Akkermansia muciniphila* (Gram-negatif anaerobik bakteri) miktarının arttığı bildirilmiştir. Müsin parçalanmasında rol oynayan bu bakteriler bağırsak bariyerinin işlevselliğini iyileştirirler. Bu bakteriler, düzenleyici T hücre (Treg) sayısında artış sağlayarak obez deney hayvanlarında yağ dokusunda bulunan inflamasyonu azaltırlar (Derrien et al., 2011; Shin et al., 2014).



Şekil 1. Metforminin, mitokondriyal kompleks I ve glukagon reseptör sinyalleme üzerine etkileri

Metforminin mitokondriyal metabolizma üzerine etkileri

Metformin, mitokondriyal kompleks I'ı inhibe ederek ATP üretimini azaltır. ATP'nin azalması sonucu AMPK aktive olur ve hücre büyümesini düzenleyen mTOR yolunu bloke eder. Metformin, proapoptotik (bax) ve antiapoptotik (Bcl-2) proteinler arasında bir dengesizliğe neden olur. Bax, mitokondride sitokrom c'yi serbest hale getirir ve kaspazları aktive eder, bu da apoptozisle sonuçlanır. Ayrıca metformin redoks sinyal mekanizmalarını sitimüle ederek reaktif oksijen türlerini indükler. Metformin ek olarak, endoplazmik retikulumda kalsiyum akışını değiştirerek mitokondriyal bütünlüğü korur ve hücre çoğalmasını ve hücre apoptozunu düzenler (Şekil 2) (B. Zhao et al., 2020). Metformin, epigenetik modifikasyonu düzenler ve DNA metilasyonunu değiştirir. Metformin, post-transkripsiyonel gen ekspresyonunu baskılar spesifik miRNA'ları değiştirir tümör oluşumunu ve büyümesini inhibe eder. Metformin immün düzenleyici olarak, NF- κ B sinyal yoluyla tümör oluşumunu inhibe eder. Ayrıca kanser hücrelerinde AKT sinyal yolunu azaltır ve mTOR yolunun inaktivasyonuna neden olur ve böylece kanser hücresi inhibe olur (Diana Saleiro and Leonidas C. Platanias, 2015).



Şekil 2. Metforminin mitokondriyal metabolizma üzerine etkileri

Metforminin insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkisi

İnsülin direnci (IR), T2DM'nin başlıca patojenik mekanizmalarından biridir. Metformin özellikle karaciğer ve kasta insülin duyarlılığının iyileş-

tirilmesine yönelik etkiler gösterir (H. A. and L. He, 2016; Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Mateusiak L, Mikiciuk-Olasik E, 2017). IR'nin azalması iki farklı mekanizmaya bağlı olabilir. Metformin AMPK aktivasyonu yoluyla hepatositlerdeki insülin duyarlılığını etkiler. Bu da insülin reseptörü ekspresyonunun artmasına ve tirozin kinaz aktivitesine neden olur. Böylece glikoneogenezin inhibisyonu, karaciğerde glikojen sentezi ve serbest yağ asitlerinin (FFA) beta oksidasyonunda bir artış olur (Drzewoski & Hanefeld, 2021). AMPK'nın metformin tarafından iskelet kasında aktivasyonu, GLUT4 taşıyıcılarının alımını ve aktivitesini destekler ve kan dolaşımından glikoz alımını ve anaerobik glikoliz kullanımını artırır (H. A. and L. He, 2016; Kristensen et al., 2014). AMPK aktivasyonu yoluyla adipoz dokuda metforminin etkisi, glikoz taşıyıcılarının (GLUT1 ve GLUT4) artan aktivitesi ve artan yağ asitleri oksidasyonu ve lipoliz inhibisyonu ile sonuçlanır. Ayrıca metformin, serbest yağ asitlerinin (FFA) seviyesini, proinflamatuar sitokinleri ve adipositlerden çeşitli hormonların çıkışını azaltır. Sonuç olarak karaciğerde lipid birikimi engellenir ve bu organın insülin duyarlılığı düzelir (Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Mateusiak L, Mikiciuk-Olasik E, 2017; Sezer, 2017).

Metforminin IR üzerindeki dolaylı etkisi, azalmış glukotoksisite ve lipotoksisitenin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (Engin, 2017; Sezer, 2017). Çok sayıda prelinik ve klinik çalışma, insülin duyarlılığındaki metformine bağlı iyileşmenin, kronik hiperglisemi ve hiperlipideminin normalleştirilmesinin, kardiyovasküler sistem de dahil olmak üzere beyin, karaciğer, gözler ve pankreas gibi birçok organdaki bu metabolik kusurların yıkıcı etkilerini önemli ölçüde azaltabileceğini kanıtlamıştır (M. Zhao et al., 2019; Zhou et al., 2018). Bu nedenle, bu metabolik bozuklukların ve bunların zararlı sonuçlarının metformin tedavisi ile erken önlenmesi, beta hücre hasarı ve kronik diyabet komplikasyonları riskini azaltabilir (Papa-christoforou et al., 2020; Zhou et al., 2018).

Metformin ve polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS) yaygın, endokrin bir bozukluktur. PKOS, abortus, infertilite, gebelik komplikasyonları, androjen fazlalığı, anovulasyon, luteinize edici hormon (LH) düzeylerinde artış, LH: FSH oranında artış gibi üreme özellikleriyle karakterizedir. Bunun yanında PKOS, IR, obezite, prediyabet, T2D ve kardiyometabolik özelliklerle de karakterizedir. Hiperandrojenizm ve IR, PKOS patofizyolojisinde önemli rol oynar. Hiperinsülinemi, androjen üretimini artırırken seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyelerinde azalmaya sebep olur. Bu mekanizma hiperandrojenizm oluşmasına neden olur (Naderpoor et al., 2015; Patel & Shah, 2017). Ayrıca, hiperinsülinemi, IGF bağlayıcı proteinin (IGFBP-1) seviyelerini düşürür, bu da LH'yi artıran mevcut IGF-1 seviyelerinin artmasına neden olur (Dunaif, 1997). Metformin, PKOS tedavisinde yıllardır

kullanılan bir ilaçtır. Metformin, insülin duyarlılığını artırarak, PKOS'ta görülen anormallikleri belli bir oranda düzeltebilir ve glukoz intoleransı riskini ve androjen seviyesini azaltabilir. Ayrıca PKOS'lu kadınların adet döngüsünü kontrol edebilir (Sam & Ehrmann, 2017; J. Zhao et al., 2020). Metforminin adet döngüsü, ovulasyon ve hiperandrojenizmin klinik belirtileri üzerinde düzenleyici bir etki gösterdiği bilinmektedir (Patel & Shah, 2017). Metformin, steroidojenik akut düzenleyici proteinle (StAR) ve 17 alfa-hidroksilaz yoluyla IR'yi azaltarak yumurtalıklardan androjen üretilmesini inhibe ederek etkisini gösterir (Naderpoor et al., 2015; Patel & Shah, 2017; Thomas & Gregg, 2017). Metforminin PCOS'lu hastalar üzerinde ovulasyonun düzenlenmesi, androjen seviyelerinin düşürülmesi, kilo kaybı, abortusun azaltılması gibi belirli etkilere sahiptir. Yinede metforminin etki mekanizmalarının daha fazla çalışmayla incelenmesi gerekir (Markowicz-Piasecka et al., 2017).

Metforminin kardiyoprotektif etkileri

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünyadaki ölüm ve sakatlıkların ana nedenlerinden biridir. KVH'ların nedenleri çok yönlüdür ve sigara, diyabet, obezite, hiperlipemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Hem tip 1 diyabet hem de T2D, sıklıkla KVH ile birlikte bulunur (Raber et al., 2019). Hiperglisemi, oksidatif stresi indükleyerek lipoprotein disfonksiyonu ve endotel disfonksiyonu ile KVH riskini artırır. Yaygın bir anti-hiperglisemik ilaç olan metforminin, diyabet hastalarında KVH insidansını azalttığı gösterilmiştir. Metformin AMPK'yi aktive ederek, apolipoprotein kalıntılarının alfa-dikarbonil aracılı modifikasyonunu inhibe ederek yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) fonksiyon bozukluğunu iyileştirir ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) modifikasyonlarını azaltır. HDL disfonksiyonundaki azalmalar, kolesterol taşınmasını düzenleyerek kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. Ayrıca metformin, endotelial oksidatif stres seviyelerini iyileştirir ve hipergliseminin neden olduğu inflamasyonu azaltarak KVH oluşma riskini azaltır. (Kheniser et al., 2019) T2D ile ilişkili KVH'lar, koroner ateroskleroz ve büyük arter aterosklerozunun içinde bulunduğu makrovasküler ve mikrovasküler bozuklukları içerir. Bu bozukluklar ayrıca koroner arter hastalığından bağımsız olarak ortaya çıkan spesifik bir kalp kası disfonksiyonu olan diyabetik kardiyomiyopatiyi de içerir (Bugger & Abel, 2014).

Metforminin, kalp yetmezliğinde laktik asidoz oluşturma riski nedeniyle kullanımı kontrendikedir. Ancak birçok çalışma, metformine bağlı laktik asidoz riskinin minimal olduğunu, metforminin, akut koroner sendrom, stabil koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüs gibi kardiyovasküler hastalığı olan T2D hastalarında mortalite ve morbiditeyi azalttığını ortaya koymuştur (Eurich et al., 2013; Masoudi et al., 2005). Metformin kullanımı kalp yetmezliği olan diyabet hastalarında birinci basamak teda-

vide önerilmektedir (American Diabetes Association, 2014).

KVH'ların çoğunda enerji metabolizması bozulmuştur. Metforminle aktive olan AMPK GLUT4'ü indükleyerek, GLUT4'ün membranda kalış süresini uzatarak glikoz taşınmasını ve katabolizmasını artırır (L. Zhang et al., 2007). Diğer yandan kardiyovasküler hastalıkların oluşmasında endotel hücre disfonksiyonu, önemli bir yer kaplar. AMPK, endotel bozukluklar ve ateroskleroz için önemli bir hedeftir. Metformin, ateroskleroza karşı endotel fonksiyonu desteklemek için önemli bir potansiyele sahiptir (Gao et al., 2018).

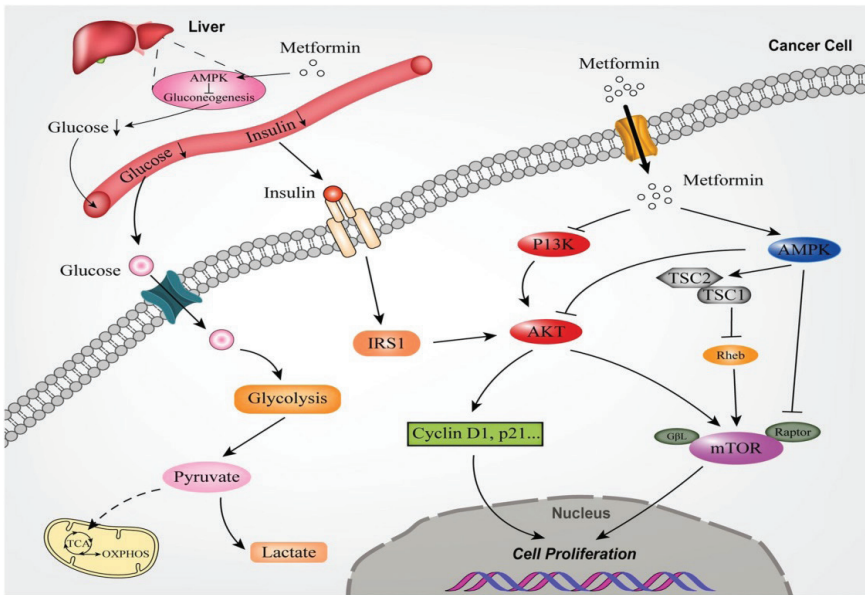
AMPK aktivasyonu endotel hücrelerinde oksidatif stresi azaltarak endotel fonksiyonun iyileşmesine yardımcı olur (Lu et al., 2019). AMPK yağ asidi oksidasyonunu artırır, endotelial lipotoksititeyi azaltır ve endotel fonksiyonu iyileştirerek enerji metabolizmasını düzenleyebilir (McCarty, 2005).

Ayrıca metformin insüline dirençli modeller de antitrombotik özellikler göstermiştir. Metformin hiperinsülineminin, pıhtılaşmada rol oynayan plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) üretimi üzerindeki indükleyici etkisini azaltır (Anfosso et al., 1993). Bu duruma PAI-1 gen ekspresyonunun doğrudan inhibisyonunun aracılık ettiği düşünülmektedir (G. He et al., 2003). Metforminin insüline bağımlı diyabet hastalarında trombosit agregasyonunu azalttığı gözlenmiştir. Metformin vasküler homeostaziste çok önemli bir role sahiptir. Bundan dolayı koroner arter hastalığından korunmak için yararlı olabilir (Pryor & Cabreiro, 2015). Kronik metformin tedavisi, hipertansiyon nedeniyle bozulan ve ölümle ilişkili kardiyak parametrelerde sürekli bir iyileşme sağlayarak antioksidan ve antiinflamatuvar mekanizmaları tetikler (Oliveira et al., 2020).

Metforminin antikanserojen aktivitesi

Kanser, dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir (Pryor & Cabreiro, 2015). Özellikle T2D'li kişilerde, spesifik kanser türleri (karaciğer, pankreas, endometrium, kolon ve rektum, meme, mesane) ve kanserden ölüm riski artmıştır. Hayatı tehdit eden bu hastalıklar arasındaki olası ilişki, hiperglisemi, hiperinsülinemi, obezite ve IR ve diğer bazı değiştirilemeyen risk faktörlerini (yaş, cinsiyet, ırk/etnik köken) ve değiştirilebilir risk faktörlerini (obezite, diyet, fiziksel aktivite, sigara ve alkol tüketimi) içerir (Manal Abudawood, 2019). Metforminin kansere karşı sistemik koruyucu etkilerinin olabileceği bildirilmektedir. Çalışmalar, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) epitelyal hücre çoğalmasını uyarak tümörjenez destekleyebileceğini göstermektedir (Pollak, 2008). Metformin, hiperinsülinemi ve sinyal moleküllerinin seviyelerini azaltarak neoplastik aktiviteyi önleyebilir. Metformin ayrıca kanser prognozunda rol oynayan inflamatuvar süreçleri de değiştirebilir. Yapılan bir çalışmada

metforminin, NF- κ B aktivitesini bloklayarak proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunun azalttığı bildirilmiştir (Moiseeva et al., 2013). Metformin, AMPK aktivasyonu sonrası mTOR yolağını bloklayarak kanser hücre büyümesini baskılar. Ayrıca metformin hücre büyümesi ve çoğalması için gerekli olan fosfoinositidil-3-kinaz (PI3K) / protein kinaz B (AKT) sinyal yolunu inhibe eder. AMPK aktivasyonu, hücre döngüsü için gerekli olan AKT sinyal yolunu antagonize edebilir (Şekil 3) (B. Zhao et al., 2020).



Şekil 3. Metforminin antikanserojen etkileri

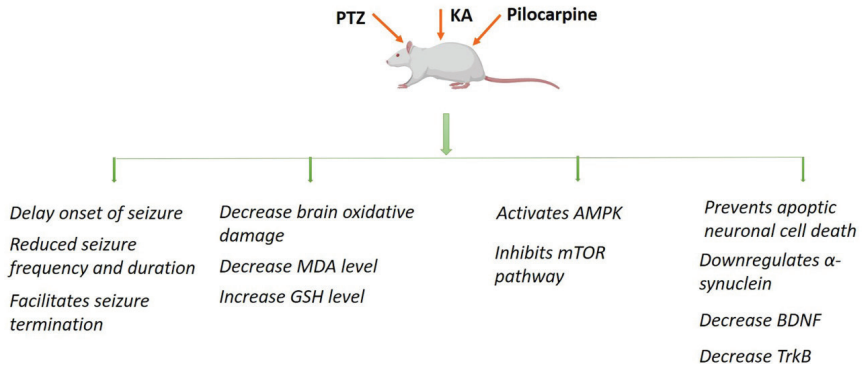
Metformin ve Epilepsi

AMPK, beyinde önemli bir metabolik sensördür (Kemp et al., 1999). AMPK aktive olduğunda, mTOR kaskad proteinleri tuberin ve raptor fosforile edilerek mTOR yolağı bloke edilir (Reuben J. Shaw, 2009). Epileptik beyinde AMPK seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir (Yang et al., 2017). Metformin, önemli bir AMPK aktivatörüdür bu nedenle AMPK aktivasyonunun, epileptik nöbetleri azaltmak için önemli bir mekanizma olacağı bildirilmektedir (Foretz et al., 2014).

Epileptik farelerde yapılan bir çalışmada hipokampus ve kortekste AMPK ekspresyonu incelenmiş ve AMPK seviyesinin, temporal lob epilepsili hastalarda önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Metformin tedavisi p-AMPK düzeyini önemli ölçüde artırmıştır. Bu bulgu, Metforminin deneysel epilepside AMPK aktivasyonu üzerindeki potansiyel etkisini

göstermektedir (Yang et al., 2017). mTOR yolağı epilepside önemli bir rol oynamaktadır. mTOR yolağının hiperaktivitesi temporal lop epilepsisi, infantil spazmlar (IS), status epileptikus ve absans epilepsi patogenezinde önemli rol oynamaktadır (Citraro et al., 2016). Yapılan bir çalışmada deneysel epilepsi modelinde, metforminin AMPK'yı aktive ettiği, mTOR yolağını inhibe ederek yararlı antiepileptik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Rubio Osornio et al., 2018). Metformin tedavisi başka bir deneysel modelde pAMPK'nın protein ekspresyonunu artırırken, p-mTOR'un protein ekspresyonunu azaltmıştır (Mehrabi et al., 2018). Bu bulgular, metforminin antiepileptik etkilerinin kısmen AMPK aktivasyonu ve mTOR yolağının inhibisyonu aracılığıyla olduğunu düşündürmektedir. Metforminin, AMPK aktivasyonu, mTOR yolağının bloklanması, antioksidan enzim aktivitesinin artırılması, BDNF, TrkB seviyelerinin ve alfa-sinükleinin düzeyinin ve proinflatuarların azaltılması, apoptotik nöronal hücre ölümünü engellemesi yoluyla epilepsiyi engelleyebileceği ve nöbet başlangıcını geciktirebileceği düşünülmektedir (Şekil 4) (Nandini H S & Paudel, Yam Nath Krishna, 2019).

Protective effect of Metformin treatment in Epilepsy



Şekil 4. Deneysel epilepsi modellerinde metforminin koruyucu etkileri

Metforminin monosit/makrofaj ve nötrofiller üzerine etkisi

Metforminle ilgili In vitro çalışmalar AMP'ye bağımlı veya bağımsız çeşitli mekanizmalar yoluyla makrofajlarda antiinflatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Metforminin hücre kültürü çalışmalarında monositlerden, makrofaja farklılaşmayı ve TNF- α , IL-1 β , ve MCP-1 (Monosit kemoatraktan protein-1) üretimini baskıladığı gösterilmiştir (Vasamsetti et al., 2015). Metforminin bu etkisinin AMPK aktivasyonu, C-Jun N-Terminal Kinaz (JNK1) fosforilasyonunda bir azalmaya ve STAT3 fosforilasyonuna aracılık edebileceği düşünülmektedir. Metformin uygulamasının

peritoneal makrofajlarda, TNF- α ve IL-6 ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (J. Kim et al., 2014). Benzer bir çalışmada metformin, doza bağlı olarak pro-IL-1 β 'yi baskımlarken, fare kemik iliğinden türetilen makrofajlarda IL-10 ekspresyonunu artırmıştır. Metforminin pro-IL1 β inhibisyonunun, AMPK aktivitesinden bağımsız, mitokondriyal kompleks I inhibisyonuna bağılı ROS'un azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kelly et al., 2015). Metformin benzer şekilde, insan makrofajlarında, lippolisakkarit ile indüklenen TNF- α ve MCP-1'in ekspresyonunu ve ROS üretimini AMPK'ye bağılı olarak inhibe etmiştir. Metforminin bu etkisi, NF-kB ve MAPK aktivitesinde azalmayla ilişkilendirilmiştir (Buldak et al., 2016).

Nötrofiller, insanlarda en çok bulunan, fungal ve bakteriyel patojenlere karşı savunma yapan, lökositlerdir. Nötrofillerin otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığı çalışmalarda, gösterilmiştir (Kaplan, 2013). Nötrofil sayısı ve nötrofil-lenfosit oranı, klinik açıdan, sistemik inflamasyonun erişilebilir bir göstergesi olarak ortaya çıkmaktadır (Forget et al., 2017). Büyük bir diyabetik hasta grubunda, metformin ile tedavinin 8-16 ay sonra nötrofil lenfosit oranında önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Cameron et al., 2016). Metforminin ayrıca PKOS'u olan genç kadınlarda ve aşırı adrenarş ve erken olan pubarş ile premature doğan kız çocuklarında nötrofil sayısını azalttığı gösterilmiştir (Ibanez et al., 2005). Yapılan bir çalışma metformin tedavisinin, karotis arter stenozu olan ve endarterektomi yapılan diyabetik hastalarda, nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalinin ekspresyonunun azalmasıyla ilişkili olduğunu dolayısıyla serebral embolizasyon durumlarıyla ilgili daha düşük risk taşıdığını göstermiştir (Eilenberg et al., 2017).

Metforminin epilepsi ve alzheimer hastalığında biliş, öğrenme ve hafıza üzerindeki etkisi

Bilişsel bozukluk, epilepsi ve Alzheimer hastalarında (AH) ortak bir patojenik durumdur. Epilepsi hastalarında bilişsel fonksiyon bozukluğu, epilepsinin en yaygın ve ciddi komorbiditesidir (Cornaggia et al., 2006). Epilepsili kişiler, öğrenme, hafıza, dikkat eksikliği, hafıza bozukluğu gibi bilişsel bozulmalar gösterir (Cerminara et al., 2013; Gavrilovic et al., 2019). Nöbetler, AH'de progresif bilişsel gerilemeye ve nörodejenerasyona neden olabilir. Metforminin, deneysel bir epilepsi ve AH modelinde bilişsel bozuklukları iyileştiren ideal bir terapötik aday olabileceği bildirilmiştir (Nandini H S & Paudel, Yam Nath Krishna, 2019). Metforminin deneysel bir epilepsi modelinde, Morris su labirenti testinde (MWM) değerlendirilen bilişsel bozukluğu iyileştirdiği gösterilmiştir (R. R. Zhao et al., 2014). Deneysel bir araştırmada metformin tedavisiyle, Skopolamin ile oluşturulan ve Alzheimer hastalığına benzeyen bellek eksikliklerinin, MWM testiyle ve modifiye yükseltilmiş artı labirent (MEPM) testiyle değerlendirilmesi sonucunda öğrenme ve hafıza eksikliklerini azalttığı

gösterilmiştir (Aksoz et al., 2019). Metformin benzer bir çalışmada, skopolamin ile indüklenen beyinde oksidatif stresi, inflamasyonu ve yüksek fosforile Tau'yu iyileştirmiştir. Bu bulgulara göre metforminin AH ile ilişkili demans gelişmesini önleme yeteneğine sahip olduğu düşünülebilir. Metformin tedavisinin çift transgenik farelerin kullanıldığı AH hayvan modelinde, uzamsal hafıza eksikliklerini düzelttiği, nöronal hücre ölümünü önlediği bildirilmiştir. Metformin ayrıca uzamsal bellek oluşumunu da iyileştirmiştir (Ou et al., 2018). Metforminin öğrenme ve bellekteki koruyucu etkisinin Tau'nun azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Farr et al., 2019).

Metforminin yaşlanma üzerine etkileri

Metforminin, pleiotropik etkileriyle hem memeli hem de omurgalı modellerde yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir. Metforminin, insülin duyarlılığını artırarak, insülin düzeylerini ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 düzeylerini azaltarak yaşlanmayı yavaşlatığı düşünülmektedir. Metforminin kalori kısıtlamasını taklit ettiği varsayılmaktadır. Ayrıca çalışmalar metforminin AMPK aktivitesini artırdığını, mTOR aktivitesini inhibe ettiğini ve DNA hasarını iyileştirdiğini göstermiştir. Klinik çalışmalar da, metformin tedavisinin diyabeti olan hastaların, diyabeti olmayan hastalara göre yaşam süresinin daha uzun olduğu bildirilmiştir (Barzilai et al., 2016; Cho et al., 2015; Justice et al., 2018; Sunjaya & Sunjaya, 2021). Metformin metabolik etkilerini, temel olarak, mitokondriyal kompleks I inhibisyonu, AMPK aktivasyonu ve oksidatif stresin azaltılması yoluyla gerçekleştirir. Metforminin, PGC1- α , mTORC1, İnsülin-IGF1 sinyali, NF- κ B sinyali, SIRT1 ve proinflamatuvar sitokinler üzerinde önemli etkileri vardır. Metforminin hücre içine alındıktan sonra metabolik, oksidatif ve inflamatuvar yol olarak etki gösterdiği üç yol vardır.

Birincisi metformin, metabolik olarak, mitokondriyal kompleks I'ı ve dolaylı olarak oksidatif fosforilasyonu inhibe eder ve AMPK aktivasyonuna neden olur. AMPK aktivasyonuna bağlı olarak, mTORC1 inhibisyonu (otofaji ve besin algılama), PGC-1 α aktivasyonu (mitokondriyal biyogenez), DNA / histon modifikasyonu ve miRNA'lar aracılığıyla transkripsiyonel düzenlemeye yardımcı olurlar. Hücre dışında metformin, İnsülin / IGF1 sinyalinin azaltılması yoluyla mTORC1 inhibisyonuna neden olur.

İkincisi Metformin mitokondriyal kompleks I inhibisyonuyla ROS'u ve gelişmiş glikasyon son ürünlerinin azaltılması yoluyla AMPK'dan bağımsız etkilere yol açarak makromoleküler hasarın azaltılmasına yardımcı olur.

Üçüncü olarak metformin AMPK'dan bağımsız bir yolla proinflamatuvar sitokinleri azaltır ve NF- κ B sinyalleme ve Nrf2-Gpx7 ve Ataksi telanjiektazi mutasyon (ATM) sinyalinin aktivasyonu aracılığıyla antiinfla-

matuar ve terapötik etkiler gösterir.

Bu etki kollları, hücrelerde yaşlanmanın neden olduğu düzensizliği azaltmak için çalışarak yaşlanmanın olumsuz yönlerini hafifletir. Metformin, yaşlanmanın ayırt edici özelliklerini farklı seviyelerde azaltarak terapötik etkilere katkıda bulunur (Cho et al., 2015; Grabowska et al., 2017; Kulkarni et al., 2020).

Metforminin obezite ve kilo alımı üzerine etkisi

Son yıllarda yaşam tarzındaki değişikliklere bağlı obezite görülme sıklığı hızla artmaktadır. Enerji alımı ve harcamasındaki dengesizlikten kaynaklanan obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve yağlı karaciğer hastalıkları gibi metabolik sendromların eşlik ettiği çokyönlü kronik bir bozukluktur. Araştırmalar, metforminin obezite ve ilişkili bozuklukların tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceğini düşündürmektedir. Metforminin diyabeti olmayan kişilerde, kilo kaybı üzerine zayıf ancak faydalı etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Metforminin, obez farelerde ve HepG2 hücrelerinde FGF21 üretimini indüklediği, yüksek yağlı diyetle bağlı obeziteyi ve ilişkili inflammatuar yanıtı inhibe ettiği gösterilmiştir (E. K. Kim et al., 2016). Metforminin bu etkilerinin obezite tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca metforminin, antiobezite etkilerinin mitokondriyal biyogenezi artırılması, yağ asidi alımının azaltılması ve termojenezin uyarılması yoluyla gerçekleştiği bildirilmiştir (Karise et al., 2019). Metforminin sıçanlarda yapılan bir çalışmada, bağırsak mikrobiyotasını düzenlediği ve yüksek yağlı diyetle bağlı obeziteyi önlediği, ve böylece kısa zincirli yağ asidi üreten bakterileri sayısını artırdığı ve mikrobiyal çeşitliliği azalttığı bildirilmiştir (X. Zhang et al., 2015). Diğer yandan metforminin glikoz metabolizması üzerine olan olumlu etkileri de obezitenin önlenmesine önemli bir katkı yapmaktadır (Lv & Guo, 2020).

Metforminin yan etkileri

Metforminin en yaygın bildirilen yan etkileri arasında gastrointestinal sistemle ilgili olan mide bulantısı, ishal kusma ve abdominal rahatsızlıklar yer almaktadır. Yan etkiler metformin alan hastaların %30'unda görülebilir. Hastaların yaklaşık % 5'i, düşük dozlarda bile olsa ilacı tolere edemeyebilirler (Wang et al., 2017). Bazı hastalarda göğüste rahatsızlık, baş ağrısı, terleme, hipoglisemi, halsizlik ve rinit görülebilir (American Diabetes Association, 2018).

Metformin tedavisinin nadirde olsa görülebilen önemli bir yan etkisi de laktik asidozudur. Tahmini insidans yılda 100.000 kişide % 3-10'dur. Diğer risk faktörleri arasında sepsis, kardiyogenik şok ve alkolizm gibi laktat üretiminin artmasına neden olan durumlar bulunmaktadır. Araştırmalarda metforminin, laktik asidoz riskinin son derece düşük olduğunu bildirmek-

tedir. İleri ve geriye dönük yapılan meta-analiz çalışmalarında metformine bağlı laktik asidoz riski ihmal edilebilir olarak bulunmuştur (Inzucchi et al., 2014). Laktat vücutta birikirse ve kolayca elimine edilemez, bu da metabolik asidoza yol açar. Kandaki pH'ın bu şekilde düşmesi, halsizlik, solunum sıkıntısı, yüksek laktat seviyeleri ve anyon açıklı asidoz gibi spesifik olmayan belirti ve semptomlara neden olabilir. Risk faktörleri arasında karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalar, yaşlılar, cerrahi, hipoksi ve alkolizm yer alır (Hsu et al., 2018). İlacın güvenli şekilde kullanılıp kullanılmayacağını tespit etmek için böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sadece plazma kreatinin konsantrasyonu yerine yaş, cinsiyet ve ırkı içeren eGFR'nin kullanılması önerilmektedir. Ayrıca güncel FDA kılavuzları, eGFR 30-60 ml dk [1.73 m] ise, iyotlu kontrast madde prosedürleri uygulanmadan önce metformin kullanımının durdurulması önerilmektedir. Sonrasında eGFR 48 saat sonra kontrol edilmeli ve böbrek fonksiyonu stabil olursa metformin yeniden başlatılmalıdır (Sanchez-Rangel & Inzucchi, 2017).

Metforminin diğer bir yan etkisi de B12 vitamininin emilim bozukluğudur (De Jager et al., 2010). Ayrıca biguanid ile uzun süreli tedavinin B12 vitamini seviyelerini düşürme riskinin arttığı daha yüksek periferik nöropati prevalansı olduğu bildirilmiştir. Metforminle ilişkili B12 vitamini konsantrasyonlarının değişiklikleriyle ilgili klinik semptomları gösteren veriler yetersizdir. Uzun süre metformin kullanan hastalarda, özellikle de anemi ya da periferik nöropatisi olanlarda B12 düzeyleri mutlaka kontrol edilmelidir (American Diabetes Association, 2018; Aroda VR, Edelstein SL, 2016). Metformin gastrointestinal yan etkileri azaltmak için, yemeklerle birlikte alınır ve düşük dozlarda başlatılır (Davidson & Peters, 1997).

Metforminin ayrıca erkeklerde serbest ve total testosteron (TT) düzeylerini azalttığı bildirilmektedir. Metformin tedavisi hem diyabetik hem de diyabetik olmayan hastalarda testosteron seviyelerinde düşüşe neden olur. Topikal testosteron kremlerinin uygulanması, bu hormon seviyelerini yükseltebilir (Krysiak R, Gilowski W, 2016). Testosteron insülin duyarlılığını artırdığı için özellikle diyabetik erkeklerde önemlidir (Grossmann et al., 2008; Ozata et al., 2001). Testosteron düşüklüğü, T2D oluşumu ile bağlantılıdır. Testosteron kas kütlesini artırırken, yağ kütlesinde ve insülin direncinde azalmaya neden olarak T2D'nin önlenmesinde önemli bir rol oynar. Ek olarak, testosteron lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe eder ve insülin direncini önleyen trigliserid alımını artırır. Metformin sitokrom P450-C17a'nın inhibisyonu ve LH hormonu salgılanmasının azaltılması yoluyla TT'yi önemli ölçüde azaltır (Al-Kuraisy & Al-Gareeb, 2016).

SONUÇLAR

Uzun yıllardır antidiyabetik bir ajan olarak kullanılan metformin, yeni bir ilaç olmamasına rağmen farklı hastalık ya da bozukluklarda yeni etki mekanizmaları tanımlanmaya devam etmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar, metforminin pleiotropik bir etki mekanizmasına sahip olduğunu ve sonuç olarak ilacın, hipoglisemi ve kilo alma riskini artırmadan prediyabet ve diyabetli kişilerde yüksek glikoz seviyesini azalttığını göstermektedir (Lamoia & Shulman, 2021). Ayrıca metformin diyabet dışındaki alanlarda araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Metforminin antikanser, nöropotektif, kardiyoprotektif, bağışıklık düzenleyici ve yaşlanma karşıtı etkilere sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, ucuz, güvenli, etkili ve genel olarak erişilebilir bir ilaç olan metforminin yan etkilerinin son zamanlarda sorgulandığı da vurgulanmalıdır. Bu nedenle diyabet tanısı alan çoğu hastada metformin ile farmakolojik tedavinin başlatılması önerilmektedir. Bununla birlikte, kardiyovasküler risk faktörleri veya kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda metforminle birlikte SGLT-2 veya GLP-1RA'larla kombine tedavisinin en kısa sürede başlatılması vurgulanmaktadır (Drzewoski & Hanefeld, 2021).

Mevcut derlemede ve başka makalelerde açıklanan araştırmalar, metforminin moleküler mekanizmaları ve geniş kapsamlı potansiyel uygulamaları hakkındaki anlayışımızı her geçen gün artırmaya devam etmektedir. Benzer şekilde, geliştirilmiş antidiyabetik aktiviteye ve geliştirilmiş güvenlik profilleri ile azaltılmış yan etkilere sahip yeni ilaçların keşfi, metforminin yeni etki mekanizmalarının ve yeni hedeflerinin tanımlanmasına yardımcı olacaktır. Bununla birlikte, bu gözlemlerin gerekçesi ancak uzun vadeli, iyi tasarlanmış çalışmalar yapıldıktan sonra doğrulanabilir. Bu nedenle, birçok çalışmada metformin uygulaması yapılmasına rağmen, hala birçok mekanizmanın açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Metforminin terapötik uygulamasının diyabet dışındaki bu hastalıkları tedavi etmesi ve genişletilebilmesi için daha fazla klinik ve deneysel çalışma gereklidir.

KAYNAKLAR

- Aksoz, E., Gocmez, S. S., Sahin, T. D., Aksit, D., Aksit, H., & Utkan, T. (2019). The protective effect of metformin in scopolamine-induced learning and memory impairment in rats. *Pharmacological Reports*, 71(5), 818–825. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.04.015>
- Al-Kuraishy, H. M., & Al-Gareeb, A. I. (2016). Erectile dysfunction and low sex drive in men with type 2 DM: The potential role of diabetic pharmacotherapy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(12), FC21–FC26. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19971.8996>
- American Diabetes Association. (2014). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 37(1), 14–80.
- American Diabetes Association. (2018). 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 41(Supplement 1), S73–S85. <https://doi.org/10.2337/dc18-S008>
- Anfosso, F., Chomiki, N., Alessi, M. C., Vague, P., & Juhan-Vague, I. (1993). Plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in the human hepatoma cell line Hep G2 metformin inhibits the stimulating effect of insulin. *Journal of Clinical Investigation*, 91(5), 2185–2193. <https://doi.org/10.1172/JCI116445>
- Aroda VR, Edelstein SL, G. R. B. et al (. (2016). Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 101, 1754–1761. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3754>
- Bailey, C. J., Wilcock, C., & Scarpello, J. H. B. (2008). Metformin and the intestine. *Diabetologia*, 51(8), 1552–1553. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1053-5>
- Bailey, Clifford J., & Day, C. (2004). Metformin: Its botanical background. *Practical Diabetes International*, 21(3), 115–117. <https://doi.org/10.1002/pdi.606>
- Bailey, Clifford J. (2017). Metformin: historical overview. *Diabetologia*, 60(9), 1566–1576. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.011>
- Bharath LP, Agrawal M, McCambridge G, et al. (2020). Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation. *Cell Metab*, 32(Jully 7), 44-55.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.015>.

- Bugger, H., & Abel, E. D. (2014). Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*, 57(4), 660–671. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3171-6>
- Buldak, L., Machnik, G., Buldak, R. J., Labuzek, K., Boldys, A., & Okopień, B. (2016). Exenatide and metformin express their anti-inflammatory effects on human monocytes/macrophages by the attenuation of MAPKs and NFκB signaling. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 389(10), 1103–1115. <https://doi.org/10.1007/s00210-016-1277-8>
- Cameron, A. R., Morrison, V. L., Levin, D., Mohan, M., Forteath, C., Beall, C., McNeilly, A. D., Balfour, D. J. K., Savinko, T., Wong, A. K. F., Viollet, B., Sakamoto, K., Fagerholm, S. C., Foretz, M., Lang, C. C., & Rena, G. (2016). Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circulation Research*, 119(5), 652–665. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308445>
- Cerminara, C., D'Agati, E., Casarelli, L., Kaunzinger, I., Lange, K. W., Pitzianti, M., Parisi, P., Tucha, O., & Curatolo, P. (2013). Attention impairment in childhood absence epilepsy: An impulsivity problem? *Epilepsy and Behavior*, 27(2), 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.02.022>
- Cho, K., Chung, J. Y., Cho, S. K., Shin, H. W., Jang, I. J., Park, J. W., Yu, K. S., & Cho, J. Y. (2015). Antihyperglycemic mechanism of metformin occurs via the AMPK/LXRα/POMC pathway. *Scientific Reports*, 5. <https://doi.org/10.1038/srep08145>
- Citraro, R., Leo, A., Constanti, A., Russo, E., & De Sarro, G. (2016). MTOR pathway inhibition as a new therapeutic strategy in epilepsy and epileptogenesis. *Pharmacological Research*, 107, 333–343. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.039>
- Cornaggia, C. M., Beghi, M., Provenzi, M., & Beghi, E. (2006). Correlation between cognition and behavior in epilepsy. *Epilepsia*, 47(SUPPL. 2), 34–39. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00685.x>
- Davidson, M. B., & Peters, A. L. (1997). An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Medicine*, 102(1), 99–110. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(96\)00353-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00353-1)
- De Jager, J., Kooy, A., Leher, P., Wulffélé, M. G., Van Der Kolk, J., Bets, D., Verburg, J., Donker, A. J. M., & Stehouwer, C. D. A. (2010). Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: Randomised placebo controlled trial. *BMJ (Online)*, 340(7757), 1177. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2181>
- Derrien, M., Van Baarlen, P., Hooiveld, G., Norin, E., Müller, M., & de Vos, W. M. (2011). Modulation of mucosal immune response, tolerance, and proliferation in mice colonized by the mucin-degrader Akkermansia muciniphila. *Frontiers in Microbiology*, 2(AUG), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00166>

- Diana Saleiro and Leonidas C. Platanias. (2015). Intersection of mTOR and STAT signaling in immunity. *Trends Immunol*, 36(1), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.10.006>.
- Drzewoski, J., & Hanefeld, M. (2021). The current and potential therapeutic use of metformin—the good old drug. *Pharmaceuticals*, 14(2), 1–33. <https://doi.org/10.3390/ph14020122>
- Dunaif, A. (1997). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocrine Reviews*, 18(6), 774–800. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0318>
- Eilenberg, W., Stojkovic, S., Piechota-Polanczyk, A., Kaider, A., Kozakowski, N., Weninger, W. J., Nanobachvili, J., Wojta, J., Huk, I., Demyanets, S., & Neumayer, C. (2017). Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) is elevated in type 2 diabetics with carotid artery stenosis and reduced under metformin treatment. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0579-6>
- Engin, A. B. (2017). What Is Lipotoxicity? *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 960, 197–220. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_8
- Eurich, D. T., Weir, D. L., Majumdar, S. R., Tsuyuki, R. T., Johnson, J. A., Tjosvold, L., Vanderloo, S. E., & McAlister, F. A. (2013). Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure systematic review of observational studies involving 34 000 patients. *Circulation: Heart Failure*, 6(3), 395–402. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162>
- Farr, S. A., Roesler, E., Niehoff, M. L., Roby, D. A., McKee, A., & Morley, J. E. (2019). Metformin improves learning and memory in the samp8 mouse model of Alzheimer’s disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 68(4), 1699–1710. <https://doi.org/10.3233/JAD-181240>
- Foretz, M., Guigas, B., Bertrand, L., Pollak, M., & Viollet, B. (2014). Metformin: From mechanisms of action to therapies. *Cell Metabolism*, 20(6), 953–966. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>
- Forget, P., Khalifa, C., Defour, J. P., Latinne, D., Van Pel, M. C., & De Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*, 10(12), 1–4. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>
- Gao, F., Chen, J., & Zhu, H. (2018). A potential strategy for treating atherosclerosis: Improving endothelial function via amp-activated protein kinase. *Science China Life Sciences*, 61(9), 1024–1029. <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9285-1>
- Gavrilovic, A., Toncev, G., Boskovic Matic, T., Vesic, K., Ilic Zivojinovic, J., & Gavrilovic, J. (2019). Impact of epilepsy duration, seizure control and EEG abnormalities on cognitive impairment in drug-resistant epilepsy patients.

Acta Neurologica Belgica, 119(3), 403–410. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01090-x>

Grabowska, W., Sikora, E., & Bielak-Zmijewska, A. (2017). Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*, 18(4), 447–476. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9685-9>

Grossmann, M., Thomas, M. C., Panagiotopoulos, S., Sharpe, K., MacIsaac, R. J., Clarke, S., Zajac, J. D., & Jerums, G. (2008). Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(5), 1834–1840. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2177>

Harmancı, A., & Gürlek, A. (2005). Eski İlaç , Eski ve Yeni Kullanımları: Metformin. *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 12(1), 29–37.

He, G., Pedersen, S. B., Bruun, J. M., Lihn, A. S., & Richelsen, B. (2003). Metformin, but not thiazolidinediones, inhibits plasminogen activator inhibitor-1 production in human adipose tissue in vitro. *Hormone and Metabolic Research*, 35(1), 18–23. <https://doi.org/10.1055/s-2003-38386>

He, H. A. and L. (2016). Current Understanding of Metformin Effect on the Control of Hyperglycemia in Diabetes. *J Endocrinol.*, 228(3), R97-106. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0447>.

Hsu, W. H., Hsiao, P. J., Lin, P. C., Chen, S. C., Lee, M. Y., & Shin, S. J. (2018). Effect of metformin on kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate chronic kidney disease. *Oncotarget*, 9(4), 5416–5423. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23387>

Hur, K. Y., & Lee, M. S. (2015). New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *Journal of Diabetes Investigation*, 6(6), 600–609. <https://doi.org/10.1111/jdi.12328>

Ibanez, L., Jaramillo, A. M., Ferrer, A., & de Zegher, F. (2005). High neutrophil count in girls and women with hyperinsulinaemic hyperandrogenism: Normalization with metformin and flutamide overcomes the aggravation by oral contraception. *Human Reproduction*, 20(9), 2457–2462. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei072>

Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., & Matthews, D. R. (2015). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 58(3), 429–442. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3460-0>

Inzucchi, S. E., Lipska, K. J., Mayo, H., Bailey, C. J., & McGuire, D. K. (2014). Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease a systematic review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 312(24), 2668–2675. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15298>

- Justice, J. N., Ferrucci, L., Newman, A. B., Aroda, V. R., Bahnson, J. L., Divers, J., Espeland, M. A., Marcovina, S., Pollak, M. N., Kritchevsky, S. B., Barzilai, N., & Kuchel, G. A. (2018). A framework for selection of blood-based biomarkers for geroscience-guided clinical trials: report from the TAME Biomarkers Workgroup. *GeroScience*, 40(5–6), 419–436. <https://doi.org/10.1007/s11357-018-0042-y>
- Kaplan, M. J. (2013). Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Research and Therapy*, 15(5). <https://doi.org/10.1186/ar4325>
- Karise, I., Bargut, T. C., del Sol, M., Aguila, M. B., & Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2019). Metformin enhances mitochondrial biogenesis and thermogenesis in brown adipocytes of mice. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 111(January), 1156–1165. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.01.021>
- Kelly, B., Tannahill, G. M., Murphy, M. P., & O'Neill, L. A. J. (2015). Metformin inhibits the production of reactive oxygen species from NADH: Ubiquinone oxidoreductase to limit induction of interleukin-1 β (IL-1 β) and boosts interleukin-10 (IL-10) in lipopolysaccharide (LPS)-activated macrophages. *Journal of Biological Chemistry*, 290(33), 20348–20359. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.662114>
- Kemp, B. E., Mitchelhill, K. I., Stapleton, D., Michell, B. J., Chen, Z. P., & Witters, L. A. (1999). Dealing with energy demand: the AMP-activated protein kinase. *Trends in Biochemical Sciences*, 24(1), 22–25. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(98\)01340-1](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(98)01340-1)
- Kheniser, K. G., Kashyap, S. R., & Kasumov, T. (2019). A systematic review: the appraisal of the effects of metformin on lipoprotein modification and function. *Obesity Science and Practice*, 5(1), 36–45. <https://doi.org/10.1002/osp4.309>
- Kim, E. K., Lee, S. H., Jhun, J. Y., Byun, J. K., Jeong, J. H., Lee, S. Y., Kim, J. K., Choi, J. Y., & Cho, M. La. (2016). Metformin prevents fatty liver and improves balance of white/brown adipose in an obesity mouse model by inducing FGF21. *Mediators of Inflammation*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5813030>
- Kim, J., Kwak, H. J., Cha, J. Y., Jeong, Y. S., Rhee, S. D., Kim, K. R., & Cheon, H. G. (2014). Metformin suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response in murine macrophages via Activating Transcription Factor-3 (ATF-3) induction. *Journal of Biological Chemistry*, 289(33), 23246–23255. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.577908>
- Kristensen, J. M., Treebak, J. T., Schjerling, P., Goodyear, L., & Wojtaszewski, J. F. P. (2014). Two weeks of metformin treatment induces AMPK-dependent enhancement of insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 306(10), 1099–1109. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00417.2013>
- Krysiak R, Gilowski W, O. B. (2016). The effect of testosterone on cardiovascular [17]risk factors in men with type 2 diabetes and late-onset hypogonadism

- treated with metformin or glimepiride. *Pharmacol Rep.*, 68(1), 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2015.06.003>
- Kulkarni, A. S., Gubbi, S., Barzilai, N., Branch, M. D., & Diseases, K. (2020). Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell Metab.*, 32(1), 15–30. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.001>.
- Lamoia, T. E., & Shulman, G. I. (2021). Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine Reviews*, 42(1), 77–96. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa023>
- Li Gong, Sriji Goswami, Kathleen M. Giacomini, Russ B. Altman, and T. E. K. (2012). Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*, 22(11), 820–827. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283559b22>.
- Lu, Q., Li, X., Liu, J., Sun, X., Rousselle, T., Ren, D., Tong, N., & Li, J. (2019). AMPK is associated with the beneficial effects of antidiabetic agents on cardiovascular diseases. *Bioscience Reports*, 39(2), 1–15. <https://doi.org/10.1042/BSR20181995>
- Lv, Z., & Guo, Y. (2020). Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 11(April), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00191>
- Madiraju, A. K., Erion, D. M., Rahimi, Y., Zhang, X. M., Braddock, D. T., Albright, R. A., Prigaro, B. J., Wood, J. L., Bhanot, S., MacDonald, M. J., Jurczak, M. J., Camporez, J. P., Lee, H. Y., Cline, G. W., Samuel, V. T., Kibbey, R. G., & Shulman, G. I. (2014). Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*, 510(7506), 542–546. <https://doi.org/10.1038/nature13270>
- Manal Abudawood. (2019). Diabetes and cancer: A comprehensive review Manal. *Journal of Research in Medical Sciences*, 24(94). <https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS>
- Maniar, K., Moideen, A., Mittal, A., Patil, A., Chakrabarti, A., & Banerjee, D. (2017). A story of metformin-butyrate synergism to control various pathological conditions as a consequence of gut microbiome modification: Genesis of a wonder drug? *Pharmacological Research*, 117, 103–128. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.12.003>
- Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Mateusiak L, Mikiciuk-Olasik E, S. J. (2017). Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Curr Pharm Des.*, 23(17), 2532–2550. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161201152941>.
- Markowicz-Piasecka, M., Huttunen, K. M., Mateusiak, L., Mikiciuk-Olasik, E., & Sikora, J. (2017). Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Current Pharmaceutical Design*, 23(17), 2532–2550. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161201152941>

- Masoudi, F. A., Inzucchi, S. E., Wang, Y., Havranek, E. P., Foody, J. A. M., & Krumholz, H. M. (2005). Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: An observational study. *Circulation*, 111(5), 583–590. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154542.13412.B1>
- McCarty, M. F. (2005). AMPK activation as a strategy for reversing the endothelial lipotoxicity underlying the increased vascular risk associated with insulin resistance syndrome. *Medical Hypotheses*, 64(6), 1211–1215. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.01.042>
- Mehrabi, S., Sanadgol, N., Barati, M., Shahbazi, A., Vahabzadeh, G., Barzroudi, M., Seifi, M., Gholipourmalekabadi, M., & Golab, F. (2018). Evaluation of metformin effects in the chronic phase of spontaneous seizures in pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Metabolic Brain Disease*, 33(1), 107–114. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0132-z>
- Miller, R. A., Chu, Q., Xie, J., Foretz, M., Viollet, B., & Birnbaum, M. J. (2013). Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature*, 494(7436), 256–260. <https://doi.org/10.1038/nature11808>
- Moiseeva, O., Deschênes-Simard, X., St-Germain, E., Igelmann, S., Huot, G., Cadar, A. E., Bourdeau, V., Pollak, M. N., & Ferbeyre, G. (2013). Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF- κ B activation. *Aging Cell*, 12(3), 489–498. <https://doi.org/10.1111/accel.12075>
- Naderpoor, N., Shorakae, S., De Courten, B., Misso, M. L., Moran, L. J., & Teede, H. J. (2015). Metformin and lifestyle modification in polycysticovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 21(5), 560–574. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv025>
- Nandini H S, & Paudel, Yam Nath Krishna, K. L. (2019). Envisioning the neuroprotective effect of Metformin in experimental epilepsy: A portrait of molecular crosstalk. *Life Sciences*, 233(July). <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116686>
- O'Neill, L. A. J., & Grahame Hardie, D. (2013). Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature*, 493(7432), 346–355. <https://doi.org/10.1038/nature11862>
- Oliveira, P. W. C., de Sousa, G. J., Birocale, A. M., Gouvêa, S. A., de Figueiredo, S. G., de Abreu, G. R., & Bissoli, N. S. (2020). Chronic metformin reduces systemic and local inflammatory proteins and improves hypertension-related cardiac autonomic dysfunction. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(2), 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.09.005>
- Ou, Z., Kong, X., Sun, X., He, X., Zhang, L., Gong, Z., Huang, J., Xu, B., Long, D., Li, J., Li, Q., Xu, L., & Xuan, A. (2018). Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS1 mice.

- Brain, Behavior, and Immunity*, 69, 351–363. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.12.009>
- Owen, M. R., Doran, E., & Halestrap, A. P. (2000). Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochemical Journal*, 348(3), 607–614. <https://doi.org/10.1042/bj3480607>
- Ozata, M., Oktenli, C., Bingol, N., & Ozdemir, I. C. (2001). The effects of metformin and diet on plasma testosterone and leptin levels in obese men. *Obesity Research*, 9(11), 662–667. <https://doi.org/10.1038/oby.2001.90>
- Papachristoforou, E., Lambadiari, V., Maratou, E., & Makrilakis, K. (2020). Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Journal of Diabetes Research*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/7489795>
- Patel, R., & Shah, G. (2017). Effect of metformin on clinical, metabolic and endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*, 33(9), 1545–1557. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1279597>
- Pollak, M. (2008). Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nature Reviews Cancer*, 8(12), 915–928. <https://doi.org/10.1038/nrc2536>
- Pryor, R., & Cabreiro, F. (2015). Repurposing metformin: An old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochemical Journal*, 471(3), 307–322. <https://doi.org/10.1042/BJ20150497>
- Raber, I., McCarthy, C. P., Vaduganathan, M., Bhatt, D. L., Wood, D. A., Cleland, J. G. F., Blumenthal, R. S., & McEvoy, J. W. (2019). The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *The Lancet*, 393(10186), 2155–2167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30541-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30541-0)
- Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60(9), 1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
- Reuben J. Shaw. (2009). LKB1 and AMPK control of mTOR signalling and growth Reuben. *Acta Physiol (Oxf)*, 196(1), 65–80. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.01972.x>.
- Rubio Osornio, M. del C., Custodio Ramírez, V., Calderón Gámez, D., Paz Tres, C., Carvajal Aguilera, K. G., & Phillips Farfán, B. V. (2018). Metformin Plus Caloric Restriction Show Anti-epileptic Effects Mediated by mTOR Pathway Inhibition. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 38(7), 1425–1438. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0611-8>
- Sam, S., & Ehrmann, D. A. (2017). Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*, 60(9), 1656–1661. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4306-3>

- Sanchez-Rangel, E., & Inzucchi, S. E. (2017). Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 60(9), 1586–1593. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4336-x>
- See, S., Care, D., & Suppl, S. S. (2020). 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetesd—2020. *Diabetes Care*, 43(June), S98–S110. <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
- Sezer, D. Y. and H. (2017). *Obesity and Lipotoxicity*. 960. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5>
- Shin, N. R., Lee, J. C., Lee, H. Y., Kim, M. S., Whon, T. W., Lee, M. S., & Bae, J. W. (2014). An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*, 63(5), 727–735. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839>
- Sunjaya, A. P., & Sunjaya, A. F. (2021). Targeting ageing and preventing organ degeneration with metformin. *Diabetes and Metabolism*, 47(1). <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.09.009>
- Thomas, I., & Gregg, B. (2017). Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatric Diabetes*, 18(1), 10–16. <https://doi.org/10.1111/pedi.12473>
- Vasamsetti, S. B., Karnewar, S., Kanugula, A. K., Thatipalli, A. R., Kumar, J. M., & Kotamraju, S. (2015). Metformin inhibits monocyte- To-macrophage differentiation via AMPK-mediated inhibition of STAT3 activation: Potential role in atherosclerosis. *Diabetes*, 64(6), 2028–2041. <https://doi.org/10.2337/db14-1225>
- Wang, Y. W., He, S. J., Feng, X., Cheng, J., Luo, Y. T., Tian, L., & Huang, Q. (2017). Metformin: A review of its potential indications. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 2421–2429. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S141675>
- World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. World Health Organization; 2011. [Http://www.who.int/Medicines/Publications/Essentialmedicines/En/Index.Html](http://www.who.int/Medicines/Publications/Essentialmedicines/En/Index.Html). Accessed July 14, 2021.
- Wróbel, M. P., & Bogdan Marek, Dariusz Kajdaniuk, Dominika Rokicka, Aleksandra Szymborska-Kajanek, K. S. (2017). Metformin — a new old drug. *Endokrynolol Pol*, 68(4), 482–495. <https://doi.org/10.5603/EP>
- Yang, Y., Zhu, B., Zheng, F., Li, Y., Zhang, Y., Hu, Y., & Wang, X. (2017). Chronic metformin treatment facilitates seizure termination. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 484(2), 450–455. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.157>
- Zhang, L., He, H., & Balschi, J. A. (2007). Metformin and phenformin activate AMP-activated protein kinase in the heart by increasing cytosolic AMP concentration. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 293(1), 457–466. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00002.2007>

- Zhang, X., Zhao, Y., Xu, J., Xue, Z., Zhang, M., Pang, X., Zhang, X., & Zhao, L. (2015). Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats. *Scientific Reports*, 5(September), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep14405>
- Zhao, B., Luo, J., Yu, T., Zhou, L., Lv, H., & Shang, P. (2020). Anticancer mechanisms of metformin: A review of the current evidence. *Life Sciences*, 254(January), 117717. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117717>
- Zhao, J., Liu, X., & Zhang, W. (2020). The Effect of Metformin Therapy for Preventing Gestational Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 128(3), 199–205. <https://doi.org/10.1055/a-0603-3394>
- Zhao, M., Li, X. W., Chen, D. Z., Hao, F., Tao, S. X., Yu, H. Y., Cheng, R., & Liu, H. (2019). Neuro-Protective role of metformin in patients with acute stroke and type 2 diabetes mellitus via ampk/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway and oxidative stress. *Medical Science Monitor*, 25, 2186–2194. <https://doi.org/10.12659/MSM.911250>
- Zhao, R. R., Xu, X. C., Xu, F., Zhang, W. L., Zhang, W. L., Liu, L. M., & Wang, W. P. (2014). Metformin protects against seizures, learning and memory impairments and oxidative damage induced by pentylenetetrazole-induced kindling in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 448(4), 414–417. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.04.130>
- Zhou, J., Massey, S., Story, D., & Li, L. (2018). Metformin: An old drug with new applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms19102863>
- Zu, T., Guo, S., Bardhi, O., Ryskamp, D. A., Li, J., Tusi, S. K., Engelbrecht, A., Klippel, K., Chakrabarty, P., Nguyen, L., Golde, T. E., Sonenberg, N., & Ranum, L. P. W. (2020). Metformin inhibits RAN translation through PKR pathway and mitigates disease in C9orf72 ALS/FTD mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(31), 18591–18599. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005748117>

Bölüm 16

SJÖGREN SENDROMU: GÜNCEL BİLGİLER IŞIĞINDA SİSTEMATİK DERLEME

Erkan ÖZDURAN¹

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

Giriş

Kronik sistemik otoimmün bir hastalık olan Sjögren Sendromu ek-zokrin bezlere ve epitele lenfosit infiltrasyonu ile karakterize bir durumdur. Klasik sicca semptomlarını kuru göz ve kuru ağız oluşturmakta, değerlendirme aşamasında ise kerakonjunktivitis sikka ve kserestomi ile kendini göstermektedir(1).

Sjögren Sendromu tek başına olduğu durumda Primer Sjögren Sendromu olarak anılmaktadır. Ancak başka bir otoimmün hastalık ile beraber olduğunda ise Sekonder Sjögren Sendromu olarak anılmaktadır. Diğer otoimmün romatolojik hastalıklar gibi renkli klinik manifestasyonlara sahip bir tablo oluşturmaktadır. Sikka semptomları, artrit, artraljiler, vaskülitler, glomerülo nefritler ve bazı nörolojik tablolar ile kendini göstermektedirler. Semptomlardaki bu çeşitlilik bazı tanı koymada güçlüklerle ve tedavide aksaklıklara neden olmaktadır.

Hendrik Sjögren(1899-1986) tarafından glandular tutulum sonrası tipik sikka semptomları ile 1933 de ilk kez yayınlanmış olup, bu nedenle Sjögren sendromu adını almıştır(2). Sjögren triadında keratkonjunktivitis sikka, kserostomi ve poliartritten bahsetmiştir.

1960lı yıllarda Sjögren Sendromu otoimmün etyopatogenetik temeli tanımlanmış ve ilgili durumla ilişkili otoantikorlar “Sjögren Sendromu ile ilişkili antijen A(SSA-anti-Ro/SSA antikorları) ve Sjögren Sendromu ile ilişkili antijen B(anti-La/SSB antikorları)” olarak bildirilmiştir(2). Yine bu yıllarda organ spesfisik lenfosit infiltrasyonu nedeniyle fokal lenfositik sialadenit (FLS) terimleri söz konusu olmuştur. Hastalığın klinik bulguları günden güne netleşmiş ve elle tutulur hale gelmiştir. Bir süre sonra lenfoma ile ilişkisi de saptanmıştır.

Epidemiyoloji

Diğer romatizmal hastalıklarda olduğu gibi Sjögren Sendromu daha çok kadınları tutmaktadır. Ortalama kadın erkek oranının 9:1 olduğu ifade edilmektedir(3). Sendrom daha çok hayatın 5. Dekadında ortaya çıkmakta ve ortalama yaş 51.6 ile 62 arası olarak tespit edilmektedir(4).

Cornec ve Chiche'nin yaptığı epidemiyolojik çalışmalarda Sjögren Sendromunun Avrupa'daki prevalansının 100.000'de 39(0.04%) olduğu ifade edilmiştir(5).

Eular-SS görev gücü çalışmasında ifade edildiğine göre coğrafya ve etnisitenin hastalığın biyolojik ve klinik fenotipi üzerine etkinliğinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buna göre Afroamerikanlarda hastalığın beyazlara göre 7 yıl erken ortaya çıktıkları gösterilmiştir. Yine Asyalı hastalarda kadın erkek oranının 27:1 ile en yüksek ancak Afroamerikan

kökenlilerde ise 7:1 oranıyla en düşük olduğu tespit edilmiştir(6).

Bir başka çalışmada Sjögren Sendromu insidansı 100.000'de 3 ila 11 arasında değiştiği, prevalans oranlarının ise %0,01 ila %0,72 arasında değiştiği ifade edilmektedir(2). Asemptomatik vakalarda tanının hiç konmadan belirsiz kaldığı da aşıkardır. Fransa-Paris bölgesinde yapılan bir çalışmada Avrupalı olmayan etnisiteye sahip bireylerde, Avrupalılara göre hastalığın daha sık görüldüğü tespit edilmiştir(7).

Erkeklerde ve kadınlarda hastalığın fenotipik ekspresyonu farklılık göstermektedir. Buna göre erkekler daha ağır göz tutulumu göstermekte ancak kadınlara göre daha az sistemik ve immünolojik tutulum sergilemektedirler(2)

Sjögren sendromu erişkinlere nazaran çocuklarda nadir görülmektedir. Erişkinlerde tipik kadın/erkek görülme yüksekliği oranı çocuklarda pek uymamaktadır. Buna karşın Parotis bezinde genişleme(şişme) tipik bir sıkka semptomu olmamasına rağmen pediatrik vakalarda görülmektedir. Sık görülen otoantikorlardan olan anti-Ro/Sjögren Sendromu A (SS-A) çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi sıkça karşılaşılmamasına rağmen, Anti nükleer antikor(ANA) çocuklarda daha nadir rastlanmaktadır. Bunun yanında paratis gland tutulumu ve anti-Ro/Sjögren Sendromu A (SS-A) pozitifliği 70 yaş üstü bireylerde, 70 yaş altı bireylere göre daha az sıklıkta görülmektedir(2). İleri yaşta akciğer tutulumunun daha sık görüldüğü bilinmektedir.

Sjögren sendromu başka bir otoimmün hastalık olmadan kendi başına görüldüğünde primer Sjögren Sendromu olarak anılmaktadır(pSS). Altta yatan başka bir otoimmün hastalık olduğunda ise sekonder Sjögren Sendromu olarak bilinmektedir(sSS). Sjögren Sendromu ile başka bir otoimmün hastalığın koincidansı sıkça rastladığımız bir durumdur. Günlük pratikte sıkça rastladığımız bu durumda altta yatan diğer romatolojik hastalıkları incelediğimizde, eşlikçi oranlarını şu şekilde bulmaktayız.%12-18 hasta Sistemik Lupus Eritematozus ile, %7-17 hasta Romatoid Artrit ile birlikte %12 hasta Sistemik Skleroz ile birlikte görülmektedir. Tedavide pirimer ve sekonder Sjögren Sendromu benzerlik göstermektedir(2).

Mortalite Sjögren Sendromunda ciddi tablolar neticesinde ortaya çıkabilecek bir durumdur. Mortalitenin ana nedeni, Sjögren Sendromu ile ilişkilendirilen geleneksel neden B Hücreli Lenfoma, organ tutulumu(interstisyel akciğer hastalığı, renal kayıp ve ağır kriyoglobulinemik vaskülit) olarak bilinmektedir. Bunun yanında bazı hastalarda enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalık da mortalite nedenleri arasında yer almaktadır(8).

Anlaşılabileceği üzere birden fazla organı içeren tutulumlarda mortalite artmaktadır. Sjögren Sendromunda mortaliteyi artıran potansiyel risk

faktörleri şu şekilde belirtilebilir. İleri yaş, erkek cinsiyet, parotis tutulumu , anormal parotis sintigrafisi, ekstraparotidyal tutulum, vaskülit , anti SSB pozitifliği, hipokomplementemi ve kriyoglobülinemidir(3).

Patojenez

Birçok romatolojik hastalıkta olduğu gibi Sjögren Sendromunda da etyoloji netlik kazanmamıştır(9). Günümüzde immün cevabı şekillendiren ya da regülasyonunu bozan çevresel faktörlerin Sjögren Sendromu patojenezinde rol alabileceği üzerinde sıklıkla durulmaktadır. Daha derinlemesine araştırmalarda Interferon yolağının, persistan B hücre aktivasyonunun, Th1 ve Th17 aktivasyonunun hastalık progresyonunda rol aldığı üzerine kanaat oluşmuştur(10).

Çevresel Faktörler

Enfeksiyona neden olan birçok ajan Sjögren Sendrom patojenezinde tetikleyici nedneler olarak düşünülmüştür. Lakrimal bez biyopsilerinde, tükürükte ve tükürük bez biyopsilerinde bulunan Epstein-Barr Virüs(EBV) bunlardan sadece biridir(11). Bazı yazarlara göre ilgili virüsün bulunması sadece hastalık tetikleyici olmakla kalmayıp bunun yanında hastalığın daha ağır seyri ve bez tutulumu dışı diğer manifestasyonlarla da alakalı olarak görülmüştür(3). Epstein Barr Virüsünün otoantijen salınımını desteklediği (ribonukleoprotein kompleksleri Ro/SSA ve La/SSB), epitelyal hücre apoptozisi ve moleküler mimikri mekanizmalarını devreye soktukları bilinmektedir(3).

Günümüzde son yapılan çalışmalarda Sjögren Sendromu ile virüsler arasında kesin bir ilişki tespit edilememiştir. Bu konuda sadece Epstein Barr Virüs değil bunun yanında Hepatit C virüsü, İnsan T Hücreli Lösemi Lenfoma Virüsü 1 ve Cocksackie A virüsü de araştırılmıştır(12). Virüslerin hastalık patojenezinde potansiyel tetikleyici olabileceği üzerinde durulmaktadır. Buna karşın bu çalışmalarda klinik başlayış üzerinde virüslerin hastada tespit edilemediği de belirtilmektedir(13).

Epstein Barr Virüsünün B lenfositler üzerine gerçekleştirdiği tropizm nedeniyle , lenfoproliferasyonu tetiklediği ve neticesinde lenfoma oluşarak Sjögren Sendromunda önemli bir mortalite neden olduğu netlik kazanmıştır(3).

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi sigara da Sjögren Sendromu için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Benzer tabloyu sigara Sistemik Lupus Eritematosus ve miyozitis iş birliğinde görmekteyiz. Sigara içimiyle yüksek Anti nükleer antikor düzeyleri ve düşük fokal lenfositik sialadenit düzeylerini tespit etmekteyiz(2).

Genetik Faktörler

Genetik faktörler Sjögren Sendromu patojenezinde önemli rol oynamaktadırlar(9). Yine bazı çalışmalara göre Sjögren Sendromu tanılı hastaların üçte birinde eşlik eden diğer bir otoimmün sendromun olduğu üzerinde kanaat oluşmuştur(3). Son dönemlerde İnsan Lökosit Antijen (HLA) allelleri (örneğin., HLA DRB1*03:01, DQA1*05:01, DQB1*02:01) ile Sjögren Sendromu duyarlılığı oluştuğu üzerinde kanaat birliği oluşmuştur(14).

Bunun yanında Interferon regülatur faktör 5 (IRF5) polimorfizmi, B lenfoid kinaz ve Nükleer Faktör (NF)-kB yolaklarının B hücre differansiyasyonu ve proliferasyonu üzerinde rol aldıkları gösterilmiştir(3). Bu yollar ile Sjögren Sendromu sırasında olan lenf proliferasyonu ilişkisi ortaya konulmuştur(3).

Epigenetik faktörlerinde otoimmün hastalıklar üzerinde etkili oldukları bilinen bir gerçektir. DNA metilasyonunun küçük tükrük bezlerindeki epitelyal hücreleri etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenle epigenetik faktörler Interferon yolları ,mikro-RNA sinyali oluşturma ve genetik lokasyondan sorumlu antijen prezentasyonu yapma ile Sjögren sendromu oluşumu ile ilişkilendirilmiştir(3).

Klinik Manifestasyonlar

Oküler Bulgular

Ağız kuruluğu gibi göz kuruluğu da sıkça rastlanılan Sjögren Sendromlu hastalarda tespit edilen bulgulardandır.

Lakrimal gland disfonksiyonu zaman içinde oküler yüzde kronik inflamasyona yol açarak kuru göz sendromu oluşturmaktadır. Kuru göz sendromu literatürde Keratokonjoktivitis sicca olarak da bilinir. Bu sendromda tipik olarak fotosensitivite, eritem, kaşınma ve yabancı cisim duyarlılığı saptanmaktadır(15).

Oküler semptomların ve göz görme kapasitesinin göz kuruluğu yaratan göz faaliyetleri sırasında daha kötü olduğu bilinmektedir. Örneğin kitap okuma ya da ekrana bakma sırasında oluşan göz kuruluğu göz fonksiyonlarında daha kötüye gitmesine sebebiyet verecektir(15).

Göz tutulumu ileri dönemde korneal yüzeyde kalınlaşma ve kornea ülseri gibi bir sonuçla karşı karşıya bırakacaktır(15,16). Diyabet ya da hipertansiyon gibi sistemik hastalığı bulunan diğer hastalar ise kullandıkları ilaçların glandüler üretimi bozmaları nedeniyle keratokonjoktivitis sicca ve oral semptomların daha hızlı ortaya çıkmalarına neden olabileceklerdir.

Göz kuruluğu tespitinde kullanılan test Schirmer testidir. Bunun yanında oküler yüzeyi en iyi Rose Bengal ve Floresan boyama ile değerlendirme imkânına sahip olmaktadır. Diğer bir tanı testi ise göz yaşı içerisin-

deki Lizozim ve Laktoferrin seviyeleridir. Bu enzimlerin göz yaşı içerisindeki oranları lakrimal gland kapasitesini göstermesi nedeniyle dikkate değer bilgi vermektedir(17).

Şirmer testi lakrimal üretimin gösterilimi için kullanılan basit bir testtir. Her bir gözün dış üçte birlik kısmına konulacak olan steril bir test stripi kullanılarak yapılır. Sonrasında strip üzerinde ıslak alan ölçülür. Şirmer test sonucu 5 dakika içerisinde <5 mm uzunluğunda tespit edilirse pozitif yanıt alınır.

Göz kuruluğu yapan birçok nedenin bulunduğu literatürde belirtilmektedir. Özellikle Sjögren Sendromu göz tutulumu ile benzerlik gösteren Meibomian bez disfonksiyonu tanılı hastalarda blefarit gözde kuruluğa yol açarak ayırıcı tanıya girmektedir(18). Bunun yanında bazı hahar konjoktivitleri de Sjögren Sendromu göz bulguları ile benzerlik göstermekte differansiyal dianozda adlarından söz ettirmektedirler(19).

Oral Bulgular

Göz kuruluğunun yanı sıra oral kuruluk da sık görülen semptomlardan biridir. Yapılan çalışmalara göre oral ve oküler kuruluk Sjögren Sendromlu hastalar arasında araştırılmış ve çıkan neticeye göre hastaların %98'inde en az bir semptom olduğu tespit edilmiştir. %89'unda ise her iki semptom da görülmektedir(20).

Oral bulgular değişiklik göstermekle beraber sıklıkla tespit edilenleri yutma bozukluğu (disfaji), tat bozukluğu, ağrı ve yanma hissi olarak sıralanabilir. Hastalarda sıvı alımı olmadan uzun süre konuşamama ya da kuru gıda yutma problemi görülmektedir.

Oral muayenede inspeksiyonda eritematöz oral mukoza, dilde papilla kaybı, periodontal hastalık ve bakteriyel gland enfeksiyonu(sialadenit) ile uyumlu bulgular tespit edilebilir. Nadir de olsa Candida enfeksiyonu da görülmektedir(21).

Glandular tutulumlar sadece parotis ile sınırlı olmayıp bunun yanı sıra submandibular ve sublingual bezler de tutulmaktadır. Glandüler tutulum tek taraflı başlasa da iki taraflı olarak değişebilmektedir(3). Bu nedenle tek taraflı tutulumda diğer patolojilerde akılda tutulmalıdır.

Tükrük bezi tutulumunda düşünülmesi gereken diğer ayırıcı tanımlar şu şekilde sıralanabilir: Siadenozis, Sialolityazis, Enfeksiyonlar(Bakteriyel, Mikobakteriyel, Viral) Wegener Granülomatozisi, Sarkoidoz, Amiloidoz, Massetterik hipertrofi (3).

Sjogren Sendromlu bireylerde yapılan çalışmaya göre ağızlarında Streptococci mutans ve lactobacilli sp. Seviyelerinin Kandidalar gibi yükseldikleri ve periodontal hastalık nedenlerinin sıklıkla bunlar olduğu söylenmektedir(22).

Sigara içen Sjögren Sendromlularında yapılan bir çalışmaya göre daha yüksek sikka semptomları gözleendiği ve nikotinin tükürük bezi disfonksiyonunda rol aldığı bildirilmektedir(23).

Oral sikka semptomları tanısında hem ultrason hem Manyetik Rezonans etkili ve güvenilir anı aracı olarak kullanılabilir. Sintigrafide bezler arasında tükürük üretim eşitsizliğini daha detaylı gösteren diğer bir tanı aracı olarak göz kırpmaktadır(24).

Kas iskelet sistemi tutulumu

Miyalji, artralji ve sabah yorgunluğu Sjögren Sendromu tanılı kişilerde en sık görülen kas iskelet sistemi bulgularındandır. Eklem tutulumu sıklıkla inflamasyon olmadan görülmekte bu oran yaklaşık Sjögren Sendromu tanılı hastalarda %75'inde görülmektedir. İnflamasyon bulunan eklem oranı ise Sjögren Sendromlu hastalarda %10 oranında olmaktadır(25).

Eklem tutulumu diğer romatizmal hastalıklara benzemekle beraber mono ya da oligoartiküler simetrik tutulumlu olup proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal eklem ve el bilek eklemi sık tutulan eklemlerdir(26).

Sekonder Sjögren Sendromunda özellikle Romatoid Artrit'e ikincil gelişmişse sinovit ve kemik erozyonu karakteristik olarak görülmektedir. Buna rağmen Sjögren Sendromunda tipik eklem tutulumu erozyonsuz tutulumdur.

Kas tutulumunda miyozit görülse de gerçek miyozit nadir görülmekte ve daha çok miyalji ve kas güçsüzlüğü görülmektedir. Bu durum yumuşak doku romatizması ya da potasyum eksklığıne sekonder oluşmaktadır(27).

Cilt tutulumu

En sık görülen cilt tutulumu bulgusu cilt kuruluğudur(26). Skar bırakmayan anüler eritem atrofi bırakmadan geriler. Subakut kutanöz lupus eritematözisteki gibi Sjögren Sendromundaki annular eritem pozitif anti-Ro/SS-A ve/veya anti-La/SS-B birlikteliğiyle beraberdir.

Kutanöz vaskülit lezyonları palpable purpura kendilerini göstermekte ve sıklıkla alt ekstremitelerde görülmektedir. Bunun yanında kutanöz ülsürler, ürtikeryal vaskülit ve cilt nodülleri gibi diğer klinik bulgular da tanımlanmıştır.

Raynaud Sendromu sicca semptomları öncüsü olmakla bilinir ve Sjögren Sendromlu hastaların %10 ila 20 sinde görülmektedir(28).

Cilt tutulumunda lezyonların cilt biyopsilerinde farklı tip perivasküler lökosit infiltrasyonu ile korele oldukları bilinmektedir. Bu farklı tip infiltrasyonlar nötrofilik, lenfositik veya pauci-inflamatuvar trombojenik

subtipler ile uyumlu olabilir(17).

Cilt manifestasyonlarından birini de ürtikeryal vaskülit oluşturmaktadır. Asyalı hastalarda Sjögren Sendromu olması durumunda anti-SS A otoantikoru ile ilişkili olarak artmış eritema anülaré sıklığı görülmektedir(29).

Akciğer tutulumu

Akciğer tutulumu bulguları Sjögren Sendromunda değişiklik göstermekle beraber interstisyel pnömonit sık görülen bir pulmoner tutulum değişikliğidir. Sitokeratin 19'a karşı olan antikorlar pulmoner fibrozis ile ilişkili bulunmuştur(30).

Kardiyovasküler tutulum

Sjögren Sendromunda kardiyovasküler manifestasyonlarda neden sıklıkla otonomik disfonksiyondur. Değişiklikler sıklıkla parasempatik fonksiyonlarda olmakta , sempatik fonksiyonlarda olmamaktadır. Değişen parasempatik fonksiyonlar valsava ve kalp hızları, tilt table testlerinde kan tansiyon değişiklikleridir. Parasempatik değişiklikler Sjögren Sendromlu hastaların %15 inde görülmektedir(31).

Kapak hastalıkları, pulmoner hipertansiyon ve perikardiyal efüzyonun da normal popülasyona göre Sjögren Sendromunda daha sık görüldüğü bilinmektedir(3).

Gastrointestinal tutulum

Farklı gastrointestinal tutulum bulguları görülse de akut abdominal ağrı Sjögren Sendromunda görülen gastrointestinal bulgulardan biridir. Bunun nedeni bağırsaklarda görülen mikroanjit olmaktadır(33).

Hastalarda görülen diare diffüz T hücrelerinin lamina propria ya infiltrasyonu ile açıklanabilir. Bunun nedeni intravenöz siklofosfamid tedavisi olarak görülmektedir(17).

Sinir Sistemi tutulumu

Sjögren Sendromu Santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi olmak üzere her iki sistemi etkilemektedir. Sjögren Sendromunda nörolojik tutulum hastaların yaklaşık %20'sinde görülmektedir(3).

Sjögren Sendromu ile ilişkili nöropatiler, duysal ataksik nöropatiler ve ağırlı kısa fibrilli nöropati olmak üzere iki formdur. Duysal ataksik nöropatiler dorsal rootlara T hücre infiltrasyonu ve dorsal root ganglionlarında nöronal hücre kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Kinestezi ve propriosepsiyon kaybı duysal ataksi, ince motor hareketlerde güçlük ve azalmış reflekslere yol açar(33).

Sjögren sendromlu kişilerde santral sinir sistemi bozuklukları periferik nöropatlilere göre daha nadir olarak görülürler. Santral sinir sistemi yapıları olarak spinal kord, beyin sistemi, optik sinirler, serebellum ve serebral hemisferler etkilenirler. Sjögren sendromu ile Nöromiyelitis Optika arasında da ilişki bulunmaktadır. Nöromiyelitis Optika santral sinir sisteminin demiyelinizasyonu ile oluşan relapslarla ortaya çıkan optik sinirin inflamasyonu ve demiyelinizasyonu ile kendini gösteren bir durumdur. Bu tabloda aquaporin-4 e karşı olan otoantikorlar rol oynamaktadır(33). Nöromiyelitis optikada klinik bulgular değişkenlik göstermekle beraber optik nörite bağlı ağrısız görme kaybı ya da transvers miyelite bağlı ekstremitelerde güç kaybı olarak sıralanabilir(34). Nöromiyelitis optika tanısında manyetik rezonans önemli bir tanı aracı olarak göz çarpmaktadır. Manyetik rezonans spesifik lezyonlar optik sinir, spinal kord ve beyinde tespit edilebilirler(34).

Santral sinir sistemi bozukluklarının yanında kognitif disfonksiyon ve uyku bozuklukları Sjögren Sendromlu kişilerde sık olarak görülmektedir. Bu durum hastanın yaşam kalitesini düşürmektedir.

Nöropsikiyatrik testlerde primer sjögren sendromu tanılı hastalarda %48 anksiyete ve %32 klinik depresyon görülmektedir(35).

Böbrek tutulumu

Sjögren Sendromlu kişilerde böbrek tutulumu prevalansı %5 civarında olmasına rağmen bunun az tanı koymaya bağlı düşük oranda görüldüğü bilinmektedir. Kronik tubulointerstisyel nefrit Sjögren sendromu ile ilişkili böbrek tutulumunun temel bir patolojik bir göstergesidir. Bu durum Distal Renal tubulor asidoza evrilebilir. Neticesinde de metabolik asidoz gözlenebilir.

Tubulointerstisyel nefritin aksi olarak glomerüler hastalıklar daha nadir olarak görülürler. Sjögren Sendromu ile ilişkili glomerülonefrit sıklıkla immün kompleks birikimine oluşan bir non-enfektif kriyoglobulinemik vaskülit tarafından oluşan membranoproliferatif glomerülonefrittir(36). Bu tabloda idrarda protein kaybı, artmış serum kreatinin seviyeleri görülmektedir.

Lenfoma

%5 oranında Sjögren Sendromu tanılı hastalarda ortaya çıkan Lenfoma Sjögren Sendromun'da görülen ağır bir komplikasyondur(20). Sjögren Sendromunun lenfoma geliştirme oranı ise %13.76 olarak bilinmektedir(37). Sjögren sendromu ile ilişkili lenfomalar düşük evreli B hücre non hodgkin lenfoma tam adıyla MALT lenfoma, nodal marjinal zon lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak sıralanabilir.

Lenfomalar tükürük bezlerinde sık olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın aktif olduğu diğer organlarda da görülmektedir.

Lenfoma tanılı hastalarda B semptomları sıklıkla görülmektedir. Bunları ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı oluşturmaktadır.

Lenfoma oluşumuna predispozan faktörler değişkenlik göstermekle beraber klinikte en sık karşılaşılanlar ağırlı tükürük bezi, lenfadenopati ve palpabl purpura olarak sıralanabilir(38). Lenfoma durumunda hastalık aktivitesinin orta ve ileri seviyede olduğu söylenebilir.

Lenfoma gelişimde biyolojik olarak mümkünlük sunan belirteçler kiryoglobülinemi, lenfopeni, hiokomplementemi ve serum ve idrarda bulunan monoklonal komponentlerdir(38). Bunun yanında biyopside tükürük bezlerinde germinal merkezlerin de görülmesi Sjögren Sendromu ile ilişkili lenfoma gelişimi açısından risk faktörü olarak görülmektedir(39).

Lenfoma tedavisinin stratejisi esas olarak lenfomanın derecesine bağlı olmakta bunun yanında tutulum gösteren alanlar ve histopatolojik özellikler de bu kısma dahil olmaktadır. Tedavi şeması aktif monitorizasyondan multipl kombine kemoterapiye kadar uzanan çeşitli modalitelerden oluşmaktadır(40).

Laboratuar bulguları ve otoantikolar

Hematolojik bozukluklar da Sjögren Sendromlu kişilerde sıklıkla görülmekte ve yaklaşık hastaların üçte birinde görülmektedir(3). Sjögren Sendromu ile ilişkili sitopeniler, normositik anemi, lökopeni ve trombositopeni olarak tanımlanmaktadır(3).

SS-A ve SS-B 'ye karşı oluşmuş IgG otoantikolarının seviyelerinin hastalık aktivitesi ile uyumlu olmadıkları gösterilmiştir(41). Buna karşın SS-A ve SS-B 'ye karşı oluşmuş IgA otoantikolarının seviyelerinin ise hastalık aktivitesi ile bir miktar uyumlu olmadıkları gösterilmiştir.

Hamile bayanlarda fetüslerinde konjenital kalp bloğu olan hastaların HLA-DR3 frekanslarının ve SS-A ile SS-B'ye karşı oluşmuş antikolarının var oldukları gösterilmiştir(42)

Proteozomal antijenlerin primer Sjögren Sendromu hastalarda sekonder Sjogren Sendromlu hastalara göre daha yüksek oldukları gösterilmiştir(43).

Romatoid faktör antikoları Immunoglobulin G'nin Fc kısmına karşı oluşmuş antikolardır. Sjögren sendromlu olanların %50 sinde bu antikoların pozitif olduğu bilinmektedir. Bu antikolar hastalığın ana klinik histopatolojik ve laboratuar özellikleri ile uyumaktadır.

Antinükleer antikorlar insan hücrelerinin nükleer ve sitoplazmik kısımlarına karşı oluşturulmuş otoantikorlardır. Antinükleer antikorlar Sjögren Sendromlu kişilerde yaklaşık hastaların %80'inden fazlasında tespit edilerek en sık saptanan otoantikorlardır(2).

Antinükleer antikor ve Romatoid Faktör pozitiflikleri otoimmün hastalık şüphesi olan hastalarda dikkat çeken otoantikorlardır. Buna rağmen Antinükleer antikor ve Romatoid Faktör pozitiflikleri Sjögren Sendromu klasifikasyon kriterlerinde kullanılan otoantikorlardan değildir.

Kriyoglobülinler Sjögren Sendromlu hastaların %10'unda tespit edilen Sjögren Sendromlularda kötü prognoz faktör olarak bilinen ve nihayetinde de B hücreli lenfoma ve kötü survi ile ilişkilendirilen presipitatlarıdır.

Kompleman C3 ve Kompleman C4 seviyelerinin düşüklüğü ile karakterize hipokomplementemi %10-25 Sjögren Sendromlu hastada görülen durumdur. Hipokomplementemi durumu lenfoma gelişimi ya da ölüm ile ilişkilendirilen bir hadise olup hastalık seyri sırasında dikkat edilen bir durumdur(8).

Ayırıcı tanı

Sikka semptomları oluşumunda en sık görülen neden bu semptomları oluşturabilen ilaçların uzun süre kullanımıdır. Antihipertansifler, Antihistaminikler ve Antidepresan ilaçlar bu semptomları oluşturabilen ilaçlardır. Bunun yanında Sikka semptomları alerji, enfeksiyonlar, dehidratasyon ve irradyasyon, Hepatit C Virüsü ya da İnsan T Hücreli lösemi lenfoma virüsü gibi kronik viral enfeksiyon sonrası görülmektedir. Bunun yanında ekzokrin bez salgısını değiştiren granülomlar(sarkoidoz, tüberküloz), amiloidoz ve bazı hematolojik malignitelerde bu durum gözlemlenebilir(2).

Sjögren Sendromu erkeklerde kadınlara göre daha az görüldüğü için eğer erkek bir hastada sikka semptomlarına saptanırsa Hepatit C virüsü enfeksiyonu IgG4 ile ilişkili hastalık ve ya sarkoidoz gibi diğer sikka semptomları oluşturan nedenler dışlanmalıdır(2).

Tedavi

Sjögren Sendromunda hastalığı ortadan kaldıracı tedaviler olmadığı için semptomatik tedaviler planlanmakta ve bu tedavilerde temel amaç glandüler ve ektraglandüler hastalık manifestasyonlarını durdurmak üzerine olmaktadır. Sjögren Sendromu tedavisinde multidisipliner bir tutum sergilenmeli ve tutum içerisine aile hekimleri, klinik immunologlar, romatologlar, oftalmologlar, otolaringologlar ve veya diş hekimleri girmelidirler.

Hastalık kliniğine göre diğer branş hekimleri ile de yakın ilişkiler kurulmalı göğüs hastalıkları, kadın hastalıkları ve doğum ile nörologlar ile de sistemik semptomları birlikte irdelenmelidir. 2019 yılında Avrupa Romatizma ile mücadele Ligi (EULAR) tarafından yayınlanan tavsiyeler Sjögren Sendromu tedavisine yeni bir ışık tutmuş yol gösterici olmuştur(3).

Kuruluğa karşı topikal tedaviler ilk sırada yer almakta buna karşı sistemik tutulumlar ise hedefe yönelik tedaviler ile rahatlatılmaktadır. Hastalık kontrolü için steroid kullanımı minimum doz ve sürede ayarlamaktır. Immun sistemi deprese eden ajanlar ise steroid tedavisini azaltmayı planlamada yardımcı ajanlar olarak düşünülebilirler. Rituksumab, Epratuzumab ve Belimumab gibi B lenfosit hedefli stratejiler ağır ve refrakter sistemik hastalıkta kullanılan ajanlardandır(44).

Sikka semptomlarında tedavi

Sikka semptomları Sjögren Sendromlu hastalarda hayat kalitesini bozan ve hastalarda en sık problem oluşturan semptom gruplarından biridir.

Oküler Sikka semptomları hayat kalitesini sıklıkla bozmakta ve görme yeteneğini de azaltmaktadır. Böyle tablolarda hastalığın seyrine ve kişiye özel tedaviler sunulmaktadır. Özellikle orta seviyeli kuru göz semptomlarında hasta eğitimi önem kazanmakta ve kuru ve rüzgarlı havadan uzak durmak etkili bir koruyucu yöntem oluşturmaktadır. Bunun yanında gözlük kullanımı da semptom alevlenmelerinin önlenmesi açısından önemli yer tutmaktadır. Uzun süreli yapmaktan kaçınılması gereken aktiviteler okuma, araç kullanımı ya da bilgisayar kullanımı gibi göz kırpması sayısını düşüren aktivitelerdir(3). Göz temizliğine dikkat edilmeli ve göz kapağı masajı aralıklı olarak yapılmalıdır. Blefarit gelişen hastalarda topikal antibiyotikler ve düşük doz oral tetrasiklinler bakteriyel kolonizasyonu azaltmaktadır(45).

Sikka semptomlarında ilk aşama tedavi göz yaşı damlaları ve lubrikan merhem kullanımı olmaktadır(3). Göz yaşı damlalarının düzenli kullanımı hastalık kliniğinde iyi sonuçlar oluşturmaktadır. Keratokonjunktivitis sikka oküler yüzde inflamatuvar cevapla kendisini göstermekte ve bu tabloda inflamasyonu azaltmak amacıyla topikal steroidler kullanılmaktadır. Ancak steroid kullanımı sırasında oluşabilen katarakt, glokom nedeniyle sınırlı dozda kullanılmalı ve süre açısından dikkat edilmelidir. Topikal Siklosporin de topikal steroide ek olarak iyi klinik sonuçlar veren bir tablodur(3). Ağız yoluyla alınan Pilocarpin ve Sevimekin kolinerjik ajanlar olup bezlerden sekresyonu aktive ettirmeleri nedeniyle kullanılan ajanlardandır. Tedaviye yanıt vermeyen ve gözlerde kapanma oluşabilen hastalarda lubrikan merhemler işe yaramaktadır. Ağır kuru göz ve korneal ülserasyon olan hastalarda ileri merkezlerde skleral kontakt lens kullanımı

açısından yönlendirilmelidirler. Bazı durumlarda ise ağır göz yüzey tahribatı söz konusu ise topikal otolog serum tedavisi yüz güldürücü sonuçlar vermektedir(45).

Kuru ağız da kuru göz gibi yaşam kalitesini düşüren bir semptom grubu oluşturmaktadır. Kuru ağız oluşturan ilaç tedavilerinden hastanın kaçınması, kafein, tütün kullanımı ile alkol içeren içeceklerden uzak kalmak ilk önerilebilecek durumlardan biridir(3). Bu durumu oluşturan ek bir sistemik hastalık bulunuyorsa bu hastalığa özgü tedavilerde semptomun gerilemesine yardımcı olacaktır. Gün içinde sıvı alımını artırmak ve tükürük oluşumunu aktive eden şekersiz tatlandırıcılar ya da sakızlar gibi gıda maddelerinin gün içinde kullanımı semptomları rahatlatan önerilerdendir. Kuru gözde kullanıldığı gibi Pilokarpin ve Sevimelin gibi kolinerjik ajanlar tükürük bezi fonksiyonlarını artırır. Oral sikka semptomu olan kişilerde ağız içi enfeksiyonlar sık görülebilir. Bu nedenle sıkı diş hekimine gitmek üzere hastalarımız yönlendirilmelidir. Ağız içi mantar enfeksiyonlarının da Sjögren Sendromlu hastalarda sık görüldüğü görülmekte tedavi olarak ağız temizliği ve topikal antimikotik ajanlar önerilmektedir(3).

Bez tutulumu dışı hastalık tedavisi

Diğer hastalık semptomlarında hastaya göre ve mevcut sistemik tutuluma göre tedavi stratejisi belirlenmeli ve buna göre adım atılmalıdır. Hastalarda sık görülen semptomlardan biri olan yorgunluk tedavisinde hastalık aktivitesi göz önüne alınmalıdır(3).

Cilt ve kas iskelet sistemi ağrılarında ilk tedavi seçeneği Hidroksiklorokin oluşturmaktadır(45).

Hidroksiklorokine yanıt vermeyen kas iskelet sistemi tutulumlu Sjögren hastalarında Metotreksat tedavisi özellikle artriti olan vakalarda hayli etkili bir çözüm sunmaktadır(46).

Komplike olmayan Sjögren Sendromlu vakalarda steroid tedavisi tavsiye edilen bir tedavi oluşturmamaktadır. Bazı organ tutulumlu sistemik tutulumlu semptomlarda (akciğer tutulumu, nörolojik tutulum gibi) endike olmaktadır(45,46). Bunun yanında düşük doz kortikosteroid tedavisinin inflamatuvar kas iskelet sistemi tutulumlarında endike olabilecekleri bildirilmektedir.

Akciğer hastalıkları, sitopeni ya da miyelopati gibi durumlarda kullanılabilen diğer immün sistemi baskılayan ajanlar Azathiopürin ve mikofenolat mofetildir. Hayatı tehdit eden ya da organı tehdit eden sistemik komplikasyonlarda akciğer ve böbrek hastalıklarında Siklofosamid yalnız başına ya da steroid ile birlikte kullanılabilen diğer bir immün sistemi baskılayan ajandır(46).

Daha önce belirtildiği gibi B hücre aktivitesi Sjögren Sendromu patojenezisinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle B Hücrelerini hedef alan tedaviler hastalık kliniğini yavaşlatmakta önemli rol oynamaktadırlar. Örneğin Sjögren Sendromlu bireylerde anti CD20 ye karşı oluşturulmuş monoklonal antikor olan Ritüksimab sistemik semptomlarda kullanıldığı gibi tedaviye yanıtızsız sıkka semptomu olan bireylerde de kullanılabilir(46). Bunun yanında hastalığın diğer klinik bulgularından olan vaskülit, ağır parotis tutulumu, inflamatuvar artrit, akciğer tutulumu, nefropati, periferik nöropati ve lenfoma gibi durumlarda da Ritüksimab kullanılmaktadır.

B Hücre aktive edici faktör(BAFF) inhibisyonunda etkili olan bir diğer monoklonal antikor Belimumabın hastalık tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir(46).

Etanersept ve infliximab gibi tümör nekroz faktörlerin hastalık tedavisinde etkili olmadıkları bilinmektedir. Bu nedenle bu ajanlar Sjögren Sendromunda kullanılmamakta buna karşın Romatoid artrit Sjögren sendromu ile birlikte olduğu Overlap sendromlarında endike oldukları bilinmektedir(45)

Lenfoma tedavisinde hastaya göre tedavi programı oluşturulmaktadır. Örneğin düşük grade lenfomalarda sadece izlem yapılabilirken, MALT lenfomada ise erken tedavi daha agresif lenfoma tipine dönüşümünü engellemektedir. Lenfoma tedavisinde en iyi tedavi edici rejim Ritüksimab ile alkileyici ajanın birlikte kullanımıdır. Alkileyici ajan olarak Siklofosamid, Klorambusil , Bendamustine, örnek olarak verilebilir(47). Diffüz büyük B Hücreli Lenfomalarda ise Lenfomanın derecesine göre tedavi düzenlenmelidir.

Referanslar

1. Patel, R., & Shahane, A. (2014). The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clinical epidemiology*, 6, 247–255
2. Brito-Zerón, P., Baldini, C., Bootsma, H., Bowman, S. J., Jonsson, R., Mariette, X., Sivils, K., Theander, E., Tzioufas, A., & Ramos-Casals, M. (2016). Sjögren syndrome. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16047.
3. Negrini, S., Emmi, G., Greco, M., Borro, M., Sardanelli, F., Murdaca, G., Indiveri, F., & Puppo, F. (2021). Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clinical and experimental medicine*, 10.1007/s10238-021-00728-6.
4. Brito-Zeron P, Theander E, Baldini C, et al. Early diagnosis of primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Exp Rev Clin Immunol*. 2016;12(2):137–56.
5. Cornec D, Chiche L. Is primary Sjögren's syndrome an orphan disease? A critical appraisal of prevalence studies in Europe. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):e25.
6. Brito-Zeron P, Acar-Denizli N, Zeher M, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjogren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: a cross-sectional study from the big data Sjogren project consortium. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1042–50.
7. Maldini, C., Seror, R., Fain, O., Dhote, R., Amoura, Z., De Bandt, M., Delassus, J. L., Falgarone, G., Guillevin, L., Le Guern, V., Lhote, F., Meyer, O., Ramanoelina, J., Sacré, K., Uzunhan, Y., Leroux, J. L., Mariette, X., & Mahr, A. (2014). Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis care & research*, 66(3), 454–463.
8. Brito-Zerón, P., Kostov, B., Solans, R., Fraile, G., Suárez-Cuervo, C., Casanovas, A., Rascón, F. J., Qanneta, R., Pérez-Alvarez, R., Ripoll, M., Akasbi, M., Pinilla, B., Bosch, J. A., Nava-Mateos, J., Díaz-López, B., Morera-Morales, M. L., Gheitasi, H., Retamozo, S., Ramos-Casals, M., & SS Study Group, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) (2016). Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(2), 348–355.
9. Bombardieri, M., Argyropoulou, O. D., Ferro, F., Coleby, R., Pontarini, E., Governato, G., Lucchesi, D., Fulvio, G., Tzioufas, A. G., & Baldini, C. (2020). One year in review 2020: pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*, 38 Suppl 126(4), 3–9.
10. Chivasso, C., Sarrand, J., Perret, J., Delporte, C., & Soyfoo, M. S. (2021). The Involvement of Innate and Adaptive Immunity in the Initiation and

Perpetuation of Sjögren's Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 22(2), 658.

11. Fox, R. I., Pearson, G., & Vaughan, J. H. (1986). Detection of Epstein-Barr virus-associated antigens and DNA in salivary gland biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 137(10), 3162–3168.
12. Gottenberg J. E. (2009). Primary Sjögren's syndrome: pathophysiological, clinical and therapeutic advances. *Joint bone spine*, 76(6), 591–594.
13. Fleck, M., Kern, E. R., Zhou, T., Lang, B., & Mountz, J. D. (1998). Murine cytomegalovirus induces a Sjögren's syndrome-like disease in C57Bl/6-lpr/lpr mice. *Arthritis and rheumatism*, 41(12), 2175–2184.
14. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjogren's syndrome. *Nat Genet*. 2013;45(11):1284–92.
15. Kuklinski E, Asbell PA. Sjogren's syndrome from the perspective of ophthalmology. *Clin Immunol*. 2017;182:55–61.
16. Baer AN, Walitt B. Update on Sjogren syndrome and other causes of sicca in older adults. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(3):419–36.
17. Fox, R. I., Stern, M., & Michelson, P. (2000). Update in Sjögren syndrome. *Current opinion in rheumatology*, 12(5), 391–398.
18. Shine WE, McCulley JP: Association of meibum oleic acid with meibomian seborrhea. *Cornea* 2000, 19:72–74.
19. Bonini S, Lambiase A, Matricardi P, et al.: Atopic and vernal keratoconjunctivitis: a model for studying atopic disease. *Curr Probl Dermatol* 1999, 28:88–94.
20. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology*. 2014;53(5):839–44.
21. Brito-Zeron P, Theander E, Baldini C, et al. Early diagnosis of primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Exp Rev Clin Immunol*. 2016;12(2):137–56.
22. Gonzales TS, Coleman GC: Periodontal manifestations of collagen vascular disorders. *Periodontol* 2000, 21:94–105.
23. Manthorpe R, Benoni C, Jacobsson L, et al.: Lower frequency of focal lip sialadenitis (focus score) in smoking patients: can tobacco diminish the salivary gland involvement as judged by histological examination and antiSSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in Sjogren's syndrome? *Ann Rheum Dis* 2000, 59:54–60.
24. Aung W, Yamada I, Umehara I, et al.: Sjogren's syndrome: comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast

- sialography. *J Nucl Med* 2000, 41:257–262. Methods that are noninvasive and measure salivary gland function are being developed but still lack specificity for SS.
25. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology*. 2014;53(5):839–44.
26. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Seror R, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology*. 2015;54(12):2230–8.
27. Colafrancesco S, Priori R, Gattamelata A, et al. Myositis in primary Sjogren's syndrome: data from a multicentre cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4):457–64.
28. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine*. 2008;87(4):210–9.
29. Kawakami T, Saito R: The relationship between facial annular erythema and anti-SS-A/Ro antibodies in three East Asian women. *Br J Dermatol* 1999, 140:136–140.
30. Fujita J, Dobashi N, Ohtsuki Y, et al.: Elevation of anti-cytokeratin 19 antibody in sera of the patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disorders. *Lung* 1999, 177:311–319.
31. Barendregt PJ, van Den Meiracker AH, Markusse HM, et al.: Parasympathetic failure does not contribute to ocular dryness in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1999, 58:746–750. The title is a bit misleading, because a subset of SS patients in this study have significant autonomic neuropathy due to parasympathetic dysfunction.
32. Radaelli F, Meucci G, Spinzi G, et al.: Acute self-limiting jejunitis as the first manifestation of microscopic polyangiitis associated with Sjogren's disease: report of one case and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999, 11:931–934.
33. Berkowitz AL, Samuels MA. The neurology of Sjogren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis. *Pract Neurol*. 2014;14(1):14–22.
34. Paul S, Mondal GP, Bhattacharyya R, Ghosh KC, Bhat IA. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Sci*. 2021;420:117225.
35. Valtysdottir ST, Gudbjornsson B, Lindqvist U, et al.: Anxiety and depression in patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2000, 27:165–169. Neuropsychiatric testing to document affective disorders in SS patients.

36. Evans R, Zdebik A, Ciurtin C, Walsh SB. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology*. 2015;54(9):1541–8.
37. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjogren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1151–6.
38. Nocturne G, Mariette X. Sjogren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2015;168(3):317–27
39. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1363–8.
40. Alunno A, Leone MC, Giacomelli R, Gerli R, Carubbi F. Lymphoma and lymphomagenesis in primary Sjogren's syndrome. *Front Med*. 2018;5:102.
41. Manns MP, Rambusch EG: Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999, 31:39–42.
42. Siren MK, Julkunen H, Kaaja R, et al.: Role of HLA in congenital heart block: susceptibility alleles in mothers. *Lupus* 1999, 8:52–59.
43. Feist E, Kuckelkorn U, Dorner T, et al.: Autoantibodies in primary Sjogren's syndrome are directed against proteasomal subunits of the alpha and beta type. *Arthritis Rheum* 1999, 42:697–702.
44. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3–18
45. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2017;56(10):1643–7
46. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(3):249–58.
47. Rummel, M. J. et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 381, 1203–1210 (2013).

Bölüm 17

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA KANITA DAYALI UYGULAMALAR VE EBELİK YAKLAŞIMI

Sema AKER¹

Yasemin AYDIN KARTAL²

1 Sema AKER, Ebe, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, ORCID ID: 0000-0002-5872-8067

2 Yasemin AYDIN KARTAL, Doç.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, ORCID ID: 0000-0001-7464-945X

Gebelik kayıpları kadın hayatının en uzun dönemi olan reproduktif döneminin sık karşılaşılan problemlerinden biridir (1). Gebelik kaybı (abortus), fetüsün canlılığa erişmeden önce kendiliğinden ölümü olarak tanımlanır. Bu terim 20. gebelik haftasına kadar gerçekleşen tüm gebelik kayıplarını içerir (2).

Rekürren abortus olarak da ifade edilebilen tekrarlayan gebelik kayıplarının (TGK) en çok kabul gören tanımı; yirminci gebelik haftasından önce birbirini takip eden üç ve üzerinde spontan abortus olmasıdır (3). TGK'nın tanımı uluslararası kuruluşlar arasında farklılık göstermektedir. Jinekoloji ve obstetri alanında çalışmalar sürdüren bu kuruluşların tanım kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir (4).

Tablo 1. Uluslararası Kuruluşlara Göre Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Tanımı

	Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (European Society of Human Reproduction and Embryology/ESHRE) 2017	Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (American Society for Reproductive Medicine/ ASRM) 2013	Kraliyet Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji (The Royal College of Obstetricians and Gynecologists/RCOG) 2011
Gebelik	Tanıma ektopik ve molar gebeliklerde dahil edilmiştir.	Ultrasonografi veya histopatolojik inceleme ile belgelenmiş klinik gebelik	Tüm gebelik kayıpları
Gebelik haftaları	24 haftaya kadar	-	24 haftaya kadar
Tekrarlama	3	2	3
Birbirini Takip Etme Durumu	Ardışık	Ardışık ve ardışık olmayan	Ardışık

Tekrarlayan gebelik kayıpları, primer ve sekonder olarak iki grupta sınıflandırılır. Primer TGK, ardışık 3 veya daha fazla gebelikte 20. gebelik haftasından önce gerçekleşen gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır. Sekonder TGK ise 20. gebelik haftasından sonra canlı doğum, ölü doğum veya neonatal ölümle sonuçlanmış bir gebeliği takiben TGK olarak tanımlanmaktadır (5).

İNSİDANS

TGK, her yıl 500.000'den fazla kadını etkileyen yaygın obstetrik bir problemdir. Çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin %5'ini etkilemektedir

(1). Türkiye’de, 2008-2013 yılları arasında spontan gebelik kaybı oranı %14 olarak bildirilmiştir (6). TNSA tarafından 2013-2018 yılları arasında 5141 kadın ile yapılmış olan demografik çalışmada ise ülkemizde ki kadınların %22’sinin hayatları boyunca en az bir kez gebelik kaybı yaşadığı, tüm gebeliklerin %13’ünün düşükle sonlandığı ve %5,9’unun ise 2 veya daha fazla sayıda abortus yaşadığı tespit edilmiştir (7). Tekrarlayan gebelik kayıplarının yaklaşık % 89’u birinci trimesterde gerçekleşmektedir. Gebe kalmak isteyen çiftlerin %15’inde klinik olarak tanımlanan gebelik, düşük ile sonuçlanır ve bu kadınların %1-3’ünde TKG görülür (8).

Abortus insidansı; anne, baba yaşı, kötü obstetrik hikaye, genetik faktörler tarafından etkilenebilmektedir (1). Kullanılan kriterlere göre TKG oranları değişmekle birlikte çiftlerin ortalama %2-5’ini etkileyen önemli bir obstetrik sorundur (9).

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Yaş

İleri kadın yaşı ile TKG arasındaki ilişki, çeşitli çalışmalarda tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. 5 yıllık bir takip süresi boyunca 987 TKG çiftinde canlı doğum şansını değerlendiren tanımlayıcı bir kohort çalışmasında, artan kadın yaşı ile canlı doğum oranında negatif bir korelasyon saptanmıştır (10). TKG’lı 696 kadını içeren bir kohort çalışmasında, 35 yaşın altındaki kadınlara kıyasla 35 yaş ve üzeri kadınlarda, gebelik kaybı riski iki katına çıktığı bildirilmiştir (11).

Abortus sayısı arttıkça bir sonraki gebeliğin canlı doğum ile sonuçlanma olasılığı azalmaktadır. İlk abortusu izleyen bir gebeliğin canlı doğumla sonuçlanma olasılığı %80 iken, bu olasılık iki ardışık gebelik kaybından sonra %70-80, üç ardışık gebelik kaybından sonra %50-60, altı ardışık gebelik kaybından sonra ise %13'lere düşmektedir (12). İleri anne yaşı, gebelik kaybı yaşanması ve kaybın tekrarlanma riskini arttırmaktadır (Tablo 2) (13).

Tablo 2. Anne Yaşına ve Önceki Düşüklerin Sayısına Bağlı Olarak Tekrarlayan Düşük Yapma Olasılığı

Önceki Düşük Sayısı	Tekrarlanma Riski			
	25-29 yaş	30-34 yaş	35-39 yaş	40-44 yaş
1 düşük	~ %15	~ %16-18	~ %21-23	~ %40
2 düşük	~ %22-24	~ %23-26	~ %25-30	~ %40-44
≥ 3 düşük	~ %40-42	~ %38-40	~ %40-45	~ %60-65

ESHRE'nin Kılavuz Geliştirme Grubu (KGG), kanıtlar düşük kalitede olmasına rağmen küçük ama tutarlı gözlemsel çalışmalara dayalı olarak; kadınlara, gebelik kaybı riskinin 20-35 yaş arasındaki kadınlarda en düşük düzeyde, 40 yaşından sonra ise kayıp riskinin arttığı hakkında bilgi sağlamayı şiddetle tavsiye etmektedir (II. Düzey Güçlü Kanıt) (2).

Güncel literatürde, erkek yaşının TKG üzerindeki etkisine dair herhangi bir çalışma yoktur (2).

Önceki Gebelik Kayıplarının Zamanı

Tekrarlayan gebelik kaybını erken evrede yaşayan kadınlarda bir sonraki gebeliğin canlı doğumla sonuçlanma olasılığının yaklaşık olarak %70 olduğu bildirilmiştir. Ancak 16-27. gebelik haftasındaki fetal kaybın tekrarlanma riskini 20 kat, 28. haftadan sonraki fetal ölüm riskini ise 5 kat artırdığı tespit edilmiştir (14).

Canlı Doğum Varlığı

Kadının canlı doğumunun bulunup bulunmaması ve abortusları ile canlı doğumlarının gerçekleşme sırası prognozu etkilemektedir. Sekonder TKG olan hastalarda ilk gebeliği canlı doğum ve takip eden 4 gebeliği abortusla sonuçlanan hasta ile ilk gebeliği abortus, ikinci gebeliği canlı doğum ve takip eden 3 gebeliği abortus ile sonuçlanan hasta arasında prognoz açısından fark tespit edilmiştir. İlk senaryodaki hasta grubunun ikinci senaryodakine kıyasla daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmayla sekonder TKG'nın tesadüfi olmadığı, doğumla sonuçlanan ilk gebelik sırasında bazı risk faktörlerinin geliştiği teorisi desteklenmektedir (14).

Stres

Çalışmalar stres ve gebelik kaybı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (2). Ancak stresin TKG'nın bir sonucu olup olmadığı veya stresin TKG'da nedensel bir faktör olup olamayacağı konusunda net bir bilgi sağlanamamaktadır (2). Gebelikte, gebelik kaybı ve stresi üzerine yapılan bir çalışmada (22 gebelik), daha yüksek kortizol seviyelerinin aracılık ettiği, maternal stres ve gebelik kaybı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak diğer çalışmalarda, stresin gebelik kaybına yol açan bir faktör olduğuna dair kanıt bulunamamıştır (15). Stresin düşük veya tekrarlayan gebelik kaybı riski üzerindeki etkisi belirsizdir (2).

ESHRE; çiftlere, stresin TKG ile ilişkili olduğu ancak stresin gebelik kaybının doğrudan bir nedeni olduğuna dair hiçbir kanıt olmadığı konusunda bilgilendirme yapılmasını önermektedir (I.Düzey Güçlü Kanıt) (2).

Mesleki veya Çevresel Değişkenlere Maruziyet

Literatürde sınırlı sayıda çalışma sonuçları, mesleki ve çevresel faktörlere maruziyet ile TKG'lı kadınlarda artmış gebelik kaybı riski arasında ilişki olduğunu belirtmektedir (2). Ancak TKG'lı kadınlarda belirli bir mesleki veya çevresel faktöre karşı koruma önermek için yeterli veri yoktur. Bu yüzden tüm gebeler için olası tehlikeli maddelere maruziyetten kaçınılması önerilmektedir (16).

ETİYOLOJİ

Tekrarlayan gebelik kayıplarının etiyojisi altı ana başlıkta incelenilmektedir. Günümüzde etiyojide rol oynadığı düşünülen faktörlerin hepsi incelenirse bile TKG nedeniyle başvuran hastaların yaklaşık yarısında belirgin bir neden saptanamamaktadır (17).

1. Genetik Nedenler

Erken dönem gebelik kayıplarının en sık rastlanan nedeni kromozom anomalileridir. Birçok düşüğün altında yatan neden embriyonun anormal karyotipe sahip olmasıdır. Erken gebelik kayıplarının %50'sinde, ikinci trimester kayıplarının ise %30'unda kromozomal anomali tespit edilmektedir (1). Tekrarlayan gebelik kayıpları olan çiftlerin %10'undan fazlasında önceki çocuklarında veya yakınlarında multifaktöryel patolojiler gözlemlenmiştir. Bu çiftlerin öyküsü dikkatli bir şekilde alınarak soy ağacı çıkarılmalıdır ayrıca hem çiftlerin hem de abortus materyalinin karyotipik incelemesi yapılmalıdır (18). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Birliği (American College of Obstetricians and Gynecologists /ACOG), RCOG, ve ESHRE'nin genetik taramaları öneri durumları Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3. Uluslararası Kuruluşların Genetik Tarama Önerileri

	RCOG 2011	ACOG 2018	ESHRE 2017
Parental Karyotip	Öneriyor	Öneriyor	Öneriyor
Abortus Materyalinin Sitogenetik İncelemesi	Öneriyor	Önermiyor	Öneriyor
Preimplantasyon Genetik Tarama (PGT)	Önermiyor	Önermiyor	Önermiyor

2. Endokrin Nedenler

Tekrarlayan gebelik kayıplarının yaklaşık %8-12'inden endokrin kaynaklı hastalıklar sorumludur. Lokal hormonal çevre hem embriyo, hem de ekleri için önemlidir. TKG olguları diyabetes mellitus, tiroid disfonksiyonu, luteal faz defekti, polikistik over sendromu (PKOS), hiperprolaktinemi

gibi endokrin anomaliler yönünden değerlendirilmelidir (19).

Tiroid Disfonksiyonu

Tiroid fonksiyonları ile ilgili yakın zamanda yapılan bir inceleme, tiroid hormon bozuklukları ve artmış tiroid peroksidaz (TPO) antikorlarının (TPO-Ab) bozulmuş folikülojenenez, spermatogenez, fertilizasyon ve embriyogenez ile ilişkili olduğu ve tiroid hormon bozukluklarının subfertilite ve gebelik kayıpları için önemli bir rolü desteklediği sonucuna varılmıştır (20).

ESHRE, TGK'lı kadınlarda subklinik hipotiroidizm ve tiroid otoimmünesinin yüksek prevalansına ve tiroid fonksiyonu için potansiyel tedavi seçenekleri testine dayalı olarak tiroid uyarıcı hormon (TSH), tiroksin (T4) ve TPO seviyelerinin takip edilmesini önermektedir (III.Düzey Güçlü Kanıt) (2). RCOG ve ACOG'da bu öneriyi desteklemektedir.

Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Polikistik over sendromlu hastalarda gebelik kaybı riski artmıştır (2). Bu artıştan yüksek LH ve testosteron seviyelerinin ve insülin rezistansının sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber obezitenin birinci trimester gebelik kaybı ve TGK sıklığını arttırdığı bildirilmiştir (2).

İnsülin direnci ile gebelik kaybı arasındaki ilişki net açıklanamadığından ve prognostik potansiyele ilişkin herhangi bir çalışma bulunmamasından dolayı ESHRE; sonraki gebelik prognozunu iyileştirmek için PKOS, açlık insülini ve açlık glikozunun değerlendirilmesini TGK'lı kadınlarda önermemektedir (II. Düzey Güçlü Kanıt) (2).

Luteal Faz Defekti

Luteal faz yetersizliği, düzenli bir sekretuar endometriumu sürdürmek için yetersiz progesterona maruz kalma durumu olarak tanımlanır (21). Progesteron, erken gebeliğin yanı sıra implantasyona izin veren endometriumun sekretuar dönüşümü için gereklidir. Luteal faz yetmezliğine stres, PKOS ve prolaktin bozuklukları dahil olmak üzere çeşitli endokrinopatiler neden olabilir. Luteal faz eksikliği olmayan veya olan kadınlar arasında TGK insidansında fark yoktur. Bu nedenle TGK'lı kadınlarda luteal faz yetersizliği testi önerilmemektedir (2).

Hiperprolaktinemi

Prolaktin, kadın üremesi için gerekli olan bir hormondur. Etki mekanizması hala belirsiz olmakla beraber korpus luteum fonksiyonunun ve progesteron salgılanmasının sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır (22). Prolaktin seviyeleri genellikle ovulatuvar disfonksiyonun değerlendirilmesi için ölçülür (2).

TGK ile ilişkisini netleştirmek amacıyla serum ve endometrial prolaktin üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Ancak, elde edilen çalışma verilerinin çoğu yetersiz ve kalitesi düşüktür. Bu nedenle ESHRE; hiperprolaktineminin klinik semptomlarının (oligo/amenore) yokluğunda TGK'lı kadınlarda prolaktin testini önermezken hiperprolaktinemiği gösteren klinik semptomlarının varlığında önermektedir (II.Düzey Koşullu Kanıt) (2).

D Vitamini Eksikliği

D vitamini, gebelik kayıpları olan anne adaylarında düşük seviyelerde saptanmakta ve TGK'nın olası nedenlerinden biri olarak öne sürülse de, tedavi ile normal düzeye geldiğinde canlı doğum ya da gebeliğin devamı üzerinde olumlu bir etkisi saptanmamıştır (2).

3. Enfeksiyona Bağlı Nedenler

ACOG tarafından yayınlanan "Tekrarlayan Gebelik Kayıpları" adlı kılavuzda, tekrarlayan gebelik kayıplarında enfeksiyonların anlamlı rolü olmadığı ve bu nedenle enfeksiyon araştırılmasına yönelik testlerin rutin olarak yapılmasının önerilmediği bildirilmiştir (23).

4. Anatomik Nedenler

Anatomik nedenler tekrarlayan gebelik kayıplarının %15'inden sorumludur. Abortuslara yol açan anatomik nedenler arasında; uterin malformasyonlar, uterin myomlar, servikal yetmezlik ve küretaj ya da enfeksiyonlar sonrası gelişen intrauterin adezyonlar yer almaktadır (1).

Uterin Malformasyonlar

Genel popülasyondaki uterus anomalilerinin prevalansı ve üremeyeyle ilgili etkileri bilinmediğinden, konjenital uterin anomalilerin tekrarlayan düşüklere yaptığı kesin katkı belirsizliğini korumaktadır. Tekrarlayan düşük popülasyonlarında bildirilen uterin anomalilerin yaygınlığı % 1.8 ile % 37.6 arasında değişmektedir (24).

İkinci trimesterde düşük yapan kadınlarda uterus malformasyonlarının prevalansı, birinci trimesterde düşük yapan kadınlara oranla daha yüksek görünmektedir, ancak bu durum uterus malformasyonu ile ilişkili olan servikal yetmezlikle ilgili olabilir. Kavisli uteri olan kadınların ikinci trimesterde düşük yapma eğiliminde olduğu, septat uteri olan kadınların ise ilk trimesterde düşük yapma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (24).

İlişkilendirme ve tedavi kararlarının objektif bir şekilde verilmesini sağlamak için ESHRE TGK'lı tüm kadınlarda ultrasonografi ile ayrıntılı uterus anatomisinin değerlendirilmesini önermektedir (2).

Uterin Myomlar

Edinilmiş uterin malformasyonlar arasında yer alan uterin myomlara gebelik kaybı yaşayan kadınlarda yaygın olarak rastlanmaktadır ancak klinik önemi belirsizliğini korumaktadır (25). Saravelos ve arkadaşlarının 2011 yılında gerçekleştirdiği çalışmada TGK'lı kadınların %8.2'sinde uterin myom bildirmiştir (26).

Uterin myomların TGK ile ilişkisi belirsiz olsa da, bu malformasyonlar konjenital malformasyonların tespitinde kullanılan görüntüleme teknikleri ile teşhis edilebilir. Hangi tekniğin tercih edildiğine dair güçlü bir kanıt yoktur (2).

Servikal Yetmezlik

Servikal yetmezlik, 2. ve 3. trimester gebelik kayıplarının %16–20'sinden ve tekrarlayan gebelik kayıplarının %8–15'inden sorumludur (1). Gebe olmayan kadınlarda servikal yetmezliği tespit edebilecek tatmin edici bir objektif test bulunmamaktadır. Teşhis genellikle, kendiliğinden membran rüptürü veya ağrısız servikal dilatasyondan önce gelen ikinci trimester düşük öyküsüne dayanır, klasik tedavisi vajinal serkilaj uygulamalarıdır (24).

Intrauterin Adezyonlar

TGK'lı kadınlarda intrauterin adezyonlar (IUA) sıklıkla tespit edilir, ancak IUA'ların uzun vadeli üreme sonuçları üzerindeki ilişkisi ve etkisi belirsizliğini korumaktadır (25). Ayrıca, TGK'lı kadınlar, önceki küretaj öyküsü nedeniyle intrauterin adezyon geliştirmeye yatkın olabilirler (25, 27).

Konuyla ilgili incelemelerde, TGK olan kadınlarda adezyonların cerrahi olarak çıkarılması önerilmektedir (27). Küçük gözlemsel çalışmalar, ameliyatın TGK'lı kadınlarda düşük oranlarını azaltabileceğini gösterse de; ESHRE'nin KGG, yarar ve zarar konusunda kesin verilerin yokluğuna dayanarak koşullu bir öneri formüle etmeye karar vermiştir. Şiddetli adezyonlar için, hamilelik ve ağrı semptomları için ameliyatın sağlayacağı faydalar, ameliyatın potansiyel zararlarından daha ağır basabilir. Yarar zarar oranı göz önüne alınarak ameliyat planlanmalıdır. Her durumda, uterusu gerçekleştirilen ameliyat adezyonların bilinen bir nedenidir. Bu yüzden tedavideki asıl amaç adezyonların tekrarını önlemeye yönelik olmalıdır (2).

5. İmmünolojik Nedenler

Antifosfolipid Sendromu (APS), tekrarlayan düşüklere tedavi edilebilir en önemli nedenidir. APS, antifosfolipid antikorları - lupus antikoagülan, antikardiyolipin antikorları ve anti-B2 glikoprotein-I antikorları - ile olumsuz gebelik sonucu veya vasküler tromboz arasındaki ilişkiyi ifade eder (24).

APS ile ilişkilerdirilen olumsuz gebelik sonuçları şunları içerir:

- 10 haftadan önce üç veya daha fazla ardışık düşük,
- 10. gebelik haftasından sonra morfolojik olarak normal bir veya daha fazla fetal kayıp,
- Plasental hastalık nedeniyle 34. gebelik haftasından önce bir veya daha fazla erken doğum.

Tekrarlayan düşük yapan kadınların %15'inde antifosfolipid antikorları bulunur. In vitro çalışmalar, antifosfolipid antikorlarının trofoblast fonksiyonu ve kompleman aktivasyonu üzerindeki etkisinin heparin tarafından tersine çevrildiğini göstermiştir. Antifosfolipid antikorları ile ilişkili tekrarlayan düşük yapan kadınlarda, farmakolojik müdahale yapılmayan gebeliklerde canlı doğum oranının % 10 kadar düşük olduğu bildirilmiştir (24).

6. Trombofililer

Faktör V Leiden (FVL) ile tekrarlayan düşük arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildiren sınırlı sayıda çalışma vardır ve üç kontrolsüz çalışma, heparin tedavisinin FVL mutasyonu olan kadınlar için canlı doğum oranını iyileştirebileceğini önermektedir. RCOG, FVL için rutin taramanın ve FVL mutasyonu ve tekrarlayan düşüklere olanlar için tromboprolaksi önermenin haklı olabileceğini ileri sürülmüştür (24).

TEKRARLAYAN GEBELİK YAKLAŞIMLARININ KLİNİK YÖNETİMİ

TGK'lı kadınlara uygulanan çoğu tedavi hakkında ikilem mevcuttur. İkilem kaynağı olarak kalan problemlerin bir çoğunu etkili bir şekilde çözmek için TGK'nın araştırılması ve tedavisi için daha iyi planlanmış çift kör randomize kontrollü çalışmalara veya standartlaştırılmış araştırma protokollerine ihtiyaç vardır (28). TGK'nın yönetimi nedensel faktöre bağlıdır, ancak vakaların % 75'inde neden açıklanamamıştır, bu nedenle kadınların sadece % 25'i nedene göre tedaviye ihtiyaç duyar. Yönetim, bu vakaların gebelik öncesi ve gebelik sırasında tespit edilme zamanına bağlıdır (28).

PREKONSEPSİYONEL TEDAVİ YAKLAŞIMI

Tekrarlayan gebelik kayıplarının yönetimi akut bir süreç değildir. Bu yüzden kayıp yaşayan çiftler yeni bir gebelik planlanmasından önce ayrıntılı klinik öyküsü alınarak bakım ve tedavi planlaması gerçekleştirilmelidir.

Danışmanlık: Herhangi bir aşamada gebeliğin kaybı çift için yıkıcı bir deneyimdir. Tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan çiftlerin ideal olarak birlikte görülmesi gerekir (24). Araştırmalar ve incelemelerin sonucu, izlenecek tedavi planı ve bu tedavinin sonucu hakkında çiftte danışmanlık

yapılmalıdır (28). Danışmanlık özel hassasiyetle planlanmalıdır (24).

Psikolojik Destek: TGG'lı kadınlar genellikle oldukça endişelidir ve bir sonraki hamileliğinin sonucu hakkında belirsizlikle doludur. Konsültasyon süresince güçlü bir psikolojik destek sağlanmalı ve şefkatle sevgi dolu bir özenle ele alınmalıdır (28).

Potansiyel Risklerin Taranması: Tarama periyodu sırasında saptanan anormal karyotipleri olan çiftler, gelecekteki gebeliklerin sonuçları hakkında ayrıntılı danışmanlık için mümkünse bir klinik genetikçiye yönlendirilmelidir (28).

Saptanan Anatomik Bozukluklar İçin Cerrahi Tedavi: Koter veya bipolar kesme cihazları yerine tercihen soğuk makas kullanarak uterin septumun histeroskopik rezeksiyonu, submukoz fibroidlerin rezeksiyonu ve Asherman sendromu olarak görülen intrauterin adezyonların tedavisi başka bir gebelikten önce yapılabilir. 14 haftadan daha büyük uterus boyutuna sahip birden fazla miyomu olan kadınlar, başka bir gebeliğe başlamadan önce uygun tedaviyi (miyomektomi dahil) almaya teşvik edilmelidir (9,24).

Tıbbi Tedavi: Tiroid disfonksiyonu dahil endokrin bozukluklar ve diyabetes mellitus, başka bir gebelik planlanmadan önce iyi kontrol edilmelidir. PCOS ile başvuran hastalar, düzenli yumurtlamayı sağlamak için tıbbi ve cerrahi yöntemlerle uygun şekilde tedavi edilmelidir (24).

GEBELİKTE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Psikolojik Destek: Psikolojik destek ve şefkatli sevgi dolu bakım, gebelik boyunca sürdürülmelidir. Kadınlar daha sık doğum öncesi ziyaretler için teşvik edilmeli, rahatlatılmalı ve iyi desteklenmelidir (28).

Tıbbi Tedavi: Endokrin bozuklukları mevcut ise iyi kontrol edilmeli sıkı takip ile tedavisi planlanmalıdır (9).

Servikal Bozuklukların Tedavisi (Servikal Serkilaj): 4 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, profilaktik serkilajın, servikal yetmezlik nedeniyle bu tür bozukluk riski taşıyan kadınlarda düşük veya erken doğum riskini azaltabileceğini göstermiştir (24,28).

RCOG, 2011 yılında yayınladığı kılavuzda servikal serkilaj ile ilgili aşağıdaki önerilerde bulunmuştur;

- Servikal serkilaj, ameliyatla ilgili potansiyel tehlikeler ve uterus kasılmalarını uyarma riski nedeni ile sadece fayda sağlaması muhtemel kadınlarda düşünülmelidir.

- İkinci trimester düşük öyküsü olan ve servikal güçsüzlükten şüphelenilen, öyküsüne göre serkilaj yapılmamış kadınlara seri servikal sonografik inceleme önerilebilir.
- Tek gebeliği olan ve bir ikinci trimester düşük öyküsü olan kadınlarda, transvajinal ultrason sonucunda servikal uzunluk 25 mm veya daha az tespit edilirse 24. gebelik haftasından önce serkilaj önerilmelidir (24).

Antifosfolipid Sendromlu Kadınların Tedavisi

TGK'nın en sık teşhis edilen immünolojik nedeni ve olumsuz gebelik sonucu ile ilişkilendirilen kanıtlanmış tek trombofilisi olan APS, TGK'nın en çok tedavi edilebilir nedeni olarak tanımlanmıştır. Düşük doz asetilsalisilik asit (LDA) ve düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH), tekrarlayan kendiliğinden düşükten muzdarip kadınlarda en iyi çözümdür. Düşük doz aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparinin bu tedavi kombinasyonu, düşük oranını %54 oranında azaltır (28).

RCOG ve ASRM'nin fikir birliği, düşük moleküler ağırlıklı heparin ve aspirin kombinasyonunun tedavide kullanılmasıdır. Canlı doğum elde etmede tek başına kullanılan aspirinden üstün bulunmuştur. Bu nedenle, antifosfolipid sendromlu tekrarlayan düşüklere tedavi olarak önerilir (Kanıt düzeyi I) (9,24).

Açıklanamayan Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Tedavi Yaklaşımı Olan Tedavisi

TGK ile başvuran hastaların yaklaşık % 50-60'ında kapsamlı araştırmalara rağmen etiyolojik faktör tanımlanmadığından açıklanamayan veya idiyopatik TGK olarak sınıflandırılmaktadır. Bu idiyopatik TGK vakaları için tedavi ikilem ve zorluklara neden olmaktadır. Bu hastaların çoğu için terapi ampiriktir (28).

Psikolojik Destek: Şefkatli sevgi dolu bakım, psikolojik destek, özel yoğun izleme ve kapsamlı bakım sunulmalı, gelecekte başarılı bir hamileliğin %75 oranında olabileceği bilgisi paylaşılmalıdır (Kanıt düzeyi III) (2).

Aspirin: Kanıtlar tartışmalıdır. Antifosfolipid sendromu olmayan kadınlarda tekrarlayan düşüklere tedavisi için aspirin kullanımı hakkında herhangi bir tavsiyede bulunacak kanıtlar yetersizdir. Birkaç randomize kontrollü çalışmada, bu tür kadınlar için aspirin kullanmanın faydalı olduğu belirtilse de son çalışmalar aspirinin açıklanamayan tekrarlayan düşüklere kullanımını desteklememektedir (24). Ancak, aspirinin uterus perfüzyonunun iyileştirilmesine yardımcı olması ve tanı konulmamış implantasyon başarısızlığı hastalarının çoğunda fayda sağlaması nedeniyle

açıklanamayan TGK'lı kadınların tedavisinde kullanımı mevcuttur. Bununla birlikte, güçlü kanıtların yokluğunda, Aspirin'in rutin kullanımı önerilmemektedir (Kanıt düzeyi II) (28).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH): Antifosfolipid sendromu yokluğunda, düşükleri önlemek için DMAH kullanımı önerilmemektedir (Kanıt düzeyi II). Son zamanlarda yapılan iki randomize kontrollü çalışma (RCT), düşük moleküler ağırlıklı heparin ve aspirin tedavisinin, açıklanamayan tekrarlayan düşükleri olan kadınlar arasında canlı doğum oranında hiçbir iyileşme göstermediğini bildirmiştir. Bu tedavinin etkinliğini test etmek için uygun RCT yapılmalıdır. Günde iki kez fraksiyone olmayan heparin ve düşük doz aspirinin kombinasyonu, başka türlü açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan gebeliklerde önemli bir fayda sağlayabilmektedir (24,28).

Progesteron: Progesteronun gebeliğin implantasyonu ve sürdürülmesi için gerekli olduğu tespit edilmiş olmasına rağmen, progesteron desteğinin tekrarlayan düşüklerin önlenmesi ve/veya azaltılmasındaki rolü hakkında hala büyük tartışmalar mevcuttur. Toplamda 132 kadın ile yapılan, 4 randomize çalışmanın meta-analizi, progesteron kullanımının düşüklerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği bildirmiştir (Kanıt düzeyi III) (24).

İnsan Koryonik Gonadotropin (Human Chorionic Gonadotropin-Hcg): Son Cochrane incelemesi, abortusu önlemek için hCG kullanımını destekleyen kaliteli kanıt bulamamıştır. Yeterli güce ve metodolojik kaliteye sahip iyi tasarlanmış, randomize kontrollü çalışmalar gereklidir. Bu nedenle, hCG kullanımı önerilmemektedir (Kanıt düzeyi II) (9).

Steroidler: Açıklanamayan tekrarlayan düşüklerde steroid kullanımını önerecek sağlam bir kanıt yoktur (Kanıt düzeyi III) (28).

İmmünoglobulinler: Tekrarlayan düşüklerin tedavisi için İntravenöz İmmünoglobulin (IVIG) uygulaması, araştırma kapsamı dışında tutularak haklı gösterilmemiştir (Kanıt düzeyi II) (24).

İntravenöz İntralipid Solüsyon: İntralipid kullanımının faydasına dair yeterli kanıt yoktur. Rutin kullanım için önerilmeden önce gereken iyi kontrollü, geniş ölçekli ve doğrulayıcı çalışmalara ihtiyaç vardır (Kanıt düzeyi III) (9).

Yakın zamanda yapılan randomize kontrollü araştırmalar, yukarıda belirtilen ilaçlarla yapılan müdahalelerin açıklanamayan TGK'lı kadınlarda canlı doğum oranlarını iyileştirmede göstermiştir. Açıkça önerildiği gibi, TGK'lı hastaların yukarıda belirtilen ilaçlarla ampirik tedavisine devam edilmeli ve daha fazla kanıta dayalı çalışma ile tedavi güncellenmelidir (28).

Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Ebelik Yaklaşımı

Tekrarlayan gebelik kayıpları, çocuk sahibi olmak isteyen çiftler için yıpratıcı ve travmatik bir süreçtir. Sürecin sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesi için bakım ve tedavi gerekli beceri ve uzmanlığa sahip multidisipliner bir ekip tarafından gerçekleştirilmelidir. Bu ekip içerisinde üreme sağlığı hizmetlerini yürüten ebeler kilit rol oynar.

TGK nedeniyle başvuran çiftler öncelikle daha fazla kayıp riskini azaltacak uzmanlık, araştırma ve tedavi planı ararlar. Çiftlerin psikolojik durumları ve ihtiyaçları farklılık göstereceğinden, herkese uygun tek bir bakım modeli yoktur, ancak aşağıdaki unsurlar dikkate alınarak etkin ebelik bakımı planlanabilir (2).

- Danışanlar, birey olarak tanınmalıdır (bu kadın/çift, bu öykü, bu gebelik, bu sefer).
- Bireyin korkularını ve duygularını ifade etmesine fırsat vererek iyi bir dinleme ortamı oluşturulmalıdır. Sıkıntılı veya endişeli olduğunda soru, bilgi, tekrar ve tartışma için yeterli zaman ayrılmalıdır.
- Planlanan tüm uygulamalar sırasında sağlık profesyoneli saygılı olmalıdır (hastaya, eşine (erkek veya kadın), kaybettiği gebeliklere (veya bebeklere), bireyin istekleri ve tercihleri için (mümkün/tavsiye edilemese bile)).
- Danışanlara karşı açık ve hassas bir dil kullanılmalıdır (terminolojiyi açıklamak, duyarsız terimlerden kaçınmak (tekrarlayan düşük, gebelik ürünleri, yanmış yumurta, yetersiz serviks, gebelik başarısızlığı)).
- Nezaket ve dürüstlük ebelik bakımının temelini oluşturmalıdır (süreçler, olası sonuçlar, tahminler hakkında danışana karşı dürüst olunmalıdır; bilgilendirme ve girişimler esnasında ilgi, empati ve şefkatli davranmaya dikkat edilmelidir.)
- Tedavi ve destek sürecine kişilerin dahil edilmesi önemlidir. Böylece danışanların sağlık profesyonellerine güveni artabilir.
- Sonraki gebelikte destekleyici bakımın sağlanması önemlidir.
- Aileye danışmanlık hizmeti verilmeli ve gerekirse profesyonel psikolojik destek almaları sağlanmalıdır (2).

Sonuç ve Öneriler

TGK tanısı olan kadın gebelik planlarken öncelikle nedene yönelik araştırma yapılmalıdır. Bu olguların değerlendirme sürecine öncelikle ayrıntılı hikaye, fizik muayene ile başlanmalıdır. Bu süreç içerisinde çiftlere gerekli emosyonel destek sağlanmalıdır. Tüm kadınlar gebelikten önce Antifosfolipid Sendromu (APS) için taranmalıdır. APS'li gebe kadınlarda,

daha fazla düşük yapılmasını önlemek için düşük doz aspirin ile heparin tedavisi düşünülmelidir. Üç ve sonraki ardışık düşüklerden sonra gebelik ürünleri üzerinde sitogenetik analiz yapılmalıdır. Her iki eşin ebeveyn periferik kan karyotiplemesi, gebelik ürününün sitogenetik analiz testinin dengesiz bir yapısal kromozom anormallliği rapor ettiği durumlarda yapılmalıdır. Uterus anatomisini değerlendirmek için tüm kadınlarda pelvik ultrason yapılmalıdır (29).

Açıklanamayan tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda ampirik tedavi gereksizdir ve bundan kaçınılmalıdır; daha ziyade, gebelik öncesi profilaktik folik asit, hormonal dengesizliğin düzeltilmesi, önceden var olan herhangi bir genital enfeksiyon ve üreme kanalında düzeltilebilir yapısal kusur üzerine odaklanmaya ihtiyaç vardır. Tütün, alkol ve madde kullanımının kısıtlanması gibi stres azaltma ve yaşam tarzı değişiklikleri vurgulanmalıdır çünkü bu faktörler aynı zamanda başarılı bir gebelik sonucuna katkıda bulunabilir.

KAYNAKÇA

1. Kavak, E. ve ark. (2016), Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıplarına Yaklaşım, *Kafkas J Med Sci*, 6(2), 130-137.
2. ESHRE (2017), Recurrent Pregnancy Loss, *ESHRE Guideline Development Group, November*.
3. Leveno, J. K., Alexander, M. J., Bloom, L. S. et. al. (Ed.). (2014). Gebelik Komplikasyonları Williams Obstetrik El Kitabı. (Çev. Önderoğlu, S. L., Özyüncü, Ö., Turğal, M.). Mc Graw Hill Yayınevi. 23.Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri.
4. Youssef, A., Vermeulen, N., Lashley, E., Goddijn, M., & van der Hoorn, M. (2019), Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines.
5. Porter, T. F., & Scott, J. R. (2005), Evidence-Based Care Of Recurrent Miscarriage, *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 19(1), 85–101.
6. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2013) Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, *Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara*.
7. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2018), Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, *Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara*.
8. Aksin, Ş. (2017), Tekrarlayan Gebelik Kayıpları, *Van Tıp Dergisi*, 24(4), 410-414.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012), Evaluation And Treatment Of Recurrent Pregnancy Loss: A Committee Opinion, *Fertility And Sterility*, 98(5), 1103-1111.
10. Lund, M., Kamper-Jørgensen, M., Nielsen, H. S., Lidegaard, Ø., Andersen, A. M., & Christiansen, O. B. (2012), Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success?, *Obstetrics And Gynecology*, 119(1), 37–43.
11. Lo, W., Rai, R., Hameed, A., Brailsford, S. R., Al-Ghamdi, A. A., & Regan, L. (2012), The Effect Of Body Mass Index On The Outcome Of Pregnancy In Women With Recurrent Miscarriage, *Journal Of Family & Community Medicine*, 19(3), 167-171.
12. Christiansen, OB. (2007), Epidemiology Of Recurrent Pregnancy Loss, Recurrent Pregnancy Loss, Causes, Controversies And Treatment, *Informa Healthcare*, 1-13.
13. Toth, B. et al. (2018), Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures, *Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG, Geburtsh Frauenheilk*, 78, 364-381.

14. Urman, B. ve ark. (2011), Tekrarlayan Gebelik Kayıplarına Kanıta Dayalı Yaklaşım, *Türk Jinekoloji Ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 1(8), 5- 20.
15. Plana-Ripoll, O., Parner, E., Olsen, J., Li, J. (2016), Severe Stress Following Bereavement During Pregnancy And Risk Of Pregnancy Loss: Results From A Population-Based Cohort Study, *J Epidemiol Community Health*, 70(5), 424-429.
16. Ajayi, O. O., Charles-Davies, M. A., & Arinola, O. G. (2012), Progesterone, Selected Heavy Metals And Micronutrients İn Pregnant Nigerian Women With A History Of Recurrent Spontaneous Abortion, *African Health Sciences*, 12(2), 153-159.
17. Alataş, E. (2004), Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Tanı Ve Tedavinin Yönlendirilmesi, *Tjd Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi*, 1(1), 19-25.
18. Huchon, C., Deffieux, X., Beucher, G., et al. & Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (2016), Pregnancy loss: French Clinical Practice Guidelines, *European Journal Of Obstetrics, Gynecology, And Reproductive Biology*, 201, 18–26.
19. Pluchino, N., Drakopoulos, P., Wenger, J. M., Petignat, P., Streuli, I., & Genazzani, A. R. (2014), Hormonal Causes Of Recurrent Pregnancy Loss (RPL). *Hormones (Athens, Greece)*, 13(3), 314-322.
20. Vissenberg, R., Manders, V. D., Mastenbroek, S., et al. (2015), Pathophysiological Aspects Of Thyroid Hormone Disorders/Thyroid Peroxidase Autoantibodies And Reproduction, *Human Reproduction Update*, 21(3), 378-387.
21. Palomba, S., Santagni, S., & La Sala, G. B. (2015), Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue?, *Journal Of Ovarian Research*, 8:77.
22. Li, W., Ma, N., Laird, S. M., Ledger, W. L., & Li, T. C. (2013). The relationship between serum prolactin concentration and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 33(3), 285–288.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2018), Management of Recurrent Pregnancy Loss, *ACOG Practice Bulletin, Number 200, November*.
24. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2011), The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-Trimester and Second-Trimester Miscarriage, Guideline No. 17. London, RCOG Press.
25. Hooker, A. B., Lemmers, M., Thurkow, A. L., Heymans, M. W., Opmeer, B. C., Brölmann, H. A., Mol, B. W., & Huirne, J. A. (2014). Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage:

- prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Human reproduction update*, 20(2), 262–278.
26. Saravelos, S. H., Yan, J., Rehmani, H., & Li, T. C. (2011). The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Human reproduction (Oxford, England)*, 26(12), 3274–3279.
 27. Jaslow C. R. (2014). Uterine factors. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 41(1), 57–86.
 28. Ministry Of Health & Family Welfare Government Of India (2017), Management Of Recurrent Spontaneous Abortion, *Standard Treatment Gudelines*, January.
 29. Manning, R., Iyer, J., Bulmer, J. N., Maheshwari, A., & Choudhary, M. (2020), Are we managing women with Recurrent Miscarriage appropriately? A snapshot survey of clinical practice within the United Kingdom. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 1–8.

Bölüm 18

COVID-19'A KARŞI BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNDE MİKROBESİNLERİN ROLÜ

Asude Rabia ÖZKAN¹
Didem Önay DERİN²

1 Uzm. Dyt. Asude Rabia Özkan, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Selçuk Üniversitesi, Konya, asuzkan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1047-6788>

2 Prof. Dr. Didem Önay Derin, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, donay@selcuk.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0003-0624-5714>

GİRİŞ

Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde rapor edilmiştir ve o zamandan beri dünya çapında çok sayıda ölüme ve ekonomik kayıplara neden olmuştur (Nicola ve ark., 2020). Bu virüs şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak da bilinmektedir (Lake, 2020). SARS-CoV-2 belirtileri; asemptomatik veya orta şiddetli öksürük, ateş ve nefes darlığı olabilmektedir (Rothan & Byraredy, 2020). Daha ciddi vakalardaki komplikasyonlar arasında akut solunum sıkıntısı sendromu, akut kardiyak komplikasyonlar, çoklu organ disfonksiyonu sendromu, septik şok ve ölüm gelişebilmektedir (Kochi ve ark., 2020; Zhou ve ark., 2020). COVID-19'un ölüm oranı ülkeye, ırka ve sosyoekonomik duruma göre önemli ölçüde değişmektedir (Aldridge ve ark., 2020). Bu farklılıkların; etnik köken, tıbbi sistemler ve yaş yapısı dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Sosyoekonomik durumun yetersiz olması veya bağışıklığın düşük olması gibi faktörlerin COVID-19'a karşı savunmasızlığı artırdığı görülmektedir (Grant ve ark., 2020). Özellikle; yaşlı bireylerin, altta yatan bir hastalığı olanların ve uzun süreli bakım tesislerinde kalanların COVID-19'a karşı bağışıklığının daha da düşük olduğu belgelenmiştir (D'Adamo ve ark., 2020).

Bağışıklığın azalması, enfeksiyona neden olan bu tarz virüsler için önemli bir risk faktörüdür (Calder ve ark., 2020). Bağışıklık homeostazını korumak için yeterli ve dengeli bir diyet elzemdir. Herhangi bir mikro besin eksikliği patojenlere karşı bağışıklık tepkisini düşürebilmektedir (Adams ve ark., 2009). Besinlerin, birçok enfeksiyon hastalığına karşı koruma yeteneği ve akciğer enfeksiyonlarında akciğer hasarını azaltmadaki rolü son çalışmalarla ortaya konmuştur (Calder ve ark., 2020; Karim ve ark., 2017). Sağlıklı ve optimal beslenme, güçlü bağışıklık ile bağlantılıdır ve sürmekte olan COVID-19 hastalığında en güçlü faktörlerdendir. Genel olarak, yetersiz beslenen bireylerde çeşitli enfeksiyon türlerini geliştirme riski daha yüksektir (Pae & Wu, 2017). Ayrıca, kronik ve şiddetli enfeksiyonlar beslenme bozukluklarına neden olabilmekte ve hastanın beslenme durumunu kötüleştirerek onları diğer enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirebilmektedir. Bu nedenle, özellikle COVID-19 pandemisinde herkesin sağlık ve beslenme durumunu izlemesi gerekmektedir (Zabetakis ve ark., 2020). Kore'deki COVID-19 hastaları üzerinde yakın zamanda yapılan küçük ölçekli bir beslenme durumu çalışmasında, COVID-19'lu 50 hastada serum B₁, B₆, B₁₂, D vitamini ve folat, selenyum ve çinko minerallerine bakılmıştır. Hastaların % 76'sında D vitamini eksikliği, % 42'sinde selenyum eksikliği saptanmıştır (Im ve ark., 2020).

Mikrobesinlerin Bağışıklık Sistemindeki Rolü

İmmün sistem fizyolojisinin devamlılığı için mikro ve makro besinlerin yeterli miktarda alınması gereklidir (Calder ve ark., 2020). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) yetkili bilimsel Paneli, bağışıklık sisteminin sağlıklı sürdürülmesi için D, C, A ve B grubu vitaminlerinin (özellikle B₆, Folat ve B₁₂) önemli olduğunu bildirmiştir. EFSA Paneli, bu vitaminlerin günlük alımı ile bağışıklık sistemimizin normal, sağlıklı işleyişi arasında neden-sonuç ilişkisine dair kesin bulgular olduğu sonucuna varmıştır (EFSA, 2015). Ayrıca, EFSA tarafından çinko, bakır, demir ve selenyum gibi mineraller bağışıklık sisteminin optimal çalışması ve viral enfeksiyonun önlenmesi açısından gerekli kabul edilmektedir (EFSA, 2009).

D vitamini

D vitamini, bağışıklık sistemini modüle etmede kilit bir rol oynar. Bundan dolayı yetersiz D vitamini alımı, bağışıklık sisteminin arızalanmasına ve inflamatuvar durumdaki düzensizliklere yol açmaktadır (Sassi ve ark., 2018). Ayrıca D vitamini, COVID-19'dan ciddi şekilde etkilenen hastalarda gözlenen doğuştan gelen bağışıklık sisteminin neden olduğu sitokin fırtınasını azaltarak hücrel bağışıklığı iyileştirebilmektedir (Huang ve ark., 2020). Son araştırma raporları, D vitamininin influenza ve COVID-19 ile mücadelede özellikle immünomodülatör rolünü vurgulamıştır. Bir hafta boyunca oral dozda 200.000 ila 300.000 IU D vitamini ve diğer mikro besinlerin takviyesinin COVID-19'a karşı bağışıklık sistemini güçlendirebileceği öne sürülmüştür (Ebadi & Montano-Loza, 2020; Grant ve ark., 2020). Gözlemsel bir çalışma ayrıca COVID-19'un kritik sonucu ile serum (25(OH)D) seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (Panagiotou ve ark., 2020). Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada ise, serum (25(OH)D) düzeyi ile COVID-19 arasında istatistiksel bir ilişki olmadığını bildirmiştir (Hastie ve ark., 2020).

Yapılan 16 çalışmanın meta analizinde, 4922 COVID-19 hastasını kapsayan hastaların % 48'inin D vitamini eksikliğinden muzdarip olduğu, % 41'inin ise D vitamini düzeylerinin yetersiz olduğu bulunmuştur. Ayrıca, D vitamini düzeyi düşük olan hastalarda COVID-19 riski önemli ölçüde artmıştır (Ghasemian ve ark., 2020). COVID-19 vakalarının çoğu, yetersiz D vitamini düzeyine sahip orta yaşlı ile yaşlı bireylerde görülmektedir. Dünya genelindeki hastanelerde 80 yaşına kadar 5000 hasta üzerinde yürütülen çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre, ciddi COVID-19 görülen yaşlıların D vitamin seviyelerinin %15 daha az olduğu saptanmıştır (Daneshkhah ve ark., 2020).

C vitamini

C vitamini, hem doğuştan gelen hem de sonradan kazanılmış bağışıklık sistemlerin fizyolojik fonksiyonuna katkıda bulunur. C vitamini, çeşitli patojenik organizmalara karşı epitelyal bir bariyer sağlar ve oksidatif strese karşı korur. C vitamini, istilacı mikropların fagositozunu artıran fagositik hücrelerin kemotaktik yeteneğini artırır. Ayrıca, C vitamini enfeksiyon bölgelerinden eski nötrofillerin uzaklaştırılmasında ve enfekte dokulardaki potansiyel hasarın azaltılmasında çok önemli bir rol oynar. Son olarak, C vitamini, T hücrelerinin farklılaşması ve olgunlaşmasında görev alır (Carr & Maggini, 2017; Manning ve ark., 2013; Wintergerst ve ark., 2006).

Yüksek doz C vitamini ile intravenöz tedavi, sepsis ve septik şok üzerinde yararlı etkiler göstermektedir (Marik ve ark., 2017). ABD’de bir klinik araştırmada, intravenöz (IV) C vitamini dozlarının sepsis kaynaklı akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ölüm oranını düşürdüğünü belirtmiştir. COVID-19 hastalarında ARDS gelişimi, mortaliteye yol açan kritik bir komplikasyondur (Truwit ve ark., 2019). Son araştırmalar, akut solunum yolu enfeksiyonlarını kontrol etmek için C vitamini tüketimini tavsiye etmiştir ve C vitamini takviyesi, COVID-19 için en zorlayıcı terapötik müdahalelerden biridir (Matthay ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2020). Yapılan başka bir çalışmada ise şiddetli COVID-19 hastalarına yüksek doz (10 gün için 11 g / gün) intravenöz C vitamini verildiğinde hızlı iyileşme gözlemlenmiş ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi azalmıştır (Khan ve ark., 2020).

A vitamini

A vitamini vücutta retinoik asit, retinol ve retinal olmak üzere üç aktif formda bulunur. A vitamininin aktif formu olan retinoik asit ise, sitotoksik aktivite yoluyla bağışıklık düzenleyici fonksiyonları ilişkilendiren doğal öldürücü (NK) T hücrelerinin fagositoz ve aktivasyonu yoluyla patojen istilasına hızlı bir şekilde tepki verir (Chang & Hou, 2015). Ek olarak, A vitamini, viral enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından salınan önemli bir antiviral sitokin olan tip 1 interferonların (IFN-I) etkilerinin etkinliğini artırma yeteneği de dahil olmak üzere önemli immünomodülatör özellikler gösterir (Stockman ve ark., 2006). Bağışıklık sistemindeki bu rolleri ve enfeksiyonlara karşı etkinliği nedeniyle, A vitamini “anti-enfektif” bir vitamin olarak kabul edilir (Huang ve ark., 2018).

A vitamini ayrıca, solunum epitel hücrelerinin bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynar (Meyer & Jaspers, 2015). Düşük A vitamini düzeyine sahip kişiler, pulmoner epitel lignin ve akciğer parankiminde histopatolojik değişiklikler sergiler ve bu da akciğer disfonksiyonu ve solunum hastalığı riskinde artışa neden olur (Timoneda ve ark., 2018). Bu özellikler, COVID-19’un akciğer fonksiyonu üzerindeki etkileri düşünül-

düğünde oldukça önemlidir (Siddiqi & Mehra, 2020).

B vitamini

B vitamini, çeşitli hücrel reaksiyonlarda hayati kofaktörler olarak hareket eder ve antikorların ve sitokinlerin temel yapısal birimleri olan amino asitlerin sentezine aracılık eder. Primer immün yanıtın bir parçası olan lenfositlerin proliferasyonu ve olgunlaşmasında önemli roller oynarlar (Maggini ve ark., 2018). B vitamininin farklı türleri (B_2 , B_6 , B_9 , B_{12}) vardır ve vücuttaki çeşitli hayati süreçlerde koenzim olarak işlev görür. Her B vitamininin benzersiz bir işlevi vardır ve enfeksiyonlarla savaşmak için bağışıklıkta önemli bir rol oynar (Spinaz ve ark., 2015). Örneğin, riboflavin olarak da bilinen B_2 vitamini, hücrel enerji sağlayan metabolik süreçlerde yer alır (Bashandy ve ark., 2018). Vitamin B_6 , T-lenfositlerin işlevini ve proliferasyonunu azaltır ve sitokin/kemokin salınımını inhibe eder (Spinaz ve ark., 2015). B_{12} vitamini, viral replikasyonda yer alan ana enzim olan SARS-CoV 2 virüsünün RNA'ya bağlı RNA polimeraz aktivitesi üzerinde inhibitör etki gösterir (Narayanan & Nair, 2020). B vitaminleri ayrıca virüs enfeksiyonunun neden olduğu iltihabı azaltmada etkilidir. Özellikle HIV'li hastalarda, sırasıyla yüksek niasin (B_3 vitamini), piridoksin (B_6 vitamini) ve kobalamin (B_{12} vitamini) alımı, CRP'nin azalması gibi daha düşük inflamasyon seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir (Poudel-Tandukar & Chandyo, 2016). Bu bulgular, B vitaminlerinin COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonları sınırlama potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Tan ve ark., 2020).

E vitamini

E vitamini, membrandaki çoklu doymamış yağ asitlerini (PUFA'lar) oksidasyondan koruyabilen, reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) üretimini düzenleyebilen ve sinyal iletimini modüle edebilen yağda çözünen güçlü bir antioksidandır (Galmés ve ark., 2018; Lee & Han, 2018). E vitamini eksikliği, T ve B lenfosit fonksiyonlarının bozulmasına, hücrel ve humoral immunitenin düşmesine yol açar. Ayrıca E vitamini doğal öldürücü hücrelerin ve interlökinlerin üretimini arttırmada önemli bir rol oynar (Gombart ve ark., 2020; Lewis ve ark., 2019). Bu nedenlerden ötürü, E vitamini durumunun iyileştirilmesinin, COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda oksidatif stresin zararlı etkisini en aza indirdiğine ve bağışıklık tepkisinin arttırdığına inanılmaktadır (Stipp, 2020).

Selenyum

Selenyum, antioksidan enzim olan glutatyon peroksidazın aktivitesi, interferon γ üretimi, T-hücre proliferasyonu, antijen uyarımı ve doğal öldürücü hücre aktivitesi dahil olmak üzere bir dizi konakçı bağışıklık tepkisini arttırmada rol alan önemli bir eser elementtir (Gill & Walker, 2008).

Bu nedenle, yetersiz selenyum seviyeleri, NK hücrelerinin sitotoksitesinin azalması, antikor titrelerinin azalması, hücresel bağışıklığın bozulması ve aşılamaya verilen yanıtın azalması ile ilişkilidir; selenyum takviyesi ise yaygın olarak hücresel bağışıklıktaki gelişmeler ve virüslere karşı geliştirilmiş optimal bağışıklık tepkisi ile ilişkilidir (Maggini ve ark., 2008). Selenyum eksikliği olan bir diyet, vücutta oksidatif stresin artmasına neden olarak viral genomun mutasyona uğramasına ve iyi huylu bir virüsün daha virülen veya bulaşıcı bir patojene dönüşmesine neden olabilmektedir (Harthill, 2011).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, selenyumun anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibisyonunda özel bir rol oynadığını göstererek, COVID-19'a karşı yararlı rolünü ortaya koymaktadır (Seko ve ark., 2019). Almanya'da yapılan bir kesitsel çalışmada, COVID-19'u olup hayatta kalan hastalarda, COVID-19'u olup vefat eden hastalara kıyasla serum selenyum seviyesinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (Moghaddam ve ark., 2020). Çin'deki hastalar üzerine yapılan bir çalışmada ise, COVID-19'dan iyileşme oranının selenyum seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır (Zhang ve ark., 2020). Başka bir çalışmada da, enfeksiyon öncesi çinko ve selenyumun seviyesinin, COVID-19 progresyonuna direnç açısından özel bir önemi olabileceği öne sürülmüştür (Alexander ve ark., 2020). Bu tür bulgular, selenyum takviyelerinin kullanımının COVID-19 tedavisinde yardımcı olabileceğini göstermektedir. Selenyumun bağışıklık etkisi, vücuttaki oksidatif stres seviyesini düzenleyen selenoproteinlerdeki (dizilerinde bir selenosistein aminoasidik kalıntısı içeren proteinler) rolüne atfedilir (Maggini ve ark., 2018). Selenoproteinler, lökositlerin işleyişini kontrol eden antioksidan savunma sistemine aracılık eder ve vücudu enfeksiyonlara karşı koruyan immünoglobulinlerin üretiminde rol oynar (Tinggi, 2008). Ayrıca, biyoinformatik yaklaşımlar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu selenyum metabolizması bozulmasına ilişkin yeni arayışlar içindedir (Vavougiou, 2020). Kanın pıhtılaşma riskini azaltmak için bir tedavi olarak selenyum tuzlarının (sodyum selenit) kullanımı önerilmiştir, böylelikle koronavirüs ve ilişkili klinik komplikasyonlar dahil viral enfeksiyonların önlenmesi için optimal selenyumun gerekliliğine dikkat çekilmiştir (Kieliszek, M., & Lipinski, 2020).

Çinko

Optimal çinko durumu, bağışıklık sisteminin düzgün çalışması için gereklidir, çünkü bu eser element, ROS'a ve reaktif türlerle karşı koruma sağlayan antioksidan etkiler gösterir (Wintergerst ve ark., 2006). Ek olarak çinko, hem doğuştan gelen hem de edinilmiş (hümorale) antiviral tepkilerin üretilmesinde kritik öneme sahiptir (Read ve ark., 2019). Bu nedenle çinko, optimal seviyelerde, enfeksiyon riskini azaltırken aynı zamanda bağışıklık tepkilerini optimize etmeye yardımcı olarak bir anti-inflamatuvar

bileşik olarak görev yapar (de Almeida Brasiel, 2020). Öte yandan çinko eksikliği, bağışıklık fonksiyon bozukluğu ve bunun sonucunda bulaşıcı hastalıklara yatkınlıkla ilişkilidir (Tuerk & Fazel, 2009).

Çeşitli çalışmalar çinkonun solunum yolu enfeksiyonlarını önlemedeki rolünü vurgulamıştır. Çinko eksikliği olan kızamık ile enfekte çocuklarda çinko desteğinin alt solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azalttığı belgelenmiştir (Awotiwon ve ark., 2017). Koronavirüs çerçevesi ile ilgili olarak, önceki bilimsel kanıtlar, optimal düzeyde çinko alımının veya uygun takviye alımının COVID-19 etkilerini azaltma stratejisinin bir parçası olarak düşünülmesi gerektiğini desteklemektedir (de Almeida Brasiel, 2020). Son çalışmalar, hücre içi çinko konsantrasyonunun arttırılmasının, farklı RNA virüslerinin replikasyonunu belirgin şekilde azalttığını göstermiştir (Chiu ve ark., 2018). Düşük konsantrasyonlu çinko ve çinko-iyonoforların karışımının, SARS-CoV'lerin in vitro replikasyonunu geciktirdiği bildirilmiştir (Te Velthuis ve ark., 2010). Yakın tarihli bir vaka çalışmasında, yüksek dozda çinko tuzu alan dört COVID-19 hastasında önemli bir iyileşme gözlenmiştir (Finzi, 2020).

Demir

Demir, hücre farklılaşması, büyümesi ve işleyişinde temel bir bileşendir. Demir, T-lenfosit immün hücre proliferasyonu ve olgunlaşmasını sağlar ve ayrıca sitokin üretimine ve enfeksiyonlarla savaşmaya yardımcı olur (Alpert, 2017; Maggini ve ark., 2018). Ayrıca, yüksek dozlarda alınan demir, zararlı viral mutasyonları indüklemek için uygun bir ortam yaratarak oksidatif strese yol açabilmektedir (Wessling-Resnick, 2018). Mevcut COVID-19 pandemisi bağlamında, demir eksikliğinin görülmesi akut solunum yolu enfeksiyonları riskini artırabileceğinden, demir seviyelerin optimal düzeyde tutulması önem taşımaktadır (Jayaweera ve ark., 2019). Demir, bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinin yanı sıra DNA sentezini gerçekleştiren ribonükleotid redüktaz da dahil olmak üzere bağışıklık hücresi üretimi için çok önemli olan enzimlerin sentezine aracılık etmektedir (Bin ve ark., 2018).

COVID-19 bağlamında, özellikle hastalıktan en çok etkilenen kişilerde demir metabolizması açıkça bozulmaktadır ve bu hastalarda anemi veya hiperferritinemi görülmektedir. Bu nedenle, daha iyi hastalık prognozu için optimal demir durumu çok önemlidir (Bolondi ve ark., 2020; D'amico ve ark., 2020). Hastaneye yatırılan ve COVID-19 tanısı konmuş 50 Çinli katılımcıya dayanan geriye dönük bir çalışmada, bu katılımcıların % 90'ının (45) anormal derecede düşük serum demir konsantrasyonları ($<7.8 \mu\text{M}$) olduğu ve hastalığın ciddiyetinin serum demir konsantrasyonları ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bundan dolayı, daha düşük demir statüsüne sahip popülasyonlar, hafif veya kritik bir hastalığa yakalanmaya daha yatkın

olabilmektedir. COVID-19'un semptomatolojisi ve hasta demir düzeylerinin izlenmesi gerçeği, COVID-19 şiddetini ve mortalitesini tahmin etmek için potansiyel bir erken belirteç olarak önerilmiştir (Zhao ve ark., 2020). Bu bağlamda, demir şelasyonu, hastalık şiddetini azaltmak ve klinik sonuçları iyileştirmek amacıyla antiviral ve antifibrotik özellikler gösteren COVID-19 ile ilişkili aşırı demir yüklenmesi için destekleyici bir tedavi olarak kullanılabilmektedir (Abobaker, 2020; Perricone ve ark., 2020).

Bakır

Bakır, NK hücreleri, makrofajlar, nötrofiller ve monositler gibi bağışıklık sisteminin ilgili bileşenlerinin optimal performansında kilit rol oynayan eser elementtir (Besold ve ark., 2016). Eksikliği, enfeksiyonlara karşı bağışıklık tepkilerinin azalmasıyla ve virülsün artması ile ilişkili bulunmuştur (Saeed ve ark., 2016). Bunun yanı sıra, optimal olmayan bakır alımı (kritik eksikliğe ulaşmadan bile), azalmış T hücre proliferasyonu ve makrofaj fagositozundaki anormallikler ile ilişkilidir. Öte yandan, bu mineralin aşırı alımı, bağışıklık sistemi üzerindeki olumsuz etkilere yol açmaktadır (Maggini ve ark., 2008). Ayrıca, in vitro çalışmalar bakır iyonlarının SARS-CoV-1 replikasyonu için temel olan bir proteini bloke ettiğini göstermektedir (Báez-Santos ve ark., 2015). Bununla beraber bakırın enfeksiyonlara karşı savaşmak için bağışıklık sisteminin bileşenlerini güçlendirmek ve virüse doğrudan temas yoluyla olmak üzere iki düzeyde etki eden antiviral özelliği vardır (Van Doremalen ve ark., 2020). Bu kanıtlara dayalı olarak, plazma bakır düzeylerinin optimal durumunun hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklığı artırabileceği, hatta COVID-19'a karşı önleyici ve tedavi edici bir faktör olarak bir etki sergileyebileceği varsayılmıştır (Raha ve ark., 2020).

SONUÇ

COVID-19 krizi sırasında enfeksiyonun önlenmesi için bağışıklık sisteminin güçlendirmek için diyet bileşenleri ve beslenme faktörleri büyük önem taşır. Bu nedenle, bireylerin optimal bir beslenme durumuna ulaşmalarına yardımcı olmak ve tüm popülasyonun bu salgına karşı bağışıklığını geliştirmek için nutrigenetik stratejiler uygulamaya konulmalıdır. Eğer bireylerde herhangi bir mikrobese eksikliği varsa mutlaka takviye ile desteklenmelidir. Tüm mikro besinler, COVID-19 enfeksiyonu ile mücadelede alternatif beslenme yaklaşımları olarak düşünülebilir. Bu tür besinlerin günlük diyetlerde doğru kullanımı, yalnızca mevcut tedavileri değil, aynı zamanda etkinliklerini artırarak gelecek aşılı ve ilaçları da destekleyebilir. Vitaminler (A, B, C, D, E) ve mineraller (selenyum, çinko, demir, bakır) SARS-CoV ve diğer viral enfeksiyonların şiddetini iyileştirmede olumlu etkiler göstermiştir ama COVID-19 enfeksiyonu ile mücadeledeki faydalarını kanıtlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Abobaker, A. (2020). Can iron chelation as an adjunct treatment of COVID-19 improve the clinical outcome?. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(11), 1619-1620.
- Adams, J. S., Ren, S., Liu, P. T., Chun, R. F., Lagishetty, V., Gombart, A. F., ... & Hewison, M. (2009). Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *The Journal of Immunology*, 182(7), 4289-4295.
- Aldridge, R. W., Lewer, D., Katikireddi, S. V., Mathur, R., Pathak, N., Burns, R., ... & Hayward, A. (2020). Black, Asian and Minority Ethnic groups in England are at increased risk of death from COVID-19: indirect standardisation of NHS mortality data. *Wellcome open research*, 5.
- Alexander, J., Tinkov, A., Strand, T. A., Alehagen, U., Skalny, A., & Aaseth, J. (2020). Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients*, 12(8), 2358.
- Alpert, P. T. (2017). The role of vitamins and minerals on the immune system. *Home Health Care Management & Practice*, 29(3), 199-202.
- Awotiwon, A. A., Oduwale, O., Sinha, A., & Okwundu, C. I. (2017). Zinc supplementation for the treatment of measles in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
- Báez-Santos, Y. M., John, S. E. S., & Mesecar, A. D. (2015). The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral research*, 115, 21-38.
- Bashandy, S. A., Ebaid, H., Moussa, S. A. A., Alhazza, I. M., Hassan, I., Alaamer, A., & Al Tamimi, J. (2018). Potential effects of the combination of nicotinamide, vitamin B₂ and vitamin C on oxidative-mediated hepatotoxicity induced by thioacetamide. *Lipids in health and disease*, 17(1), 1-9.
- Besold, A. N., Culbertson, E. M., & Culotta, V. C. (2016). The Yin and Yang of copper during infection. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 21(2), 137-144.
- Bin, B. H., Hojyo, S., Seo, J., Hara, T., Takagishi, T., Mishima, K., & Fukada, T. (2018). The role of the Slc39a family of zinc transporters in zinc homeostasis in skin. *Nutrients*, 10(2), 219.
- Bolondi, G., Russo, E., Gamberini, E., Circelli, A., Meca, M. C. C., Brogi, E., ... & Agnoletti, V. (2020). Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: an observational cohort study. *World Journal of Emergency Surgery*, 15(1), 1-8.

- Calder, P. C., Carr, A. C., Gombart, A. F., & Eggersdorfer, M. (2020). Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*, 12(4), 1181.
- Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11), 1211.
- Chang, H. K., & Hou, W. S. (2015). Retinoic acid modulates interferon- γ production by hepatic natural killer T cells via phosphatase 2A and the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 35(3), 200-212.
- Chiu, H. P., Chiu, H., Yang, C. F., Lee, Y. L., Chiu, F. L., Kuo, H. C., ... & Lin, Y. L. (2018). Inhibition of Japanese encephalitis virus infection by the host zinc-finger antiviral protein. *PLoS pathogens*, 14(7), e1007166.
- D'amico, F., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2020). Oral iron for IBD patients: Lessons learned at time of COVID-19 pandemic. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1536.
- D'Adamo, H., Yoshikawa, T., & Ouslander, J. G. (2020). Coronavirus disease 2019 in geriatrics and long-term care: the ABCDs of COVID-19. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(5), 912-917.
- Daneshkhah, A., Eshein, A., Subramanian, H., Roy, H. K., & Backman, V. (2020). The role of vitamin D in suppressing cytokine storm in COVID-19 patients and associated mortality. *MedRxiv*.
- de Almeida Brasiel, P. G. (2020). The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. *Clinical nutrition ESPEN*, 38, 65-66.
- Ebadi, M., & Montano-Loza, A. J. (2020). Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *European journal of clinical nutrition*, 74(6), 856-859.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2015). Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to vitamin D and contribution to the normal function of the immune system pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 13(5), 4096.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2009). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to zinc and function of the immune system (ID 291, 1757), DNA synthesis and cell division (ID 292, 1759), protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 294, 1758), maintenance of bone (ID 295, 1756), cognitive function (ID 296), fertility and reproduction (ID 297, 300), reproductive development (ID 298), muscle function (ID 299), metabolism of fatty acids (ID 302), maintenance of joints (ID 305), function of the heart *EFSA Journal*, 7(10), 1229.

- Finzi, E. (2020). Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. *International Journal of Infectious Diseases*, 99, 307-309.
- Galmés, S., Serra, F., & Palou, A. (2018). Vitamin E metabolic effects and genetic variants: a challenge for precision nutrition in obesity and associated disturbances. *Nutrients*, 10(12), 1919.
- Ghasemian, R., Shamshirian, A., Heydari, K., Malekan, M., Alizadeh-Navaei, R., Ebrahimzadeh, M. A., ... & Shamshirian, D. (2020). The Role of Vitamin D in The Age of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *MedRxiv*.
- Gill, H., & Walker, G. (2008). Selenium, immune function and resistance to viral infections. *Nutrition & dietetics*, 65, S41-S47.
- Gombart, A. F., Pierre, A., & Maggini, S. (2020). A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*, 12(1), 236.
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12(4), 988.
- Harthill, M. (2011). Micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biological trace element research*, 143(3), 1325-1336.
- Hastie, C. E., Mackay, D. F., Ho, F., Celis-Morales, C. A., Katikireddi, S. V., Niedzwiedz, C. L., ... & Pell, J. P. (2020). Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 561-565.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- Huang, Z., Liu, Y., Qi, G., Brand, D., & Zheng, S. G. (2018). Role of vitamin A in the immune system. *Journal of clinical medicine*, 7(9), 258.
- Im, J. H., Je, Y. S., Baek, J., Chung, M. H., Kwon, H. Y., & Lee, J. S. (2020). Nutritional status of patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 100, 390-393.
- Jayaweera, J. A. A. S., Reyes, M., & Joseph, A. (2019). Childhood iron deficiency anemia leads to recurrent respiratory tract infections and gastroenteritis. *Scientific reports*, 9(1), 1-8.
- Karim, T., Muhit, M., & Khandaker, G. (2017). Interventions to prevent respiratory diseases-Nutrition and the developing world. *Paediatric respiratory reviews*, 22, 31-37.

- Khan, H. M. W., Parikh, N., Megala, S. M., & Predeteanu, G. S. (2020). Unusual early recovery of a critical COVID-19 patient after administration of intravenous vitamin C. *The American journal of case reports*, 21, e925521-1.
- Kieliszek, M., & Lipinski, B. (2020). Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Medical hypotheses*, 143, 109878.
- Kochi, A. N., Tagliari, A. P., Forleo, G. B., Fassini, G. M., & Tondo, C. (2020). Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 31(5), 1003-1008.
- Lake, M. A. (2020). What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clinical Medicine*, 20(2), 124.
- Lee, G. Y., & Han, S. N. (2018). The role of vitamin E in immunity. *Nutrients*, 10(11), 1614.
- Lewis, E. D., Meydani, S. N., & Wu, D. (2019). Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB life*, 71(4), 487-494.
- Maggini, S., Beveridge, S., Sorbara, P. J. P., & Senatore, G. (2008). Feeding the immune system: the role of micronutrients in restoring resistance to infections. *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources*, 3(098), 1-21.
- Maggini, S., Pierre, A., & Calder, P. C. (2018). Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients*, 10(10), 1531.
- Manning, J., Mitchell, B., Appadurai, D. A., Shakya, A., Pierce, L. J., Wang, H., ... & Spangrude, G. J. (2013). Vitamin C promotes maturation of T-cells. *Antioxidants & redox signaling*, 19(17), 2054-2067.
- Marik, P. E., Khangoora, V., Rivera, R., Hooper, M. H., & Catravas, J. (2017). Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*, 151(6), 1229-1238.
- Matthay, M. A., Aldrich, J. M., & Gotts, J. E. (2020). Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 433-434.
- Meyer, M., & Jaspers, I. (2015). Respiratory protease/antiprotease balance determines susceptibility to viral infection and can be modified by nutritional antioxidants. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 308(12), L1189-L1201.
- Moghaddam, A., Heller, R. A., Sun, Q., Seelig, J., Cherkezov, A., Seibert, L., ... & Schomburg, L. (2020). Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients*, 12(7), 2098.
- Narayanan, N., & Nair, D. T. (2020). Vitamin B12 may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. *IUBMB life*, 72(10), 2112-2120.

- Nicola, M., Alsafi, Z., Sohrabi, C., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., ... & Agha, R. (2020). The socio-economic implications of the coronavirus and COVID-19 pandemic: a review. *International journal of surgery*.
- Pae, M., & Wu, D. (2017). Nutritional modulation of age-related changes in the immune system and risk of infection. *Nutrition Research*, 41, 14-35.
- Panagiotou, G., Tee, S. A., Ihsan, Y., Athar, W., Marchitelli, G., Kelly, D., ... & Quinton, R. (2020). Low serum 25-hydroxyvitamin D (25 [OH] D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clinical endocrinology*, 93(4), 508-511.
- Perricone, C., Bartoloni, E., Bursi, R., Cafaro, G., Guidelli, G. M., Shoenfeld, Y., & Gerli, R. (2020). COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunologic research*, 1-12.
- Poudel-Tandukar, K., & Chandyo, R. K. (2016). Dietary B vitamins and serum C-reactive protein in persons with human immunodeficiency virus infection: The Positive Living with HIV (POLH) study. *Food and nutrition bulletin*, 37(4), 517-528.
- Raha, S., Mallick, R., Basak, S., & Duttaroy, A. K. (2020). Is copper beneficial for COVID-19 patients?. *Medical hypotheses*, 142, 109814.
- Read, S. A., Obeid, S., Ahlenstiel, C., & Ahlenstiel, G. (2019). The role of zinc in antiviral immunity. *Advances in Nutrition*, 10(4), 696-710.
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 109, 102433.
- Saeed, F., Nadeem, M., Ahmed, R. S., Tahir Nadeem, M., Arshad, M. S., & Ullah, A. (2016). Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds—a review. *Food and agricultural immunology*, 27(2), 205-229.
- Sassi, F., Tamone, C., & D’Amelio, P. (2018). Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*, 10(11), 1656.
- Seko, T., Imamura, S., Ishihara, K., Yamashita, Y., & Yamashita, M. (2019). Inhibition of angiotensin-converting enzyme by selenoneine. *Fisheries science*, 85(4), 731-736.
- Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical–therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(5), 405.
- Spinas, E., Saggini, A., Kritas, S. K., Cerulli, G., Caraffa, A., Antinolfi, P., ... & Conti, P. (2015). Crosstalk between vitamin B and immunity. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, 29(2), 283-8.
- Stipp, M. M. (2020). SARS-CoV-2: micronutrient optimization in supporting host immunocompetence. *International Journal of Clinical Case Reports and Reviews*, 2(2), 01-10.

- Stockman, L. J., Bellamy, R., & Garner, P. (2006). SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS med*, 3(9), e343.
- Tan, C. W., Ho, L. P., Kalimuddin, S., Cherng, B. P. Z., Teh, Y. E., Thien, S. Y., ... & Ng, H. J. (2020). 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*.
- Te Velthuis, A. J., van den Worm, S. H., Sims, A. C., Baric, R. S., Snijder, E. J., & van Hemert, M. J. (2010). Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS pathogens*, 6(11), e1001176.
- Timoneda, J., Rodríguez-Fernández, L., Zaragoza, R., Marín, M. P., Cabezuolo, M. T., Torres, L., ... & Barber, T. (2018). Vitamin A deficiency and the lung. *Nutrients*, 10(9), 1132.
- Tinggi, U. (2008). Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environmental health and preventive medicine*, 13(2), 102-108.
- Truwit, J. D., Hite, R. D., Morris, P. E., DeWilde, C., Priday, A., Fisher, B., ... & Halquist, M. (2019). Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *Jama*, 322(13), 1261-1270.
- Tuerk, M. J., & Fazel, N. (2009). Zinc deficiency. *Current opinion in gastroenterology*, 25(2), 136-143.
- Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., ... & Munster, V. J. (2020). Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England journal of medicine*, 382(16), 1564-1567.
- Vavougiou, G. D. (2020). Selenium-associated gene signatures within the SARS-CoV-2-host genomic interaction interface. *Free Radical Biology & Medicine*.
- Wessling-Resnick, M. (2018). Crossing the iron gate: why and how transferrin receptors mediate viral entry. *Annual review of nutrition*, 38, 431-458.
- Wintergerst, E. S., Maggini, S., & Hornig, D. H. (2006). Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 50(2), 85-94.
- Zabetakis, I., Lordan, R., Norton, C., & Tsoupras, A. (2020). COVID-19: the inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients*, 12(5), 1466.
- Zhang, J., Taylor, E. W., Bennett, K., Saad, R., & Rayman, M. P. (2020). Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American journal of clinical nutrition*, 111(6), 1297-1299.

- Zhang, J., Xie, B., & Hashimoto, K. (2020). Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain, behavior, and immunity*.
- Zhao, K., Huang, J., Dai, D., Feng, Y., Liu, L., & Nie, S. (2020, July). Serum iron level as a potential predictor of coronavirus disease 2019 severity and mortality: a retrospective study. *In Open forum infectious diseases* (Vol. 7, No. 7, p. ofaa250). US: Oxford University Press.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062

Bölüm 19

ERKEN ÇOCUKLUK ÇAĞI ÇÜRÜKLERİNİN AĞIZ DİŞ SAĞLIĞINA BAĞLI YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ

Zeynep Şeyda YAVŞAN¹

Gül TOSUN²

1 Uzman Çocuk Diş Tabibi, Beyhekim Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Konya, ORCID ID: 0000-0003-1275-0258

2 Prof. Dr. Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti ABD, ORCID ID: 0000-0003-4844-8157

Yazar Notu: Bu çalışma “Konjenital Kalp Hastalığı Bulunan Çocuk Hastalarda Ağız Diş Sağlığına Bağlı Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi” başlıklı uzmanlık tezinden türetilmiştir. (Danışman: Prof. Dr. Gül TOSUN)

Yaşam Kalitesi Kavramı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün sağlığı “yalnızca hastalığın yokluğu değil, fiziksel, zihinsel ve sosyal yönden tam bir iyilik hali” olarak tanımlamasının üzerine araştırmacılar sağlığı çok boyutlu bir yapı olarak ele almışlardır (WHO, 1948). Sağlığın çok boyutlu bir yapı olarak tanımlanmasının ardından, hastalıkların tanı ve karakterizasyonunda hastaların hastalığa yönelik algılarının ne denli önemli olduğu vurgulanmaya başlanmıştır. Geleneksel klinik değişkenler ve klinik muayenelerden elde edilen veriler ile kişi merkezli, kendi kendine bildirilen sağlık deneyimi arasındaki ilişkiler anlaşılmaya çalışılmıştır. Sağlığın tek boyutta ele alınabilecek bir kavram olmadığının anlaşılması üzerine, yaşam kalitesi kavramı da anlam ve önem kazanmaya başlamıştır. Aslında yaşam kalitesi kavramı yeni bir kavram değildir. Bu konuyla ilgili araştırmaların 1939'da başladığı ve her yıl ‘yaşam kalitesi’ başlığı altında 1000'den fazla yeni makalenin yayınlandığı bildirilmiştir (Muldoon, Barger, Flory ve Manuck, 1998). İlerleyen zamanlarda yaşam kalitesi bireylerin “yaşadıkları ortamdaki kültür ve değer yargıları, amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri bağlamında hayattaki konumlarını algılama biçimleri” olarak tanımlanmıştır (WHOQOL, 1995). Yaşam kalitesi kavramının temelde dört ana alanda değerlendirilmesi önerilmiştir (Petersen, 2003). Bu alanlar şu şekilde açıklanabilir :

- **Kişisel içsel alan** (değerler, inançlar, kişisel hedefler, sorunlarla başa çıkabilme becerisi)
- **Kişisel sosyal alan** (aile yapısı, gelir durumu, çalışma durumu, toplumun tanıdığı olanaklar)
- **Dışsal doğal çevre alanı** (hava, su kalitesi)
- **Dışsal toplumsal çevre alanı** (kültürel, sosyal ve dini kurumlar, toplumsal olanaklar, eğitim, sağlık hizmetleri, güvenlik, ulaşım).

Bu alanlara göre yaşam kalitesinin objektif ve sübjektif göstergeleri bulunduğu için yaşam kalitesini değerlendirirken objektif ve sübjektif göstergelerin beraber kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Evans, Burns, Robinson ve Garrett, 1985). Fiziksel iyilik hali , yaşam kalitesinin objektif bir göstergesidir ve bireyin günlük aktivitelerini ve kişisel bakımını başkasına ihtiyaç duymadan yerine getirebilmesini ifade etmektedir. Kişinin yaşam kalitesini tanımlamada objektif boyut önemlidir ancak kişinin sübjektif algıları ve beklentileri bu objektif değerlendirmeyi gerçek yaşam kalitesi değerlendirmesine dönüştürür (Testa ve Simonson, 1996). Yaşam kalitesinin sübjektif göstergeleri de ekonomik, sosyal ve psikolojik iyilik hallerini kapsamaktadır. Ekonomik iyilik hali, bireyin sağlık, barınma gibi temel ihtiyaçlarını karşılayabilmesi, iş güvencesine sahip olması,

maddi açıdan geleceğe karşı kendini güvende hissetmesi gibi durumları kapsamaktadır. Sosyal iyilik hali, bireyin sosyal ilişkilerini ve toplumsal faaliyetlerini istediği şekilde yerine getirebilmesi anlamına gelmektedir. Psikolojik iyilik hali ise, bireyin hayattan tatmin olması, değişik yaşam koşullarına ayak uydurabilmesi ve duygusal açıdan iyi olması anlamına gelmektedir (Allen, 2003).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ise, yaşam kalitesinin sadece bir bölümünü oluşturmakta ve kişinin fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevselliğini de içine alan iyi olma halini değerlendirmek için kullanılan bir kavram olarak tanımlanmaktadır (Andresen ve Meyers, 2000). Sağlıklı olma durumu ile ilgili beklentiler; oluşan aksaklık ve sakatlıkla başa çıkabilme becerisi kişinin sağlık algısını ve yaşamdan memnuniyetini büyük ölçüde etkileyebilir. Dolayısıyla aynı sağlık durumuna sahip iki kişi çok farklı yaşam kalitesine sahip olabilir. Allison ve ark. tarafından, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin dinamik bir yapı olduğu ve zamanla değişime uğrayacağı vurgulanmıştır (Allison, Locker ve Feine, 1997). Çünkü bireysel tutumlar sabit değildir; zaman, tecrübe, baş etme yeteneği, beklenti ve uyum gösterme gibi olgular tarafından değişebilmektedir.

Ağız dış sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesi (OHRQoL), sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin alt bileşenidir. Ağız içi durum ve şartların, bireylerin sosyal ve fonksiyonel sağlığı üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesi “insanların yemek yerken, uyurken ve sosyal etkileşime girerken rahatlıkları; özgüvenleri; ve ağız sağlığına ilişkin memnuniyetleri” ni ölçen öznel bir değerlendirmedir (DHHS, 2000). Ağız sağlığı anlayışı kişinin ideal ağız sağlığından ne anladığına, kültürel değerlere, genel sağlığına ve psikososyal mutluluğa göre değişmektedir. Ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesi kavramı, ilk defa II. Dünya Savaşı sırasında karşılıklı çenelerde altı dişin olmasının oral fonksiyonları yerine getirebilme göstergesi ve iyi olma hali üzerine olan etkisini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır (Hatch ve diğerleri, 1998). Ağız sağlığı durumunun değerlendirilmesi gerekliliği ilk vurgulayanlar Cohen ve Jago olmuştur. Ağız sağlığını değerlendirirken yaşam tarzı, kültürel faktörler gibi sosyal indikatörlerin de değerlendirilmesi gerektiği, ancak bu şekilde sağlık politikaları geliştirilebileceğini belirtmişlerdir (Cohen ve Jago, 1976).

Geçmişte ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi üzerine pek yoğunlaşılmasına rağmen bu konu diş hekimliği araştırmalarının klinik uygulamaları için önemli etkilere sahiptir. Ağız ve diş sağlığına bağlı yaşam kalitesi, genel sağlık ve esenliğin ayrılmaz bir parçasıdır ve DSÖ tarafından Küresel Ağız Sağlığı Programının önemli bir bölümü olarak kabul edilmiştir (P.E., 2003). Ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesi değerlendirme- si, hem teorik hem de pratik nedenlerle önemlidir. Bu değerlendirme, gele-

neksel dental değerlendirmelerden , uygun tedavi hedefleri ve sonuçlarının tanımlanmasında kişinin sosyal ve duygusal deneyimine ve fiziksel işlevine odaklanan değerlendirmeye doğru kaymıştır (Christie, French ve Sowden, 1993). Öncelerde ağız ve diş sağlığı durumunun ve dental tedavilerin sonuçlarının değerlendirilmesinde çoğunlukla klinik parametrelerden yararlanılıyorken, günümüzde, ağız diş sağlığının ve sağlık hizmetlerinin sosyal hayat üzerine etkilerini belirlemede yalnızca klinik parametrelerin yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Nicel verilerin yanı sıra hasta veya velisi tarafından alınan geri bildirimlerin de tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesinde önemli olduğu vurgulanmaktadır (Ridell ve diğerleri, 2015).

Topluluk araştırması düzeyinde, ağız diş sağlığına bağlı yaşam kalitesi kavramı özellikle ağız sağlığı bakımı ve bakıma erişimi teşvik etmek için hayati önem taşımaktadır. Örneğin, çürük, eksik ve dolgulu dişler (DMFT) gibi bir klinik gösterge, sadece hastalığın büyüklüğünü ölçmek için tasarlanmıştır, ancak bunun bireyin günlük yaşamı ve genel sağlığı üzerindeki etkisini ölçmemektedir (Al Shamrany, 2006). Ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesi, ağız içi ve dışsal problemlerin tanımlanmasında, önceliklerin belirlenmesinde, yapılan dental tedavilerin maliyet analizlerinin yapılmasında, sistemik hastalıkların ve ağız-diş sağlığı hastalıklarının birbirleri üzerine olan etkilerinin belirlenmesinde kullanılabilmektedir. Özetle; hastalar tarafından sağlıklarının nasıl algılandığı ve hastalığın olup olmadığının değerlendirilmesi; sağlıkla ilgili kaynakların yönlendirilmesi, sağlığın iyileştirilmesi, öncelikli çocuk yaş grubu olmak üzere hastalık önleyici ve koruyucu programların geliştirilmesi açısından ağız diş sağlığına bağlı yaşam kalitesinin değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

Ağız ve Diş Sağlığına Bağlı Yaşam Kalitesi Ölçekleri

Cohen ve Jago, ilk olarak sosyodental göstergelerin geliştirilmesini savunduğundan beri, yaşam kalitesini ölçmek için araçlar geliştirmeye çaba harcanmıştır (Cohen ve Jago, 1976). Ağız diş sağlığına bağlı yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde doğrudan gözlem ile veri elde etmek oldukça zordur. Bu nedenle, OHRQoL çeşitli göstergeler yardımıyla ölçülerek belirlenebilmektedir. Bu göstergeler, bireyin hastalığı veya sağlığı ile ilgili algısını belirlemeye yardımcı olabilecek nitelikte olmalıdır. Ayrıca, hastalığın fiziksel, sosyal, ekonomik ve psikolojik etkilerinin yanı sıra günlük aktiviteleri gerçekleştirmeye engel olan sınırlılıklarını değerlendirmede de etkili olmalı ve bireyin almış olduğu tedaviye ilişkin geri bildirimlerini içermelidir. Tüm bunlardan yola çıkarak yaşam kalitesi değerlendirmek amacıyla yaşam kalitesi ölçekleri geliştirilme ihtiyacı duyulmuştur. Diş hekimliğinde OHRQoL araştırmaları, yetişkin hasta popülasyonlarında başlamıştır. Ancak çocukların da diş çürükleri, periodontal hastalıklar, maloklüzyon ve dudak damak yarıkları gibi çeşitli hastalıklar ve semptomlar nedeniyle yaşam kalitelerinin etkileneceği bilindiğinden

son yıllarda çocuklarda ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesinin ölçülmesine önem verilmeye başlanmıştır. Çocukların ağız sağlığı ihtiyaçlarının tespit edilebilmesinde, onların ve ailelerinin ağız sağlığının günlük hayata etkisine yönelik sübjektif algılamalarını değerlendiren ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesi ölçeklerinin kullanılması önem arz etmektedir. Çocukların bilişsel, davranışsal ve duygusal gelişimlerinin her yaşta farklı olması çocuklar için tek bir ölçek ile ölçüm yapılmasına izin vermemektedir. Bu nedenle çocuklarda ağız diş sağlığına bağlı yaşam kalitesi değerlendirme çalışmalarında araştırmaya dahil edilmiş olan yaş gruplarının bilişsel becerileri dikkate alınarak yaş grubuna özel geliştirilmiş ölçeklerin seçilmesi önem taşımaktadır (Jokovic ve ark 2002). Çocuk yaş grupları için geliştirilmiş bazı ölçekler aşağıda açıklandığı şekildedir:

Çocuklarda ağız sağlığının günlük hayata etkisini ölçen indeks (Children Oral Health-Related Quality of Life = Child-OIDP), çocuklarda ağız sağlığı ihtiyaçlarını ölçen kullanımı kolay bir araçtır. Bu ölçek, 11-12 yaş arasındaki çocuklarda ağız sağlığının, yaşam kalitesine etkisini ölçmek için tasarlanmıştır. Yemek yeme, konuşma, aktivite yapma, ağız hijyeni, uyku düzeni, duygu, gülümseme, çalışma ve sosyal etkileşim gibi dokuz performansı içerir. Yanıtların değerlendirilmesinde 4 puanlık likert ölçeği (0-3 puanlı) kullanılır. Çocuk her performans için etkinin sıklığını (0-3) ve şiddetini (0-3) puanlar (Gherunpong, Tsakos ve Sheiham, 2004). 2008 yılında Türkçe'ye çevrilmiş ve 2020 yılında Peker ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (Peker, Eden, Ak, Uysal ve Bermek, 2020).

Çocukların ağız diş sağlığına bağlı yaşam kalitelerini kendi algıları ile ölçen indeks olan Çocuk Algıları Ölçeği (Child Perceptions Questionnaire=CPQ), 11-14 ve 9-11 yaşları arasındaki çocuklarda ağız içi semptomların, fonksiyonel limitasyonların, duygusal ve sosyal iyi olma halini nasıl ve ne şekilde etkilediğini ölçen kullanışlı bir araçtır (Jokovic ve diğeri, 2002). CPQ 11-14 ölçeği geçerlik ve güvenirliğinin çok kez ispat edilmiş olması yönüyle avantajlı olarak kabul edilmektedir.

Çocuk Ağız Sağlığı Etki Profili ölçeği (Child Oral Health Impact Profile), 2007 yılında Broder ve ark. tarafından tanıtılmış ve CPQ ölçeğinden yararlanılarak geliştirilmiştir. Bu ölçek de 11-14 yaşları arasındaki çocukların ağız diş sağlığına bağlı yaşam kalitesini değerlendirmek için uygun bir ölçektir (Broder ve Wilson-Genderson, 2007).

Erken çocukluk çağı çürüklerinde yaşam kalitesi değerlendirebilmek için, okul öncesi yaş grubundaki çocukların ağız sağlığı problemleri ve tedavi deneyimlerini değerlendirmek için standart bir araca ihtiyaç duyulmuştur. ECOHIS (Early Childhood Oral Health Impact Scale), 5 Yaş Çocuklarına Özgü Ağız Sağlığı Çıktıları Ölçeği (The scale of oral health

outcomes for 5-year-old children - SOHO-5), Michigan ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesi ölçeği bu amaçla geliştirilmiş ölçeklerdendir.

Michigan ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesi ölçeği, Filstrup ve ark., tarafından 4 yaş ve üstü çocukların ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesini ölçmek amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir (Filstrup ve diğerleri, 2003). Hem çocuk hem ebeveyn formu vardır. Ancak, erken çocukluk çağı çürüklerinin çocuklar ve aileleri üzerindeki etkisini ölçmek için Michigan OHRQL ölçeği klinik ortamda yalnızca sınırlı testlere tabi tutulmuştur. Kullanımının sınırlı olması nedeniyle yeni ölçeklerin geliştirilmesi gereği doğmuştur (Pahel, Rozier ve Slade, 2007).

SOHO-5, 2012 yılında geliştirilen bir ölçektir (Tsakos ve diğerleri, 2012). Erken çocukluk dönemindeki çocukların ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesini ölçmek için kullanılmaktadır. Çocuk ve ebeveyn bildirimi olmak üzere 2 formdan oluşur. Ebeveynler çocuklarının yemek yerken, içerken, konuşurken, oynarken, uyurken yaşadıkları zorlukları, ağrı ve görünüm nedeniyle gülümsemekten kaçınma durumlarını, kendine güvenini 5'li likert yanıt formatına göre değerlendirmekte iken aynı durumları çocuklar uygun yüz resimlerinin eklendiği 3'lü likert yanıt formatına uygun şekilde değerlendirmektedir.

ECOHIS, çocukların ebeveynlerine uygulanan 13 soruluk ve 6 tane seçeneğin bulunduğu anket bölümünden oluşmaktadır. İlk 9 soru dış problemleri ve tedavilerinin direk olarak çocukların yeme, içme ve iletişim gibi gündelik aktivitelerine olan etkilerini değerlendiren Çocuk Üzerine Etkiler bölümüdür. İkinci bölüm ise son 4 sorunun yer aldığı çocukların dış problemleri ve tedavilerinin aile bireylerini etkileme düzeyini belirleyen Aile Üzerine Etkiler bölümüdür (Pahel ve diğerleri, 2007). Çocuk üzerine etkileri değerlendiren 9 soruluk bölümde değerlendirilen 4 alan vardır. Bunlardan 1 soru çocuğun semptomlarını, 4 soru çocuğun fonksiyonlarını, 2 soru çocuğun psikolojisini, 2 soru da kendine olan güveni ve sosyal etkileşimi değerlendirmektedir. Aile üzerine etkileri değerlendiren 4 sorudan oluşan bölümde ise değerlendirilen 2 alan bulunmaktadır. İki soru ile ailenin sıkıntı ve endişesi, iki soru ile de ailenin fonksiyonu değerlendirilmektedir. Her soru için cevap kategorileri, çocuğun hayatında bir olayın ne sıklıkta meydana geldiğini kaydetmek için 5'li Likert ölçeğine göre derecelendirilmiştir. Seçenekler, 0=Hiç olmadı, 1=oldukça nadir, 2=ara sıra, 3=sık, 4= çok sık, 5=bilmiyorum şeklindedir. ECOHIS skorları, kayıp cevap olarak nitelendirilen "Bilmiyorum" yanıtlarını kaydettikten sonra, çocuk ve aile bölümleri için ayrı ayrı yanıt kodlarının basit toplamı olarak hesaplanmaktadır. Bu sistem, 0-52 arasında bir ölçek skoru aralığı oluşturur. Daha yüksek puanlar daha fazla sorun olduğunu göstermektedir (Peker, Uysal ve Bermek, 2011).

İlk İngilizce olarak geliştirilmiş olan ECOHIS, daha sonra sırasıyla Fransızca, Çince, Farsça ve Brezilya dillerine çevrilmiştir (Jabarifar, Golkari, Ijadi, Jafarzadeh ve Khadem, 2010; Lee, McGrath, Yiu ve King, 2009; S. Li, Veronneau ve Allison, 2008; Scarpelli ve diğerleri, 2011). Türkiye’de de okul öncesi çocuklarda ağız sağlığının yaşam kalitesine olan etkilerini ölçmek amacıyla bu ölçek Türkçe kullanıma uygun çeviri ve uyarlamaya tabi tutulmuştur. ECOHIS, yerli, sağlık anket çevirmenliği konusunda deneyimli, Türkçe konuşan iki çevirmen tarafından İngilizce’den Türkçe’ye çevrilmiştir. Ölçek, yerel kültüre duyarlılığı ölçekbilmesi ve uygun kelimelerin seçilebilmesi için 5-6 yaşındaki çocukların 37 ebeveyninden oluşan bir örneklem üzerinde test edilmiştir. İkinci bir toplantıda, anketin içeriğini açıklığa kavuşturmak için veliler ve uzman heyet üyeleri tarafından yapılan yorumlara göre değişiklikler yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe sürümü elde edilmiş ve daha sonra iki yerli İngilizce konuşan profesyonel çevirmen tarafından İngilizce’ye geri çevrilmiştir. Ölçek daha sonra uzman heyet üyeleri tarafından yeterlilik için yeniden değerlendirilmiştir. Türkçe sürümünün; karşılaştırılması ve onayı için ECOHIS’in orijinal geliştiricisi olan yazara (Pahel, BT) gönderilmesinden sonra, kültürler arası çeviri ve uyarlama süreci sona ermiştir (Peker ve diğerleri, 2011).

Ağız Sağlığına Bağlı Yaşam Kalitesi Ölçeklerinin Sahip Olması Gereken Psikometrik Özellikler

Ağız diş sağlığına bağlı yaşam kalitesinin ölçülmesi amacıyla kullanılacak olan ölçeğin standardize olabilmesi ve sonrasında uygun bilgiler üretme yeteneğine sahip olabilmesi için taşıması gereken bazı özellikler vardır. Bu özellikler; ölçüm değerlerinin kararlılığının bir göstergesi olan “güvenirlik” ve ölçmeyi amaçladığı özelliği doğru ölçekbilme derecesinin bir göstergesi olan “geçerlik” olarak belirtilen iki temel özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. Ölçeğin taşıması gereken özelliklerden birisi olan güvenilirlik, bir ölçme aracıyla aynı koşullarda tekrarlanan ölçümlerde elde edilen ölçüm değerlerinin kararlılığının bir göstergesi olarak tanımlanmaktadır (Jokovic ve diğerleri, 2002).

Geçerlik, araştırmada ölçeğin gerçekten ölçmek istediği özelliğin doğruluğunu ölçme derecesini belirleyen bir özelliktir (Golafshani, 2003). Geçerlik, görünüş, kapsam ve yapı geçerliliği olmak üzere üç kısımda toplanmaktadır. Wainer ve Braun nicel araştırmanın geçerliliğini “yapı geçerliliği” olarak tanımlamaktadır. Yapı, hangi verinin toplanacağını ve nasıl toplanacağını belirleyen ilk kavram, soru veya hipotezdir. Yapı geçerliliği ise, ölçeklerden elde edilen puanların ölçülmek istenen yapıyla gerçekte ne kadar ilişkili olduğu şeklinde tanımlanmaktadır (Wainer ve Braun, 2013).

Kapsam geçerliliği, ölçek içerisindeki soruların ölçülmesi planla-

nan kavramı ne derece temsil ettiğini gösteren bir kavram olarak tanımlanırken, görünüş geçerliliği ise ölçme aracının ismiyle, sorularıyla ve açıklamalarıyla ölçmeyi amaçladığı özelliği ne derece ölçüyor görüldüğü şeklinde tanımlanmaktadır (Jokovic ve diğerleri, 2002). Araştırmada kullanılacak olan ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışmalarının yapılmış olması gerekmektedir.

Erken Çocukluk Çağı Çürükleri

Diş çürüğü, dünya çapında en yaygın kronik hastalıklardan biridir. Diş çürüğü aynı zamanda çocukluk çağında da en yaygın görülen önlenbilir kronik hastalıklardan biri olarak bilinmektedir. Diyete ait karbonhidratların bakteriyel fermentasyonundan oluşan asidik yan ürünlere duyarlı diş sert dokularının bölgesel yıkımı olarak tanımlanan diş çürüğü, karmaşık yapıdaki biyofilm içinde mikrobiyolojik kaymalar ile başlayan, tükürük akışı ve kompozisyonu, florüre maruz kalma, diyet şekerlerinin tüketimi ve önleyici davranışlar, diş fırçalama tarafından etkilenen çok etmenli bir hastalıktır (Selwitz, Ismail ve Pitts, 2007).

Erken çocukluk çağı çürükleri (EÇÇ), günümüze kadar çok çeşitli şekillerde tanımlanmıştır. Bebeklik döneminde görülen diş çürükleri ilk defa Fass tarafından biberon çürüğü şeklinde adlandırılmıştır (Fass EN., 1962). Ayrıca çürüğün klinik görünümü ve etiyolojisi sebebiyle, rampant çürük ve labial çürük şeklinde tanımlamalar da yapılmıştır (Ismail ve Sohn, 1999; Ripa, 1988). Günümüzde ise erken çocukluk çağı çürükleri (EÇÇ); yetmiş bir aylık ve daha küçük çocuklarda birden fazla kaviteli veya kavitesiz çürük lezyonu, çürüğe bağlı diş kaybı veya herhangi bir süt dışında dolgulu diş yüzeyinin varlığı olarak tanımlanmaktadır (AAPD, 2016). Şiddetli erken çocukluk çağı çürükleri (S-ECC), çocukluk çağı çürüklerinin daha ilerleyici ve akut şeklini ifade eder ve bu terim, her popülasyondaki en yüksek hastalık düzeyine sahip çocukları tanımlamak için geliştirilmiştir (Drury ve diğerleri, 1999). Üç yaşından daha küçük çocuklarda düz yüzey çürüğünün herhangi bir belirtisi şiddetli EÇÇ göstergesidir. 3 yaşında 4'ten fazla, 4 yaşında 5'ten fazla veya 5 yaşında 6'dan fazla çürük, eksik veya dolgulu diş yüzey sayısı şiddetli EÇÇ olarak tanımlanmaktadır (Ismail ve Sohn, 1999). S-ECC'li çocuklarda ağrı, çiğneme güçlükleri, konuşma problemleri, genel sağlık bozuklukları ve psikolojik problemlerin ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (Ramos-Gomez, Weintraub, Gansky, Hoover ve Featherstone, 2002).

Erken Çocukluk Çağı Çürükleri Etiyolojisi

EÇÇ, çürük yapıcı mikroorganizmalar, fermente olabilen karbonhidratlar ve uygun olmayan beslenme alışkanlıklarının sebep olduğu çok etmenli bir hastalık olarak bilinmektedir (Yost ve Li, 2008). Erken çocukluk çağı çürüklerinin etiyolojisi iyi bilinmesine rağmen, kontrol edilmesi zor

olmaktadır (Seow, Clifford, Battistutta, Morawska ve Holcombe, 2009). EÇÇ'nin etiyojisinde sık şeker tüketimi, streptokok kolonizasyonu ve diş fırçalama eksikliği ortak risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (Stecksén-Blicks, Sunnegårdh ve Borssén, 2004). EÇÇ'nin etiyojisinde aynı zamanda, ailelerin sosyoekonomik seviyeleri ve eğitim düzeylerinin yanı sıra florid alım sıklığı gibi faktörler de etkin rol oynamaktadır. Yüksek çürük risk grubunda bulunan çocuklarda, çürük gelişimi ile annelerin ağız bakım alışkanlıkları, eğitim seviyeleri arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (Grytten, Rossow, Holst ve Steele, 1988). Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Derneği (AAPD), anne sütü ve biberonla beslenen bebeklerin, emzirmeye bağlı olarak çürük riskinin arttığını açıklamıştır. Bu durum, uygun ağız hijyeni olmaksızın uzun süreli ve tekrarlı beslenmeyle ilgilidir. Bunu önlemek için anne babaların bebeklerinin içeceklerini hayatlarının ilk yılından önce içme bardaklarında sunmaları ve 12 ile 14 ay arasında biberonla beslemeyi durdurmaları için teşvik etmeleri gerekmektedir (AAPD, 2016).

Epidemiyolojik veriler, erken çocukluk çağı çürüklerinin kontrolü için en etkili yaklaşımın, restoratif tedavi değil, çürüğü önlemeye dayalı olduğunu göstermektedir. İdeal yaklaşım anne adaylarına rehberlik sağlamaktır, çünkü erken çocukluk çağı çürüklerinin kontrolü ile ilgili en büyük zorluklardan biri, ebeveynlerin çocuklarını üç yaşından önce diş hekimi kontrolüne götürmesindeki zorluktur (Drury ve diğerleri, 1999).

a. Çürük Yapıcı Mikroorganizmalar

Diş çürüğü enfeksiyöz ve bulaşıcı bir hastalıktır. Streptococcus mutans (SM) ve Streptococcus sobrinus, EÇÇ ile en yakından ilişkili mikroorganizmalardır. Lactobacillus çürük lezyonlarının gelişimine katılan, lezyonun ilerlemesinde önemli bir rol oynayan ancak başlangıç aşamasında rolü olmayan bir mikroorganizmadır (Kawashita, Kitamura ve Saito, 2011). Aynı zamanda Actinomyces türleri ve özellikle Actinomyces gerencseriae, çürüğün başlangıç evresinde aktif rol oynarken, Bifidobacterium türleri ise derin çürük lezyonları ile ilişkilidir (Becker ve diğerleri, 2002; Van Houte, Lopman ve Kent, 1996). Epidemiyolojik veriler, Candida albicans'ın da diş çürüklerinin patogeneğinde aktif rol oynadığını göstermektedir (de Carvalho, Silva, Hebling, Spolidorio ve Spolidorio, 2006; Yang ve diğerleri, 2012). Bu bilgiler doğrultusunda SM'nin diş çürüğü ile güçlü ilişkisi olan ana bakteri türü olduğu, dental plakda bulunan diğer bakterilerin ise çürüklerin başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynadığı sonucuna varılabilir (Anil ve Anand, 2017).

SM, diş yapısının demineralizasyonuna sebep olan asitleri üretmek için şekerleri metabolize etmektedir (Zero ve diğerleri, 1992). Bu bakteriler anneden çocuğa bulaşabilir (Mitchell ve diğerleri, 2009). Annenin

kötü ağız hijyeni, sık aralıklarla beslenmesi ve şekere maruz kalması enfeksiyonun çocuğa bulaşma olasılığını artırmaktadır. Çocuklardan izole edilen SM türlerinin esas kaynağının annelerin tükürüğünden dikey geçiş ile olduğu bilinmektedir (Berkowitz, 2006). Yatay geçiş ise mutans streptokokların, kardeşler veya bakıcılardan geçmesi olarak tanımlanır (Mattos-Graner, Li, Caufield, Duncan ve Smith, 2001). Bebeklerin bu organizmaları enfekte bireylerden özellikle de annelerinden aldıkları, yaklaşık 19-31 ay aralığına karşılık gelen bu dönem 'enfektivite penceresi' olarak adlandırılmaktadır (Caufield, Cutter ve Dasanayake, 1993).

Sezaryen ile doğmuş olan bebekler, bu doğumlar daha aseptik olduğundan ve bu durum SM kolonizasyonu olasılığını arttırdığından, normal yolla doğmuş bebeklerden daha erken SM'ye maruz kalmaktadır (Y. Li, Caufield, Dasanayake, Wiener ve Vermund, 2005). Ağız içinde yüksek düzeyde SM olan okul öncesi çocuklar, daha yüksek çürük sıklığına ve yeni lezyonların gelişmesi için daha büyük bir riske sahiptir (O'Sullivan, 1996).

b. Beslenme Alışkanlıkları

Diyet, erken çocukluk çağı çürüklerinin gelişiminde, özellikle fermente edilebilen karbonhidrat içerikli ise önemli rol oynamaktadır. Uygun olmayan beslenme alışkanlıkları, fermente edilebilen karbonhidratlara uzun süre maruz kalınmasına sebep olmakta ve bu da EÇÇ riskini artırmaktadır (Paglia ve diğerleri, 2016). Yatmadan önce veya uyku sırasında biberonla besleme, çocuklarda çürüğün başlaması ve gelişmesi ile ilişkilendirilmiştir (S. Twetman, García-Godoy ve Goepferd, 2000). İida ve ark. (J. Li, Zhang, Li, Liu ve Wang, 2020), emzirmenin süreden bağımsız olarak 2-5 yaş arasındaki çocuklarda artmış EÇÇ riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sistematik bir derlemede, bir yıldan fazla ve gece boyunca emzirmenin diş çürüğü prevalansının artmasıyla ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur (Valaitis, Hesch, Passarelli, Sheehan ve Sinton, 2000). Şekere sık maruz kalma, sık atıştırma, şekerli içeceklerle uyuma, yetişkinler ile yiyecekleri paylaşma, annenin çürük durumu, ağız hijyeni ve beslenme alışkanlıkları gibi durumlar, erken streptokok mutans kolonizasyonuna ve yüksek sayıda SM' nin gelişmesine zemin hazırlamaktadır (Paglia ve diğerleri, 2016).

Çalışmalar, inek sütünün mineral içeriği ve düşük laktoz seviyesi nedeniyle düşük oranda çürük yapıcı özelliğe sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte sütün çürük yapıcı olduğu bilinen maddelerle birlikte tüketilmesinin çürük oluşturma potansiyeli artırdığı gösterilmiştir (Bowen ve Lawrence, 2005). Şeker içerikli ilaçların kullanımı, EÇÇ' nin etiyojisinde önemli bir diğer faktördür. Şeker içerikli şurupların, en az bir yıl boyunca ayda bir haftadan fazla ortalama bir süre boyunca kulla-

nılması şüpheli bir etiyolojik faktör olarak bilinmektedir (Muller, 1996).

c. Çevresel Faktörler

Ağız hijyen uygulamalarının yetersiz olması, EÇÇ' nin gelişimine zemin hazırlamaktadır. Çocukların ağız hijyen uygulamalarına ilk dişin sürmesinden itibaren başlanmış olunmalıdır (Anil ve Anand, 2017). Düşük sosyoekonomik durumdaki çocuklarda diş çürüğü prevalansının, yüksek gelir düzeyine sahip olanlara kıyasla daha fazla olduğu bilinmektedir (Gaur ve Nayak, 2011). Litt ve ark. (Litt, Reisine ve Tinanoff, 1995), ebeveynlerdeki düşük özgüvenin, stresin ve ağız sağlığı konusundaki bilgi kısıtlılığının okul öncesi çocuklarda yüksek oranda çürük oranı ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Yüksek eğitilmiş ebeveynlerin, çocukların şeker alımını kontrol etmede düşük eğitilmiş ebeveynlerden daha başarılı olduğu bulunmuştur (Åström ve Kiwanuka, 2006). Özetle, ailelerin sosyal statüleri, yoksulluk, etnik köken, yoksunluk, eğitim durumu ve çocukların ağız hijyen alışkanlıkları EÇÇ' nin şiddetini etkileyen faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır (Aida, Ando, Aoyama, Tango ve Morita, 2006; Ramos-Gomez ve diğerleri, 2002).

Tükürük ise, diş çürüğü oluşumuna karşı koruyucu bir role sahiptir. Tükürük akış hızı, tükürüğün antimikrobiyal özellikleri, tamponlama kapasitesi ve ağız boşluğundan gıdaların temizlenme özelliği, çürük oluşumunu azaltmada önemli faktörlerdendir (Jiang, Gao, Jin ve Lo, 2016). Yüksek şeker içeren yiyecekler ile gece beslenilmesi, düşük tükürük akış hızı nedeniyle bebekler ve küçük çocuklar için çürük riskini artırabilmektedir (Anil ve Anand, 2017).

Erken Çocukluk Çağı Çürüklerinin Klinik Görünümü

EÇÇ, çoğunlukla üst kesici dişlerin labial yüzeyleri ile üst ve alt azı dişlerinin dil ve yanak yüzeyleri gibi çürük riski düşük diş yüzeyleri üzerinde gelişmektedir. EÇÇ başlangıçta, diş eti kenarı boyunca üst keser dişler üzerinde beyaz veya kahverengi lekeler olarak ortaya çıkmakta, orta aşamada, kavitasyon oluşmakta ve çürükler üst azı dişlerine yayılmaya başlamaktadır. Daha ileri evrelerde, çürük üst keser dişleri yok etmekte ve alt azı dişlere yayılmaktadır. Çok ciddi vakalarda alt kesici dişlerin etkilenmesi ile sonuçlanabilmekte ve tablo daha da kötüleşebilmektedir (De Grauwe, Aps ve Martens, 2004).

Erken Çocukluk Çağı Çürükleri ve Yaşam Kalitesi

1976 yılında, ağız ve diş sağlığının bir kişinin yaşam kalitesini çok az etkilediği iddia edilmiştir (Davis, 1976). Oysaki dental hastalıklar, tedavi deneyimleri ve ağız içi problemler okul öncesi çocuklar ve onların ailelerinin yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilenmesine sebep olabilmektedir (Peker ve diğerleri, 2011). EÇÇ, yeni çürük lezyonlarının oluş-

masına sebep olmakta, ailelerin acil servis ziyaretlerini artırmakta, tedavi maliyeti ve zamanının artmasına sebep olmaktadır. Bununla birlikte çocuğun gecikmiş veya yetersiz fiziksel gelişimine, okul günlerinin kaybına ve sosyal hayatlarının etkilenmesine sebep olarak onların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir (Filstrup ve diğerleri, 2003). Araştırmalar sonucunda, diş çürüğü ve tedavisinin çocuğun yaşam kalitesi üzerindeki etkisi ortaya konmuştur (Low, Tan ve Schwartz, 1999; Thomas ve Primosch, 2002).

Erken çocukluk çağı çürüklerinin, dünya çapında birçok okul öncesi çocuğu etkileyen ciddi bir diş rahatsızlığı olduğu bilinmektedir. Çocuklar erken çocukluk dönemindeki kötü ağız sağlığı sebebiyle beslenme güçlüğü, konuşmada zorluk, ağrı nedeniyle uyku problemleri ve estetik problemler yaşayabilmektedir. Bu durum da çocuklarda özgüven kaybı, ağrı, enfeksiyon, konsantrasyon kaybı, öğrenme güçlüğü ve okul devamsızlığı gibi birçok belirgin psikososyal etkilere neden olabilmektedir (Reisine ve Douglass, 1998).

Yapılan bir çalışmada çocukları acil diş tedavisi gören ebeveynlerden alınan bilgiler, çocukların uyku ve beslenme ile alakalı ciddi güçlükler çektiğini göstermiştir (B., C.M., D. ve M., 2006). Şiddetli erken çocukluk çağı çürüğü olan hastalarda ağrılı dişler nedeniyle ortaya çıkan beslenme sorunları ve uyku bozukluklarına bağlı büyüme hormonu sekresyonunun azalması ve enfeksiyona bağlı olarak tüm metabolik hızın artması sebebiyle bu çocuklarda büyüme ve gelişim de yavaşlamaktadır (Clarke ve diğerleri, 2006).

Yapılan çalışmalar, ağız diş sağlığına bağlı yaşam kalitesi ile EÇÇ arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu, çürüğü daha fazla olan çocuklar ve onların ailelerinin yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiğini göstermiştir. Aynı zamanda diş tedavileri yapıp tamamlanan çocuklarda yaşam kalitesinin olumlu yönde değişimi dikkat çekmektedir (BaniHani, Deery, Toumba, Munyombwe ve Duggal, 2018; Naidu, Nunn ve Donnelly-Swift, 2016; Vollú, Requejo Da Costa, Cople Maia ve Fonseca-Gonçalves, 2018). Şiddetli EÇÇ'den muzdarip çocukların dental tedavileri uzun ve çoklu tedavi seansları gerektirmektedir. Ancak çoğunlukla yaşı küçük olan bu çocuklarda dental tedavi sırasında sıklıkla kooperasyon problemi yaşamakta ve genel anestezi, sedasyon gibi farmakolojik davranış yönlendirme tekniklerinden faydalanılmaktadır (Baghdadi, 2014). Genel anestezi altında dental tedavileri tamamlanan çocukların ağız-diş sağlığı ile ilgili yaşam kalitelerindeki değişimi analiz eden bir sistematik derlemede, ebeveynlerin dental genel anestezinin OHRQoL üzerinde önemli bir gelişmeye neden olduğunu belirttikleri rapor edilmiştir (Park, Anthonappa, Yawary, King ve Martens, 2018). Literatürdeki çalışmaların çoğunda bu çocuklarda genel anestezi veya sedasyon altında dental tedavilerin ta-

mamlanmasının çocuğun yaşam kalitesinde artışla sonuçlandığı gösterilmiştir (Melis, 2019). Güncel çalışmalar da, erken çocukluk çağı çürüklerinin, çocukların ağız diş sağlığına bağlı yaşam kalitesi üzerinde ciddi olumsuz etkiye sebep olduğunu göstermiştir. Tam oral rehabilitasyondan sonraki bir aylık takipte, çocukların kendi raporlarının yanı sıra ebeveynlerin çocuklarının OHRQoL'sine ilişkin algılarına yönelik değerlendirme sonucunda yaşam kalitesinin önemli ölçüde iyileştiği sonucuna varılmıştır (Singh, Dubey, Rathore ve Pandey, 2020).

Erken Çocukluk Çağı Çürüklerinin Yönetimi

Süt dişlenmenin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi çocuğun bütünüyle iyi olma halinin devamlılığı ve yaşam kalitesinin iyi olması adına oldukça önemlidir. Süt dişlenme, etkin çiğneme, konuşma, estetik, yer korunması ve anormal alışkanlıkların önlenmesi açısından önem arz etmektedir (Berkowitz ve diğerleri, 2009). Tedavi edilmemiş dişler ağrıya sebep olarak, çocuğun çiğneme fonksiyonunu etkilemekte ve beraberinde beslenme bozuklukları ile fiziksel gelişim yetersizliklerine yol açabilmektedir (Barber ve Wilkins, 2002). EÇÇ' den etkilenmiş olan çocukların birçok dişinin etkilenmiş olduğu gösterilmiştir. EÇÇ'den etkilenmiş çocuklarda aynı zamanda öğrenme güçlüklerinin olduğu, tedavi maliyetlerinin arttığı, uyku ve konsantrasyon bozukluklarının baş gösterdiği bilinmektedir. EÇÇ' ye bağlı artan bu olumsuz durumlar çocuğun ve ailenin ağız diş sağlığına bağlı yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (AAPD, 2016).

Plak formasyonunu azaltmak, plağın bakteriyel kompozisyonunu değiştirmek ve diyet alışkanlıklarının değiştirilmesi diş çürüklerinin önlenmesi açısından önemlidir. EÇÇ'nin ilerlemesi, koruyucu restorasyonlar, diyet danışmanlığı verilmesi, ebeveynlerin çocukların beslenmeleri konusunda eğitilmesi, iyi ağız hijyeni sağlanması ve topikal florürler gibi koruyucu ajanların kullanılmasıyla durdurulabilir (Berkowitz ve diğerleri, 2009). EÇÇ'nin yönetimi genellikle pahalıdır ve çoğu zaman erken yaşlarda geniş restoratif tedavi ve diş çekimi gerektirmektedir. Genel anestezi veya derin sedasyon zaman zaman gerekli olabilir, çünkü küçük çocuklar kapsamlı tedavi uygulamalarıyla başa çıkma becerisine sahip değildirler (Anil ve Anand, 2017). EÇÇ' nin yönetiminde restoratif tedaviler uzun yıllardır uygulanmaktadır. Bu amaçla kullanılan materyaller, amalgam, kompozit rezinler, cam iyonomer simanlar, kompomerlerdir ve bu materyallerin bir veya iki yüzölöl restorasyonlarda başarılı olduğu bulunmuştur (Qvist, Poulsen, Teglers ve Mjör, 2010). Paslanmaz çelik kuronlar, çok yüzölöl çürük lezyonlarının restorasyonu için uygundur ve paslanmaz çelik kronlar, çoğu zaman diş düşünceye kadar en dayanıklı restorasyon olarak ağızda kalmayı başarmaktadır (Kilpatrick, 1993). Yengopal ve ark.'nın yaptığı bir sistematik derlemede, süt dişlerinde kullanılacak en iyi restoratif materyali önermek için yeterli kanıt olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu

nedenle, süt dişlerinde farklı restoratif materyallerin ağızda kalma oranlarına ilişkin tartışmalar devam etmektedir (Yengopal, Yasin Harnekar, Patel ve Siegfried, 2009).

Geleneksel restoratif tedavilerin SM düzeyine etkileri değerlendirildiğinde, restorasyondan önce ve sonra SM seviyesinde bir azalma olmadığı, hastalığın geri dönüşümünün biyolojik olarak mümkün olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle EÇÇ' nin yönetiminde restoratif tedavilerden daha çok önleyici ve koruyucu yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (Gregory, 1998).

Küçük çocuklar için etkili ve kabul edilebilir bir antibakteriyel maddenin kullanılması, çürüklerin önlenmesi için yararlı olacaktır. Klorheksidin, çocuklarda diş çürüklerinin önlenmesi için kullanılabilecek, diş hekimlerinin en aşına olduğu antimikrobiyal ajanlardan biridir. Povidon-iyodin de klorheksidin gibi kemoterapötik bir ajandır ve karyojenik olan SM'ye karşı antimikrobiyal etki gösterdiği bilinmektedir (Amin, Harrison, Benton, Roberts ve Weinstein, 2004). Yapılan bir çalışmada, %0,2'lik potasyum iyodin çözeltisinin (KI) tek seans uygulanmasının, tedaviden sonra 13 haftaya kadar erişilebilen diş bölgelerinden mutans streptokoklarını elimine ettiğini göstermiştir (Gibbons, Depaola, Spineli ve Skobe, 1974). Yapılan bir başka çalışmada, araştırmacılar yüksek çürük riskine sahip 12 ile 19 aylık bir grup çocuğa 2 aylık aralıklarla %10 luk povidon-iyodin uygulamışlardır (Lopez, Berkowitz, Zlotnik, Moss ve Weinstein, 1999). Povidon-iyodin uygulaması yapılan çocukların hiç birinde yeni çürük oluşumu gözlenmezken, plasebo grubundaki 16 çocuktan 5'inde 8 ay içerisinde yeni çürük lezyonu olduğu görülmüştür (Lopez, Berkowitz, Spiekerman ve Weinstein, 2002). Ek olarak florür de diş çürüklerini önlemede etkin bir ajan olarak bilinmektedir. Florür içeren diş macunlarının kullanımı, suların florlaması, florürlü ağız gargaraları ve profesyonel topikal florür uygulaması diş çürüklerinin önlenmesinde etkilidir (S. Twetman ve diğerleri, 2000; Svante Twetman ve diğerleri, 2003). Profesyonel olarak uygulanan florid vernikler ve florürlü ağız gargaralarının denetimli kullanımının da erken çocukluk çağı çürüklerinin oluşumunu önlediği gösterilmiştir (Marinho, Chong, Worthington ve Walsh, 2016; Marinho, Worthington, Walsh ve Clarkson, 2013).

Kazein fosfopeptid (CPP) ve amorf kalsiyum fosfat (ACP) uygulanması, diş yapısında kalsiyum ve fosfatın sabitlenmesini sağlamaktadır. Kalsiyum ve fosfat, mine ve dentinin temel bileşenleridir ve bu temel bileşenler CPP-ACP' nin varlığında yüksek düzeyde çözünmeyen yapılar oluştururlar. CPP-ACP yapısı diş demineralizasyonunu önleyebilmekte ve mine remineralizasyonu ile florür aktivitesini arttırabilmektedir. Bu nedenle, CPP-ACP bazlı bileşiklerin uygulanması diş çürüklerinin önlenmesine yardımcı olmaktadır (Zhou, Zhang, Bai ve Li, 2014).

Sonuçlar

Ağız dış sağlığına bağlı yaşam kalitesi, ağız sağlığının birey üzerindeki etkisinin kapsamlı bir değerlendirmesidir. Ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesi, ağız içi ve dışsal problemlerin tanımlanmasında, önceliklerin belirlenmesinde, yapılan dental tedavilerin maliyet analizlerinin yapılmasında, sistemik hastalıkların ve ağız-dış sağlığı hastalıklarının birbirleri üzerine olan etkilerinin belirlenmesinde kullanılabilmektedir.

Diş hastalıkları ve tedavi deneyimi okul öncesi yaştaki çocukların ve onların ailelerinin de ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. Son yıllarda ağız sağlığı problemlerinin bireylerin fiziksel, zihinsel ve sosyal sağlığı ile refahı üzerindeki etkisini değerlendirmek için çok sayıda ölçüm yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemler, insanların hem sağlık hem hastalık durumlarıyla ilgili öznel deneyimlerini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Bu ölçekler sayesinde ağız ve diş hastalıklarının fiziksel ve psikolojik etkileri değerlendirilebilmektedir.

Süt dişlenmenin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi çocuğun bütünüyle iyi olma halinin devamlılığı ve yaşam kalitesinin iyi olması adına oldukça önemlidir. EÇÇ'den etkilenmiş çocuklarda öğrenme güçlüklerinin olduğu, tedavi maliyetlerinin arttığı, uyku ve konsantrasyon bozukluklarının baş gösterdiği bilinmektedir. EÇÇ'ye bağlı artan bu olumsuz durumların çocuğun ve ailenin ağız dış sağlığına bağlı yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği ise artık bilinen bir gerçektir. Tüm bunların önüne geçebilmek, okul öncesi yaştaki çocukların ağız dış sağlığına bağlı yaşam kalitesini artırmak adına toplumsal koruyucu ve önleyici stratejilerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalar çocukluk döneminde iyi bir ağız sağlığı ile devam etmenin yaşamın ilerleyen dönemlerinde de ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesi ile ilgili olarak iyi bir yörüngeyi takip etme olasılıklarının yüksek olduğunu göstermektedir.

Ağız sağlığı çocukların genel sağlık ve yaşam kalitesinin ayrılmaz bir parçasıdır. Çocuklarda koruyucu ve önleyici stratejilerin geliştirilmesi, hem onların hem ailelerinin yaşam kalitesini artıracak hem de dental tedavi maliyetleri ve sıkıntılarının da önüne geçmiş olacaktır. Koruyucu ve önleyici uygulamaların teşvikinin sağlanması ile birlikte, yaşam kalitesini iyileştirmek adına çocukların ağız sağlığı ve bakıma erişimindeki eşitsizlikler de ortadan kaldırılmalıdır. Çocuğun artan sağlığı ve refahı önce ailesel sonra toplumsal düzeyde refahı da artırmış olacaktır.

Kaynaklar

- AAPD. (2016). Policy on early childhood caries (ecc): Classifications, consequences, and preventive strategies. *Pediatric Dentistry*.
- Aida, J., Ando, Y., Aoyama, H., Tango, T. ve Morita, M. (2006). An ecological study on the association of public dental health activities and sociodemographic characteristics with caries prevalence in Japanese 3-year-old children. *Caries Research*. doi:10.1159/000095644
- Al Shamrany, M. (2006). Oral health-related quality of life: A broader perspective. *Eastern Mediterranean Health Journal*.
- Allen, P. F. (2003). Assessment of oral health related quality of life. *Health and Quality of Life Outcomes*. doi:10.1186/1477-7525-1-40
- Allison, P. J., Locker, D. ve Feine, J. S. (1997). Quality of life: A dynamic construct. *Social Science and Medicine*. doi:10.1016/S0277-9536(96)00339-5
- Amin, M. S., Harrison, R. L., Benton, T. S., Roberts, M. ve Weinstein, P. (2004). Effect of povidone-iodine on Streptococcus mutans in children with extensive dental caries. *Pediatric Dentistry*.
- Andresen, E. M. ve Meyers, A. R. (2000). Health-related quality of life outcomes measures. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. doi:10.1053/apmr.2000.20621
- Anil, S. ve Anand, P. S. (2017). Early childhood caries: Prevalence, risk factors, and prevention. *Frontiers in Pediatrics*. doi:10.3389/fped.2017.00157
- Åström, A. N. ve Kiwanuka, S. N. (2006). Examining intention to control preschool children's sugar snacking: A study of carers in Uganda. *International Journal of Paediatric Dentistry*. doi:10.1111/j.1365-263X.2006.00671.x
- B., E., C.M., V., D., C. ve M., V. (2006). Experience and policy implications of children presenting with dental emergencies to US pediatric dentistry training programs. *Pediatric dentistry*.
- Baghdadi, Z. D. (2014). Effects of dental rehabilitation under general anesthesia on children's oral health-related quality of life using proxy short versions of Ohrqol instruments. *The Scientific World Journal*. doi:10.1155/2014/308439
- BaniHani, A., Deery, C., Toumba, J., Munyombwe, T. ve Duggal, M. (2018). The impact of dental caries and its treatment by conventional or biological approaches on the oral health-related quality of life of children and carers. *International Journal of Paediatric Dentistry*. doi:10.1111/ipd.12350
- Barber, L. R. ve Wilkins, E. M. (2002). Evidence-based prevention, management, and monitoring of dental caries. *Journal of dental hygiene : JDH / American Dental Hygienists' Association*.

- Becker, M. R., Paster, B. J., Leys, E. J., Moeschberger, M. L., Kenyon, S. G., Galvin, J. L., ... Griffen, A. L. (2002). Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. *Journal of Clinical Microbiology*. doi:10.1128/JCM.40.3.1001-1009.2002
- Berkowitz, R. J. (2006). Mutans Streptococci: Acquisition and transmission. *Pediatric Dentistry* içinde .
- Berkowitz, R. J., Koo, H., McDermott, M. P., Whelehan, M. T., Ragusa, P., Kopycka-Kedzierawski, D. T., ... Billings, R. (2009). Adjunctive chemotherapeutic suppression of mutans streptococci in the setting of severe early childhood caries: An exploratory study. *Journal of Public Health Dentistry*. doi:10.1111/j.1752-7325.2009.00118.x
- Bowen, W. H. ve Lawrence, R. A. (2005). Comparison of the cariogenicity of cola, honey, cow milk, human milk, and sucrose. *Pediatrics*. doi:10.1542/peds.2004-2462
- Broder, H. L. ve Wilson-Genderson, M. (2007). Reliability and convergent and discriminant validity of the Child Oral Health Impact Profile (COHIP Child's version). *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. doi:10.1111/j.1600-0528.2007.0002.x
- Caufield, P. W., Cutter, G. R. ve Dasanayake, A. P. (1993). Initial Acquisition of Mutans Streptococci by Infants: Evidence for a Discrete Window of Infectivity. *Journal of Dental Research*. doi:10.1177/00220345930720010501
- Christie, M. J., French, D. ve Sowden, A. (1993). Development of child-centered disease-specific questionnaires for living with asthma. *Psychosomatic Medicine*. doi:10.1097/00006842-199311000-00010
- Clarke, M., Locker, D., Berall, G., Pencharz, P., Kenny, D. J. ve Judd, P. (2006). Malnourishment in a population of young children with severe early childhood caries. *Pediatric Dentistry*.
- Cohen, L. K. ve Jago, J. D. (1976). Toward the formulation of sociodental indicators. *International Journal of Health Services*. doi:10.2190/LE7A-UGBW-J3NR-Q992
- Davis, P. (1976). Compliance structures and the delivery of health care: The case of dentistry. *Social Science and Medicine*. doi:10.1016/0037-7856(76)90079-2
- de Carvalho, F. G., Silva, D. S., Hebling, J., Spolidorio, L. C. ve Spolidorio, D. M. P. (2006). Presence of mutans streptococci and Candida spp. in dental plaque/dentine of carious teeth and early childhood caries. *Archives of Oral Biology*. doi:10.1016/j.archoralbio.2006.06.001
- De Grauwe, A., Aps, J. K. M. ve Martens, L. C. (2004). Early Childhood Caries (ECC): What's in a name? *European Journal of Paediatric Dentistry*.

- DHHS. (2000). Oral health in America: a report of the Surgeon General. *Journal of the California Dental Association*.
- Drury, T. F., Horowitz, A. M., Ismail, A. I., Maertens, M. P., Rozier, R. G. ve Selwitz, R. H. (1999). Diagnosing and reporting early childhood caries for research purposes. *Journal of Public Health Dentistry*. doi:10.1111/j.1752-7325.1999.tb03268.x
- Evans, D. R., Burns, J. E., Robinson, W. E. ve Garrett, O. J. (1985). The quality of life questionnaire: A multidimensional measure. *American Journal of Community Psychology*. doi:10.1007/BF00914935
- Fass EN. (1962). Is bottle feeding of milk a factor in dental caries?, 29:245-51.
- Filstrup, S. L., Briskie, D., Da Fonseca, M., Lawrence, L., Wandera, A. ve Inglehart, M. R. (2003). Early childhood caries and quality of life: Child and parent perspectives. *Pediatric Dentistry*.
- Gaur, S. ve Nayak, R. (2011). Underweight in low socioeconomic status preschool children with severe early childhood caries. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. doi:10.4103/0970-4388.86375
- Gherunpong, S., Tsakos, G. ve Sheiham, A. (2004). Developing and evaluating an oral health-related quality of life index for children; The CHILD-OIDP. *Community Dental Health*.
- Gibbons, R. J., Depaola, P. F., Spineli, D. M. ve Skobe, Z. (1974). Interdental localization of Streptococcus mutans as related to dental caries experience. *Infection and Immunity*. doi:10.1128/iai.9.3.481-488.1974
- Golafshani, N. (2003). The Qualitative Report Understanding Reliability and Validity in Qualitative Research Understanding Reliability and Validity in Qualitative Research. *The Qualitative Report*.
- Gregory, R. L. (1998). Effect of restorative treatment on mutans streptococci and IgA antibodies. *Pediatric Dentistry*.
- Grytten, J., Rossow, I., Holst, D. ve Steele, L. (1988). Longitudinal study of dental health behaviors and other caries predictors in early childhood. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. doi:10.1111/j.1600-0528.1988.tb00581.x
- Hatch, J. P., Rugh, J. D., Clark, G. M., Keeling, S. D., Tiner, B. D. ve Bays, R. A. (1998). Health-related quality of life following orthognathic surgery. *The International journal of adult orthodontics and orthognathic surgery*.
- Ismail, A. I. ve Sohn, W. (1999). A systematic review of clinical diagnostic criteria of early childhood caries. *Journal of Public Health Dentistry*. doi:10.1111/j.1752-7325.1999.tb03267.x
- Jabarifar, S. E., Golkari, A., IJadi, M. H., Jafarzadeh, M. ve Khadem, P. (2010). Validation of a farsi version of the early childhood oral health impact scale (F-ECOHIS). *BMC Oral Health*. doi:10.1186/1472-6831-10-4

- Jiang, S., Gao, X., Jin, L. ve Lo, E. C. M. (2016). Salivary microbiome diversity in caries-free and caries-affected children. *International Journal of Molecular Sciences*. doi:10.3390/ijms17121978
- Jokovic, A., Locker, D., Stephens, M., Kenny, D., Tompson, B. ve Guyatt, G. (2002). Validity and reliability of a questionnaire for measuring child oral-health-related quality of life. *Journal of Dental Research*. doi:10.1177/154405910208100705
- Kawashita, Y., Kitamura, M. ve Saito, T. (2011). Early childhood caries. *International Journal of Dentistry*. doi:10.1155/2011/725320
- Kilpatrick, N. M. (1993). Durability of restorations in primary molars. *Journal of Dentistry*. doi:10.1016/0300-5712(93)90148-J
- Lee, G. H. M., McGrath, C., Yiu, C. K. Y. ve King, N. M. (2009). Translation and validation of a Chinese language version of the Early Childhood Oral Health Impact Scale (ECOHIS). *International Journal of Paediatric Dentistry*. doi:10.1111/j.1365-263X.2009.01000.x
- Li, J., Zhang, X., Li, J., Liu, Y. ve Wang, J. (2020). Building and optimization of 3D semantic map based on Lidar and camera fusion. *Neurocomputing*, 409, 394–407. doi:10.1016/j.neucom.2020.06.004
- Li, S., Veronneau, J. ve Allison, P. J. (2008). Validation of a French language version of the Early Childhood Oral Health Impact Scale (ECOHIS). *Health and Quality of Life Outcomes*. doi:10.1186/1477-7525-6-9
- Li, Y., Caufield, P. W., Dasanayake, A. P., Wiener, H. W. ve Vermund, S. H. (2005). Mode of delivery and other maternal factors influence the acquisition of *Streptococcus mutans* in infants. *Journal of Dental Research*. doi:10.1177/154405910508400905
- Litt, M. D., Reisine, S. ve Tinanoff, N. (1995). Multidimensional causal model of dental caries development in low-income preschool children. *Public Health Reports*.
- Lopez, L., Berkowitz, R., Spiekerman, C. ve Weinstein, P. (2002). Topical antimicrobial therapy in the prevention of early childhood caries: A follow-up report. *Pediatric Dentistry*.
- Lopez, L., Berkowitz, R., Zlotnik, H., Moss, M. ve Weinstein, P. (1999). Topical antimicrobial therapy in the prevention of early childhood caries. *Pediatric Dentistry*.
- Low, W., Tan, S. ve Schwartz, S. (1999). The effect of severe caries on the quality of life in young children. *Pediatric Dentistry*.
- Marinho, V. C. C., Chong, L. Y., Worthington, H. V. ve Walsh, T. (2016). Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.CD002284.pub2

- Marinho, V. C. C., Worthington, H. V., Walsh, T. ve Clarkson, J. E. (2013). Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.CD002279.pub2
- Mattos-Graner, R. O., Li, Y., Caufield, P. W., Duncan, M. ve Smith, D. J. (2001). Genotypic diversity of mutans streptococci in Brazilian nursery children suggests horizontal transmission. *Journal of Clinical Microbiology*. doi:10.1128/JCM.39.6.2313-2316.2001
- Melis, B. (2019). Sedasyon veya Genel Anestezi Altında Yapılan Dental Tedavilerin Çocuk Hastaların Yaşam Kaliteleri Üzerine Etkisi, (January), 77–82.
- Mitchell, S. C., Ruby, J. D., Moser, S., Momeni, S., Smith, A., Osgood, R., ... Childers, N. (2009). Maternal transmission of mutans streptococci in severe-early childhood caries. *Pediatric Dentistry*.
- Muldoon, M. F., Barger, S. D., Flory, J. D. ve Manuck, S. B. (1998). What are quality of life measurements measuring? *BMJ*. doi:10.1136/bmj.316.7130.542
- Muller, M. (1996). Nursing-bottle syndrome: Risk factors. *Journal of Dentistry for Children*.
- Naidu, R., Nunn, J. ve Donnelly-Swift, E. (2016). Oral health-related quality of life and early childhood caries among preschool children in Trinidad. *BMC Oral Health*. doi:10.1186/s12903-016-0324-7
- O'Sullivan, D. M. (1996). Caries experience and mutans streptococci as indicators of caries incidence. *Pediatric Dentistry*.
- P.E., P. (2003). The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century--the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community dentistry and oral epidemiology*.
- Paglia, L., Scaglioni, S., Torchia, V., De Cosmi, V., Moretti, M., Marzo, G. ve Giucav, M. R. (2016). Familial and dietary risk factors in Early Childhood Caries. *European Journal of Paediatric Dentistry*.
- Pahel, B. T., Rozier, R. G. ve Slade, G. D. (2007). Parental perceptions of children's oral health: The Early Childhood Oral Health Impact Scale (ECOHIS). *Health and Quality of Life Outcomes*. doi:10.1186/1477-7525-5-6
- Park, J. S., Anthonappa, R. P., Yawary, R., King, N. M. ve Martens, L. C. (2018). Oral health-related quality of life changes in children following dental treatment under general anaesthesia: a meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*. doi:10.1007/s00784-018-2367-4
- Peker, K., Eden, E., Ak, A. T., Uysal, Ö. ve Bermek, G. (2020). Psychometric evaluation of the child oral impacts on daily performances (C-OIDP) for use in Turkish primary school children: A cross sectional validation study. *BMC Oral Health*. doi:10.1186/s12903-020-01162-y

- Peker, K., Uysal, Ö. ve Bermek, G. (2011). Cross - cultural adaptation and preliminary validation of the Turkish version of the Early Childhood Oral Health Impact Scale among 5-6-year-old children. *Health and Quality of Life Outcomes*. doi:10.1186/1477-7525-9-118
- Petersen, P. E. (2003). The World Oral Health Report 2003: Continuous improvement of oral health in the 21st century - The approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. doi:10.1046/j..2003.com122.x
- Qvist, V., Poulsen, A., Teglers, P. T. ve Mjör, I. A. (2010). The longevity of different restorations in primary teeth. *International Journal of Paediatric Dentistry*. doi:10.1111/j.1365-263X.2009.01017.x
- Ramos-Gomez, F. J., Weintraub, J. A., Gansky, S. A., Hoover, C. I. ve Featherstone, J. D. B. (2002). Bacterial, behavioral and environmental factors associated with early childhood caries. *The Journal of clinical pediatric dentistry*. doi:10.17796/jcpd.26.2.t6601j3618675326
- Reisine, S. ve Douglass, J. M. (1998). Psychosocial and behavioral issues in early childhood caries. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. doi:10.1111/j.1600-0528.1998.tb02092.x
- Ridell, K., Borgström, M., Lager, E., Magnusson, G., Brogårdh-Roth, S. ve Matsson, L. (2015). Oral health-related quality-of-life in Swedish children before and after dental treatment under general anesthesia. *Acta Odontologica Scandinavica*. doi:10.3109/00016357.2014.919661
- Ripa, L. W. (1988). Nursing caries: a comprehensive review. *Pediatric dentistry*.
- Scarpelli, A. C., Oliveira, B. H., Tesch, F. C., Leão, A. T., Pordeus, I. A. ve Paiva, S. M. (2011). Psychometric properties of the Brazilian version of the Early Childhood Oral Health Impact Scale (B-ECOHS). *BMC Oral Health*. doi:10.1186/1472-6831-11-19
- Selwitz, R. H., Ismail, A. I. ve Pitts, N. B. (2007). Dental caries. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(07)60031-2
- Seow, W. K., Clifford, H., Battistutta, D., Morawska, A. ve Holcombe, T. (2009). Case-control study of early childhood caries in Australia. *Caries Research*. doi:10.1159/000189704
- Singh, N., Dubey, N., Rathore, M. ve Pandey, P. (2020). Impact of early childhood caries on quality of life: Child and parent perspectives. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. doi:10.1016/j.jobcr.2020.02.006
- Stecksén-Blicks, C., Sunnegårdh, K. ve Borssén, E. (2004). Caries Experience and Background Factors in 4-Year-Old Children: Time Trends 1967-2002. *Caries Research*. doi:10.1159/000075939
- Testa, M. A. ve Simonson, D. C. (1996). Assessment of Quality-of-Life Outcomes. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/nejm199603283341306

- Thomas, C. W. ve Primosch, R. E. (2002). Changes in incremental weight and well-being of children with rampant caries following complete dental rehabilitation. *Pediatric Dentistry*.
- Tsakos, G., Blair, Y. I., Yusuf, H., Wright, W., Watt, R. G. ve Macpherson, L. M. D. (2012). Developing a new self-reported scale of oral health outcomes for 5-year-old children (SOHO-5). *Health and Quality of Life Outcomes*. doi:10.1186/1477-7525-10-62
- Twetman, S., García-Godoy, F. ve Goepferd, S. J. (2000). Infant oral health. *Dental clinics of North America*. doi:10.1016/j.cden.2017.11.004
- Twetman, Svante, Axelsson, S., Dahlgren, H., Holm, A. K., Källestål, C., Lagerlöf, F., ... Söder, B. (2003). Caries-preventive effect of fluoride toothpaste: A systematic review. *Acta Odontologica Scandinavica*. doi:10.1080/00016350310007590
- Valaitis, R., Hesch, R., Passarelli, C., Sheehan, D. ve Sinton, J. (2000). A systematic review of the relationship between breastfeeding and early childhood caries. *Canadian Journal of Public Health*. doi:10.1007/bf03404819
- Van Houte, J., Lopman, J. ve Kent, R. (1996). The final pH of bacteria comprising the predominant flora on sound and carious human root and enamel surfaces. *Journal of Dental Research* içinde . doi:10.1177/00220345960750040201
- Vollú, A. L., Requejo Da Costa, M. D. E. P., Cople Maia, L. ve Fonseca-Gonçalves, A. (2018). Evaluation of oral health-related quality of life to assess dental treatment in preschool children with early childhood caries: A preliminary study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. doi:10.17796/1053-4628-42.1.7
- Wainer, H. ve Braun, H. I. (2013). *Test validity. Test Validity*. doi:10.4324/9780203056905
- WHO. (1948). World Health Organization Constitution. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- WHOQOL. (1995). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science and Medicine*. doi:10.1016/0277-9536(95)00112-K
- Yang, X. Q., Zhang, Q., Lu, L. Y., Yang, R., Liu, Y. ve Zou, J. (2012). Genotypic distribution of *Candida albicans* in dental biofilm of Chinese children associated with severe early childhood caries. *Archives of Oral Biology*. doi:10.1016/j.archoralbio.2012.05.012
- Yengopal, V., Yasin Harnekar, S., Patel, N. ve Siegfried, N. (2009). Dental fillings for the treatment of caries in the primary dentition. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.CD004483.pub2

- Yost, J. ve Li, Y. (2008). Promoting oral health from birth through childhood: Prevention of early childhood caries. *MCN The American Journal of Maternal/Child Nursing*. doi:10.1097/01.NMC.0000305652.01743.8d
- Zero, D. T., Fu, J., Anne, K. M., Cassata, S., McCormack, S. M. ve Gwinner, L. M. (1992). An improved intra-oral enamel demineralization test model for the study of dental caries. *Journal of Dental Research*. doi:10.1177/002203459207100017
- Zhou, C., Zhang, D., Bai, Y. ve Li, S. (2014). Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate remineralization of primary teeth early enamel lesions. *Journal of Dentistry*. doi:10.1016/j.jdent.2013.11.005

Bölüm 20

COVID-19'DA LİPOPROTEİNLERİN YERİ

Meltem MALKOÇ¹

Birgül VANİZOR KURAL²

1 Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Trabzon, Türkiye, meltemmalkoc69@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8652-941X

2 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Trabzon, Türkiye, bvanizorkural@ktu.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0730-9660

1. Giriş

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019, solunum yollarının hasar görmesi ardından çoklu organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilen kontrolsüz bir inflamatuvar yanıt ile karakterize edilen viral bir enfeksiyondur (Begue ve ark., 2021). Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ilk tanımlanmasından bu yana dünya çapında hızla yayıldı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu yeni tip koronavirüsün adını COVID-19 olarak değiştirdi (Eva Kocar ve ark., 2021). Tüm dünyada, COVID-19 hastalığının vücudun çeşitli organları üzerindeki etkisini değerlendirmek şiddeti ve sonuçları ile ilişkili faktörleri tanımlamak için araştırmalar devam etmektedir.

Hastalardaki dislipideminin, SARS-CoV-2 tarafından tetiklenen karmaşık biyolojik ve patolojik süreçlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ortaya çıkan kanıtlar, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi ve kardiyovasküler komplikasyonları olan kişilerin daha yüksek morbidite ve mortalite riski altında olduğunu göstermektedir (Dariya ve Nagaraju, 2020; Wei ve ark., 2020). COVID-19 hastalarında toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeylerinde düşüşler ve değişken serum trigliserid seviyeleri (TG) rapor edilmiş, bu durum hastalığın ilerlemesinde lipid metabolizması ile vaskülopati arasında potansiyel bir patofizyolojik etkileşime işaret etmektedir (Feingold, 2020). Pıhtılaşma bozuklukları, vaskülopati hastalık şiddetini etkileyen ve hastalarda ölüm oranını artıran bağımsız bir risk faktörüdür. COVID-19 riskini en aza indirmek için dislipidemili hastalar yakından izlenmelidir. Kolesterol ve lipoproteinler, viral enfeksiyon durumunu izlemek için potansiyel belirteçler iken, lipid metabolik yolları ve zarların bileşimi, antiviral terapi için bir temel olarak virüsün yaşam döngüsünü seçici olarak inhibe etmek için hedeflenebilir (Hariyanto ve Kurniawan, 2020).

Bu derleme, COVID-19 ve lipoprotein metabolizması ile ilgili çalışmalar gözönüne alınarak hazırlanmıştır. Lipoproteinlerin ve bunların bazı önemli apoproteinlerinin COVID-19 hastalığındaki öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

2. SARS-CoV-2 ve COVID-19

Son yirmi yılda görülen iki koronavirüs (CoV) salgınının (SARS-CoV ve Orta Doğu Solunum Sendromu, MERS-CoV) ardından dünya genetik olarak diğer koronavirüslerden farklı SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni bir salgınla karşı karşıyadır (Eva Kocar ve ark., 2021). SARS-CoV-2 olarak kısaltılan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2, aslında COVID-19'a (hastalığa) neden olan virüstür. COVID-19 hastalarında en sık görülen semptomlar öksürük, ateş ve nefes darlığıdır. Ayrıca bulantı,

diyare, koku ve tat duyularında kayıpta bildirilmiştir. Koronavirüsler, Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesi içinde yer almaktadır. Korona virüslerin dört ana alt grubu vardır; alfa (α), beta (β), gama (γ) ve delta (δ). SARS-CoV-2, bir β korona virüstür. Cinsler arasında yapısal proteinleri kodlayan gen bölgeleri belirgin farklılık göstermesi korona virüslerin farklı konaklara adapte olabilmelerini sağlar. Bu virüsler, tipik olarak, bir RNA virüsü için bilinen en büyük genom olan ~ 30kb büyüklüğünde, zarflı, tek sarmallı, pozitif polariteli RNA virüsleridir (Weiss ve ark., 2005). SARS-CoV-2 genomu başak proteini (S), zarf proteini (E), membran proteini (M) ve nükleokapsid proteininden (N) oluşur (Hulswit ve ark., 2016). SARS-CoV-2, sivri uçlu başak glikoproteinleri (S), koronovirüsün hücreye girişinde rol oynar. S glikoproteini, S1 ve S2 olmak üzere iki alt birime bölünür. S1 alt birimi, hücre yüzeyinde anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanmasından sorumlu reseptör bağlama alanı içerir. S2 alt birimi yardımıyla viral membran konakçı hücre membranıyla kaynaşır ve hücrede farklı işlevleri olan transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) proteini aracılığı ile viral zarfın hücre zarıyla füzyonunu sağlar. Bu adımların her ikisi de hücrelere viral giriş için gereklidir (Chen ve ark., 2020, Dalan ve ark., 2020).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), renin-anjiyotensin sisteminin negatif düzenleyicisi, amino asit taşınmasının kolaylaştırıcısı ve SARS-CoV-2 için reseptör görevi vardır (Gheblawi, ve ark., 2020). ACE2 enzimi, damar daraltıcı olan Anjiyotensin II (Ag-II) hormonunu Ang (1-7)'ye hidroliz ederek hücre proliferasyonu ve hipertrofi, enflamatuvar yanıt, kan basıncı ve sıvı dengesinin düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik fonksiyonda önemli rol oynar. ACE2 akciğerlere ek olarak arterler, kalp, böbrekler ve bağırsak hücreleri gibi çok çeşitli dokularda eksprese edilmektedir. Bu durumda SARS-CoV2'nin görülmesi durumunda virüsün kan akışı yoluyla bütün vücuda yayılması kaçınılmazdır (Hamming ve ark., 2004, Li ve ark., 2020). SARS-CoV-2 enfeksiyonunda, işlevsel reseptör olarak tanımlanan ACE2 reseptörü, birden fazla organda yaygın olarak eksprese edildiğinden COVID-19 için ideal bir terapötik hedef değildir. Daha yakın zamanlarda, immünoglobulin süper ailesine ait bir transmembran glikoproteini olan CD147, SARS-CoV-2 için bir reseptör olarak tanımlandı. Önceki çalışmalar, CD147'nin konak hücrelere SARS-CoV istilasında önemli bir rol oynadığını, CD147 antagonistik peptitlerin ise SARS-CoV üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar ayrıca CD147'nin SARS-CoV-2 için yeni bir reseptör olabileceğini düşündürdü (Chen ve ark., 2005). Bir başka olası reseptör, in vitro çalışmalarda SARS-CoV reseptörü olarak tanımlanan C-tipi lektin ailesinde bir tip II transmembran glikoproteini olan CD209L'dir. SARS-CoV-2'nin SARS-CoV'a benzer olduğu göz önüne alındığında, CD209L, SARS-CoV-2 için

bir başka potansiyel alıcı olabilir (Cormier ve ark., 2004). Bu nedenle, ACE2'nin yanı sıra SARS-CoV-2 için başka potansiyel reseptörler de vardır.

3. COVID-19 'da Lipidlerin Önemi

Lipitler, hücresel ve viral membranların temel ve yapısal bileşeni olup, hücresel iletişimde, zar trafiğinde, enerji depolamada ve ısı yalıtımında ayrıca virüslerin konakçı hücre zarını geçip çoğalmalarını sağlamada önemli rol oynamaktadır (Lorizate ve Krausslich, 2011). Virüsler, konak savunma mekanizmalarından kaçınmak, hücreleri başarılı bir şekilde istila etmek, çoğalmak, yayılmak ve hayatta kalmak zorundadır. Güvendikleri stratejilerden biri, esas olarak hücre plazma zarında yer alan, ancak diğer iç organellerde de bildirilen “lipid salları” olarak adlandırılan lipid mikro alanlarıdır (Malik ve ark., 2021). Lipid salları (raftları), virüslerin konakçı hücreye endositoz yoluyla girmesi, çoğalması için hücre plazma zarında yer alan sfingolipid, glikosfingolipid ve kolesterol içeren bir lipid çift tabakasından yapılmış özel bölgelerdir. Hücre sinyalizasyonu, membran geçirgenliği, hücre polaritesinin düzenlenmesi, epitel hücrelerinin transselüler taşınması, endositoz ve otofaji gibi birçok görevi yerine getirirler. Koronavirüsler de dahil olmak üzere çeşitli virüs türleri, füzyon ve içselleştirme aşamasında hücrelere nüfuz etmek, sinyal göndermek, viral proteinleri taşımak için bu sinyal iletim platformlarından yararlanır (Rosenberger ve ark., 2000). Sfingolipidler ve gliserofosfolipidler, sinyal iletimi ve immün aktivasyon süreçlerine aracılık eden biyomembranların önemli bileşenleridir. Sfingolipidler akciğerlerde pulmoner sızıntı ve akciğer hasarında hayati bir koruyucu rol oynar ve yolaklarının düzenlenmesi ile anti-inflamatuvar, nöroprotektif ve anti-pıhtılaştırıcı etkiler sunabilir. Tüm bu heyecan verici özellikler muhtemelen COVID-19 enfeksiyonunun ilişkili komplikasyonlarını gidermek için kullanılabilir (Abu-Farha ve ark., 2020).

Coronavirüs enfeksiyonu, virüs partikül replikasyonunu ve proliferasyonunu sağlamak için konakçı hücrelerin lipid bileşimini, membran yapısını ve topolojisini değiştirir. Bu nedenle, konak lipid biyogenezi, viral yaşam döngüsü ve replikasyon için çok önemlidir (Deng, ve ark., 2021). Biyoaktif lipidlerin hücre zarı fosfolipidlerine dahil olabilmesi ve zarın akışkanlığını değiştirebilmesi ve bunun sonucunda reseptörlerin hem sayılarını hem de ilgili proteinlere olan afinitelerini değiştirebilir. Bu nedenle, biyoaktif lipidlerin takviyesinin muhtemelen ACE2 ekspresyonunu baskılayabileceği ve SARS-CoV-2'nin ACE2'ye afinitesini azaltabileceği önerilmektedir (Das., 2020). SARS-CoV2 spike proteini taşıyan psödo viral partiküllerle enfeksiyon ve epitel hücre kültürlerinden oluşan bir model sistemi kullanan son çalışmalar, sfingosinin SARS-CoV-2'nin reseptörü ACE2'ye bağlanmasına müdahale edebileceğini gösterdi (Edwards ve ark., 2020). Sfingosin-1-fosfatın makrofaj aktivasyonunu indüklediği,

apoptozunu inhibe ettiği ve makrofajların inflamatuvar bölgelere göçünü desteklediği bildirilmiştir (Törnquist ve ark., 2021). Bu nedenle, membran sfingolipidlerini hedeflemek ve virüs lipid metabolizmasına müdahale etmek, COVID-19 tedavilerinin geliştirilmesine doğru izlenecek bir yolu temsil edebilir Araşidonik asit (AA) ve diğer doymamış yağ asitleri, SARS-CoV-2, SARS ve MERS dahil olmak üzere zarflı virüsler, inflamasyonun çözülmesi, yara iyileşmesi ve makrofaj ve diğer immünositlerin fagositik etkisinin düzenlenmesi ve mikrobiyal yükü azaltma yeteneğine sahiptir (Das., 2020). Gliserofosfolipidler ve araşidonik asit gibi yağ asitleri, HCoV-229E ile enfekte olmuş hücrelerde önemli ölçüde yüksek bulunmuştur ve ekzojen araşidonik asit takviyesi, HCoV-229E ve MERS-CoV replikasyonunu önemli ölçüde baskılamıştır. Bu anti-inflamatuvar metabolitlerin, endojen, anti-mikrobiyal moleküller olarak işlev gördüğünü ve bu nedenle uygun kullanımlarının SARS, MERS ve SARS-CoV2'ye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (Yan ve ark., 2019).

In vitro çalışmalar hedef hücrelerin yüzeyinde kolesterol varlığının, SARS-CoV'un hücrenin koruyucu zarını geçmesi ve konakçı hücrelere giren virüsün bağlanma aşaması sırasında gerekli olduğunu göstermiştir (Roccaforte ve ark., 2021). COVID-19 hastalarında kolesterol seviyeleri enfeksiyonun ciddiyeti ile ilişkili lipid biyobelirteci olarak tanımlanmıştır. İnflamasyon sırasında hücrel kolesterol sitokinler tarafından daha da artır buda, kolesterolün eşzamanlı olarak hem inflamasyonu hem de viral girişin etkinliğini artırır (Correa ve ark., 2021). ACE2'nin kolesterol ve fosfatidil inositol 4,5-bisfosfata duyarlılığı yaş ve hastalıkla birlikte artan kolesterol bulgusuna dayanarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda büyük tehdit oluşturmaktadır. Bu nedenle virüs yaşlılarda çocuklara göre daha fazla hasara neden olmaktadır. Lipidlerdeki değişiklikler, altta yatan enfeksiyonun şiddeti ilede ilişkilidir, yani enfeksiyon ne kadar şiddetli ise, lipid ve lipoprotein seviyelerindeki değişiklikler o kadar şiddetli olur (Feingold ve Grunfeld, 2020). Ayrıca, statinler ve lipoprotein aferezi gibi lipid düşürücü tedaviler, ciddi şekilde etkilenen hastalarda klinik komplikasyonları azaltmak için bir terapötik strateji olarak önerilmiştir (Morawietz ve ark., 2020)

4. COVID-19 'da Önemli Lipoprotein ve Apoprotein E

Mikroplara karşı ilk savunma hattı olarak lipoproteinlerin seviyeleri viral enfeksiyonlar sırasında değişir, bunların çoğu sırasıyla lipopolisakaritler ve lipoteikoik asit gibi gram-negatif ve gram-pozitif bakteriyel membran bileşenlerini bağlayıp nötralize edebilmektedir (Netea ve ark., 2009). Uzun süreli inflamatuvar hastalılarda ve enfeksiyonda lipoprotein seviyelerini değişir ve dolaşımda anormal lipid profilini ortaya çıkarabilir (Tanaka ve ark., 2020). SARS-CoV-2 enfeksiyonunda lipoproteinlerin azalması gözlenir ve şiddeti mortaliteyi ifade eder. COVID-19'daki disli-

pideminin, SARS-CoV-2 tarafından tetiklenen karmaşık biyolojik ve patolojik süreçlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Lipoproteinler, lipidler (trigliserid, fosfolipid, serbest ve esterlenmiş kolesterol) ve proteinlerden (apoproteinler) oluşan biyomoleküllerdir. Kimyasal bileşim, boyut, elektroforetik hareketlilik ve fiziksel yoğunluk bakımından farklılık gösterirler. Kantitatif olarak lipidlerin taşınmasıyla ilgili dört ana plazma lipoprotein sınıfı vardır; Şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve lipoprotein (a) [Lp (a)]dır (Tanaka ve ark., 2020). Bu lipoproteinlerden COVID-19 hastalığında en fazla çalışılmış olanları LDL, HDL, Lp (a) ve apoprotein E (Apo E) dir.

LDL, plazmadaki toplam lipoproteinlerin yaklaşık %50'sini oluşturur ve dolaşımında kolesterol ve fosfolipidlerin taşınması için ana araçtır. Kolesterolün çoğu esterleştirilir ve esterleşmiş kolesterol partikülün %50'sini oluşturur. Proteinler, LDL'nin yaklaşık %25'ini oluşturur ve LDL partikülü başına bir apolipoprotein B-100 (apoB-100) bulunur (Navab ve ark., 2000). Akut inflamasyon sırasında LDL, lipidleri ve proteinleri oksitlenerek okside LDL oluşur. Okside LDL'deki oksitlenmiş fosfolipidler, monosit ve makrofajlar tarafından çöpçü reseptörler aracılığıyla alınarak kolesterol birikimine neden olur. Oluşan köpük hücreleri aterosklerozun başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunarak, hücre içi sinyal olaylarının bir dizisini indükleyerek, iltihaplanma aktivasyonu ve endotelial hücre işlev bozukluğuna neden olur (Parthasarathy ve ark., 2010).

HDL, esas olarak partikül yüzeyinde serbest kolesterol, gliserofosfolipidler, sfingolipidler ve apolipoproteinlerden (A1, A2) ve çekirdek bileşenleri olarak kolesterol esterlerden ve az miktarda trigliseritten oluşur. HDL partiküllerinin, lipid ve protein içeriği fizyolojik, patolojik ve akut inflamatuvar koşullara (örn. sitokin fırtınası) yanıt olarak hem yapısal hem de işlevsel olarak sürekli olarak değişir (Feingold ve Grunfeld, 2000). HDL, anti-inflamatuvar, anti-apoptotik, immünomodülatör, antitrombotik, antioksidan etkiler ve endotelial hücre fonksiyonunu destekleyen ve bağışıklık fonksiyonunu modüle eden fizyolojik aktivitelere sahiptir (Tanaka ve ark., 2020). HDL ile ilişkili birkaç protein ve enzimin HDL'nin bu işlevlerine aracılık ettiği bilinmektedir. HDL metabolizmasının önemli bir işlevi, kolesterolün periferik hücrelerden karaciğere geri akışına izin veren ve HDL'ye kardiyovasküler koruyucu bir etki sağlayan ters kolesterol taşınmasıdır (Nofer ve ark., 2002). Bununla birlikte, apo A-I ve HDL'nin LDL oksidasyonunu önleyebildiği, endotel hücrelerini oksitlenmiş LDL'nin etkisine karşı koruyabildiği ve endotel hücreleri üzerinde sitokin kaynaklı adezyon moleküllerinin oluşumunu önleyebildiği gösterilmiştir (Sorokin ve ark., 2001).

Lp(a)'nın ana apolipoproteini apo (a)'dır. Kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür ve seviyeleri çevresel ve genetik faktörlerden etkilenir (Schmidt ve ark., 2016). Yüksek Lp(a) konsantrasyonları trombosit aktivasyonunu ve pıhtılaşmasını uyararak ve fibrinolizi inhibe ederek trombozu teşvik edebilmektedir. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ekspresyonunu ve faktör VII aktivasyonunu arttırmakta, kan pıhtılaşmasını destekleyen doku faktörü yolu inhibitörünü (TFPI) inhibe etmektedir (Moriarty ve ark., 2020). Apo(a), plazminojene yüksek oranda homologdur ancak fibrinolitik aktiviteye sahip değildir. Okside Lp(a) hücre adezyon moleküllerinin (ICAM, VCAM) ekspresyonu, enflamatuar sitokinlerin ekspresyonu (IL-8) ve monositlerin adezyonunu ve kemotaksisini, reaktif oksijen türleri (ROT) üretimini ve endotelial geçirgenliği önemli ölçüde artırır. Ayrıca okside Lp (a) düz kas hücrelerinin anormal çoğalmasına neden olur subendotelial boşluğa sızar ve proteoglikanlar arasındaki kompleks oluşum, kalıcı makrofajlar tarafından lipoprotein alınımı ve sonuçta köpük hücrelerinin oluşumunu teşvik ederek aterosklerotik etki gösterir (Caplice ve ark., 2001). Lp(a)'nın proaterojenik ve protrombotik özellikleri, yaşam boyu artan miyokard enfarktüsü, felç ve kapak aort stenozu riskine neden olur (Moriarty ve ark., 2020).

ApoE, hepatositlerde sentezlenen, organizmada lipid ve kolesterol homeostazını kontrol eden apolipoprotein ailesinin bir üyesidir. ApoE, hepatik ve hepatik olmayan dokulardan hücrel kolesterol akışına, kolesterol taşınmasına ve plazmadaki lipoprotein kalıntılarının temizlenmesine katılır (Martinez-Martinez ve ark., 2020). Protein esas olarak ekstra-hepatik lipid kaynağına aracılık etmek için trigliserit açısından zengin VLDL ve ikincil olarak, ters kolesterol taşınması için HDL partikülleri ile ilişkilidir; bu, aşırı kolesterolü hepatik olmayan dokulardan karaciğere geri transfer eden bir işlemdir. Lipidlerin VLDL tarafından hücrelere verilmesi, ApoE'nin membran Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptörlerine (LDLR) bağlanması ve ardından reseptör aracılı lipoprotein endositozu aracılığıyla sağlanır (Marais, 2019). Yani trigliseritten zengin ApoB içeren lipoproteinlerin temizlenmesi için bir ligand görevi görür. Ayrıca lipid yüklü makrofajlardan (köpük hücrelerden) kolesterol efüzyonunun arteriyel duvarda lezyon oluşumunu azaltmasına katkıda bulunur. Bunlara ilaveten, diğer apolipoproteinlerle ortak olarak anti-enflamatuar ve bağışıklık düzenleyici etki sergiler (Gkouskou ve ark., 2021).

ApoE, üç izoforma sahiptir (apoE2, apoE3 ve apoE4) ve genel popülasyonda, üç alelin sıklığı farklılık gösterir (ε2:% 5-10, ε3:% 65-70 ve ε4:% 15-20). En yaygın izoform ApoE3'dür. ApoE2 izoformu, azalmış LDL-K, ancak artmış şilomikron ve VLDL kalıntıları ile ilişkilirken, ApoE4 izoformu, yüksek plazma LDL-K ile ateroskleroz ve Alzheimer hastalığı ile ilişkilidir. ApoE ε4 alelinin, hastalığa katkıda bulunan diğer genetik fak-

törlerin ekspresyonunu değiştirebildiği düşünülmektedir (Abondio, 2019). Bir veya iki apoE4 aleline sahip olmanın, daha yüksek hipertermi ve sitokin seviyeleri ile kendini gösterdiği gibi, intravenöz bir lipopolisakkarit tehdidine karşı artırılmış bir in vivo doğal bağışıklık tepkisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Mahley ve ark., 2009). Murin modellerinde ApoE eksikliğinin azalmış HDL-K ve artmış trigliseridce zengin lipoproteinlerin eşliğinde aterojenezi uyardığı iyi bilinmektedir (Meyrelles ve ark., 2011). ApoE $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotipi beyinde fibrinogenezi arttırdığından, amiloid beta peptidi (A β) birikmesiyle karakterize Alzheimer hastalığı geliştirme riski yüksektir. ApoE4'ün ayrıca kan-beyin bariyeri sızıntısı ve serebral amiloid anjiyopati gibi serebral hemodinamikleri etkilediği bildirilmiştir (Martínez-Martínez ve ark., 2020). ApoE klasik olarak lipoprotein metabolizması ve ateroskleroz ile ilişkilendirilmesine rağmen, viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlara duyarlılık riski ile de ilişkilidir (Gkouskou ve ark., 2021).

4.1. COVID-19 'da LDL

COVID-19'daki dislipidemi, LDL-K seviyeleri, endotel fonksiyon bozukluğu ve trombotik olaylara LDL-K'nin katkısı hastalığın şiddeti ve mortalitesi ile ilişkilendirilmektedir (Zhou ve ark., 2020). Akut enfeksiyöz ve inflamatuvar bir hastalık olarak COVID-19, dislipidemiye açıklayabilecek çeşitli patolojik özellikler sunar. Son zamanlarda ortaya çıkan kanıtlar SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kolesterol metabolizmasıyla ilgili birçok proteinin seviyesini baskılayabildiğini gösterdiğinden, COVID-19 hastalarında kolesterol sentezi ve alım yollarının değiştiği belirtilmektedir (Cao ve ark., 2020). Ayrıca konakçılarda SARS-CoV-2 kaynaklı hiperinflamasyon lipid metabolizmasını değiştirir, enfeksiyonunun neden olduğu karaciğer fonksiyonu hasarı, LDL alımını engelleyebilir ve LDL biyosentezini azaltabilir (Fan ve ark., 2020). COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınasının, COVID-19 hastalarında ölüme yol açan nedensel bir faktör olduğu düşünülmektedir. HIV'li hastalarda TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin lipid kompozisyonunu, fonksiyonunu ve taşınmasını değiştirdiği gösterilmiştir (Funderburg ve Mehta, 2016). COVID-19 hastaları, viral kaynaklı inflamasyonun neden olduğu artmış vasküler geçirgenlik nedeniyle yüksek düzeyde protein ve kolesterol içeren eksüdatif sıvıların, alveolar boşluklara sızmasına neden olabilir. SARS-CoV ile enfekte olmuş insanlarda, hava boşluklarını kaplayan inflamatuvar eksüdalarda, pnömositlerde ve makrofajlarda belirgin okside lipid üretimi gözlenir. Viral enfeksiyonu olan konakçı hücrelerde genellikle yükselen serbest radikal sinyalleri, COVID-19'da lipidlerin bozulmasını hızlandırır (Fan ve ark., 2020).

LDL, dolaşım sistemindeki kolesterol ve fosfolipidlerin birincil taşıyıcısıdır. Akut inflamasyon sırasında LDL ve apoB oksitlenir (oxLDL), LDL birikimi makrofajlarda kolesterol kristallerinin oluşumunu teşvik eder ve

IL-1 β ve IL-18 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını indükleyen inflamatuvarın aktivasyonunu uyarır ve sonuçta hasarlı dokudaki iltihabı şiddetlendirir. Yüksek LDL ve TG seviyeleri ayrıca COVID-19 hastalarında mortaliteyi artıran kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili komplikasyonlara yatkın hale getiren endotel disfonksiyonuna neden olur (Atmosudigdo ve ark., 2021). LDL-K, COVID-19 hastalarında vaskülopatiyede katkıda bulunur. Trombotik olayları tetikleyen endotel hücre yaralanmaları ya doğrudan viral enfeksiyondan ya da dolaylı olarak aterosklerotik alanları kaplayan endotel hücreler üzerindeki bir etkiden kaynaklanabilir. İlk olasılık, SARS-CoV-2'nin neden olduğu akut endotelyal hasar bir faktör olabilir. Kolesterolün konak hücrelerde erken evrede SARS virüs replikasyonu için gerekli olduğu bildirilmiştir (Lu ve ark.,2008). Bu nedenle kolesterolün, endotel hücreler dahil olmak üzere konakçı hücrelerde SARS-CoV-2'nin replikasyonuna katılması mümkündür. İkinci olasılık için, LDL üzerinde oksidatif modifikasyonların meydana geldiği subendotelyumda LDL birikimi, ateroenezde erken bir adım haline gelir (Maiolino ve ark., 2013). Aterosklerotik plaklardaki endotel hücreleri SARS-CoV-2 veya inflamatuvar fırtınalardan kaynaklanan bir saldırıya karşı savunmasız olduğunda, plaklar yırtılır ve koagülopati gelişimi ile kardiyovasküler risk artar (Henry ve ark., 2021).

Şiddetli SARS-Cov-2 enfeksiyonu, pıhtılaşma sürecini aktive ederek pro-trombotik bir duruma neden olur. Önemli bir belirteç olarak, yüksek IL-6 ve/veya D-dimer seviyeleri, COVID-19 hastalarında kötü prognoz ile ilişkilidir (Cron ve ark., 2020, Pliogiannis ve ark., 2020). Statinlerin, interlekin IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin salınım sendromunun bileşenlerini iyileştirmek için faydalı adjuvan ilaçlar oldukları gösterilmiştir. LDL-K düzeylerini düşürmek vaskülopati derecesini azaltacak ve böylece endotel bütünlüğünü SARS-CoV-2 saldırısından koruyacaktır (Moore ve June., 2020). Ayrıca, SARS-CoV'nin konak hücrelerde gösterdiği mekanizma ile benzer bir şekilde SARS-CoV-2'ninde, çoğalmak için kolesterolü kullanabileceği varsayılmaktadır. Bu nedenle, kolesteroldeki düşüşler, hastalarda SARS-CoV-2 replikasyonlarını ve viral yükü hafifletmeye yardımcı olabilir (Lu ve ark., 2008). Sonuç olarak COVID-19 hastalarındaki dislipidemi ve LDL seviyelerindeki azalma hastalığın şiddeti ve mortalitesi ile yüksek ilişkili olduğunu belirtilmektedir. LDL, ileri yaş, Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA) ve d-dimer gibi diğer risk faktörleriyle birlikte, doktorlara kötü prognozu olan hastaları erken bir aşamada belirlemede yardımcı olabilir.

4.2. COVID-19 'da HDL

Klinik veriler, COVID-19 hastalarında önemli ölçüde azalmış apoA1 ve HDL düzeylerinin hem hastalık şiddeti hem de mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Sun ve ark.,2020). HDL miktarındaki ve bileşiminin

deki değişiklikler HDL'nin anti-inflamatuar ve anti-oksidatif fonksiyonlarını önemli ölçüde azaltarak pulmoner inflamasyona katkı sağlar (Sorokin ve ark.,2020). Doğal HDL, sitotoksiklik olmadan SARS-CoV-2'ye karşı güçlü antiviral aktivite gösterirken, HDL'nin oksidasyonu ve glikasyonu antiviral aktivitesini etkileyerek bozabilir. Oluşan işlevsiz HDL, lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT), kolesterol ester transfer proteini (CETP) ve parooksanaz 1 (PON-1) enzimlerinin afinitelerini azaltarak, ters kolesterol taşınımının bozulmasına, inflamatuvar yanıtı ve pıhtılaşmayı düzenleme yeteneklerinin kaybına neden olur (Cho ve ak., 2021). Özellikle PON1'in hücre zarından HDL'lere kolesterol akışına katıldığı rapor edilmiştir; bu, viral enfeksiyon için gerekli olan kolesterol sallarının varlığını azaltmaya katkıda bulunabilir (Meilhac ve ark.,2020). Ayrıca HDL'nin antioksidan kapasitesinin primer belirleyicisi olarak düşünülen PON1, spesifik olarak LDL ve HDL'deki okside lipidleri hidroliz ederek aterosklerotik lezyon gelişim risklerini azaltır. COVID-19 hastalarından izole edilen HDL partiküllerinde PON-1 ve ApoA-I seviyelerinin azaldığı belirtilmektedir (Be-gue ve ark., 2021).

HDL partiküllerinin diyabet, ateroskleroz veya periodontal hastalık gibi düşük dereceli enflamatuar koşullar altında, hem lipidlerin hem de proteinlerin, özellikle oksidasyon yoluyla modifiye edilebileceği gösterilmiştir. Sepsis gibi akut inflamasyon sırasında, HDL partikülleri inflamatuvar hale gelebilir. HDL-K ve apoA-1, lipopolisakkaritleri (LPS) nötralize ederek doğrudan anti-inflamatuar etkiler gösterir, böylece bakteriyel, viral ve parazitik enfeksiyona karşı konak direncinde önemli bir rol oynar (Sun ve ark.,2020). ApoA-1'in koruyucu rolü, akut akciğer hasarı ve akut solunum sıkıntısı sendromunda da kanıtlanmıştır. Spesifik olarak, apoA-1 eksikliği olan fareler, LPS inhalasyonu altında hava sahasına nötrofillerin ve monositlerin artmış alımı sergiler (Shen ve ark., 2020). HDL için yüksek bir afinitesi olan proinflamatuvar serum amiloid A proteinin (SAA) artması, HDL'deki ApoA-I seviyelerini azaltabilir (Li ve ark., 2020). Ayrıca inflamasyonun hepatik apolipoprotein gen ekspresyonunu değiştirdiğinde iyi bilinmektedir. Yakın tarihli bir çalışma Apo-AI, Apo-AII, Apo-H, Apo-L1, Apo-D ve Apo-M dahil olmak üzere COVID-19 hastalarında serum HDL ile ilişkili apolipoproteinlerin azaldığını bildirmektedir (Meilhac ve ark., 2020).

SARS-CoV-2 proinflamatuvar ve immünolojik komplikasyonun yönetimi için farklı HDL bazlı terapötik seçenekler önerilmiştir. Örneğin, HDL işlevselliği, LCAT aktivitesinin artırılması veya ApoA-I mimetik peptitler gibi diğer apolipoproteinlerin değiştirilmesiyle geliştirilebilir (Stasi ve ark., 2021). ApoA1, COVID-19 hastalarının tedavisinde IL-6 salınımını inhibe ederek ve makrofaj aktivasyonunu azaltarak terapötik potansiyel sergileyebilir. Bu nedenle bu hastalarda ApoA1'in etkinliğini ve güvenli-

ğini test etmek faydalı olabilir (Zhu ve ark., 2020). Böbrek, solunum ve bağırsıklık sistemlerinden sonra COVID-19 hastalığından en fazla etkilenen organlardan biridir Çok yeni bir çalışmada Afrika kökenli populasyonda yüksek Apo-L1 genotipinin yüksek bir risk faktörü olarak COVID-19 ile ilişkili nöropati geliştirdiği belirtilmiştir (Friedman, 2021). Şiddetli COVID-19 hastalarının çoğunda karaciğer fonksiyonu ve ince bağırsak mukozal iskemisi bozulur, bu nedenle HDL sentezi de azalır; aynı zamanda, büyük miktarlarda karbohidrat bileşiklerinin alınması, HDL'deki proteinlerin ayrışmasını hızlandırılabilir. Bu nedenle, şiddetli COVID-19 hastalarının tedavisi, HDL sentezini sağlamak ve prognozu iyileştirmek için karaciğer ve bağırsak mukozal fonksiyonunun korunmasını ve karbohidrat alımının uygun şekilde azaltılması gerekmektedir (Huang ve ark.,2021).

4.3. COVID-19 'da Lp(a)

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı kardiyak komplikasyonlar en sık görülen durumdur. Özellikle ailesel hiperkolesterolemili ve yüksek Lp(a)'ya sahip kişilerin COVID-19'a yakalanmaları durumunda daha ciddi hastalık riski altındadır. COVID-19 enfeksiyonunun bir sonucu olarak arteriyel ve venöz tromboembolik komplikasyonlara yatkınlık keşfedilmiştir. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 hastalarında trombotik komplikasyon oranı %31 civarındadır. Yüksek Lp(a), trombozu teşvik etme eğilimi nedeniyle ve çok sayıda proinflatuar molekülün ekspresyonunu artıran oksitlenmiş fosfolipid içeriği ile inflamasyonu artırır (Moriarty ve ark., 2020). Son on yılda, çok sayıda deneysel ve klinik kanıt, Lp(a)'nın plazmada okside fosfolipidler (OxPL) içeren fosfokolinin (PC) ana lipoprotein taşıyıcısı olduğunu belgelemiştir. Lp(a)'nın aracılık ettiği risk, OxPL içeriğinden kaynaklanmaktadır (van der Valk ve ark., 2016). Epidemiyolojik çalışmalarda, apoB içeren lipoproteinler üzerindeki OxPL seviyesinin, özellikle Lp(a) ile ilişkili OxPL' seviyeleri kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini yüksek oranda öngördüğü bulunmuştur (Taleb ve ark., 2011).

Apo(a), plazminojene yüksek oranda homologtur ancak fibrinolitik aktiviteye sahip değildir. Veriler, Lp(a)'nın apo(a) bileşeninin, endojen doku plazminojen aktivatörleri tarafından plazminojenin plazmine aktivasyonunu engellediğini ve ayrıca plazminojen ve plazminin yerleşik fibrin pıhtılarına bağlanması için rekabet ettiğini ve böylece pıhtı lizisini tehlikeye attığını göstermektedir (Buechle ve ark., 2001). Lp(a)'nın diğer potansiyel protrombotik etkileri, fibrinolizi inhibe etmek için Plazminojen aktivatör İnhibitörü Tip 1 (PAI-1) ekspresyonundaki bir artışı ve faktör VII aktivasyonunu artıran ve kan pıhtılaşmasını destekleyen doku faktörü yolu inhibitörünün (TFPI) inaktivasyonunu içerir (Moriarty ve ark., 2020).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda serebral venöz sinüs trom-

bozu (SVTS) potansiyel bir risk faktörüdür. COVID-19'un genç hastalarda veya kriptojenik inmeli hastalarda artmış inme riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Abdalkader ve ark., 2021). SVST için potansiyel bir risk faktörü olarak yükselmiş serum Lp(a)'nın önemi, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda daha da önemli olabilir. Bu varsayımın nedeni, Lp(a)'nın endojen fibrinolizi inhibe etmesi ve inflamasyonu artırarak prokoagülan duruma neden olmasıdır. Ayrıca, COVID-19 hastalarında, hastalıkla ilişkili artan interlökin-6 seviyesi, yüksek serum Lp(a) seviyesine neden olur ve bu da tromboz riskini daha da artırır (Vuorio ve ark., 2021).

Bu sonuçlar, başlangıçta yüksek Lp(a)'ya sahip olan veya COVID-19 enfeksiyonunu takiben artışı olan veya her ikisi birden olan hastalar, tromboz geliştirme açısından çok yüksek risk altında olabilir. Lp(a)'nın pıhtı başlangıcından ziyade başka bir birincil etiyolojik ajan tarafından başlatılan pıhtı yayılımında daha alakalı olabileceğini ve endojen pıhtılaşma ve fibrinoliz dengesini pıhtı büyümesi ve klinik farkındalığa yönlendirebileceğini düşündürmektedir (Moriarty ve ark., 2020).

4.4. COVID-19 'da Apo E

SARS-CoV-2 dislipidemisinde ApoE işlevindeki eksikliklerin hastalığın ilerlemesine ve komplikasyonlara katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Gkouskou ve ark., 2021). ApoE, koronavirüs patolojisi üzerinde en şiddetli etkiyi sağlayan akciğerin makrofajlar ve epitel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli periferik sistemlerin hücrelerinde bol miktarda eksprese edilir. Lokal pulmoner apoE konsantrasyonu, astımlılarda, iltihaplanmayı ve ardından makrofajlar tarafından interlökin-1 β üretimini aktive eden bir tehlike sinyali görevi görür (Yao ve ark., 2016). ApoE nakavt farelerinde okside LDL formunda gözlenen artışların, arteriyel plak oluşumunun gelişimi için kritik öneme sahip güçlü bir proinflamatuvar uyarıcı görevi gördüğü gösterilmiştir. Akciğer endotel hücrelerinin okside LDL'ye maruz kalması, artmış IL-6'ya bağımlı bir mekanizma yoluyla akut akciğer hasarına oldukça duyarlıdır (Yamashita ve ark., 2014). ApoE4 genotipinin yüksekliği, artmış sitokin fırtınası ve bunun sonucunda gelişen solunum sıkıntısı nedeniyle COVID-19 hastalığının şiddetini yansıtan bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (Goldstein ve ark., 2020). E4 izoformunun homozigot taşıyıcıları, kardiyovasküler hastalık, hiperkolesterolemi, felç, Alzheimer hastalığı ve virüs kaynaklı patolojilere karşı özellikle savunmasızdır. Son çalışmalarda COVID-19 şiddeti ve mortalitesi ile ApoE4/4 genotipi arasındaki ilişki belirlenmiş ve ApoE3/3 genotipine kıyasla COVID-19 riskini 4 kat arttırdığı gösterilmiştir. ApoE4/4 taşıyıcılarının sıklığının popülasyonlar arasında değişkenlik gösterdiği düşünüldüğünde, farklı etnik kökenlerde bildirilen farklı SARS-CoV-2 enfeksiyon şiddeti açıklanabilir (Kuo ve ark., 2020).

ApoE izoformlarının lipid metabolizması ve kolesterol homeostazını etkileyebileceği olasılığını göz önünde bulundurmak önemlidir. Heparan sülfat proteoglikana bağlı apoE, makrofajlar dahil birçok hücre tipinde bol miktarda bulunur ve apoE'nin makrofajlardan tomurcuklanan HIV partikülleri ile taşındığı bilinmektedir. Bu nedenle ApoE, HIV'in hücre yüzeyi reseptörlerine veya hücre yüzeyi heparan sülfat proteoglikanlar ile viral lipid arasına bağlanmasını bloke edebilir ve bu etkilerde izoforma özgü farklılıklar olabilir (Mahley ve Ji, 1999). Kolesterol, HIV zarfının çok önemli bir bileşenidir ve hem viral giriş hem de birleşme/tomurcuklanma için gerekli olduğu bilinmektedir. HIV + deneklerde daha hızlı hastalık ilerlemesi oranı ApoE4/4 genotipi ile ilişkilendirilmiştir (Burt ve ark., 2008). Kolesterolün hücre zarında veya viral zarfta azalması enfektivite kaybına neden olur. Artan hücre içi ve sistemik kolesterol seviyeleri, ApoE4/4'ün metabolik işlevini simgelemektedir. E4 homozigositesinin, pnömositlerde kolesterol ve oxLDL birikimi, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı daha fazla duyarlılık ve ciddiyetle sonuçlanabilir. Bu muhtemelen lipid sallarındaki niceliksel ve niteliksel değişikliklerden ve akciğer hava yollarını kaplayan hücrelerdeki yüksek oksidatif durumdan kaynaklanıyor olabilir. Yüksek kolesterol ve oksitlenmiş lipoproteinlerin, ApoE4/4 genotipinin COVID-19'un şiddeti ve mortalitesi üzerindeki zararlı etkilerinin önemli araçları olarak hizmet edebileceği bildirilmektedir (Gkouskou ve ark., 2021).

APOE4 ile ilişkili demans, COVID-19'a neden olan koronavirüs enfeksiyonuna maruz kalmayı artırabilir. ApoE4 farelerinin beyinlerinde, apoE3 farelerindeki kadar yüksek viral yükler belirlenmiştir (Burgos ve ark., 2006). Alzheimer hastalığı için güçlü bir genetik risk faktörü olan apoE4, şiddetli COVID-19 riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Çünkü ApoE4 taşıyıcısı olan bireylerde ACE2 reseptörü azalır. Azalan ACE2 aktivitesinin dolaylı bir ölçüsü olarak, Ang II seviyelerinin normalin iki kat olduğu COVID-19 hastalarında olduğu gibi artmıştır (Inal, 2020).

5. Sonuç

SARS-CoV-2'nin neden olduğu son COVID-19 salgınının etki mekanizmalarını tamamen açıklığa kavuşturmak ve dolayısıyla spesifik etkili bir tedavi üretebilmek için, bu enfeksiyonun gelişiminde lipidlerin ve lipoproteinlerin oynadığı rolü ortaya çıkarmak önemlidir. Çünkü Lipoproteinler, viral enfeksiyon durumunu izlemek için potansiyel belirteçler iken, lipid metabolik yolları ve zarların bileşimi, antiviral terapi için temel olarak virüsün yaşam döngüsünü seçici olarak inhibe etmek için hedeflenebilir. Viral patogenezin tam moleküler mekanizmasını anlamak, ve etkili antiviral terapötik ajanların hızlı geliştirilmesi enfeksiyonun önlenmesine yönelik temel bir adımdır.

COVID-19 hastalarında gelişen dislipidemik koşullar, özellikle mevcut metabolik hastalıkları olan kişilerde daha ciddi sorunlara neden olmaktadır. Bağışıklık sisteminin çökmesi ve sitokin fırtınası etkisiyle dislipideminin getirdiği komplikasyonlar artmaktadır. Bu da hastalarda tromboz gelişimine, akciğer, kalp, böbrek ve beyin gibi hayati organlarda patolojik durumlara neden olmaktadır. COVID-19'un önlenmesi ve tedavisinde, SARS-CoV-2 ile viral enfeksiyonun altında yatan moleküler mekanizma hakkında değerli bilgiler sağlamak için lipid bileşenleri hakkında daha fazla araştırma yapılması gereklidir .

REFERANS

1. Abdalkader, M., Shaikh, S. P., Siegler, J. E., Cervantes-Arslanian, A. M., Tiu, C., Radu, R. A., ... & Jovin, T. G. (2021). Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 patients: a multicenter study and review of literature. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 105733
2. Abondio, P., Sazzini, M., Garagnani, P., Boattini, A., Monti, D., Franceschi, C., & Giuliani, C. (2019). The genetic variability of APOE in different human populations and its implications for longevity. *Genes*, 10(3), 222.
3. Abu-Farha, M., Thanaraj, T. A., Qaddoumi, M. G., Hashem, A., Abubaker, J., & Al-Mulla, F. (2020). The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3544.
4. Atmosudigdo, I. S., Lim, M. A., Radi, B., Henrina, J., Yonas, E., Vania, R., & Pranata, R. (2021). Dyslipidemia increases the risk of severe COVID-19: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 14, 1179551421990675.
5. Begue, F., Tanaka, S., Mouktadi, Z., Rondeau, P., Veeren, B., Diotel, N., Meilhac, O. (2021). Altered high-density lipoprotein composition and functions during severe COVID-19. *Scientific reports*, 11(1), 1-1.
6. Buechler, C., Ullrich, H., Ritter, M., Porsch-Oezcuermenez, M., Lackner, K. J., Barlage, S., & Schmitz, G. (2001). Lipoprotein (a) up-regulates the expression of the plasminogen activator inhibitor 2 in human blood monocytes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 97(4), 981-986.
7. Burgos, J. S., Ramirez, C., Sastre, I., Bullido, M. J., & Valdivieso, F. (2003). ApoE4 is more efficient than E3 in brain access by herpes simplex virus type 1. *Neuroreport*, 14(14), 1825-1827.
8. Burt, T. D., Agan, B. K., Marconi, V. C., He, W., Kulkarni, H., Mold, J. E., ... & Ahuja, S. K. (2008). Apolipoprotein (apo) E4 enhances HIV-1 cell entry in vitro, and the APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotype accelerates HIV disease progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(25), 8718-8723.
9. Caplice, N. M., Panetta, C., Peterson, T. E., Kleppe, L. S., Mueske, C. S., Kostner, G. M., ... & Simari, R. D. (2001). Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 98(10), 2980-2987.
10. Chen, Z., Mi, L., Xu, J., Yu, J., Wang, X., Jiang, J., ... & Zhu, P. (2005). Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *The Journal of infectious diseases*, 191(5), 755-760.

11. Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*, 92(4), 418-423.
12. Cho, K. H., Kim, J. R., Lee, I. C., & Kwon, H. J. (2021). Native high-density lipoproteins (HDL) with higher paraoxonase exerts a potent antiviral effect against SARS-CoV-2 (COVID-19), while glycated HDL lost the antiviral activity. *Antioxidants*, 10(2), 209.
13. Cormier, E. G., Durso, R. J., Tsamis, F., Boussemart, L., Manix, C., Olson, W. C., ... & Dragic, T. (2004). L-SIGN (CD209L) and DC-SIGN (CD209) mediate transinfection of liver cells by hepatitis C virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(39), 14067-14072.
14. Correa, Y., Waldie, S., Thépaut, M., Micciula, S., Moulin, M., Fieschi, F., ... & Cárdenas, M. (2021). SARS-CoV-2 spike protein removes lipids from model membranes and interferes with the capacity of high density lipoprotein to exchange lipids. *Journal of Colloid and Interface Science*, 602, 732-739.
15. Cron, R. Q. (2020). Coronavirus is the trigger, but the immune response is deadly. *The Lancet Rheumatology*, 2(7), e370-e371.
16. Dalan, R., Bornstein, S. R., El-Armouche, A., Rodionov, R. N., Markov, A., Wielockx, B., ... & Boehm, B. O. (2020). The ACE-2 in COVID-19: foe or friend?. *Hormone and Metabolic Research*, 52(5), 257.
17. Dariya, B., Nagaraju, G. P. (2020). Understanding novel COVID-19: its impact on organ failure and risk assessment for diabetic and cancer patients. *Cytokine & growth factor reviews*.
18. Das, U. N. (2020). Response to: bioactive lipids and coronavirus (COVID-19)-further discussion. *Archives of medical research*, 51(5), 445.
19. Deng, Y., & Angelova, A. (2021). Coronavirus-Induced Host Cubic Membranes and Lipid-Related Antiviral Therapies: A Focus on Bioactive Plasmalogens. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 551.
20. Edwards, M. J., Becker, K. A., Gripp, B., Hoffmann, M., Keitsch, S., Wilker, B., ... & Gulbins, E. (2020). Sphingosine prevents binding of SARS-CoV-2 spike to its cellular receptor ACE2. *Journal of Biological Chemistry*, 295(45), 15174-15182.
21. Fan, J., Wang, H., Ye, G., Cao, X., Xu, X., Tan, W., & Zhang, Y. (2020). Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*, 107, 154243.
22. Feingold KR. Lipid and lipoprotein levels in patients with COVID-19 infections. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al, eds. *Endotext*. South Dartmouth, MA: MDText.com; 2000

23. Friedman, D. J. (2021). COVID-19 and APOL1: understanding disease mechanisms through clinical observation.
24. Funderburg, N. T., & Mehta, N. N. (2016). Lipid abnormalities and inflammation in HIV infection. *Current HIV/AIDS Reports*, 13(4), 218-225.
25. Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A., Nguyen, Q., Zhong, J. C., Turner, A. J., ... & Oudit, G. Y. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circulation research*, 126(10), 1456-1474.
26. Gkouskou, K., Vasilogiannakopoulou, T., Andreacos, E., Davanos, N., Gazouli, M., Sanoudou, D., & Eliopoulos, A. G. (2021). COVID-19 enters the expanding network of apolipoprotein E4-related pathologies. *Redox biology*, 41, 101938.
27. Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. V., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 631-637.
28. Hariyanto, T. I., & Kurniawan, A. (2020). Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(5), 1463-1465.
29. Huang, S., Zhou, C., Yuan, Z., Xiao, H., & Wu, X. (2021). The clinical value of high-density lipoprotein in the evaluation of new coronavirus pneumonia. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 30(2), 153-156.
30. Hulswit, R. J. G., de Haan, C. A. M., & Bosch, B. J. (2016). Chapter two- Coronavirus spike protein and tropism changes. 2016; 96: 29–57.
31. Inal, J. (2020). Biological Factors Linking ApoE ε4 Variant and Severe COVID-19. *Current atherosclerosis reports*, 22(11), 1-2.
32. Kočar, E., Režen, T., & Rozman, D. (2020). Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: basic concepts and clinical applications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 158849.6.
33. Kuo, C. L., Pilling, L. C., Atkins, J. L., Masoli, J. A., Delgado, J., Kuchel, G. A., & Melzer, D. (2020). APOE ε4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank community cohort. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(11), 2231-2232.
34. Li, H., Xiang, X., Ren, H., Xu, L., Zhao, L., Chen, X., ... & Wu, Q. (2020). Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. *Journal of Infection*, 80(6), 646-655.

35. Li, M. Y., Li, L., Zhang, Y., & Wang, X. S. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious diseases of poverty*, 9(1), 1-7.
36. Light, R. W., Macgregor, M. I., Luchsinger, P. C., & BALL JR, W. C. (1972). Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Annals of internal medicine*, 77(4), 507-513.
37. Lorizate, M., & Kräusslich, H. G. (2011). Role of lipids in virus replication. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 3(10), a004820.
38. Lu, Y., Liu, D. X., & Tam, J. P. (2008). Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 369(2), 344-349.
39. Mahley, R. W., Weisgraber, K. H., & Huang, Y. (2009). Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *Journal of lipid research*, 50, S183-S188.
40. Maiolino, G., Rossitto, G., Caielli, P., Bisogni, V., Rossi, G. P., & Calò, L. A. (2013). The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators of inflammation*, 2013.
41. Malik, J., Ishaq, U., Laique, T., Ashraf, A., Malik, A., Rathore, M. A., & Mehmood, A. (2021). Effect of COVID-19 on lipid profile and its correlation with acute phase reactants. *medRxiv*.
42. Mahley, R. W., & Ji, Z. S. (1999). Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E. *Journal of lipid research*, 40(1), 1-16.
43. Marais, A. D. (2019). Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology*, 51(2), 165-176.
44. Martínez-Martínez, A. B., Torres-Perez, E., Devanney, N., Del Moral, R., Johnson, L. A., & Arbones-Mainar, J. M. (2020). Beyond the CNS: the many peripheral roles of APOE. *Neurobiology of disease*, 138, 104809.
45. Meilhac, O., Tanaka, S., & Couret, D. (2020). High-density lipoproteins are bug scavengers. *Biomolecules*, 10(4), 598.
46. Meyrelles, S. S., Peotta, V. A., Pereira, T. M., & Vasquez, E. C. (2011). Endothelial dysfunction in the apolipoprotein E-deficient mouse: insights into the influence of diet, gender and aging. *Lipids in health and disease*, 10(1), 1-18.
47. Moore, J. B., & June, C. H. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, 368(6490), 473-474.
48. Morawietz, H., Julius, U., & Bornstein, S. R. (2020). Cardiovascular diseases, lipid-lowering therapies and European registries in the COVID-19 pandemic. *Cardiovascular Research*, 116(10), e122-e125.
49. Moriarty, P. M., Gorby, L. K., Stroes, E. S., Kastelein, J. P., Davidson, M., & Tsimikas, S. (2020). Lipoprotein (a) and its potential association with

thrombosis and inflammation in COVID-19: a testable hypothesis. *Current atherosclerosis reports*, 22(9), 1-8.

50. Navab, M., Hama, S. Y., Anantharamaiah, G. M., Hassan, K., Hough, G. P., Watson, A. D., ... & Fogelman, A. M. (2000). Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *Journal of lipid research*, 41(9), 1495-1508.
51. Netea M G, Joosten L A, Keuter M., Wagener F., Stalenhoef A F, van der Meer J W, Kullberg B J. (2009). Circulating lipoproteins are a crucial component of host defense against invasive *Salmonella typhimurium* infection. *PLoS ONE*. 4: e4237.
52. Nofer, J. R., Kehrel, B., Fobker, M., Levkau, B., Assmann, G., & von Eckardstein, A. (2002). HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*, 161(1), 1-16.
53. Paliogiannis, P., Mangoni, A. A., Dettori, P., Nasrallah, G. K., Pintus, G., & Zinellu, A. (2020). D-dimer concentrations and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in public health*, 8, 432.
54. Parthasarathy, S., Raghavamenon, A., Garelnabi, M. O., & Santanam, N. (2010). Oxidized low-density lipoprotein. *Free Radicals and Antioxidant Protocols*, 403-417.
55. Roccaforte, V., Daves, M., Lippi, G., Spreafico, M., & Bonato, C. (2020). Altered lipid profile in patients with COVID-19 infection. *J Lab Precis Med*, 6:2
56. Schmidt, K., Noureen, A., Kronenberg, F., & Utermann, G. (2016). Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *Journal of lipid research*, 57(8), 1339-1359.
57. Shen, B., Yi, X., Sun, Y., Bi, X., Du, J., Zhang, C., ... & Guo, T. (2020). Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera. *Cell*, 182(1), 59-72.
58. Sorokin, A. V., Karathanasis, S. K., Yang, Z. H., Freeman, L., Kotani, K., & Remaley, A. T. (2020). COVID-19—Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *The FASEB Journal*, 34(8), 9843-9853.
59. Stasi, A., Franzin, R., Fiorentino, M., Squicciarro, E., Castellano, G., & Gesualdo, L. (2021). Multifaced Roles of HDL in Sepsis and SARS-CoV-2 Infection: Renal Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5980.
60. Sun, J. T., Chen, Z., Nie, P., Ge, H., Shen, L., Yang, F., ... & Pu, J. (2020). Lipid profile features and their associations with disease severity and mortality in patients with COVID-19. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 290.

61. Taleb A, Witztum JL, Tsimikas S. (2011). Oxidized phospholipids on apoB-100-containing lipoproteins: a biomarker predicting cardiovascular disease and cardiovascular events. *Biomark Med.* ;5:673–694.
62. Tanaka, S., De Tymowski, C., Assadi, M., Zappella, N., Jean-Baptiste, S., Robert, T., ... & Montravers, P. (2020). Lipoprotein concentrations over time in the intensive care unit COVID-19 patients: Results from the ApoCOVID study. *PloS one*, 15(9), e0239573.
63. Törnquist, K., Asghar, M. Y., Srinivasan, V., Korhonen, L., & Lindholm, D. (2021). Sphingolipids as Modulators of SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 1574.
64. van der Valk, F. M., Bekkering, S., Kroon, J., Yeang, C., Van den Bossche, J., van Buul, J. D., ... & Stroes, E. S. (2016). Oxidized phospholipids on lipoprotein (a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation*, 134(8), 611-624.
65. Vuorio, A., Kaste, M., & Kovanen, P. T. (2021). Elevated Lipoprotein (a) and Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*.
66. Wei, X., Zeng, W., Su, J., Wan, H., Yu, X., Cao, X., Wang, H. (2020). Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *Journal of clinical lipidology*, 14(3), 297-304.
67. Yan, B., Chu, H., Yang, D., Sze, K. H., Lai, P. M., Yuan, S., ... & Yuen, K. Y. (2019). Characterization of the lipidomic profile of human coronavirus-infected cells: implications for lipid metabolism remodeling upon coronavirus replication. *Viruses*, 11(1), 73.
68. Yao, X., Gordon, E. M., Figueroa, D. M., Barochia, A. V., & Levine, S. J. (2016). Emerging roles of apolipoprotein E and apolipoprotein AI in the pathogenesis and treatment of lung disease. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 55(2), 159-169.
69. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062.

Bölüm 21

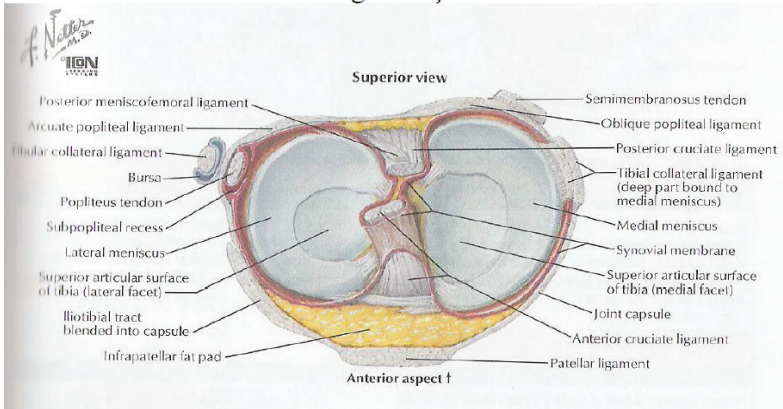
MENİSKÜS YARALANMALARI VE REHABİLİTASYON SÜRECİ

Ayşenur GÖKŞEN¹

¹ Ayşenur GÖKŞEN, Doktor Öğretim Üyesi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID : 0000-0003-2273-5908

Genel Bilgiler

Menisküsler ön boynuz, arka boynuz ve gövdeden oluşan hilal şeklindeki fibrokartilaj yapılardır (Resim 1). Tibiofemoral eklem yüzeyini kaplayan menisküsler, femur ve tibia arasındaki uyumu artırarak diz eklem hareketlerinin sorunsuz bir şekilde gerçekleşebilmesini sağlarlar [1, 2]. Yüksek hidrolik içeriği ve kollojen liflerinin dizilimi sebebi ile diz eklemine binen travmalara karşı diz eklemine korurlar. Diz eklemine oluşan kompresif yüklenmeler sırasında menisküs dokusunun hidrolik içeriği yer değiştirerek strese karşı koyar [2]. Menisküsler ön ve arka boynuzlarında yer alan mekanoreseptörler sayesinde eklem stabilitesine ve motor kontrole katkı sağlarlar. Aynı zamanda kıkırdak dokunun beslenmesinde rol oynarlar. Menisküsler, sahip oldukları bu fonksiyonlardan dolayı diz osteoartritine (OA) karşı da koruyucu bir rol üstlenirler.



Resim 1. Menisküs Anatomisi : Netter'in Ortopedik Anatomi Atlası 2002 kitabından alınmıştır

Menisküsler tibiya koroner (meniskotibial) bağlar ile bağlanırlar ve eklem kapsülü ile ilişki kurarlar. Semimembranosuz kasının ve medial kollateral ligamentin medial menisküs ile, popliteus kasının tendonunun da lateral menisküs ile komşuluğu bulunmaktadır. Medial menisküs eklem kapsülü tarafından daha iyi stabilize olmuş iken, lateral menisküsün yumuşak dokularla ve eklem kapsülü ile daha az ilişki içerisinde [3]. Menisküslerin bu anatomik yerleşimi ve diğer dokularla olan bağlantıları sebebi ile diz eklemine kayma ve yuvarlanma hareketi yaparak gerçekleştirilmiş olduğu diz fleksiyon hareketi sırasında, lateral menisküs, medial menisküse göre daha fazla posteriora doğru yer değiştirir. Bu durum, medial menisküsün daha az mobil olmasına ve lateral menisküse oranla daha fazla yaralanmasına yol açar. Ön çapraz bağın distal ucu lateral menisküse kısmen yapışmıştır. Ayrıca, medial menisküsün ön boynuzu, ön çapraz bağın tibial insersiyonunun 6-8 mm. önüne yapışır, bu yakın komşuluk sebebi ile

ön çapraz bağ yaralanmalarına menisküs yırtıkları da eşlik edebilir [3, 4].

Menisküslerin perifer alanı %10 ile %30 arasında değişen genişlikte, genikuler arterlerin dalları tarafından beslenmektedirler. Yaşa bağlı olarak menisküslerin beslenmesi azalır [5]. Vaskülerite menisküslerin iyileşmesini etkileyen en önemli faktördür. Menisküslerin 3 mm den daha az genişlikteki periferik kısmı Zon 1 olarak adlandırılır, burada oluşan yırtıkların iyileşme potansiyeli daha yüksektir. Vasküleritesinin fazla olması sebebi ile bu bölgeye kırmızı-kırmızı bölge de denilir. Menisküslerin periferden merkeze doğru 3-5 mm genişliğindeki alana ise Zon 2 adı verilir, bu bölgeye de vasküleritesinden dolayı kırmızı-beyaz bölge denilir. Zon 1'e göre iyileşme kapasitesi daha düşüktür; ancak imkansız değildir. Periferden 5 mm ve daha uzak bölgeler ise Zon-3 ya da beyaz-beyaz bölge olarak adlandırılır. Menisküslerin ön ve arka köklerinin beslenmesi iyidir [1, 6].

Menisküslerin perifer kısmı diz eklemine inervasyonunu sağlayan sinirsel elemanlar (tibial sinirin dalları, obturator sinir, femoral sinir, peroneal sinir) açısından yoğunlaşmıştır [6]. Menisküslerin periferik kısmında meydana gelen travmalar ve dejenerasyonlar ağrı olarak hissedilir. Buna ek olarak, menisküslerde propriyosepsiyona ve afferent duyusal girdiye katkıda bulunacak şekilde mekanoreseptör de yoğun olarak bulunmaktadır [2].

Menisküs Yaralanmaları

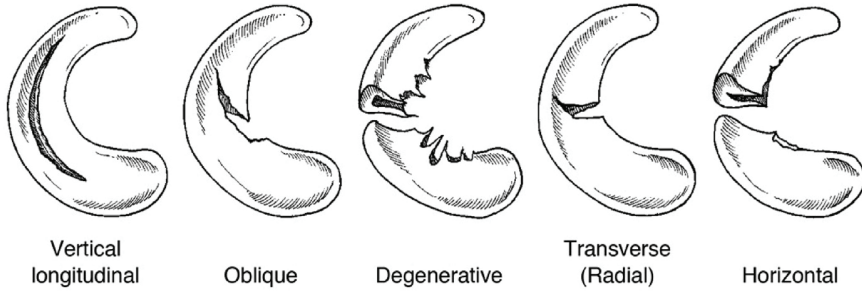
Menisküslerin fonksiyonu, diz eklemine anormal yüklenmelere ve travmalara karşı korumaktır. Bu nedenle, menisküs yırtıkları ve dejenerasyonları, diz eklemine, her yaş grubunda yaygın olarak görülen ortopedik problemler arasındadır [7, 8]. Gençlerde daha çok travmatik menisküs yırtıkları görülürken; yaşlılarda ise dejeneratif menisküs yırtıkları görülmektedir. Menisküs yaralanmasının ileri yaş, yüksek vücut kitle indeksi, kadın cinsiyet, femurun ve tibianın biomekanik dizilim açısı, düşük fiziksel aktivite düzeyi, yaralanma, diz osteoartrit (OA) varlığı ve seviyesi gibi bir çok risk faktörü bulunmaktadır [9]. Özellikle varus dizilimi medial menisküse olan yüklenmeyi artırmaktadır, medial menisküsün yer değiştirme kapasitesi daha az olduğundan dolayı medial menisküs varus dizilimi durumunda daha fazla yaralanma riski altında kalmaktadır [9]. Çömelme, diz bükme aktivitelerini daha fazla kullanan bireylerde menisküs yaralanmasının daha sık olacağı yönünde bir görüş olsa da [10]; yaşam şekli ile menisküs yaralanması arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [9].

Menisküs yaralanmalarında; ağrı, ödem, diz hareket açıklığının kaybı, fonksiyon kaybı, dizde takılma ve kilitlenme sık görülen semptomlar arasındadır. Muayenede, medial veya lateral eklem aralığında hassasiyet vardır, Mc Murray testi sıklıkla pozitiftir (en sık görülen bölge medial menisküs yırtığı). Manyetik rezonans görüntüleme ile kesin tanı konulur.

Hastaların Manyetik rezonans sonuçlarında gördüğümüz grade 2 menisküs yırtığı ifadesi, yırtığın uzunluğu hakkında bize fikir verir. Yine manyetik rezonans sonuçlarında gördüğümüz parsiyel menisküs yırtığı ifadesi de menisküs yırtığının yüzeysel olduğu, derin olmadığı hakkında fikir verir [11]. Menisküs dejenerasyonlarında ve yırtıklarında en yaygın semptom ağrı ve tutukluk hissidir [12]. Yürürken ve dizin torsiyonel hareketleri sırasında ağrı belirgin olarak hissedilir. Ağrı, genellikle diz ekleminin medialinde görülür. Pes anserinus kaslarında (sartorius, gracilis, semitendinosus) belirgin hassasiyet görülür. Hastaların bir çoğunda diz ödemlidir ve antalgik yürüyüş bulgusu vardır. Diz ekleminin hareketleri incelendiğinde fleksiyon hareket açıklığında limitasyon olduğu görülür; akut vakalarda koruyucu kas spazmına bağlı olarak diz ekstansiyon limitasyonu da görülebilir. Koruyucu kas spazmının özellikle diz fleksör ve diz internal rotatörü olarak görev yapan popliteus kasının spazmına bağlı olarak oluşabileceği düşünülmektedir [13]. Bu hastalarda, palpasyonda, pes anserinus kaslarında ve eklem kapsülünde hassasiyet sık karşılaşılan bir durumdur. Menisküs yırtığında (özellikle de radial yırtık varlığında), bütünlüğü bozulmuş olan menisküs dokusu da, koruyucu kas spazmından bağımsız olarak diz ekstansiyon limitasyonuna sebep olabilir.

Menisküs Yırtıklarının ve Dejenerasyonlarının Tedavisi

Menisküs yaralanmalarının tedavisinde çok fazla seçenek mevcuttur. Hastanın yaşına, yaşam şekline, aktivite düzeyine, eşlik eden yumuşak doku ve kıkırdak doku yaralanması varlığına göre seçilen tedavi yöntemi değişebilir [8]. Yırtık şekli tedavi seçeneğini etkileyen diğer bir unsurdur. Menisküs yırtık şekilleri tibial platoya olan konumuna göre isimlendirilir. Tibial platoya dik yırtıklara vertikal yırtık, tibial platoya paralel yırtıklara horizontal yırtık olarak tanımlanır. Menisküsün iç yüzeyinden başlayıp, dış yüzeyine kadar uzanan kavis şeklinde yırtıklar oblik yırtık olarak isimlendirilir. Menisküslerin yüklenmeye verdikleri cevapları ve kollojen liflerin dizilimleri (çoğunluğu anteroposterior yönde seyreden horizontal lifler) göz önüne alındığında, radial yırtıkların, longitudinal yırtıklara göre diz ekleminin fonksiyonunu daha çok bozduğu, menisküslerin fonksiyonunu daha kötü etkilediğini söylemek mümkündür [2]. Radial yırtıklar çoğunlukla travmatik bir şekilde oluşurken; horizontal yırtıklar dejeneratif, uzun süreli yüklenmeye bağlı olarak oluşurlar. İki veya daha fazla yırtık tipinin bir arada görüldüğü yırtıklara ise kompleks yırtıklar denir.



Resim 2. Farklı tip menisküs yırtıkları, Greis PE, Bardana DD, Holmstrom MC, et al. Meniscal Injury: 1 Basic science and evaluation. J. Am Acad. Oerthop Surg 2002;10(3):168-76

Menisküs dokusunda meydana gelen travmaların iyileşmesinde ve tedavi sürecinde yırtığın şeklinin yanı sıra, yırtığın uzunluğu, derinliği ve lokasyonu, eşlik eden diğer yumuşak doku yaralanmaları ve hastaya ait yaş, ek sistemik hastalıklar gibi diğer özellikler de önem taşır. Genel olarak 1 cm den küçük yırtıklar stabil olarak değerlendirildiği için; 4 cm ve üzeri yırtıkların ise biyolojik olarak iyileşmesi mümkün olmayacağından tamiri önerilmez [14]. Yırtığın yanı sıra, medial menisküsün dejenerasyonu da sık karşılaşılan bir durumdur. Menisküs dejenerasyonunda, yırtık oluşmamış olsa bile menisküs dokusu elastikiyetini, homojenitesine kaybedebilir. Menisküs dejenerasyonu travmatik sebeplerin dışında, yaşa bağlı olarak menisküs dokusunda görülen bozulmadan da kaynaklanabilir [1]. Yaşla beraber görülen menisküs dejenerasyonunun sıklıkla osteoartritle ile ilişkili olduğu görülmüştür [12].

Menisküs yırtıklarının ve dejenerasyonlarının tedavisinde yaralanmış menisküs dokusunun vaskülarizasyonu ve yaralanmanın şiddeti tedavi seçeneğinin belirlenmesinde belirleyicidir. Menisküslerin diz eklemi üzerindeki kritik rolleri düşünüldüğünde ve menisektomi sonrası uzun dönemde oluşan olumsuz etkilerden dolayı, eğer mümkün ise yırtık menisküs dokusunun artroskopik tamiri yapılır. Yırtık içeren bölge beyaz-beyaz bölgede ise, hastanın diz fonksiyonlarını olumsuz etkiliyorsa, artroskopik menisektomi uygulaması tercih edilir. Tamirin mümkün olmadığı bu durumlarda total menisektomiden (menisküs dokusunun rezeksiyonu) ziyade parsiyel menisektomi tercih edilir [1]. Bir çok hasta parsiyel menisektomi ve tamir cerrahisi sonrası ağrısının azaldığını ve diz fonksiyonlarının geliştiğini bildirmiştir [15].

Cerrahi Sonrası Erken Dönemde Uygulanacak Rehabilitasyon Programı

Menisküs tamir cerrahisi ve menisektomi cerrahisi sonrası rehabilitasyondaki amaç, effüzyon ve hemartrozu önlemek, doku iyileşmesini

hızlandırmak, diz fleksör ve ekstansör kaslarındaki refleks inhibisyon ve atrofiyi önlemek, erken mobilizasyonu sağlamak, eklem hareket açıklığını korumak ve ağrıyı azaltmaktır [16]. Menisküs cerrahisine eşlik eden bağ tamiri veya kıkırdak doku tamiri yapılmış olabilir. Menisküs cerrahisine eşlik eden bağ tamiri yapıldığı durumlarda rehabilitasyon programı tamir edilen bağa göre ilerletilir. Bu yazıda izole menisküs tamirleri ile ilgili protokollerden bahsedilmiştir.

• Mobilizasyon

Artroskopik menisektomi cerrahisi sonrası 1. günde hasta tam ağırlıkla yürüyebilir. Menisküs tamiri sonrası ise iyileşmekte olan menisküs dokusunu korumak amacı ile basmadan veya parsiyel ağırlık vererek mobilizasyon önerilir. Cerrahi sonrası ilk gün mobilizasyon sırasında ortostatik hipotansiyon gelişme riskine karşı dikkatli olunması gerekir. Menisküs tamirinde mobilizasyon bir kandeyen veya koltuk değneği yardımı ile fizyoterapist eşliğinde yapılır. Cerrahi sonrası ilk gün mobilizasyon oda içinde, koltuk değneği veya kandeyen yardımı ile yapılır. Çift taraflı koltuk değneği 7-10 gün kadar kullanılır. Sonra teke indirilebilir. Erken dönemde uzun yürüyüşler önerilmez. Menisküs tamiri sonrası en az 3 hafta tam yük verilmeden mobilizasyon devam eder. Diyabet, ileri yaş, sigara kullanımı vb. gibi faktörlere bağlı olarak bu süre uzayabilir. 2018 yılında yayınlanan bir derlemeye göre; 798 çalışma incelenmiştir; bu çalışmaların bir çoğunda kısıtlayıcı yavaş bir rehabilitasyon protokolü izlenmiştir. Bu çalışmalarda cerrahi sonrası erken dönemde etkilenen ekstremiteye ağırlık aktarmaktan kaçınılmaktadır [17]. Literatürde, erken ağırlık vermenin erken fonksiyonel iyileşmeyi sağlayacağını ve spora dönüşü kolaylaştıracağını belirten çalışmalar da mevcuttur [18, 19]. Yavaş rehabilitasyon protokolü hasta için daha güvenilir olarak kabul edildiği için kısıtlayıcı rehabilitasyon protokolü uygulaması daha yaygındır. Ancak; menisküs yırtığının tipine, tamir tekniğine, eşlik eden bağ veya kıkırdak tamiri olup olmadığına bakılarak ve hastanın bireysel özellikleri (yaş, cinsiyet, fonksiyonel durum, cerrahi öncesi kas kuvveti, ek sistemik hastalıklar) göz önünde bulundurularak rehabilitasyon programının yavaş veya hızlı ilerlemesine karar verilebilir [17].

• Ağrı ve Ödem Kontrolü

Şiddetli ağrı durumlarında “Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS)” uygulaması ve soğuk uygulama yapılır. Kapı-Kontrol Teorisine göre, deri uyarımı ile kalın miyelinli lifler uyarılır, bu uyarım ağrı mesajını taşıyan ince miyelinli lifleri baskılar ve ağrı olarak hissedilen uyarıların geçişine kapıyı kapatır. Ağrının taşındığı, A delta ve C lifleri ile kıyaslandığında, kalın miyelinli A beta ve A alfa liflerinin elektriksel bir stimülasyonla uyarılma eşikleri daha düşüktür. TENS akımlarının atım du-

rasyonu seçici olarak kalın miyelinli lifleri uyarır. TENS yüzeysel sinir liflerini uyarır. A beta liflerinin uyarıldığı, Konvansiyonel TENS uygulaması cerrahi sonrası ağrının rahatlatılması için tercih edilir [20].

Soğuk uygulama olarak jel buz kalıpları kullanılabilir. Soğuk uygulama periferik sinirlerin iletimini yavaşlatarak ya da bloke ederek, ödem ve kas spazmını ortadan kaldırır. Kapı-Kontrol mekanizmasını çalıştırarak dokunma reseptörlerini uyarır ve endojen opioidlerin salınımını artırarak ağrıyı azaltır. Soğuk uygulama cerrahi sonrası erken dönemde saat başı 10-12 dk. uygulanır. Ağrı çok şiddetli değilse, sıklığı azaltılır. buz tedavisine en az 4-5 gün devam edilmelidir [21].

• Kas Kuvveti ve Eklem Hareket Açıklığı

Menisektomi ve menisküs tamir cerrahisi sonrasında rehabilitasyonda dizin nöromüsküler kontrolünü restore etmek için kasların kuvvetlendirilmesi büyük önem taşır. Cerrahi sonrası ağrı ve ödeme bağlı olarak, üst merkezlere çok fazla uyarı taşınır. Afferent girdideki bu anormal artışın sonucu olarak spinal refleksler devreye girer ve diz ekstansör kaslarında inhibisyon oluşturur. Bu duruma “Artrojenik Kas İnhibisyonu” veya “Quadriceps İnhibisyonu” denir. Ekstansör kaslarda inhibisyon, fleksör kas tonusunda ise artış görülür [17]. Erken dönemde görülen bu kas inhibisyonu tedavi edilmezse, ilerleyen dönemlerde diz ekstansiyon kaybına ve diz ekstansör kaslarında atrofiye sebep olur. Kas inhibisyonunu tedavi etmek için Quadriceps izometrik egzersizin hasta tarafından doğru bir şekilde yapılması önemlidir. Ancak; ödemli ve ağırlı bir diz için bu egzersizi doğru yapmak hiç de kolay değildir. Genellikle hastalar Quadriceps izometrik egzersiz yerine kalça ekstansiyonu yaparak hareketi kompanse etmektedir. Kompansasyonların önlenmesi için “Russian Akımı” uygulaması diz ekstansör kaslarına uygulanabilir. Böylelikle hasta kasılması hedeflenen kası daha iyi hissedebilir. Kendisinden istenilen hareketi daha iyi anlayabilir. Ayrıca, bu akımın etkisi ile kasta oluşan kasılma-gevşeme döngüsü kan dolaşımını artırarak ödemin çözülmesini sağlar. Nöromüsküler elektrik stimülasyonunun artroskopik diz cerrahisi sonrası eklem hareket açıklığını artırdığı, diz fonksiyonlarını geliştirdiği, diz ekstansör kas kuvvetini artırdığı bildirilmiştir [18].

Menisküs tamir cerrahisi sonrası iyileşmekte olan menisküs dokusunu korumak için daha kontrollü ve yavaş bir rehabilitasyon programı uygulanması önerilir. Menisküs tamir cerrahisi sonrası 0-3 hafta maksimum koruma dönemidir. Eklem hareket açıklığı egzersizleri ve izometrik, izotonik dirençsiz kuvvetlendirme egzersizleri tercih edilir [1, 19]. Cerrahi sonrası 1. gün diz ve kalça çevresi izometrik egzersizleri, düz bacak kaldırma egzersizi, diz fleksiyon ve ekstansiyon eklem hareket açıklığı egzersizi ve ayak bileği pompalama egzersizlerine başlanır. Pasif ve aktif eklem hare-

ket açıklığı egzersizleri ağırlı sınırında yapılır. Hasta zorlanmadan egzersizler ilerletilir. Örneğin önce yatakta topuk kaydırma egzersizi ile başlayıp, sonra sandalyede otururken fleksiyon, ekstansiyon egzersizi yapılır. Egzersizler, kapalı kinetik zincir egzersizler ile başlanıp, açık kinetik zincir egzersizlere doğru ilerletilir. Diz izometrik egzersizinin saat başı 10 tekrarlı olarak yapılması önerilir. Kalça çevresi izometrik egzersizler ve düz bacak kaldırma egzersizi ise günde 3 kere 10 tekrarlı önerilebilir [16, 21, 22].

Menisküs tamiri cerrahisi sonrası, maksimum koruma döneminde (0-3 hafta) kontrollü açılı dizlik kullanılır. Periferik bir yırtık için 0-90; Arka ve ön boynuzdaki periferik bir yırtık için 20-90; Santral bölgedeki yırtık için 20-70 fleksiyon önerilir. Eklem hareket açıklığı egzersizleri ağırlı sınırını da gözeterek şekilde bu aralıkta yapılmalıdır. Artroskopik menisküs tamirinde 4-8 hafta orta koruma dönemidir. Hafif dirençli egzersizlere ve proprioseptif egzersizlere bu dönemde başlanır. Serbest ağırlıklar, dirençli bantlar ve PNF(Proprioseptif Nöromüsküler Fasilitasyon) teknikleri kullanılabilir. Bisiklet ergometresi ile minimal dirençle başlayıp, yavaş yavaş direnç artırılır [19, 21-23]. Esneklik egzersizleri, denge egzersizleri, leg press egzersizi, mini çömelme egzersizi ve adım alma egzersizi maksimum koruma döneminin ardından ilk 8 hafta içerisinde yapılabilecek egzersizlerdendir. Ancak; çömelme egzersizi, adım alma ve leg press egzersizleri sırasında diz fleksiyon hareket açıklığının 90 derece ve üzerine çıkmamasına özen gösterilir. Menisküs tamiri cerrahisi sonrası yumuşak dokuda meydana gelen yapışıklıkların giderilmesi veya önlenmesi için 4-8. haftalarda friksiyon masajı, skar doku mobilizasyonu ve klasik masaj uygulaması yapılır. Patellar tendonun ve Quadriceps tendonunun mobilizasyonu dizin mobilitesi açısından büyük önem taşır [19, 21].

Menisküs tamiri sonrası kas kuvveti restore edilip dizin nöromüsküler fonksiyonu kazanıldıktan sonra 20. Hafta ve sonrasında normal fonksiyonel aktivitelere dönüş yapılabilir [19, 23].

Menisektomi cerrahisi sonrası ise korunması gereken bir menisküs dokusu olmaması sebebi ile rehabilitasyon program daha hızlı ilerler. Cerrahi sonrası 4-5. günlerde tolerasyona göre dirençli egzersizlere geçilebilir. Menisektomi sonrası 1. Haftada bisiklet egzersizine ve diğer proprioseptif egzersizlere, farklı kuvvetlendirme egzersizlerine (PNF-dirençli bantlar, serbest ağırlıklar) başlanır. Açık menisektomi sonrasında spora dönüş için gerekli süre 4-6 hafta iken, artroskopik menisektomi sonrasında 10-14 gündür [1, 19].

Artroskopik menisektomi tamir cerrahisi sonrası insizyon yerinin daha küçük olması, daha az yumuşak doku hasarı sebebi ile hastalar fonksiyonel olarak daha hızlı iyileşmektedirler. Bu sebeple rehabilitasyona olan ihtiyaçları daha azdır. Ortalama 3 hafta sonra normal fonksiyonel aktivi-

telere ve spora dönebilirler. Artroskopik menisektomi sonrası 4-8 haftalık bir sürede hastalar iyileşirler.

Menisküs Dejenerasyonları Veya Cerrahi Gerektirmeyen Menisküs Yırtıkları Sonrası Rehabilitasyon Süreci

Menisküslerin beslenmesinin mümkün olmadığı merkezi kısımda görülen saçaklanmalarda, menisküslerin stabilizasyonunu ve hastanın fonksiyonelliğini çok etkilemeyen menisküs yırtıklarında, 5mm ve daha kısa olan periferde kendiliğinden iyileşebileceği düşünülen vertikal veya oblik yırtıklarda cerrahi düşünülmez. Hastanın fonksiyonunu etkileyen, şiddetli ağrıya ve hareket kısıtlılığına sebep olan menisküs dejenerasyonlarında da cerrahiden ziyade öncelikle fizik tedavi önerilir [22]. Fizyoterapi ve rehabilitasyonda öncelikli amaç ağrının azaltılması ve diz eklemine nöromusküler kontrolünün tekrar kazandırılmasıdır. Bu amaçla, hastaya öneriler verilir, ağrıyı azaltmaya ve eklemi korumaya yönelik aktivite modifikasyonu önerilir. Ağrı ve diğer semptomlarla başa çıkabilmek için çeşitli fizyoterapi ve egzersiz uygulamalarından faydalanılır [22].

Hastaya Öneriler:

- Kilo kaybı

Diz eklemine binen yüklenmenin azalması amacı ile hastaya kilo kaybı önerilir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki kilo kaybı menisküs yırtığı olan ve olmayan hastalarda diz ağrısının azalmasını sağlar [24].

- Aktivite modifikasyonu

Menisküs yaralanmasında diz eklemine zorlayan hareketlerden kaçınmak, yaralanma derecesinin ve semptomların artmasını önler. Menisküs yaralanmalarında diz eklemine torsiyonel hareketleri menisküs dokusunu zorlar. Bu dönemde sportif faaliyetlerden kaçınmak faydalı olacaktır. Diz fleksiyon hareket açıklığının artış gösterdiği fonksiyonel hareketler sırasında da menisküs dokusuna binen yüklenme artar. Menisküslere binen yüklenmeyi azaltmak amacı ile, hastaların uzun süre ayakta kalması önerilir. Merdiven inip çıkma, yokuş aşağı inme gibi aktivitelerden ve uzun süre dizin bükülmesini gerektiren fonksiyonel aktivitelerden de kaçınılması önerilir [11].

Fizik Tedavi Uygulamaları

Dejeneratif menisküs yaralanmalarında hastaların fizik tedaviye yönlendirilmesine sebep olan en belirgin semptom ağrı ve diz hareket açıklığının kaybıdır. Ağrı ve diz eklem hareket açıklığının kaybı menisküs dokusundan kaynaklandığı gibi çevre yumuşak dokunun hassasiyetinden ve koruyucu kas spazmından da kaynaklanabilir. Bu sebeple hastaların değerlendirilme ve tedavi sürecinde ağrıya ve hareket kaybına sebep olan

faktörler üzerinde yoğunlaşılması önemlidir. Menisküs yaralanması sonrası hastalarda ağrıya ve hareket kaybına sebep olan başlıca faktörlerden biri koruyucu kas spazmıdır [22, 24]. Popliteus Kası, fonksiyonu sebebi ile; Pes Anserinus Tendonu ve Pes Anserin Bursa anatomik yerleşimi sebebi ile; diz fleksör kas grubu olan Hamstring kasları (M. Biceps Femoris, M. Semitendinosus, M. Semimembranosus), M. Gastrosoleus ve M. Soleus kasları ise hem anatomik komşulukları hem de yaralanma durumunda oluşan nörofizyolojik mekanizmalar (Fleksör refleksi) nedeni ile, menisküs yaralanmalarında öncelikle değerlendirilmesi gereken yumuşak dokulardandır [25-27]. Değerlendirmede kas spazmının görüldüğü durumlarda, tedavide ultrason uygulaması, sıcak uygulama ve klasik masaj uygulaması tercih edilebilir. PNF (proprioseptif nöromusküler fasilitasyon) teknikleri, Kas Enerji Teknikleri, derin doku masajı, Kinezyo bant gibi özel uygulamalar da kasta gevşeme elde etmek ve ağrıyı azaltmak amacı ile kullanılabilir. Menisküs yaralanmasına bağlı olarak oluşan ödemin ve ağrının rahatlatılması için klasik masaj uygulaması da kullanılabilir. İyileşmekte olan dokunun kan dolaşımının artırılması ve iyileşmekte olan dokuda adezyon gelişiminin engellenmesi veya var olan adezyonun çözülmesi için friksiyon masajı uygulaması önerilir. Koroner ligament üzerine, popliteus kası ve hamstring kas grubu üzerine yapılacak olan friksiyon masajı uygulamaları da ağrının rahatlamasına ve fonksiyonun gelişmesine katkı sağlayacaktır.

Menisküs yaralanmasına bağlı olarak ağrının ve ödemin azaltılması için yumuşak doku tekniklerinin yanısıra, tedavide elektroterapi modalitelerinden de faydalanılabilir. TENS (Transkutaneöz elektrik stimülasyonu) veya Enterferansiyel akım uygulaması tedavide en çok tercih edilen akımlardandır [20].

Akut menisküs yaralanmalarında ödem ve ağrının tedavisi için buz uygulaması da sıklıkla önerilir. Buz uygulaması hem tedavi seansında uygulanır, hem de ev programı olarak önerilir. Uygulama sıklığı hastanın ağrı şiddetine göre değişmekle birlikte, 10-12 dk süre ile istenen sıklıkta uygulanabilir.

Ağrının fazla olduğu tedavinin ilk günlerinde diz ve kalça çevresi izometrik egzersizler, düz bacak kaldırma egzersizi, topuk kaydırma egzersizi tercih edilirken; ağrı azaldıkça izotonik egzersizlere, proprioseptif egzersizlere ve ayakta egzersizlere geçilir.

Diz ekstansör ve fleksör kaslarının kuvvetlendirilmesine yönelik egzersizler önce dirençsiz olarak önerilir, semptomlar rahatladıkça ve kas kuvveti arttıkça dirençli egzersizlere geçilir. Kuvvetlendirme egzersizleri sırasında, Quadriceps Femoris'in (Q.F.) medial parçasını daha fazla çalıştırmak için adduktor kasların kuvvetlendirilmesi önerilir. Ayrıca, diz ekle-

mi çevresinde yer alan kasları kuvvetlendirirken diz fleksör ve ekstansör kas kuvvet dengesininin sağlanması da önemlidir. Menisküs yaralanmalarında, diz fleksör kaslarında spazm yaygın görülen bir durum olduğu için, diz fleksör kas kuvveti, diz ekstansör kaslarına oranla daha zayıf olabilir.

Kalça çevresi kasların kuvvetlendirilmesi diz eklemine binen rotasyonel kuvvetleri azaltacağı için, diz çevresi kasların kuvvetlendirilmesine ek olarak kalça çevresi kasların kuvvetlendirilmesi de önemlidir. Özellikle de kalça abduktör kaslarının kuvvetlendirilmesi diz eklemine binen valgus streslerini azaltacağı için önemlidir.

Yeniden yaralanma riskinin azaltılması ve fonksiyonel aktivitelere güvenli bir dönüş için menisküs yaralanması sonrası rehabilitasyonda proprioseptif egzersizlere yer verilmelidir[19]. Proprioseptif eğitiminde destek yüzeyinin değiştirilerek veya bozularak diz eklemine nöromüsküler kontrolünün yeniden sağlanması hedeflenir. Kapalı kinetik zincir egzersizler, ağırlık aktarma egzersizleri, farklı sertlikteki zemin üzerinde yapılan egzersizler ile eklem reseptörlerinin uyarılmasına ve diz eklem çevresindeki kas içiği hassasiyetinin artmasına katkı sağlar. Fleksör kasların esnekliğinin azalması menisküs dokusuna olan kompresyon kuvvetlerini artıracığından, Hamstring kas grubu ve Gastrosoleus kaslarına yönelik esneklik egzersizleri hem akut dönemde hem de kronik dönemde rehabilitasyon programında yer almalıdır.

Menisküs yaralanmasında, ortez kullanımı ağrının rahatlatılması ve fonksiyonun geliştirilmesi açısından önemlidir. Ayakta ve diz ekleminde görülen problemlerin ortez yardımı ile düzeltilmesi, diz eklemine binen yüklenmeyi azaltacaktır. Örneğin Pes planusu olan bir hastada, medial ark takviyesi medial menisküse binen yüklenmeyi azaltacaktır [28].

Literatürdeki egzersiz programları incelendiğinde özellikle dizde kitlenme ve boşalma semptomu olmayan hastalarda konservatif tedavinin başarılı olduğu bildirilmiştir. Bu hasta grubu için konservatif tedavinin artroskopik cerrahiyi önlediğini ve kıkırdak dejenerasyonunu geciktirdiği bildirilmiştir [29].

Literatürde yer alan farklı rehabilitasyon programlarından birisi de 2020 yılında Stensrud S, ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadır. Bu çalışmada semptomatik ve unilateral menisküs yırtığı olan hastalar 3 ay süren bir rehabilitasyon programına alınmıştır. Rehabilitasyon programının içeriği, ilerleyici nöromüsküler ve kuvvetlendirme egzersiz programından oluşmaktadır. Program, çömelme egzersizleri, tek bacak üzerinde denge egzersizi, kalça ve diz çevresi kuvvetlendirme egzersizleri içermektedir. Bu çalışmanın sonucuna göre egzersiz terapisi grubu, artroskopik parsiyel menisküs yırtığı olan hasta grubuna oranla isokinetik diz ekstansiyon kas kuvvetinde daha fazla gelişme göstermiştir [30]. Menisküs yırtığında ağrı

ile ilişkili faktörler literatürde daha az çalışılmış olsa da [31]; diz osteoartritinde (OA) diz ekstansiyon kas kuvveti ile ağrı ilişkilidir ve menisküs yaralanmaları diz OA'ya zemin hazırladığı için menisküs yaralanmalarında diz ekstansiyon kas kuvvetinin artırılması hastanın diz fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini artırmasının yanısıra, diz OA'da koruyucu rehabilitasyon açısından da önem taşımaktadır.

Benzer olarak literatürde bir çok çalışmada da, dejeneratif menisküs yırtığı sonrası rahabilitasyon programının hastaların diz ekstansiyon kas kuvvetini geliştirdiği, diz fonksiyonunu artırdığı ve semptomları azalttığı bildirilmiştir [30, 32-34].

KAYNAKÇA

1. Beaufils, P. and R. Verdonk, *The meniscus*. 2010: Springer Science & Business Media.
2. Markes, A.R., J.D. Hodax, and C.B. Ma, *Meniscus form and function*. Clinics in sports medicine, 2020. **39**(1): p. 1-12.
3. Bozkurt, C. and A. MA, *Menisküs anatomisi*. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği, 2018.
4. Pınartlı, H., *Menisküs: anatomi ve propriosepsiyon*. Acta Orthop Traumatol Turc, 1997. **31**: p. 392-6.
5. Crawford, M.D., et al., *Microvascular anatomy and intrinsic gene expression of menisci from young adults*. The American Journal of Sports Medicine, 2020. **48**(13): p. 3147-3153.
6. Arnoczky, S.P. and R.F. Warren, *Microvasculature of the human meniscus*. American Journal of Sports Medicine, 1982. **10**(2): p. 90-95.
7. Hede, A., et al., *Epidemiology of meniscal lesions in the knee: 1,215 open operations in Copenhagen 1982-84*. Acta orthopaedica scandinavica, 1990. **61**(5): p. 435-437.
8. Riaz, A., D. Obeysekera, and M. Itani, *New strategies of meniscal tears management: A review study*. World Journal of Advanced Research and Reviews, 2021. **10**(3): p. 033-041.
9. Hwang, B.-Y., et al., *Risk factors for medial meniscus posterior root tear*. The American journal of sports medicine, 2012. **40**(7): p. 1606-1610.
10. Bin, S.-I., J.-M. Kim, and S.-J. Shin, *Radial tears of the posterior horn of the medial meniscus*. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery, 2004. **20**(4): p. 373-378.
11. Verdonk, P. and P. Vererfve, *Traumatic lesions: Stable knee, ACL knee*, in *The meniscus*. 2010, Springer. p. 45-49.
12. Englund, M., et al., *Effect of meniscal damage on the development of frequent knee pain, aching, or stiffness*. Arthritis and Rheumatology, 2007. **56**(12): p. 4048-4054.
13. Yagi, M., et al., *The function of the popliteus muscle: An in vivo ultrasound shear wave elastography study*. Human Movement Science, 2021. **76**: p. 102751.
14. Örs, Ç. and Y. Sarpel, *Menisküs yırtıklarında güncel onarım endikasyonları*.
15. Burks, R.T., M.H. Metcalf, and R.W. Metcalf, *Fifteen-year follow-up of arthroscopic partial meniscectomy*. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery, 1997. **13**(6): p. 673-679.

16. Herrlin, S., et al., *Arthroscopic or conservative treatment of degenerative medial meniscal tears: a prospective randomised trial*. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy, 2007. **15**(4): p. 393-401.
17. Rice, D.A. and P.J. McNair. *Quadriceps arthrogenic muscle inhibition: neural mechanisms and treatment perspectives*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2010. Elsevier.
18. Boucher, T., et al., *Effectiveness of surface electromyographic biofeedback-triggered neuromuscular electrical stimulation on knee rehabilitation*. North American journal of sports physical therapy, 2009. **4**(3): p. 100.
19. Witvrouw, E. and Y. Thijs, *Rehabilitation*, in *The Meniscus*, P. Beaufills and R. Verdonk, Editors. 2010, Springer.
20. Watson, T., *Electrotherapy E-Book: evidence-based practice*. 2008: Elsevier Health Sciences.
21. Frizziero, A., et al., *The meniscus tear: state of the art of rehabilitation protocols related to surgical procedures*. Muscles, Ligaments and Tendons Journal, 2012. **2**(4): p. 295.
22. Howell, R., et al., *Degenerative meniscus: Pathogenesis, diagnosis, and treatment options*. World journal of orthopedics, 2014. **5**(5): p. 597.
23. O'brien, L., et al., *Postoperative Rehabilitation Concepts*, in *Evidence-Based Management of Complex Knee Injuries*. 2022, Elsevier. p. 455-465.
24. Grönblad, M., et al., *Innervation of synovial membrane and meniscus*. Acta Orthopaedica Scandinavica, 1985. **56**(6): p. 484-486.
25. Nyland, J., et al., *Anatomy, function, and rehabilitation of the popliteus musculotendinous complex*. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy, 2005. **35**(3): p. 165-179.
26. Henriksen, M., et al., *Experimental knee pain reduces muscle strength*. The journal of Pain, 2011. **12**(4): p. 460-467.
27. Leroux, A., M. Bélanger, and J.P. Boucher, *Pain effect on monosynaptic and polysynaptic reflex inhibition*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 1995. **76**(6): p. 576-582.
28. Duivenvoorden, T., et al., *Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(3).
29. Giuffrida, A., et al., *Conservative vs. surgical approach for degenerative meniscal injuries: a systematic review of clinical evidence*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020. **24**(6): p. 2874-2885.
30. Stensrud, S., M.A. Risberg, and E.M. Roos, *Effect of exercise therapy compared with arthroscopic surgery on knee muscle strength and functional performance in middle-aged patients with degenerative meniscus tears: a 3-mo follow-up of a randomized controlled trial*. American journal of physical medicine & rehabilitation, 2015. **94**(6): p. 460-473.

31. Zhang, Y., et al., *Comparative effects on pain arising from injury to the knee meniscus in adults: A systematic review and network meta-analysis*. Clinical Rehabilitation, 2020; p. 0269215520976649.
32. Stensrud, S., E.M. Roos, and M.A. Risberg, *A 12-week exercise therapy program in middle-aged patients with degenerative meniscus tears: a case series with 1-year follow-up*. journal of orthopaedic & sports physical therapy, 2012. **42**(11): p. 919-931.
33. Stensrud, S., M.A. Risberg, and E.M. Roos, *Knee function and knee muscle strength in middle-aged patients with degenerative meniscal tears eligible for arthroscopic partial meniscectomy*. British journal of sports medicine, 2014. **48**(9): p. 784-788.
34. Neogi, D.S., et al., *Role of nonoperative treatment in managing degenerative tears of the medial meniscus posterior root*. Journal of Orthopaedics and Traumatology, 2013. **14**(3): p. 193-199.

Bölüm 22

KARACİĞER HİSTOLOJİSİ

Eda YILDIZHAN¹

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji / Embriyoloji, blgc_eda@hotmail.com

Karaciğer Embriyolojisi

Karaciğer dokusunun parankiması endoderm, stroması ise mezodermden köken alır. Gebeliğin 3. haftasının ortası ile 4. haftasının başında duodenumdan içi boş bir endodermal tomurcuk oluşmaya başlar. Bu yapı karaciğer ve safra oluşturmak üzere ikiye ayrılır. Hepatik bölümü hepatositler veya erken primitif safra kanalının yapısına katılan hücrelere dönüşür (1-5). Karaciğer dokusunu oluşturmak için farklılaşan divertikülün ön kısmından karaciğer ve intrahepatik safra kanalları gelişirken, arka kısmından safra kesesi ve ekstrahepatik safra kanalları gelişir (6).

Vücudun büyük bir organı olan karaciğer gelişimin 5-10. haftaları arasında hızla büyüyerek üst abdominal boşluğun büyük bir kısmını kaplar. Embriyonik dönemde karaciğer 6. haftada hematopoeze (kan üretimi), 12. haftada ise safra üretimine başlar. Gelişimin 9. haftasında ise da total vücut ağırlığının yaklaşık %10 unu oluşturur (3,4,7-10). Vena umbilicalisten karaciğere doğru akan oksijenli kanın miktarı, karaciğerin gelişimini ve fonksiyonel durumunu belirler (9).

Karaciğerin Anatomisi ve Fonksiyonları

Vücudun oldukça büyük organlarından biri olan karaciğer, abdominal pelvis bölgesinde, diyaframın hemen altında ve yaklaşık 1500–1800 gram ağırlığındadır (11). Koyu kırmızı renkte katı ve gevrek kıvamda bir organ olduğundan travmalara karşı hassastır.

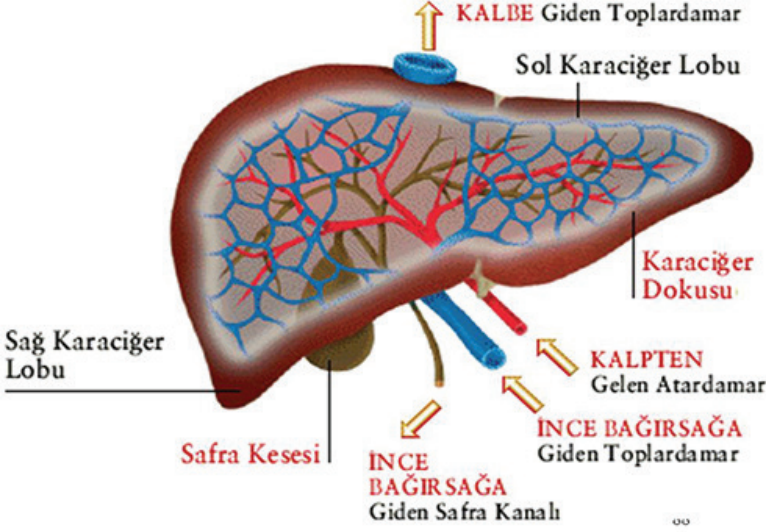
Anatomik olarak sağ ve sol loba ilaveten rudimenter kaudal ve kaudat gibi iki lob daha bulunmaktadır. Sağ lob sol lobdan yaklaşık altı kat daha büyüktür. Sağ ve sol lob birbirinden anterior yüzünde falsiform ligamentlerle peritona sarılarak, posterior yüzünde ligamentum venozum fissürüyle, aşağıdan ise ligamentum teres fissürüyle ayrılmıştır (2,12-15).

Karaciğer sağ üst kadrandan kostalar aracılığıyla korunur (2,12). Karaciğer dıştan Glisson kapsülü ile sarılı olup bu kapsül visseral peritonun altındaki bağ dokusundan yapılmıştır (16). Karaciğer üç bölge dışında neredeyse tamamen periton ile kaplıdır. Bunlar; vena kava inferior, safra kesesi çukuru ve vena kava inferiorun sağında yer alan çıplak alan aracılığıyla diyafram ile temas eder. Peritoneal ligamentler ve intra abdominal basınç sayesinde pozisyonunu korur (2).

Karaciğerin çok sayıda fonksiyonları mevcutken ilk fonksiyonunu 1, 5 - 7. aylarda hematopoez yaparak başlatır (17). Bu fonksiyonu gebeliğin son iki ayına doğru giderek azalır ve böylece doğumdan sonra diğer fonksiyonları başlar (8). Gastrointestinal sistemin emici yüzeyi ile sistemik dolaşım arasında yer alan karaciğer, yabancı maddelerin metabolize edilmesi ve eliminasyonunda görev yaparak ilaç toksisitesinde önemli rol oynar (18,19). Bunların yanı sıra protein, yağ ve karbonhidratların işlenmesi, protein sen-

tezi, detoksifikasyon, , glikojen depolanması, alyuvarların ayrıştırılması, vitaminlerin depolanması (A,D, ve K vitaminleri), pıhtılaşma faktör sentezi, hormon üretimi, safra üretimi ve normal fizyoloji ve homeostaz için gerekli olan kompleks moleküllerin yüksek hacimdeki biyokimyasal reaksiyonlarının (sentez ve parçalanma) düzenlenmesinde görev alan, insan vücudundaki en büyük ve en karmaşık hayati organlardan biridir (11,20).

KARACİĞERİN ANATOMİSİ



Karaciğer Histolojisi

Karaciğer büyük hacimli ve oldukça büyük ve damarlı bir organdır. Kollajen lifler, fibroblastlar, myeloblastlar, küçük kan damarları ve lenfatiklerden oluşmuş ince bir kapsülle (Glisson kapsülü) sarılıdır. Organın parankimasında kapsül bağ doku ile birleşir. Portal sisteme giren damarlar ve santral venler aracılığıyla hepatik sinüzoitlere kadar uzanır (21,22).

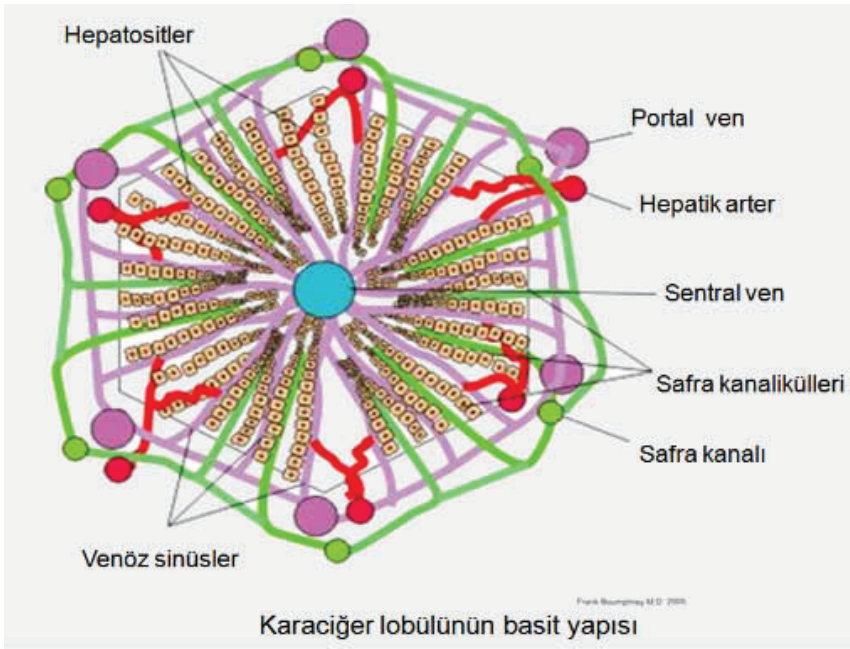
Kapsülden ayrılan ince bağ dokusu septumları organın hilusunu oluşturan porta hepatisten, portal ven ve hepatik arterle birlikte girerek organı lob ve lobüllere ayırır. Organin lobuluslarının şekillenmesinde karaciğer dolaşımının yanında stromasının da önemli bir payı vardır (23-26). Lobüllerin birbirleriyle birleştiği yerlerde bağ dokusu kalınlaşarak enine alınan kesitlerde üçgen şeklinde alanlar oluşturur. Portal kanal, Glisson üçgeni, Kiernan aralığı, portal aralık gibi isimler verilen bu bölgede; portal ven dalı, hepatik arter dalı, duktusu, lenf damarı ve sinirler bulunur. Hepatik arter dalı, portal ven dalı ve duktusundan oluşan üçlü yapıya portal triad adı verilir (23-30).

Karaciğer Lobülleri

1. Klasik Lobül: Enine kesitlerde altıgen şeklinde olan, merkezde vena sentralisin yer aldığı lobüldür. Hücreler ışınsal şekilde dizilmiştir buna Remark kordonları denir.

2. Portal Lobül: Üç klasik karaciğer lobülünün vena sentralislerinin birleşmesi ile oluşan lobüldür.

3. Hepatik Asinüs: Kesitlerde baklava şeklinde görülen iki vena sentralis ve iki portal aralığın birleşmesi ile oluşan lobüldür (31,32)



Hepatositler

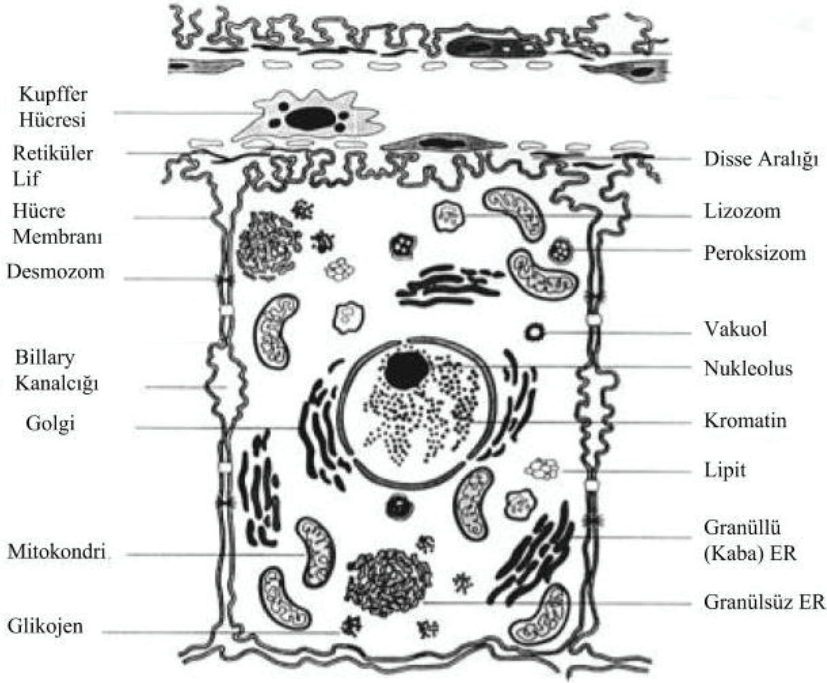
Karaciğerde normalde en az 15 farklı hücre tipi bulunduğu düşünülmektedir (35). Karaciğerin temel yapı elemanı hepatosit'tir. Hepatositler, tek hücreli bir tabaka halinde düzenlenmiştir. Karaciğer lobüllerinde anastomozlaşan hücre tabakaları halinde bulunurlar. Bu tabaka dallanarak bir-biriyle bağlantılı plaklar halinde bir duvar sistemi oluşturmak üzere ışınsal olarak dizili halde yer alırlar (36-38). Ortalama boyları 20-30 µm çapında altı veya daha fazla yüzeyli büyük, poligonal şekilli hücrelerdir. Karaciğerde hücre topluluğunun yaklaşık % 80'ini oluştururlar (28). Her bir karaciğer hücresinin yüzeyi, diğer hepatositlerin yüzeyi ve Disse aralığı boyunca uzanan sinüzoidlerin duvarıyla temas halindedir (24). Böylece hepatositlerde üç tane yüz ortaya çıkar (25).

1. Perisinüzoidal aralığa bakan yüz;
2. Komşu karaciğer hücresiyle arasında tübuler bir aralık bırakarak safra kanalikülünü oluşturan yüz ve
3. Komşu karaciğer hücresiyle sıkıca temas eden lateral yüz (24,25).

Her bir çekirdekte bazen bir ama genellikle iki veya daha fazla iyi gelişmiş, heterokromatin nükleolus bulunur (24,28,34). Yaşam süresi uzun hücrelerdir. Yaklaşık 5 ay kadar yaşarlar. Önemli oranda rejenerasyon yetenekleri vardır. Sitoplazmalarında çok sayıda granüllü endoplazmik retikulum (GER) bulundurmalarından dolayı asidofil boyanır. Sitoplazmalarındaki GER yapısına benzer poliribozomlarda bir kaç tip proteinlerin sentezi (albumin, fibrinojen gibi) yapılmaktadır. Agranüler endoplazmik retikulumlarında (AGER) ise çeşitli maddelerin vücuttan atılmadan önce etkisizleştirilmesi veya detoksifikasyonu önlemek için gerekli oksidasyon, metilasyon ve konjugasyon işlemleri gerçekleştirilmektedir. Çok sayıda küçük golgi kompleksi, ortalama 2000 adet mitokondri ve peroksizomlar içerirler. Fazla sayıda mitokondri içermelerinin nedeni yüksek metabolik aktiviteye sahip olmalarıdır (25). Peroksizomlar oksijen kullanımının ana alanıdır. Peroksizomlardaki katalaz enzimleri hidrojen peroksidi oksijen ve suya indirgeyerek detoksifikasyonu (alkol detoksifikasyonu gibi) başlatır (39).

Hepatositlerin işlevsel olarak birçok görevi vardır. Bunlardan bazıları ise;

- Kan glikoz düzeyini sabit tutmak,
- Üretilen proteinleri depolamadan, kan dolaşımına vermek. (Karaciğer tarafından üretilen proteinlerin yaklaşık %5'i Kupffer hücreleri tarafından üretilirken, geri kalan büyük bir kısmı hepatositlerde üretilir).
- Lipit ve aminoasitlerin(a.a) Glikoneogenez adlı olay ile glikoza çevrilmesini sağlamak (40).
- Kandaki bazı maddelerin dönüştürülerek, hepatositler arasına yerleşmiş safra kanaliküllerine safra salgılamaktır. Safra kanalikülleri karşılıklı plazma membranlarının periferden bağlantı kompleksleri ile bağlanması ile oluşan, ışık mikroskopik düzeyde izlenemeyen, intersellüler alanlardır. Safra bu kanaliküllerden, duktulilere, oradan da portal alanlarda yer alan safra kanallarına akıtılır (41-43).



Şekil: Karaciğer hücresinin elektron mikroskopik yapısı (33).

Hepatosit kordonları arasında izlenen sinüzoidler, lümeni düzensiz, kupffer ve endotel hücreleri ile döşeli olup, pencereli kapiller özelliği gösteren damarsal yapılardır (41-43). Sinüzoid duvarını döşeyen endotel hücreleri ile hepatosit kordonları arasındaki Disse aralığında satellit hücreleri (ito hücreleri veya lipositler) ve ince lenf damarları yer alır. Satellit hücreleri normalde ışık mikroskopik düzeyde görülmezken, bazı patolojik durumlarda belirginleşirler (44-45). Satellit hücrelerinin vimentin, dezmin, SMA ile boyandığından mezenkimal kökenli olduğu görülmüştür (46,47).

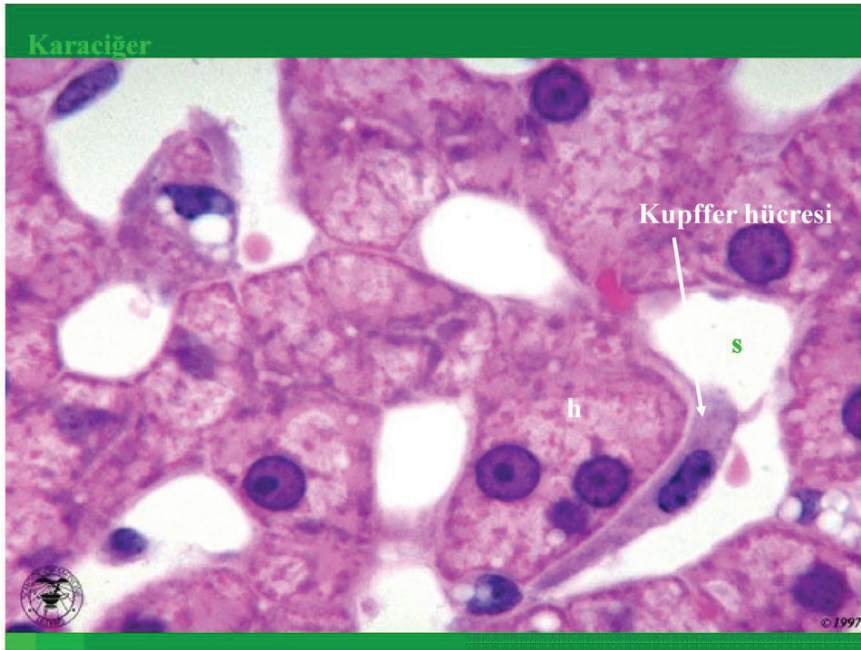
Kupffer Hücresi :

Kupffer hücresi ilk kez 1876 yılında Von Kupffer adlı araştırmacı tarafından, perisünizoidal bağ dokusu içerisinde, özel altın klorid boya tekniği kullanılarak gösterilmiş ve yıldıza benzetilerek “Sternzellen” adı ile (stern; yıldız) histoloji literatürlerine girmiştir. 1980’li yıllarda Von Kupffer’in tanımladığı hücrelerin karaciğerde A vitamini ve yağ depolanması ile ilgili olduğunu bulmuştur (48).

Kan monositlerinden köken alan kupffer hücreleri karaciğer sinüzoidleri içerisinde değişik şekil ve konumlarda bulunabilirler (49). Hepatik sinüzoidlerin lümeninde bulunan, uzantılı yıldız şekilli sitoplazmalı, büyük

çekirdekli, fagositoz yapabilen makrofajlardır (50,51). Işık mikroskopik düzeyde bu hücrelerin izlenmesi, intravenöz çini mürekkebi enjeksiyonunun hücre içine alınarak lokalize olmasıyla mevcuttur (49). Hücre içi lizozomal yapılardan zengin olması hücre içi sindirim kapasitesininin yüksek olduğunu göstermektedir. İyi gelişmiş GER ve Golgi kompleksi hücrede aktif bir protein sentezi olduğunu göstermektedir (52).

Esas fonksiyonları fagositoz olan bu hücrelerin hücrelerarası ilişkilerde de önemli rol oynadığı bulunmuştur. Yapılan fagositoz neticesi Kupffer hücreleri prostaglandinler, interlökin (IL), tümör nekrozis faktör (TNF) ve sitokinler salgırlar (53). Kupffer hücresinin tümör hücrelerini dahi fagosite ettiği görülmüştür (54).



KAYNAKLAR

1. Van Eyken, p. Desmet, v. J. (1993). Cytokeratins and the liver. 13, 113
2. Sherlock, S. Dooley, J. (2000). Diseases of the Liver and Biliary System (11. bs.). Milan: Black Well Science.
3. Moore KL, Persaud TVN. Klinik yönleri ile İnsan Embriyolojisi. (M. Yıldırım, İ. Okar, H. Dalçık, Çev.). 1. baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2002.
4. Moore KL, Persaud TVN. Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri. (S. Müftüoğlu, P. Atilla, F. Kaymaz, Çev.). 7. Baskı, İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.
5. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's Human Embryology. 4 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.
6. Zorn AM. Liver Development in Stem Book. Cambridge: Harvard Stem cell Institute; 2008.
7. Sadler TW. Langman's Medikal Embryology. 6. Ed., Philadelphia: Williams and Wilkins; 2006
8. Şeftalioglu, A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı, Ankara: Tıp & Teknik Yayıncılık Ltd. Şti, 1998.
9. Kayalı H, Şatiroğlu G, Taşyürekli M. İnsan Embriyolojisi. 7. Baskı, İstanbul: Alfa Basım Yayım Dağıtım, 1992.
10. Petorak İ. Medikal Embriyoloji. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım; 1984.
11. Hansel, M. C., Gramignoli, R., Skvorak, K. J., Dorko, K., Marongiu, F., Blake, W., Strom, S. C. (2014). The history and Use of Human Hepatocytes for the Treatment of Liver Diseases: the first 100 patients. Current Protocols in Toxicology, 62(1), 14-12.
12. Biolac- sage, P. Lafon, M.E. Saric, J. (1990). Nerves and perisinusoidal Cells in Human Liver. J. Hepatol, 10, 105
13. Apri, l E.W. (1984). Anatomy, First edition, Harwal Publishing Company Media, Pennsylvania.
14. Arıncı, K. Elhan, A. (1995). Anatomî Cilt 1, 1. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara
15. Kuran, O. (1983). Sistemik Anatomi, 1. Baskı, Filiz Kitabevi, İstanbul
16. Williams, P., Bannister, L.H., Berry, M.M., Collins, P., Dyson, M., Dussek, J. E., Ferguson M.W.J. (1995). Gray's Anatomy. 38. Baskı . Churchill Livingstone, Norwich.
17. Houssaint E. Differentiation of the Mouse Hepatic Primordium. I. An analysis of Tissue Interactions in Hepatocyte Differentiation. Cell Differ 1980; 9: 269-79.
18. Lee, W. M. (2003). Drug-induced Hepatotoxicity. New England Journal of Medicine, 349(5), 474-485.

19. Russmann, S., Kullak-Ublick, G. A., Grattagliano, I. (2009). Current Concepts of Mechanisms in Drug Induced hepatotoxicity. *Current Medicinal Chemistry*, 16(23), 3041-3053.
20. Malhi, H., Guicciardi, M. E., Gores, G. J. (2010). Hepatocyte Death: A Clear and Present Danger. *Physiological Reviews*, 90(3), 1165-1194.
21. Schroder, R. Muller, O. Bircher, J. (1985). The Porta Caval and Spleno Caval Shunt in the Normal Rat. A morphometric and Functional reevaluation. *J Hepatol* 1, 107-123
22. Bioulac- Sage, P. Le Bail, B. Balabound, C. (2007). Liver and Biliary Tract Histology. J. Rodes, J. P. Benhamou, a.t. Blei, J. Reichen, M. Rizzetto. (Ed). *Textbook of Hepatology* (s. 9-19). Singapore: Blackwell Publishing.
23. Erbençi T. Histoloji (2). Güneş Kitabevi Ankara, 1990: 98-111.
24. Junqueira LC, Carneiro JB, Kelley RO. Basic Histology (8 th ed.). Appleton and Lang, USA, 1995: 306-319.
25. Kalaycı Ş. Histoloji Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa, 1986: 361-372.
26. Özdamar S. Sindirim Sistemi Gelişimi ve Histolojisi. Kayseri, 1997:71-84.
27. Williams PL, Warwick R, Dyson M, et al. Gray's Anatomy (37th ed) Churchill, Livingstone, Edinburg, London 1989: 1384-1393.
28. Bloom and Fawcett. A Text book of Histology (12 th ed.). Chapman and Hall New York, 1994: 652-677.
29. Ross MH, Romrel LJ. Histology A Text and Atlas (2 th ed.). William and Wilkins, Baltimore, 1989: 471-479.
30. Rhodin JAG. Histology A Text and Atlas. 1974:580-594.
31. Erbençi, T. (1990). Histoloji 2, 2. Baskı, Güneş Yayınevi, Ankara.
32. Ross, M., Reith, E. (1985). Histology, First Edition, Lippincott Company, New York.
33. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. 11th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2002 p 1-35
34. Gartner LP, Hiat JL. Color Textbook of Histology. W.B. Saunders Company. Philadelphia 1997: 369-372.
35. Malarkey, D.E. Johnson, K. Ryan, L.(2005). New Insights Into Functional Aspects of Liver Morhology. *Toxicol Pathol.* 33, 27-34
36. Edinburg: Churchill Living Stone Desmet, V. (2001). Organizational Principles in the Liver. In: I.M. Arias, J.L. Boyer, F.V. Chisari. (Ed.). *The Liver. Biology and Pathobiology.* (4. Bs.).(3-15). New York: Raven Pres.

37. MacSween, R. N. M. Scothorne, R.J. (1994). Developmental Anatomy and Normal Structure. In: R.N.M. MacSween, P. P. Anthony, P. J. Scheuer. (Ed.). Pathology of the Liver.(1-49).
38. Felser, A., Lindinger, P. W., Schnell, D., Kratschmar, D. V., Odermatt, A., Mies, S., & Krähenbühl, S. (2014). Hepatocellular Toxicity of Benzbromarone: Effects on Mitochondrial Function and Structure. *Toxicology*, 324, 136-146.
39. Sodeman's Pathologic Physiology, (Sodeman's Fiziopatoloji). Mechanism's of Disease. Cilt II. Bölüm 4
40. Ghabril, M., Chalasani, N., & Björnsson, E. (2010). Drug-induced Liver Injury: A Clinical Update. *Current Opinion in Gastroenterology*, 26(3), 222.
41. Henricksen JH, Horn T, Christoffersen P. The Blood Lymph Barrier in the Liver. A Review Based on Morphological and Functional Concepts of Normal and Cirrhotic Liver. *Liver* 1984;4:221-232
42. Jones EA. Hepatic Sinusoidal Cells: New Insights and Controversies. *Hepatology* 1983;3:259-266
43. McCuskey RS. The Liver Sieve: Considerations Concerning the Structure and Function of Endothelial Fenestrae, the Sinusoidal Wall and the Space of Disse. *Hepatology* 1985;5:683-692
44. Bronfenmayer S, Schaffer F, Popper H. Fat Storing Cells (lipocytes) in Human Liver. *Arch Pathol Lab. Med*, 1966;82:447-453
45. Cameron RG, Neuman MG, Blendis LM. Multivesicular Stellate Cells in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, 1997;26:556-553
46. Yokoi Y, Namihisa T, Kuroda H et al. Immunocytochemical Detection of Desmin in Fat Storing Cells (Ito cells). *Hepatology*, 1984;4:709-714
47. Ballardini G, Groff P, Badiali de Giorgi L, Schuppan D, Bianchi FB. Ito Cell Heterogeneity: Desmin Negative Ito cells in Normal Rat Liver. *Hepatology*, 1994;19:440-446
48. Wake K, Kawai Y, Smedsrod B. Reevaluation of the Reticulo Endothelial System. *Ital J Anat Embryol* 2001; 106 (2 Suppl 1):261-269.
49. Jones AL, Spring-Mills E. The Liver and Gallbladder, Cell and Tissue Biology A Textbook of Histology'de, 6.Ed., Ed. Weiss L. München, Urban & Schwarzenberg Inc, 1988; 696,
50. Lefkowitz JH, Haythe JH, Regent N. Kupffer Cell Aggregation and Perivenular Distribution in Steatohepatitis. *Mod pathol* 2002;15(7):699-704
51. Wisse E, Knook DL. Kupffer Cells and Other Liver Sinusoidal Cells. Amsterdam: Elsevier ;1977
52. Bouwens L, Baekeland M, Wisse E. Cytokinetic Analysis of the Expanding Kupffer-Cell Population in Rat Liver. *Cell Tissue Kinet* 1986; 19: 217-226

53. Azri S, Renton KW. Depression of Murine Hepatic Mixed Function Oxidase During Infection with *Listeria Monocytogenes*. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 1089- 91.
54. Kan Z, Ivancev K, Lunderquist A, McCuskey PA, McCuskey RS, Wallace S. In vivo Microscopy of Hepatic Metastases: Dynamic Observation of Tumor Cell Invasion and Interaction with Kupffer cells. *Hepatology* 1995; 21: 487-494.

Bölüm 23

**KRONİK HEPATİT B HASTALARI İLE
HEPATİT B'YE KARŞI DOĞAL BAĞIŞIK
BİREYLERDE NÖTROFİL-LENFOSİT
(NLR) VE TROMBOSİT-LENFOSİT (PLR)
ORANLARININ HBV KLİRENSİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Ersin AKGÖLLÜ¹

¹ Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Patnos Meslek Yüksekokulu, Eczacılık Bölümü, Türkiye, ersin0571@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3636-401X

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV), sıklıkla akut hepatit, fulminan hepatit, kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomaya (HCC) neden olan dairesel, kısmen çift sarmallı DNA genomuna sahip zarflı bir virüstür. Hepatit B virüsü (HBV) çift-kılıflı partiküller olup, 40-42 nm çapında, dış kısmı üç adet zarf glikoproteinleri (yüzey proteinleri, HBsAg-S,M,L) ile kaplıdır (Dane, Cameron, ve Briggs, 1970; Ganem, 1991). Bu zarflı yapının içinde viral nükleokapsit vardır. Viral kapsit içinde kısmen çift sarmallı 3.2 kilobazlık (kb) viral DNA ve reverse transkriptaz özelliğine sahip viral polimeraz bulunmaktadır. Viral polimeraz viral DNA'ların ve mRNA'ların sentezinde görev almaktadır (Robinson ve Lutwick, 1976). Virüs replikasyonu süresince kısmen çift iplikli DNA sarmalı (RC=relaxed circular DNA), kovalent kapalı sirküler DNA'ya (ccc DNA) tamamlanır. Bu aşamada polimeraz uzaklaştırılır ve hücresel proteinler kullanılır. Mekanizma tam olarak bilinmemektedir (Nassal, 2008). cccDNA bir minikromozom görevi görür ve viral transkripsiyon için kalıp olarak kullanılarak viral mRNA'lar üretilir (3.5-2.4-2.1 ve 0.7 kb'lık). Bu sentezlenen mRNA'lardan biri olan 3.5 kb'lık mRNA'dan pre-kor proteini olan HBeAg antijeni sentezlenmektedir (Nassal, 2008). 3.5 kb'dan daha kısa olan pregenomik RNA(PgRNA)'dan kor (HBcAg) ve polimeraz proteinleri sentezlenir. Ayrıca bu pregenomik RNA viral replikasyonda kalıp olarak kullanılır. 2.4 kb'lık mRNA'dan (pre-S1 mRNA) büyük yüzey antijen (HBsAg-L), 2.1 kb'lık pre-S2 mRNA'dan orta (HBsAg-M), S mRNA'dan küçük (S) yüzey antijeni (HBsAg-S) ve 0.7 kb'lık mRNA'dan X proteini sentezlenir (Ganem, 1991; Robinson ve Lutwick, 1976). Hepatit B virüsü sodyum-taurokolat kotransport polipeptit (NTCP:sodium-taurocholate cotransporting polypeptide) reseptör aracılığı ile hepatosite girerek hepatosit sitoplazmasında viral kılıfından kurtulur. Kor partikülleri hepatosit çekirdeğine geçerek viral DNA serbest hale gelir ve kovalent kapalı sirküler (cccDNA) DNA'ya dönüştürülür (Yan, Liu, Sui ve Li, 2015). Ayrıca viral DNA histon ve nonhiston proteinlerle etkileşerek konakçanın kromatinine girebilmektedir. cccDNA konakça genomuna entegre olmaz. HBV DNA dizileri enfekte hepatositlerde entegre olsa bile özellikle DNA hasarının varlığında ve hücre döngüsünde bu olay tipik olarak her zaman olan bir şey değildir (Petersen, Dandri, Gupta, ve Rogler, 1998). cccDNA konakçanın RNA polimeraz II için transkripsiyonel kalıp olarak hizmet eder. cccDNA'dan oluşturulan mRNA'lar ile sitoplazmada bu mRNA'lardan oluşturulan viral proteinler birleşerek yeni nükleokapsidleri oluştururlar. Nükleokapsitler sitozolde genomik RNA ve viral polimeraz ile birlikte yeni virionları oluşturmak üzere birleşirler (Gish ve diğer., 2015). Oluşan yeni virionlarla birlikte HBsAg, HBeAg ve HBcAg proteinleri de kana salınır.

Karaciğerin hepatit B virüsüne karşı ilk immune yanıtı nonspesifik olan interferon sistemi, doğal öldürücü hücreler (NK) ve kupffer (karaciğer makrofajları) hücrelerinin spesifik olmayan aktivasyonudur (Kazuhiro, Guidotti, Yasuhiko, ve Chisari, 2000). Bu nonspesifik yanıttan sonra immün yanıt çok önemli olan viral proteinlere karşı spesifik yanıt için yönlendirilir. İmmün sistemin iki ana kolundan biri olan humoral yanıtta B lenfositler görev alır ve HBV'ye karşı antikorlar üretir, diğer bir kolu ise immün sistemin hücresel koludur. Bu kol da makrofajlar ve T lenfositler görev almaktadır (Delves ve Roitt, 2000; Jung ve Pape, 2002). Kuffer hücreleri ve dendritik hücrelerce viral proteinler T-hücrelere sunulur. Yardımcı T hücreleri (Th) kutuplanarak ikiye ayrılır. Th1 yardımcı T hücreleri interferon gama, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-2'yi (IL-2) salgılaması sitotoksik T hücrelerinin ve makrofajların hücre içi patojenleri inhibe etmesinde yardımcı olur. Th2 yardımcı T hücreleri de IL 4, 5, 6 ve 10'u salgılayarak B lenfositlerini uyarıp antikor üretmelerini ve çoğalmalarını sağlar (Delves ve Roitt, 2000; Jung ve Pape, 2002). CD4⁺ T hücrelerden IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α ve interferon gama (INF- γ) salınır. Salınan IFN- γ ve interferon alfa (IFN- α), insan lökosit antijeni sınıf I ve II'yi (HLA-I ve HLA-II) uyarır. HLA sınıf I, HBV'nin hepatosit içindeki antijenik yapılarını hepatosit yüzeyindeki CD8⁺ T hücrelerine tanıtır (Delves ve Roitt, 2000; Jung ve Pape, 2002). Daha sonra Fas ligand, sitokinler ve perforinler aracılığı ile enfekte hepatosit apoptoza uğrattılır ve yok edilir. HLA sınıf II ise HBV'nin plazma HBeAg ve HBcAg gibi antijenik yapılarını makrofajlar üzerindeki CD4⁺ T hücrelerine sunar ve onları hassas hale getirir. İmmün aracılı eliminasyon mekanizmaları enfekte hücreleri ortadan kaldırarak enfeksiyonun sonlanmasını sağlayabileceği gibi kronik karaciğer hasarına ve hepatosellüler kansere de neden olabilir (Delves ve Roitt, 2000; Jung ve Pape, 2002).

Dünyada yılda beş milyondan fazla akut hepatit B olgusu ortaya çıkmaktadır. HBV enfeksiyonunun dünya genelindeki prevalansı değişiklik göstermektedir. HBV enfeksiyonu epidemiyolojik olarak en düşük (<%2), düşük (% 2-4) ve orta (% 5-7), yüksek (>%8) endemik bölgeleri olarak sınıflandırılmıştır (Ott, Stevens, Groeger, ve Wiersma, 2012). Hastaların büyük bir kısmı yaklaşık olarak dünya nüfusunun % 45'nin yaşadığı yer olan Asya ve Afrika ülkelerinde bulunmaktadır. Enfekte kişilerin % 75'i Asya'da, % 12'si Afrika'dadır (Gust, 1996). HBV enfeksiyonunun serolojik olarak pozitiflik oranı (karşılaşan tüm bireyleri kapsar) Çin popülasyonunun % 35-62'si (Yao, 1996), Sub-Saharan Afrika popülasyonunun % 56-98'idir (Kew, 1996). Sub-Saharan Afrika (%5-7) ve Asya'nın büyük bir bölümü (%5-7) orta endemik bölgede yer almaktadır. Batı Pasifik'te >%8 ile en yüksek endemik bölgedir. Avrupa'nın güneyi, Ortadoğu ve ülkemiz % 2-4 oranı ile düşük endemik bölgede yer almaktadır (Kew, 1996; Ott ve diğer., 2012).

HBV enfeksiyonunun karaciğerde yaratacağı hasar kişinin immün cevabına göre değişkenlik göstermektedir. HBV akut hastalık olarak başlayıp iyileşebilmekte ya da kronikleşebilmektedir. Kronik HBV gelişme riski hepatit B e antijeni (HBeAg) pozitif anneden yeni doğan bebeklerde % 90, 5 yaşın altındaki çocuklarda % 25-30 ve yetişkinlerde ise % 5'den daha azdır (Beasley ve diğer., 1983; Coursaget ve diğer., 1987). Hepatit B aşısı, yeni enfeksiyonları önlemede çok önemli bir önleyici araçtır, ancak yaklaşık 360 milyon kişi kronik hepatit B enfeksiyonundan muzdariptir ve HBV enfeksiyonu hala yılda yaklaşık 600.000 ölüme neden olmaktadır (O'Brien ve diğer., 2011). Son 25 yılda HBV aşılama politikasının HBV enfeksiyonunu azaltmadaki başarısına rağmen, sağlıklı erişkinlerde aşıya yanıtızlık oranı yaklaşık %10'dur (Lau ve diğer., 2011; Vermehren ve diğer., 2012). Ülkemizde hepatit B prevalansının batıdan doğuya doğru arttığı bildirilmiştir. Türkiye'nin güneydoğusunda, özellikle Diyarbakır'da HBsAg pozitiflik oranı %4'lere ulaşmaktadır (Yildiz ve diğer., 2015).

Kronik HBV enfeksiyonu veya HBV spontan klirensi viral genom varyasyonlarına, çevresel faktörlere, konağının yaşı ve cinsiyetine, konağı bağışıklık sistemi genlerindeki genetik varyasyonlar dahil olmak üzere birçok faktörden etkilenmektedir (Vermehren ve diğer., 2012). Hepatit B virüsü konağın bağışıklık sistemini aktive eder ve bu nedenle ağırlıklı olarak adaptif immün sistem tarafından aktive edilen lenfositik infiltratlar portal inflamasyona, arayüz hepatitine ve lobüler inflamasyona yol açar (Wong ve diğer., 2013). Karaciğer iltihabı ile hastalığın şiddeti artar. Fibrozis dokusunun derecesine göre hastalara ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Ancak bazı hastalar ilaç kullanmadan HBV enfeksiyonunu kendiliğinden (spontan) yenerek HBV klirensine sağlarlar (Wong ve diğer., 2013). Bunlara HBV doğal bağışık veya HBV spontan klirensli bireyler denir. Karaciğer biyopsisi, karaciğer hasarını tespit etmek için kullanılan invaziv bir yöntemdir. Ancak invaziv biyopsi her hasta için komplikasyon risklerine ve yüksek mali yüke yol açmaktadır. Bu nedenle, bu riskleri ve mali yükleri azaltmak için biyobelirteçler olarak kullanılabilecek invaziv olmayan ve ucuz yöntemler üzerine araştırmalara olan ilgi artmıştır (Ülger, 2021). Son zamanlarda yapılan çalışmalar trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil-lenfosit oranının (NLR) inflamatuvar ve prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Zhao ve diğer., 2017; Liu ve diğer., 2014). Başka bir çalışma, PLR ve NLR'nin HCV enfeksiyonunda karaciğer hastalığının şiddeti ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (Meng ve diğer., 2016). PLR ve NLR'nin karaciğer kanserinde karaciğer prognozu ve tedavi sonuçları için öngörücü faktörler olduğu gösterilmiştir (Tian, Liu, Zeng, Cheng ve Wu, 2016). Ek olarak, PLR akciğer kanseri, yumurtalık kanseri ve mide kanserlerinde kötü prognozla ilişkiliyken, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), bazı kanserlerde kötü sağkalım ile ilişkili

sistemik inflamasyon belirtici olduğu bildirilmiştir (Tian ve diğer., 2016). Artan kanıtlar, hastaların trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil-lenfosit oranının (NLR), her ikisi de çeşitli hastalıklar için prognostik faktörler veya ilerleme göstergeleri olarak kullanılmış olan inflamatuvar belirteçler olarak hizmet edebileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) değerlerinin HBV enfeksiyonunun prognozu ve HBV spontan klirens gelişimi ile ilişkili olup olmadığı 222 kronik HBV hastası ve 157 HBV doğal bağışık birey alınarak değerlendirilmiştir.

YÖNTEM

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından gözden geçirilmiş ve onaylanmıştır. Hasta ve kontrol grubu bireyleri Eskişehir Şehir hastanesinden çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışma Popülasyonu

Çalışma için alınan 222 kronik HBV hastasından oluşan vaka grubu kriterleri şu şekilde idi: hem hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) hem de hepatit B çekirdek antijenine karşı oluşan antikor (anti-HBc) serolojik olarak pozitif veya en az 6 ay süre ile HBV DNA'sı pozitif olan bireyler kronik HBV hastası olarak kabul edildi. Mevcut çalışmada vaka grubu dışlama kriterleri şu şekildeydi: insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit C virüsü (HCV), hepatit D virüsü (HDV) pozitif olanlar ile diğer karaciğer ve hematolojik hastalıklara sahip olan bireyler ve kan transfüzyonu olan hastalar çalışmadan dışlandı. Aynı zamanda kontrol grubu olarak hastaneye sağlık kontrolleri için başvuran HBV doğal bağışık 157 kişi alındı. HBV doğal bağışık kriterleri; hem HBsAg (Anti-HBsAg) hem de anti-HBc antikorları için pozitif, HBsAg için kesinlikle negatif ve HBV aşısı yapılmamış olarak tanımlanmıştır.

Data Toplama

Hasta yaşı, cinsiyeti, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyi, gama glutamil transferaz düzeyi (GGT), albümin değeri, lökosit (WBC), trombosit sayısı (PLT), hematokrit (HCT), hemoglobin sayısı (HGB), lenfosit sayısı, nötrofil sayısı hastane bilgi sisteminden elde edildi. PLR ve NLR, sırasıyla trombosit sayısının lenfosit sayısına oranı ve nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı olarak hesaplandı.

Laboratuvar Yöntemleri

Tüm örnekler toplandıktan sonra 2 saat içinde test edildi ve zamanında test edilemeyen örnekler kısa bir süre (2 gün) -20 °C'de saklandı. HBV-DNA virüs yükü floresan yöntem olan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) yöntemi ile kantitatif olarak test edildi (COBAS

AmpliPrep/COBAS Taqman HBV PCR Testi ve ilgili reaktifler kullanıldı, Roche). ALT, AST, GGT ve albümin seviyeleri AU5800 otomatik biyokimyasal analiz cihazı kullanılarak kantitatif miktarı tespit edildi (Beckman Coulter, U.S.). Serum HBeAg, HBsAg, ve HBcAg antijenleri COBAS6000 elektrokemilüminesans cihazı kullanılarak kalitatif olarak belirlendi (Roche). Lökosit, trombosit sayısı, lenfosit sayısı ve nötrofil sayısı, rutin bir otomatik akış sitometresi Unicel DxH 800 cihazı (Beckman Coulter, U.S.) kullanılarak tespit edildi. Yukarıda belirtilen ilgili reaktiflerin tümü üretici firmaların kullanma talimatlarına uygun olarak kullanılmıştır. Trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil-lenfosit oranı (NLR) sırasıyla şu şekilde hesaplandı: $PLR = \text{trombosit sayısı} / \text{lenfosit sayısı}$; $NLR = \text{nötrofil sayısı} / \text{lenfosit sayısı}$.

Histolojik değerlendirme

222 hastadan biyopsi için uygun olan 128 hastaya histolojik değerlendirme için karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Deneyimli bir patolog, hastaların klinik bilgilerini ve HBV genotipini bilmeden histolojik değerlendirme yaptı. HBV'li hastaların fibrozis evreleri METAVIR skorum sistemi (F0, F1, F2, F3 ve F4) kullanılarak skorlandı. Ayrıca, istatistiksel analiz için fibrozis evreleri iki grup (F0–2; F3–4) olarak kategorize edildi.

İstatistiksel Analiz

Veri analizi, Windows için IBM İstatistik Paket Programı (SPSS; SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) bilgisayar yazılımı (versiyon 20) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler, normal dağılımlar için ortalama (standart sapma, SD), normal olmayan dağılımlar için medyan (min-maks) olarak, kategorik değişkenler ise frekans (%) olarak sunulmuştur. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımlarındaki sürekli değişkenler için Gauss dağılımına göre karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan sürekli değişkenlere Student t-testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlere ise Mann-Whitney-U testi yapılmıştır. Kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulanmıştır. Tüm testler çift yönlü ve P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Laboratuvar Verileri

222 HBV hastasından oluşan hasta grubu ile 157 HBV doğal bağışık bireyden oluşan kontrol grubu çalışmaya dâhil edildi. Her grubun demografik özellikleri ve biyokimyasal kan verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($P=0.001$). Hasta grubundaki erkek cinsiyet oranının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. Hasta ve kontrol grupları yaş ortalaması yönünden analiz edildiğinde kontrol gru-

bunun daha büyük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($P=0.001$). HBV hasta grubu ile kontrol grubu biyokimyasal karaciğer fonksiyon testleri yönünden analiz edildiğinde AST, ALT, PTZ ve INR kan değerlerinin beklenildiği gibi önemli derecede farklı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($P<0.05$) (Tablo 1). Hasta ve kontrol grubunun albümin ve GGT kan değerleri arasında herhangi bir farklılık gözlenmedi ($P>0.05$). HBV hastalarının ortalama HBV DNA viral yükü logaritma temelinde 8.23 ± 7.59 idi. Biyopsi yapılan hastaların fibrozis skorları F0-2 ve F3-4 olarak iki gruba ayrıldığında %48.4'ü F0-2 grubunda yer alırken %51.6'sı F3-4 grubunda yer aldı (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Laboratuvar Verileri

Değişkenler	HBV grubu (%), n=222	Kontrol grubu (%), n=157	P değeri
Yaş †	48.54±11.23	52.80±13.29	0.001§
Erkek cinsiyet (%)	143 (64.4)	70 (44.6)	0.001**
Drinker, (%)	11 (6.2)	9 (5.9)	0.91**
AST(U/L) ‡	24 (11-585)	23 (12-39)	0.01*
ALT (U/L) ‡	25 (8-1028)	22 (8-40)	0.02*
GGT (U/L) ‡	17 (5-480)	19 (5-35)	0.05*
Albümin (g/dL) ‡	4.09±0.59	4.32±1.54	0.40§
PTZ ‡	12.85±1.89	12.40±1.11	0.001§
INR ‡	1.10±0.17	1.00±0.14	0.001§
HBV DNA, Log (IU/ml) ‡	8.23±7.59	-	-
Fibrozis F0-2/F3-4	62/66	-	-

*P değerleri *Mann-Whitney* testi ile hesaplandı. **P değerleri *chi-square* testi ile hesaplandı. §P değerleri *student t* testi ile hesaplandı. †Medyan (min-max). ‡Ortalama±SD.

Hasta ve Kontrol Gruplarında PLR ve NLR Değerlerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun hematolojik değerlerini analiz edildiğinde HCT, HGB ve trombosit sayılarının istatistiksel olarak önemli derecede farklı olduğu bulundu ($P<0.05$) (Tablo 2). İki grup arasında lökosit, nötro-

fil ve lenfosit sayıları arasında önemli bir farka rastlanmadı ($P>0.05$). İki grup arasında trombosit lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil lenfosit oranları (NLR) karşılaştırıldığında, hasta grubunda PLR değerinin doğal bağışık kontrol grubuna göre oldukça düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($P=0.002$), fakat NLR değerleri bakımından iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($P=0.46$) (Tablo 2). Ayrıca HBV hasta grubunda fibrozis ile PLR ve NLR değerleri arasında yaptığımız ilişki analizinde ileri fibrozis grubunda PLR değerinin oldukça düşük ve anlamlı olduğu belirlendi ($P=0.02$) (Tablo 2). Hasta grubundaki fibrozis grupları arasında NLR değerleri arasında önemli bir farka rastlanmadı ($P=0.68$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Hematolojik Verileri

Değişkenler	HBV grubu (%), N =222	Kontrol grubu (%), N=157	P değeri
HCT (%) †	41.32±5.58	40.32±4.09	0.045*
HGB (g/dl) †	14.03±2.62	13.51±1.54	0.03*
Lökosit x10 ³ /ul ‡	7.0 (1.13-14)	7.42 (4.3-12)	0.14**
Nötrofil x10 ³ /ul ‡	4.07 (0.75-11.30)	4.20 (2-9.2)	0,22**
Lenfosit x10 ³ /ul †	2.04±0.73	2.15±0.70	0.10*
Trombosit x10 ³ /ul ‡	219 (30-413)	252 (137-488)	0.001**
PLR ‡	106.58 (15-523.5)	118.33 (56.06-730.6)	0.002**
NLR ‡	2.07 (0.64-8.01)	1.89 (0.89-14.21)	0.46**
Fibrozis derecesi			
F0-2, PLR değeri ‡	104.64 (28.72-272.22)	-	
F3-4, PLR değeri ‡	83.88 (28.25-361.54)	-	0.02**
F0-2, NLR değeri ‡	1.78 (0.64-5.76)	-	
F3-4, NLR değeri ‡	1.90 (0.73-6.25)	-	0.68**

*P değerleri *student t* testi ile hesaplandı. **P değerleri *Mann-Whitney* testi ile hesaplandı. †Ortalama±SD. ‡Medyan (min-max).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Trombositler ve lenfositler aynı hematopoietik kök hücrelerden elde edilir ve homeostaz için PLR değeri sabit tutulmalıdır. Bununla birlikte trombositler ve lenfositler çok farklı yaşam sürelerine (trombositler yaklaşık 10 gün, lenfositler birkaç hafta ile birkaç ay) sahiptir ve anormal bir hematopoez (kan hücrelerinin oluşum mekanizması) durumunda, trombositler lenfositlerden daha hızlı azaldığı için PLR düşebilir (Harker ve diğer., 2000). PLR'ye benzer şekilde, değiştirilmiş homeostaz, nötrofillerde ve dolayısıyla nötrofillerin lenfositlerden daha kısa yaşam süresi nedeniyle NLR'de bir azalmaya yol açabilir; bununla birlikte nötrofiller, akut faz reaksiyonları sırasında aktif olarak toplanabilir ve hastalık şiddeti ve doku iltihabının belirteci olarak görev yapabilir (Kolaczowska ve Kubes, 2013).

Kronik HBV enfeksiyonu kronik inflamatuvar yanıtlarla karakterize olan bir hastalıktır. Bundan dolayı, bu çalışma, kronik HBV hastaları ile HBV doğal bağışık bireyleri bir sistemik enflamasyon biyobelirteci olan trombosit lenfosit (PLR) ve nötrofil lenfosit oranları (NLR) açısından değerlendirdi. Bu değerlendirmedeki amacımız kronik hepatit B hastalarının HBV klirensini sağlayıp sağlayamayacağını ve HBV enfeksiyonunun prognozunu bu iki biyobelirteç olan PLR ve NLR değerlerine bakarak öngörebilmektir. Bu çalışma, dünyada kontrol grubu olarak HBV doğal bağışık bireyler kullanan ilk çalışmadır.

Yaptığımız analizlerde HBV hastalarının ortanca ve ortalama PLR değerlerinin HBV spontan klirensli bireylerin PLR değerlerinden oldukça düşük olduğunu belirledik ve istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı (HBV grubu PLR değerleri: medyan= 106.58, ortalama= 119.53; HBV doğal bağışık grubu PLR değerleri: medyan= 118.33, ortalama=137.83, $P=0.002$). Ayrıca, kronik HBV hasta grubunda fibrozis dereceleri ile PLR değerlerini karşılaştırdığımızda ileri fibrozis grubunda (F3-4) PLR değerinin, fibrozis derecesi düşük olan gruba (F0-2) kıyasla oldukça düşük olduğunu belirledik ve istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı (PLR değerleri F0-2=104.64 ve F3-4= 83.88, $P=0.02$). NLR yönünden hasta ve kontrol grubumuzu kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirledik ($P=0.46$). Ayrıca yaptığımız HBV hasta grubundaki fibrozis ile NLR arasındaki ilişki analizinde herhangi bir anlamlı ilişki tespit edemedik. Bu verilere dayanarak düşük PLR değerinin HBV enfeksiyonunun prognozunda kötü bir rol oynayabileceğini düşünmektedir. Benzer şekilde, HBV klirensini sağlayan bireylerin ortama PLR değerlerine yakın değerlere sahip olan HBV hastalarının HBV klirensini sağlayabileceğini düşündürmektedir. Fakat NLR değerinin HBV klirensinde ya da HBV prognozunda etkisinin olmadığını yaptığımız analizler ile belirledik.

Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada, inaktif HBV taşıyanlara göre

HBV enfeksiyonuna bağlı kompanse sirozlu hastalarda düşük PLR değerinin oldukça anlamlı olduğu bildirilmiştir (Zhao ve diğer., 2017). Ayrıca yine aynı çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre inaktif HBV grubu, aktif HBV grubu, kompanse ve dekompanse siroz gruplarında ve HBV-ilişkili hepatosellüler kanser (HCC) gruplarında PLR değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu (Zhao ve diğer., 2017). Ayrıca, Zhao ve diğer. (2017) HBV ile ilişkili dekompanse siroz hastalarının, diğer hastalardan önemli ölçüde daha yüksek ortalama NLR değerine sahip olduğunu ve kompanse sirozlu hastaların takibinde yüksek NLR değerinin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini bildirdi. Bizim çalışmamızda ileri fibrozise sahip olanlarda PLR değeri oldukça düşüktü. İleri fibrozis tedavi edilmediği takdirde siroza ya da hepatosellüler kansere ilerleyebilmektedir. Zhao ve diğer. (2017) yaptığı çalışmanın verileri PLR değeri açısından bizim bulgularımız ile paralel fakat NLR açısından zıt yöndedir.

Yapılan diğer bir çalışmada, HBV-ilişkili HCC hastalarında transarteriyel kemoembolizasyon tedavisi öncesi PLR ve NLR'si düşük olan hastaların yüksek PLR ve NLR değerlerine sahip olan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek bir genel sağkalım oranına sahip olduğunu bildirdi (Tian ve diğer., 2016). Benzer şekilde, Liu ve diğer. (2014) akut kronik hepatit B karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavi öncesi NLR değerinin hastaların prognozu ile ilişkili olduğunu ve yüksek NLR değerinin 8 hafta içinde kötü sonucu öngördüğünü göstermiştir. NLR değerinin 2.36 ve altında olması düşük mortalite riski ile 6.12 ve üzeri değerlerin ise yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada, HBV-ilişkili karaciğer yetmezliği olan erişkin hastalarda NLR değerlerinin hem kontrol grubuna hem de kronik hepatit B grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (Chen, Lou, Chen ve Yang, 2014). Ancak yine bu çalışmada kronik hepatit B grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır (Chen ve diğer., 2014). Bu çalışmalara zıt olarak, yapılan diğer bir çalışmada inaktif HBV hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında NLR yönünden ilişki olmadığını bildirilmiştir (Uluca ve diğer., 2015). Bu çalışmanın sonucu bizim çalışmamız ile aynı yöndedir.

Fibrozis yönünden Yılmaz ve diğer. (2014) yaptığı çalışmada fibrozis derecesi 2 ve üzeri olan erişkin hepatit B taşıyıcılarında NLR düzeyinin önemli ölçüde düşük olduğunu bulmuşlardır. Bizim sonucumuza göre fibrozis ile NLR arasında bir ilişki bulunamamıştır. Diğer bir çalışmada kronik hepatit B hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (Celikbilek ve diğer., 2014). Ayrıca yine aynı çalışma, HBV hasta grubunda NLR ile fibrozis dereceleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki olmadığını bildirmiştir (Celikbilek ve diğer., 2014). Bu çalışmanın sonuçları NLR yönünden bizim sonuçlarımız ile uyumludur.

Ayrıca diğer hastalıklarda da yapılan araştırmalarda bu oranlardan

birinin veya her ikisinin, sistemik lupus eritematozus (Wu, Chen, Yang, Chen, ve Yang, 2016), kardiyovasküler hastalıklar (Condado ve diğer., 2016), akut pankreatit (Azab ve diğer., 2011) ve hepatit C enfeksiyonu (Ülger, 2021) dâhil olmak üzere hastalıkların prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kanser türleri ile bu oranlar arasında yapılan çalışmalarda da gastrit kanser (Gunaldı ve diğer., 2015), epitelyal yumurtalık kanseri (Rangkaewmanee, Tangjitgamol, Manusirivithaya, Srijaipracharoen, ve Thavaramara, 2012), hepatosellüler kanser (Xia ve diğer., 2015), kolorektal adenokarsinom (Emir ve diğer., 2015) ve akciğer kanseri (Unal ve diğer., 2013) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Mevcut çalışmanın sınırlamaları olarak; yapılan bu çalışma retrospektif bir tasarıma sahipti ve araştırmadaki HBV hastaları ile HBV doğal bağışık olan bireyler Eskişehir ve civar şehirlerden çalışmamıza katılmışlardır. Dolayısı ile Türkiye'deki tüm nüfus bu çalışmada temsil edilememektedir. Diğer bir sınırlama ise HBV hasta grubunda antiviral tedavi alanlar ile bu parametrelerin ilişkisi analiz edilmemiştir.

Sonuç olarak; kronik HBV enfeksiyonunda karaciğerdeki hasarın tespiti ve enfeksiyonun seyrini öngörmek için invazif olmayan basit, ucuz ve hasta için komplikasyon risklerinin olmadığı yöntemlere ihtiyaç vardır. Dolayısıyla bu yönde yapılan araştırmaların sayısı son zamanlarda artmıştır. Nötrofil lenfosit (NLR) oranı, trombosit lenfosit oranı (PLR), aspartat aminotransferaz trombosit oranı (APRI), dört faktöre dayalı fibrozis indeksi (FIB-4) skoru gibi noninvaziv biyobelirteçler, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda fibrozisi tahmin etmek için kullanılabileceği yönde hipotezler ileri sürülmüştür. Yaptığımız bu araştırmada düşük PLR değerinin kronik HBV enfeksiyonunun kötü prognozunda rol oynayabileceğini tespit ettik. Bu çalışmada ileri fibrozis derecesine sahip hastalarda PLR değeri düşüklüğünün oldukça anlamlı olduğu ve enfeksiyonun seyri için olumsuz yönde hastaları etkileyebileceği bulundu. Dolayısıyla PLR değerinin düşük seyretmesi hastalığın şiddeti ve ileri fibrozisin öngörülmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Buna zıt olarak mevcut çalışmanın sonuçlarına göre NLR değerinin hastalığın seyri için bir biyobelirteç olarak kullanılamayacağını göstermektedir. Bu parametrelerin hastalığın prognozunu ya da klirensini öngörmeye kullanılıp kullanılmayacağına karar vermek için prospektif tasarımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Azab, B., Jaglalla, N., Atallaha, J.P., Lamet, A., Raja-Surya, V., Bachir Faraha, B., et al. (2011). Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcomes of Acute Pancreatitis. *Pancreatology*, 11, 445–452.
- Beasley, R.P., Hwang, L.Y., Lee, G.C., Lan, C.C., Roan, C.H., Huang, F.Y., et al. (1983). Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet*, 2(8359), 1099-102.
- Celikbilek, M., Dogan, S., Gursoy, S., Zararsız, G., Yurci, A., Ozbakır, O., et al. (2013). Noninvasive assessment of liver damage in chronic hepatitis B. *World J Hepatol*, 5(8), 439-445.
- Chen, L., Lou, Y., Chen, Y., & Yang, J. (2014). Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure. *Int J Clin Pract*, 68(8), 1034-40.
- Condado, J.F., Junpaparp, P., Binongo, J.N., Lasanajak, Y., Witzke-Sanz, C.F., Devireddy, C., et al. (2016). Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) can risk stratify patients in transcatheter aortic-valve replacement (TAVR). *International Journal of Cardiology*, 223, 444–449.
- Coursaget, P., Yvonnet, B., Chotard, J., Vincelot, P., Sarr, M., Diouf, C., et al. (1987). Age- and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal). *J Med Virol*, 22(1), 1-5.
- Dane, D.S., Cameron, C.H., & Briggs, M. (1970). Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet*, 1, 695–698.
- Delves, P.J., & Roitt, I.M. (2000). Advances in immunology: the immune system. *N Engl J Med*, 343, 108–17.
- Emir, S., Aydin, M., Can, G., Bali, I., Yildirim, O., Öznur, M., et al. (2015). Comparison of colorectal neoplastic polyps and adenocarcinoma with regard to NLR and PLR. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(19), 3613-3618.
- Ganem, D. (1991). Assembly of hepadnaviral virions and subviral particles. *Curr Top Microbiol Immunol*, 168, 61–83.
- Gish, R.G., Given, B.D., Lai, C.L., Locarnini, S.A., Lau, J.Y., Lewis, D.L., et al. (2015). Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Res*, 121, 47-58.
- Gunaldi, M., Goksu, S., Erdem, D., Gunduz, S., Okuturlar, Y., Tiken, E., et al. (2015). Prognostic impact of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in patients with gastric cancer: a multicenter study. *Int J Clin Exp Med*, 8(4), 5937-5942.
- Gust, I.D. (1996). Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia. *Gut*, 38(Suppl. 2), S18–23.

- Harker, L.A., Roskos, L.K., Marzec, U.M., Carter, R.A., Cherry, J.K., Sundell, B., et al. (2000). Effects of megakaryocyte growth and development factor on platelet production, platelet life span, and platelet function in healthy human volunteers. *Blood*, 95(8), 2514–2522.
- Jung, M.C., & Pape, G.R. (2002). Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis*, 2(1), 43–50.
- Kazuhiro, K., Guidotti, L.C., Yasuhiko, K., & Chisari, F.V. (2000). Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med*, 192, 921–30.
- Kew, M.C. (1996). Progress towards the comprehensive control of hepatitis B in Africa: a view from South Africa. *Gut*, 38, S31–36.
- Kolaczowska, E., & Kubes, P. (2013). Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 13(3), 159–175.
- Lau, K.C., Lam, C.W., Law, C.Y., Lai, S.T., Tsang, T.Y., Siu, C.W., et al. (2011). Non-invasive screening of HLA-DPA1 and HLA-DPB1 alleles for persistent hepatitis B virus infection: susceptibility for vertical transmission and toward a personalized approach for vaccination and treatment. *Clin Chim Acta*, 412, 952–957.
- Liu, H., Zhang, H., Wan, G., Sang, Y., Chang, Y., Wang, X., et al. (2014). Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Viral Hepat*, 21(7), 499–507.
- Meng, X., Wei, G., Chang, Q., Peng, R., Shi, G., Zheng, P., et al. (2016). The platelet-to-lymphocyte ratio, superior to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, correlates with hepatitis C virus infection. *International Journal of Infectious Diseases*, 45, 72–77.
- Nassal, M. (2008). Hepatitis B viruses: reverse transcription a different way. *Virus Res*, 134, 235–249.
- O'Brien, T.R., Kohaar, I., Pfeiffer, R.M., Maeder, D., Yeager, M., Schadt, E.E., et al. (2011). Risk alleles for chronic hepatitis B are associated with decreased mRNA expression of HLA-DPA1 and HLA-DPB1 in normal human liver. *Genes Immun*, 12, 428–433.
- Ott, J.J., Stevens, G.A., Groeger, J., & Wiersma, S.T. (2012). Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*, 30, 2212–2219.
- Petersen, J., Dandri, M., Gupta, S., & Rogler, C.E. (1998). Liver repopulation with xenogenic hepatocytes in B and T cell-deficient mice leads to chronic hepatitis B virus infection and clonal growth of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 310–15.
- Raungkaewmanee, S., Tangjitgamol, S., Manusirivithaya, S., Srijaipracharoen, S., & Thavaramara, T. (2012). Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*, 23(4), 265–273.

- Robinson, W.S., & Lutwick, L.I. (1976). The virus of hepatitis, type B (first of two parts). *N Engl J Med*, 295, 1168–1175.
- Tian, X.C., Liu, X.L., Zeng, F.R., Chen, Z., & Wu, D.H. (2016). Platelet-to-lymphocyte ratio acts as an independent risk factor for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma who received transarterial chemoembolization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20(11), 2302-9.
- Uluca, U., Sen, V., Gunes, A., Tan, İ., Aktar, F., Cubuk, E., ve diğer. (2015). İnaktif Hepatit B Taşıyıcılarında Nötrofil Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Değerlendirilmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 6(22), 8-13.
- Unal, U., Eroglu, C., Kurtul, N., Oguz, A., & Tasdemir, A. (2013). Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pac J Cancer Prev*, 14(9), 5237-42.
- Ülger, Y. (2021). Is Neutrophil Lymphocyte Ratio a Useful Biomarker in Predicting Fibrosis in Chronic Hepatitis C Infection? *East J Med*, 26(1), 123-127.
- Vermehren, J., Lötsch, J., Susser, S., Wicker, S., Berger, A., Zeuzem, S., et al. (2012). A common HLA-DPA1 variant is associated with hepatitis B virus infection but fails to distinguish active from inactive Caucasian carriers. *PLoS One*, 7, e32605.
- Wong, D.K.H., Watanabe, T., Tanaka, Y., Seto, W.K., Lee, C.K., Fung, J., et al. (2013). Role of HLA-DP polymorphisms on chronicity and disease activity of hepatitis B infection in Southern Chinese. *PLoS One*, 8, e66920.
- Wu, Y., Chen, Y., Yang, X., Chen, L., & Yang, Y. (2016). Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *International Immunopharmacology*, 36, 94–99.
- Xia, W., Ke, Q., Wang, Y., Wang, W., Zhang, M., Shen, Y., et al. (2015). Predictive value of pre-transplant platelet to lymphocyte ratio for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *World Journal of Surgical Oncology*, 13, 60.
- Yan, H., Liu, Y., Sui, J., & Li, W. (2015). NTCP opens the door for hepatitis B virus infection. *Antiviral Res*, 121, 24–30.
- Yao, J.L. (1996). Perinatal transmission of hepatitis B virus infection and vaccination in China. *Gut*, 38: S37–38.
- Yildiz, S.M., Candevir, A., Kibar, F., Karaboga, G., Turhan, F.T., Kis, C., et al. (2015). Hepatitis B, Hepatitis C, human immunodeficiency virus and syphilis frequency among blood donors: a single center study. *Transfus Apher Sci* 53, 308–314.

- Yilmaz, B., Aydin, H., Can, G., Şentürk, Z., Üstüner, B., Yilmaz, H. Et al. (2014). The relationship between fibrosis level and blood neutrophil to lymphocyte ratio in inactive hepatitis B carriers. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 26(12), 1325-8.
- Zhao, Z., Liu, J., Wang, J., Xie, T., Zhang, Q., Feng, S., et al. (2017). Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) are associated with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Int Immunopharmacol*, 51, 1-8.

Bölüm 24

KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR VE ELEKTROKARDİYOĞRAFI

Bahattin BULDUK¹

1 Dr.Öğr.Üyesi Bahattin Bulduk, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, 65080, Van, Türkiye, 0000-0002-0626-4758

1-Kardiyovasküler Hastalıklar

Ülkemizde ve dünyada en önemli ölüm sebebi olan kardiyovasküler hastalıklar, dolaşım sistemini etkileyen hastalıklar grubu olarak bilinmektedir. Yani kalp ve damar hastalıklarını genel adıdır. Her yıl yaklaşık olarak dünyada 17 milyondan fazla insan kardiyovasküler hastalıklardan dolayı hayatını kaybetmektedir. Tüm ölümlere oranına baktığımızda ise yaklaşık olarak ölümlerin % 31’ni oluşturmaktadır. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha da yüksek çıkmaktadır (1). Ülkemizde her iki ölümden bir tanesinin kalp damar hastalıklarından olduğu düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri ile yapılacak mücadele ile mortalite ve morbidite oranlarının düşürüleceği de bilinmektedir (2).

Kardiyovasküler Hastalıkların Risk Faktörleri:

- Hipertansiyon
- Diyabet
- Sağlıksız beslenme
- Sedanter bir yaşam (yetersiz fiziksel aktivite)
- Obezite
- Alkol ve Sigara kullanımı
- Stres
- Kalıtsal yatkınlık (aile hikâyesinde olanlar)

Risk faktörlerinin kontrolü ile kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığının azaltmak ve ölüm oranlarını düşürmek oldukça mümkündür. Çünkü davranışsal risk faktörleri olarak kabul edilen sigara ve alkol kullanımı, sağlıksız ve yetersiz beslenme, yetersiz fiziksel aktivite kalp hastalıklarının iskemik kalp hastalıklarının tamamına yakınından sorumludur (3).

1-2- Kardiyovasküler Hastalıkların Çeşitleri

Kardiyovasküler hastalıklar 4 temel bölümde incelenebilir.

- Konjenital Klap Hastalıkları
- Koroner Arter Hastalıkları
- Periferik Damar Hastalıkları
- Kapak Hastalıkları

1-2-1- Konjenital Klap Hastalıkları

Konjenital klap hastalıkları doğumsal nedenlerden dolayı gelişen

anomalilerdir. Anne karnında, bir veya birden fazla nedene bağlı olarak fetüsün kalbinde gelişen yapısal ve işlevsel bozukluklardır. Anne adayının gebelik sırasında sigara ve alkol kullanması, gestasyonel diyabetin kontrolünün ve tedavisinin yapılmaması, yanlış ilaç kullanımı, enfeksiyonlara maruz kalması, yaşı ve kilosu gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Yeni doğanın emme güçlüğü yaşaması, morarması, sık sık üst solunum yolu enfeksiyonlarını geçirmesi, apgar sendromunun varlığı, düşük doğum tartılı olması, çok fazla terlemesi, çocukluk çağında çok çabuk yorulması ve performans eksikliği gibi belirtiler ile kendisini gösterir (4-5-6-7).

En önemli konjenital klap hastalıkları:

- ▶ Atrioventriküler Septal Defekt (ASD)
- ▶ Ventriküler Septal Defekt (VSD)
- ▶ Patent Duktus Arteriyozus (PDA)
- ▶ Trunkus Arteriyozus
- ▶ Triküspid Atrezisi
- ▶ Pulmoner Atrezi
- ▶ Fallot Tetralojisi (TOF)
- ▶ Aort Koarktasyonu
- ▶ Aort Stenozu
- ▶ Hipoplastik Sol Kalp Sendromu
- ▶ Büyük Arterlerin Yer Değiştirmesi (TGA)
- ▶ Total Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi.

1-2-2- Koroner Arter Hastalıkları

Kardiyovasküler hastalıkların büyük bir oranı koroner arter hastalığı kökenli olduğu bilinmektedir. Koroner arter hastalıkları, iskemik kalp hastalığı veya koroner kalp hastalığı olarak da karşımıza çıkmaktadır. Koroner arter hastalığı kalbi besleyen koroner arterin ateroskleroz sebebiyle tıkanması ile ortaya çıkmaktadır. Koroner arterlerin tıkanması sonucu kalp kasında iskemi meydana gelmektedir. Bu durum, kararlı veya kararsız angina pektoris, kalp krizi ya da ani ölümler ile sonuçlanmaktadır (8-9).

1-2-3 Periferik Damar Hastalıkları

Periferik damar hastalıkları, periferik arter hastalıklarının tamamını kapsamaktadır. Arterlerin ateroskleroz sebebi ile daralması veya tamamen tıkanması sonucu ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde görülme

oranı kadınlara göre daha yüksektir. Genellikle obez, diyabetli, böbrek yetmezliği, hipertansiyonu, trigliserit düzeyi yüksek olanlarda, sigara ve alkol kullananlarda daha çok görülmektedir. Ailesinde arteroskleroz tablosu olanlarda risk grubunda yer almaktadır. Uzun yürüyüşlerden sonra bacaklarda ağrı, hastalığın ileriki dönemlerinde istirahat halinde bile bacaklarda ağrı ve uyuşma olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazen bacaklarda ve ayaklarda ısı kaybı, renk değişikliği ve tırnaklarda şekil değişikliği olarak da kendisini göstermektedir (10).

1-2-4 Kapak Hastalıkları

Ventriküllerdeki basınç atriumlardaki basınçtan daha fazla olduğundan kan atriumlara geri dönme meğillidirler. Atriumlar gevsemeye geçtiğinde kanın tekrar atriumlara geri dönmesini engellemek için atriumlar ile ventriküller arasında atriyoventriküler kapaklar bulunmaktadır. Sağ atriyum ve sağ ventrikül arasındaki kapak triküspit kapak, sol atrium ve sol ventrikül arasındaki kapak ise biküspit veya mitral kapak olarak bilinmektedir. Ayrıca akciğerlere kanı götüren pulmonal arterlerin ağız kısmında, pulmoner kapak ve aortun sol ventrikülden çıkış kısmında ise aortik kapak bulunmaktadır. Bu kapakların her ikisine birden seminular kapak da denilmektedir. Bu kapaklar sol pompalanan kanın geri dönüşünü önlemek için bulunmaktadırlar. Kapakların daralması veya yetmezliğinde hastalık ortaya çıkmaktadır. Geriye akan kan miktarına göre yaklaşımlar sergilenmektedir. Bazen uzun yıllar boyunca fark edilmeyebilir. Kapak rahatsızlıkları şiddetlendikçe, geri akan kan miktarı arttıkça belirtiler daha belirgin hale gelmektedir. Çabuk yorulma, halsizlik, nefes darlığı, efor gerektiren işlerde yetersizlik, çarpıntı bazen bayılma olarak belirti vermektedir (11-12-13-14).

2- Elektrokardiyografi (EKG)

Kardiyovasküler hastalıkların belirlenmesinde en sık kullanılan ve önemli bir teşhis yöntemi elektrokardiyografidir. EKG çekilirken kullanılan araca elektrokardiyograf, elde edilen grafiksel belgelere elektrokardiyogram denir. Kalp çalışırken oluşan elektriksel akımlar kalbi çevreleyen dokulara ve vücut yüzeyine yayılır. Elektrokardiyografin elektrotlarını, vücut yüzeyine yerleştirmek suretiyle oluşan elektriksel potansiyellerin kaydederek, kalbin iletim sistemi hakkında bilgi edinilebilmektedir. Kalp sağlığı ve hastalıkları ile ilgili kardiyoloji ve özellikle acil servislerde kullanılan en önemli tanı yöntemidir (15-16).

2-1 EKG kâğıdının özellikleri

EKG kâğıdı, kenarı 1 mm boyutunda olan küçük karelerden oluşmaktadır. 25 küçük kare bir araya gelerek ve etrafı kalın çizgilerle belirlenmiş büyük karelerden oluşmaktadır. EKG kâğıdında yatay eksen

zamanı, dikey eksen ise voltaj gösterir. Yatay eksen her küçük kare 0,04 sn zaman dilimini gösterir. Dikey eksen her küçük kare 0.1 mV'luk voltajı gösterir (17-18).

2-2 EKG derivasyonları

EKG'de kaydedilen derivasyonlar, ekstremité ve göğüs derivasyonları şeklinde iki farklı gruba ayrılır:

► Ekstremité derivasyonları

Ekstremité derivasyonları kendi arasında ikiye ayrılır.

● Bipolar (Standart) ekstremité derivasyonları (DI, DII, DIII)

***DI** sağ ve sol kol arasındaki derivasyondur.

***DII** sağ kol ve sol bacak arasındaki derivasyondur.

***DIII** sol kol ve sol bacak arasındaki derivasyondur.

● Unipolar ekstremité derivasyonları (aVR, aVL, aVF)

* **aVR** arttırılmış sağ omuz derivasyondur.

* **aVL** arttırılmış sol omuz derivasyondur.

* **aVF** arttırılmış sol bacak derivasyondur.

► Göğüs derivasyonları ($V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, V_6$)

Ekstremité derivasyonları, iki kol ve iki bacağı yerleştirilen toplam 4 adet elektrottan elde edilmektedir. Göğüs derivasyonları ise biri sternumun sağ tarafına beşi sternumun sol tarafına gelecek şekilde 6 adet elektrot göğüs bölgesine yerleştirilerek elde edilir. V_1 , sternumun sağ tarafına 4. interkostal aralığa, V_2 , sternumun sol tarafına 4. interkostal aralığa yerleştirilir. V_3 elektrotu, V_2 ile V_4 aralığının tam orta bölümüne, V_4 , sol claviculanın orta çizgisi ile 5. interkostal aralığın kesiştiği yere, V_5 , 5. interkostal aralığın sol ön koltuk altı çizgisi ile kesiştiği yere, V_6 ise 5. interkostal aralığın sol orta koltuk altı çizgisi ile kesiştiği yere yerleştirilir (17-18).

2-3 Kalbin İletim Sistemi

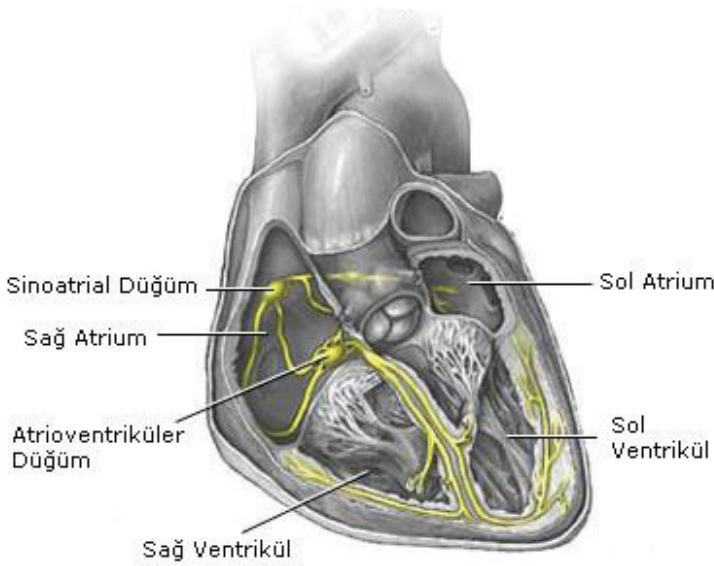
Kalbin kendisine ait özel uyarı ve ileti sistemi bulunmaktadır. Kalbin iletim sistemi dört ayrı bölümde incelenmektedir.

► Sinoatriyal Düğüm (SA)

► Atrioventriküler Düğüm (AV)

► His Demeti

► Purkinje Lifleri

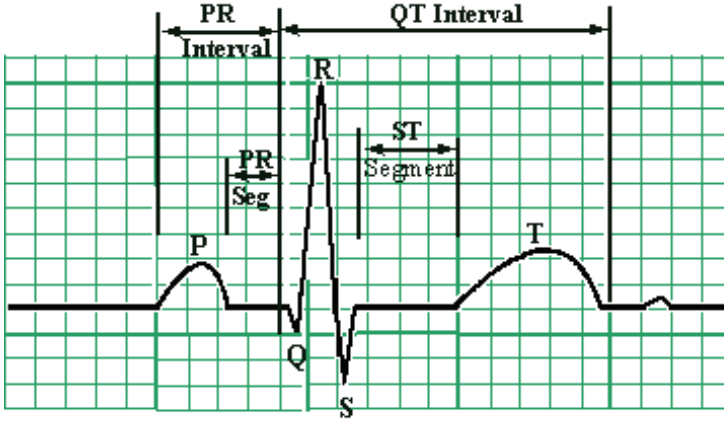


Şekil 2: Kalp iletim sistemi

Sinoatriyal düğüm, kalbin pili, pacemakerı olarak bilinmektedir. Sinoatriyal düğüm sağ atriyumunda bulunmaktadır. Dakikada yaklaşık olarak 60-80 implus üretmekte ve ihtiyaç halinde bu oran yükselmektedir. Sinoatriyal düğümden çıkan uyarılar sağ ve sol atriyumlara yayılarak atriyumların depolarize olmasını sağlar. Atriyumlar depolarize olurken EKG’de P dalgası oluşur. P dalgası EKG’nin ilk dalgası olup, atriyumların depolarizasyon ve kontraksiyonunu gösterir. Atrioventriküler düğüm sağ atriyumunda bulunmaktadır. Uyarıların atriyumlardan ventriküllere geçişinin olduğu bölümdür. Sinoatriyal düğümden uyarılar çıkıp atriyumlara dağıldıktan sonra AV düğüme gelerek 0,1 saniye bekler. Bu bekleme atriyum ve ventriküllerin aynı anda kasılmasını önlemektedir. Uyarılar burada 0,1 saniye bekledikten sonra sağlı sollu his demetine, oradan da purkinje liflerine geçerek ventriküllerin depolarize olmasını sağlamaktadır. Ventriküllerin depolarize olurken EKG’de QRS kompleksi oluşmaktadır. Ventriküller daha sonra repolarize olur ve EKG’de T dalgası ortaya çıkmaktadır. Yani ventriküllerin depolarize olunca EKG’de QRS kompleksi, repolarize olunca T dalgası ortaya çıkmaktadır (17-18-19-20-21).

2-4 Elektrokardiyografide Görülen Dalgalar

EKG’de iki temel olaya bakılarak dalgalar ve aralıklar belirlenmektedir. Bunlar depolarizasyon ve repolarizasyondur. Uyarıların kalp kasına yayılarak uyarım oluşturma dönemine depolarizasyon, uyarılardan sonra gelen dinlenme dönemine de repolarizasyon denilmektedir (18).



Şekil 3: Elektrokardiyografide görülen dalgalar

► P dalgası, atriyal depolarizasyon sırasında oluşur. EKG’de ilk görülen dalga p dalgasıdır. P dalgasının genellikle voltajı 0,3 mV’tan fazla, süresi ise 0,12 sn’dan fazla olmaması gerekir. İzoelektrik çizgiye göre P dalgasının yönü derivasyon I, II, aVF’de ve V3-6’da pozitif, aVR’de negatif, III’te ve V1 ve V2’ de negatif ya da pozitif olabilir. P dalgasının testere dişi görünümünde olması artiyal flutteri, farklı görünümde ve düzensiz çok sayıda olması atriyal fibrilasyonu düşündürmektedir. Ağır hiperpotasemide ve supraventriküller taşikardilerde P dalgası görülmeyebilir (18-22-23).

► QRS kompleksi, ventriküler depolarizasyon sırasında oluşur. Uyarıların her iki ventrikülde yayıldığıнын bir göstergesidir. QRS kompleksindeki voltaja baktığımız zaman en fazla 3 mV, süresi de en fazla 100 msn. Civarında olmalıdır. Q, R ve S dalgaları her zaman QRS kompleksinin içinde bulunmazlar. Derivasyonlara göre farklılık göstermektedirler. Hiperpotasemi, dal blokları, miyokard infarktüsü, Wolff-Parkison-White sendromu ve hipertermi durumlarında QRS kompleksi şekil değişikliği gösterir (22-23).

► T dalgası, ventriküler repolarizasyon sırasında oluşur. T dalgasının voltajı en fazla, R dalgası voltajının 2/3’ü kadar olabilir. İskemik kalp hastalığı ve perikardit durumunda T dalgası düzleşmesi söz konusu olabilir. İskemik kalp hastalığı, sol dal bloku, hipertrofi, santral sinir sistemi hastalıkları ve hiperpotasemide yüksek ve sivri T dalgaları görülür (23).

► PR intervali, P dalgasının başlangıcından, Q dalgasının başlangıcına kadar olan aralıktır. PR aralığının genişliği, yetişkinlerde en fazla 200 msn olarak kabul edilmektedir.

► QT intervali, QRS kompleksinin başlangıcı ile başlar, T dalgasının sonuna kadar olan aralığı kapsamaktadır. Erişkinlerde yaklaşık olarak

350 msn ile 440 msn arasında değişir. QT süresi kalp hızı ile ters orantılı olarak değişmektedir. Bu nedenle Bazzet formüllü ile kalp hızına göre düzeltilebilir. Bazzet formülüne göre düzeltilmiş QT mesafesi (QTc), QT mesafesinin RR mesafesinin kareköküne bölünmesi ile hesaplanır. Hiperkalsemi, hiperpotasemi QT süresini kısaltırken, hipokalsemi, hipopotasemi, hipotermi, hipertrofi ve santral sinir sistemi hastalıkları QT süresini uzatmaktadır (23-24).

► PR segmenti, P dalgasının sonu ile QRS kompleksinin başlangıcı arasında kalan bölümdür. Atriyal ritimlerde, ikinci ve üçüncü derece AV bloklarda PR intervali şekil değişikliği göstermektedir (23).

► ST segmenti, S dalgasının sonu ile T dalgasının başlangıcı arasında kalan bölümdür. ST segmentinde ≥ 1 mm çökme ve ya yükselme miyokard iskemisini veya infarktüsünü düşündürür. ST çökmesi ve yükselmesi bazen de fizyolojiktir (23).

KAYNAKLAR

1. Pawlak, R. (2015). Is Vitamin B12 Deficiency a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Vegetarians? *American Journal of Preventive Medicine*, 48 (6): 11-26
- 2-Potvin, L., Richard, L., Edwards, A.C. (2000). Knowledge of cardiovascular disease risk factors among the Canadian population: relationships with indicators of socioeconomic status, *CMAJ*, 162(9), 5-11.
3. Ünal, B. ve Ergör, G. (2013). Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması (TKHRF). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Ankara.
- 4-Güven, H., Rahmi Bakiler, A., Kozan, M., Aydınhoğlu, H., Helvacı, M., Dorak C. (2006). Yenidoğan servislerinde konjenital kalp hastalıkları. *Çocuk Sağlığı ve Hast Dergisi*, 49; 8-10
- 5- Saenz, R.B., Beebe, D.K., Triplett, L.C. (1999). Caring for infants with congenital heart disease and their families. *American Family Physician*, 59:1857-68.
- 6-Narlı, N., Küçükosmanoğlu, O., Kırımı, E., Satar, M., Özbarlas, N. (1998). Yenidoğan döneminde konjenital kalp hastalığı. Son 5 yıllık verilerin analizi. XLII. Milli Pediatri Kongresi, 25-28 Haziran.
- 7- Hoffman, JI., Kaplan, S., Liberthson, RR. (2004). Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J*, 147: 425- 39.
- 8-WHO. (2014). Noncommunicable Diseases Country Profiles. World Health Organization, Geneva, Switzerland, p: 7-8.
- 9- Bulduk, B., Aktaş, MC., Bulduk, M. (2017). Mental disorders developed following acute myocardial infarction. *JAREN*, 3, 24-27.
- 10- Steg, PG., Bhatt, DL. et al. (2007). One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis, *JAMA*, 297, 1197-1206.
- 11-Özcan, H. (2008). Açık Kalp Damar Ameliyatı Sonrası Hemşireler Tarafından Verilen Taburculuk Eğitiminin Hastalar Tarafından Kullanılma Oranları, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne.
- 12-Blevins, T. (2015). Nursing Care of Patients with Valvular, Inflammatory and Infectious Cardiac or Venous Disorders Williams, LS., Hooper, PL. (Ed). In; *Understanding Medical Surgical Nursing*. Philadelphia: F.A. Davis Company.
- 13-Ray, R. ve Chambers, J. (2014). Mitral Valve Disease. *International Journal of Clinical Practice*, 68(10); 1216-1220.
- 14-Otto, CM. (2006). Valvular Aortic Stenosis Disease Severity and Timing of Intervention. *JACC*, 47(11); 2141-2151.

- 15- Dubin, D. (2003). Hızlı EKG Yorumu, Türkiye Klinikleri Yayınevi, 6. Baskı, Ankara.
- 16- Bulduk, B. ve Kılınç D. (2013). Günlük *Crataegus oxyacantha* (Alıç) uygulamasının ratlarda EKG değerlerine etkisi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 24 (2): 77-81.
- 17- Guyton, A. and Hall, J.E. (1996). Textbook of Medical Physiology. 9th Ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company.
- 18- Uçak, D. (2000). Elektrokardiyografi, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
- 19- Sonel, A. (1987). Kardiyoloji 3.baskı. Ankara, Türk Tarih Kurumu Basımevi.
- 20- Thaler, M.S. (2010). The only EKG book you'll ever need. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 326.
- 21- Martindale, J.L. and Brown, D.F.M. (2012). Rapid interpretation of ECGs in emergency medicine : a visual guide. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins Health, 477.
- 22- Koç, B. ve Sarıtaş, Z.K. (2004). Veteriner Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Medipress Matbaacılık Yayıncılık, Malatya.
- 23- İlerigelen, B. (2013). Pratik Yaklaşımla EKG. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
- 24- Bazett, H.C. (1920). An analysis of the time relations of electrocardiograms. Heart ,7:353-70.