


# Academic Researches in Health Sciences



**Editör**  
Doç.Dr. Mehmet Dalkılıç

Ankara, 2019

**Kitap Adı** : Academic Researches in Health Sciences  
**İmtiyaz Sahibi** : Gece Kitaplığı  
**Genel Yayın Yönetmeni** : Doç. Dr. Atilla ATİK  
**Kapak&İç Tasarım** : Melek ZORLUSOY  
**Sosyal Medya** : Arzu ÇUHACIOĞLU  
**Yayına Hazırlama** : Gece Akademi  Dizgi Birimi  
**Yayıncı Sertifika No** : 15476  
**Matbaa Sertifika No** : 34559  
**ISBN** : 978-605-7852-59-5

**Editör:** Doç.Dr. Mehmet Dalkılıç

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 Akademi is a subsidiary of Gece Kitaplığı.

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. Gece Akademi, Gece Kitaplığı'nın yan kuruluşudur.

**Birinci Basım/First Edition** ©Mart 2019/Ankara/TURKEY ©copyright



**Gece Publishing**

**ABD Adres/ USA Address:** 387 Park Avenue South, 5th Floor, New York, 10016, USA

**Telefon/Phone:** +1 347 355 10 70

**Gece Akademi**

**Türkiye Adres/Turkey Address:** Kocatepe Mah. Mithatpaşa Cad. 44/C Çankaya, Ankara, TR

**Telefon/Phone:** +90 312 431 34 84 - +90 555 888 24 26

**web:** [www.gecekitapligi.com](http://www.gecekitapligi.com) — [www.gecekitap.com](http://www.gecekitap.com)

**e-mail:** [geceakademi@gmail.com](mailto:geceakademi@gmail.com)

# Academic Researches in Health Sciences

## Editör

Mehmet Dalkılıç

## Yazarlar

- Chapter 1:** Aylin Sağlam,  
**Chapter 2:** Beyza Şirin Özdemir,  
**Chapter 3:** Levent Çiğirim,  
**Chapter 4:** Onur Tokgün, Kubilay İnci,  
**Chapter 5:** Volkan Kaplan,  
**Chapter 6:** Ayşe Betül Öztürk,  
**Chapter 7:** Hale Köksoy,  
**Chapter 8:** Hale Köksoy,  
**Chapter 9:** Hatice Demirağ, Sevilay Hintistan, Didem Sarımehmet, Nurhan Gümrukçüoğlu,  
**Chapter 10:** Sevgi Ballı Seyhan,  
**Chapter 11:** Cansu Koşar Şahin, Dilek Büyükkaya Besen,  
**Chapter 12:** Derya Güzel, Ayhan Tanyeli, Zeynep Kalfa, Hatice Nur Yalım,  
**Chapter 13:** Derya Güzel, Ayhan Tanyeli, Zeynep Kalfa, Hatice Nur Yalım,  
**Chapter 14:** Ayhan Tanyeli, Derya Güzel,  
**Chapter 15:** Ayhan Tanyeli, Derya Güzel

## Editörün Notu

*Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.*



## Contents

<b>Chapter 1</b> .....	1
Preterm Premature Rupture of Membranes (Aylin Sağlam) .....	1
1. Introduction .....	2
2. Aetiology .....	2
3. Management .....	3
3.1 Diagnosis of P-PROM .....	3
3.2. Prophylactic Antibiotics for Women with PPRM .....	3
3.3 Amnioinfusion .....	4
3.4.Expectant Management .....	4
3.5.Maternal Corticosteroids .....	4
3.6.Tocolysis .....	4
3.7.Magnesium sulfate .....	5
3.8.Method of delivery .....	5
4. Conclusion .....	5
5. References .....	5
<b>Chapter 2</b> .....	7
Beyin ve Kemik Metastazlarında Palyatif Radyoterapinin Yeri (Beyza Şirin Özdemir) ..	7
1. Giriş .....	8
2. Beyin Metastazında Palyatif RT .....	8
2.1.Prognostik Faktörler .....	8
2.2.Radyoterapi .....	9
3. Kemik Metastazı Ve Spinal Kord Basısında Palyatif RT .....	10
3.1.Tablolar .....	12
4. Referanslar .....	12
<b>Chapter 3</b> .....	17
Gömülü Yirmi Yaş Dışı Cerrahisinde Komplikasyonların Tedavisi (Levent Çiğirim) ..	17
1. Giriş .....	18
2. Komplikasyonların Tedavisinde İlaç Kullanımı .....	19
2.1. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ) .....	19
2.1.1. Parasetamol .....	20
2.1.2. Opioidler .....	20
2.1.3. Antibiyotikler .....	21
2.1.4. Kortikosteroidler .....	22
2.1.5. Kas Gevşeticiler .....	22
2.1.6. Vitaminler .....	23
2.1.7. Gargaralar .....	23
3. Komplikasyonların Tedavisinde Farklı Cerrahi Teknik ve Yöntemler .....	24
3.1. Flep Tasarımı .....	24
3.2. Dren Uygulaması .....	25
3.3. Düşük Doz Lazer Uygulamaları .....	26
3.4. Platelet rich plazma- Platelet rich fibrin .....	26
3.5. Soğuk Uygulama .....	28
3.6. Ozon Tedavisi .....	28

3.7. Doku Adezivleri .....	29
4. Sonuç.....	29
5. Kaynaklar.....	29
<b>Chapter 4</b> .....	41
Moleküler Onkolojide Yeni Bir Bakış Açısı: Likit Biyopsi (Onur Tokgün, Kubilay İnci).....	41
1. Giriş.....	42
2. Likit Biyopsi.....	44
2.1. Dolaşan Tümör Hücreleri(CTC'ler, circulating tumor cells).....	44
2.2. Eksozomlar(EVs) .....	45
2.3. Dolaşımdaki Tümör DNA'sı (cfDNA).....	47
3. Sonuç.....	49
4. Referanslar.....	50
<b>Chapter 5</b> .....	53
Gömülü Yirmi Yaş Dışı Cerrahisinde Şişliğin Değerlendirilmesi (Volkan Kaplan).....	53
1. Giriş.....	54
2. En Sık Kullanılan Şişlik (Ödem) Değerlendirme Yöntemleri .....	54
3. Tartışma.....	55
4. Kaynaklar.....	57
<b>Chapter 6</b> .....	61
Canavar Şişlik: Teratom (Ayşe Betül Öztürk) .....	61
1. Giriş.....	62
2. Germ Hücreli Tümörler .....	62
3. Sakrokoksigeal Teratom .....	63
4. Gonadal Teratomlar .....	64
5. Mediastinal Teratom .....	64
6. Retroperitoneal Teratom .....	64
7. Servikal Teratom .....	64
8. Referanslar .....	64
<b>Chapter 7</b> .....	67
How Does the Miracle of Graphene Affect our Lives in Terms of Patient Health? (Hale Köksoy).....	67
1. Introduction.....	68
2. Materials And Methods .....	68
2.1. Biosensors From Carbon Nanotubes.....	68
2.2. Use of Carbon Nanotubes in Drug Delivery .....	68
2.3. Use of Graphene Oxide (GO) in Cancer Therapy .....	69
2.4. Use of Graphene Wearable and Clinical Biomedical Products .....	69
3. Conclusion and Discussion .....	71
4. Referances .....	72
<b>Chapter 8</b> .....	75
Culture Collection: A New Strategy for the Isolation and Purification of Blue-Green Algae (Hale Köksoy) .....	75
1. Introduction.....	76
1.1 Using of Microalgae Products in Industry .....	78
2. Materials and Methods.....	81
2.1. Material.....	81

2.2. Isolation and Cultivation Conditions .....	81
3. Results and Discussion .....	83
4. Referances .....	84
<b>Chapter 9</b> .....	85
Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörlerinin Önlenmesinde Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Bu Değişikliklere Uyumu Teşvik Etmede Digital Sağlık: Akıllı Telefon Kullanımı (Hatice Demirağ, Sevilyay Hintistan, Didem Sarımeahmet, Nurhan Gümrükçüoğlu) .....	85
1. Giriş.....	86
1.1. Metin mesajlaşma .....	87
1.2. Mobil uygulamalar .....	88
1.3. Giyilebilir cihazlar .....	89
2. Dünya'da ve Türkiye'de akıllı telefon uygulama örnekleri.....	90
2.1. Dünya'daki akıllı telefon uygulama örnekleri .....	90
2.2. Türkiye'deki akıllı telefon uygulama örnekleri.....	91
3. Sonuç.....	92
4. Referanslar.....	92
<b>Chapter 10</b> .....	95
Geriatrik Anestezi (Sevgi Ballı Seyhan) .....	95
1. Giriş.....	96
1.1.Yaşlılarda Sistemik Değişiklikler.....	96
1.1.1.Kardiyovasküler Sistem .....	96
1.1.2.Solunum Sistemi .....	96
1.1.3.Santral Sinir Sistemi .....	97
1.1.4.Üriner Sistem .....	97
1.1.5.Gastrointestinal Sistem.....	97
1.1.6.Endokrin Ve Kas-İskelet Sistemi .....	97
1.1.7.Farmakokinetik Değişiklikler .....	97
1.2.Preoperatif Değerlendirme .....	98
1.3.İntraoperatif Yaklaşım .....	98
1.4.Postoperatif Yaklaşım .....	99
2. Referanslar .....	100
<b>Chapter 11</b> .....	103
Kronik Hastalıklar, Hasta Aktifliği ve Hemşirelik Bakış Açısı (Cansu Koşar Şahin, Dilek Büyükkaya Besen) .....	103
1. Giriş.....	104
1.1. Kronik Hastalık Yönetimi.....	104
2. Aktiflik Kavramının İncelenmesi .....	105
2.1. Hasta Aktifliğinin Aşamaları.....	106
3. Bazı Kronik Hastalıklara Hasta Aktifliği Açısından Yakından Bir Bakış .....	106
3.1. Diyabette Hasta Aktifliği.....	106
3.2. Hipertansiyonda Hasta Aktifliği.....	108
3.3. Romatoid Artritte Hasta Aktifliği.....	110
4. Hasta Aktifliği ve Hemşirelik .....	112
5. Kaynaklar.....	112
<b>Chapter 12</b> .....	115

Dopamin: Hastalıklardaki Rolü ve Güncel Gelişmeler (Derya Güzel, Ayhan Tanyeli, Zeynep Kalfa, Hatice Nur Yalım).....	115
1. Giriş.....	116
2. Dopamin ve Hastalıklar:.....	116
2.1. Parkinson Hastalığı.....	116
2.2. Huntington Hastalığı.....	117
2.3. Şizofreni.....	117
2.4. Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu.....	118
2.5. Bağımlılık.....	118
3. Dopaminle İlgili Yeni Gelişmeler.....	118
4. Kaynaklar.....	119
<b>Chapter 13</b> .....	121
Dopamin ve Fizyolojik Özellikleri (Derya Güzel, Ayhan Tanyeli, Zeynep Kalfa, Hatice Nur Yalım).....	121
1. Giriş.....	122
1.1. Dopamin Sentezi ve Metabolizması:.....	122
1.2. Dopamin Reseptörleri:.....	123
1.3. D1 Benzeri Reseptörlerin Yolakları:.....	124
1.4. D2 Benzeri Reseptörlerin Yolakları:.....	124
2. Kaynaklar.....	125
<b>Chapter 14</b> .....	127
Miyokardiyal Kalsiyum Homeostazisi ve Kontraktilite (Ayhan Tanyeli, Derya Güzel).....	127
1. Giriş.....	128
1.1. Kardiyak Kalsiyum Homeostazisi ve Eksitasyon Kontraksiyon Çiftlenimi.....	128
1.2. Kardiyak Kalsiyum Odaklı Güncel Tedaviler.....	129
2. Kaynaklar.....	131
<b>Chapter 15</b> .....	135
Kardiyak Ca <sup>2+</sup> -ATPaz (SERCA) Pompası ve Görevleri (Ayhan Tanyeli, Derya Güzel).....	135
1. Giriş.....	136
1.1. SERCA'nın Yapısı ve Fizyolojik Özellikleri:.....	136
1.2. SERCA ve Ca <sup>2+</sup> Taşınma Döngüsü:.....	137
1.3. SERCA İzofomları:.....	137
1.4. SERCA2a Ekspresyonu ve Fonksiyonu:.....	137
2. SERCA Regülasyonu.....	138
2.1. SERCA Regülasyonu ve Fosfolamban (PLB):.....	138
2.2. PLB Aktivitesinin SERCA Üzerindeki Etkisi.....	138
3. Kaynaklar.....	139



# CHAPTER 1

**Preterm Premature Rupture of Membranes (Aylin Sağlam)**

## Preterm Premature Rupture of Membranes

**Aylin Saglam, MD**

*Department of Obstetrics and Gynaecology, Aksaray University, E-mail  
Adress:saglamlin@yahoo.com*

### 1. Introduction

Preterm premature rupture of the human fetal membranes (PPROM) is defined as rupture of the membranes before 37 weeks of gestation and prior to the onset of labour, while extrem PPRM occurs before 26 weeks of gestation. It is associated with 20–50 % of all preterm births and accounts for more premature deliveries than any other single etiological factor (1). Neonatal morbidity and mortality are major perinatal problems that are related to prematurity associated with PPRM and preterm labor (PTL). PPRM complicates pregnancy for 1% to 2% of all women and is associated with 30% to 40% of preterm births before 37 weeks of gestation(2,3)

Preterm premature rupture of membranes (PPROM) is associated with significant maternal, fetal, and neonatal complications including respiratory distress syndrome, neonatal sepsis and fetal death. The most significant maternal complication of PPRM is infection; intra-amniotic infection or chorioamnionitis is seen in 13-60% of pregnant women for example, and postpartum infection or endometritis is seen in 2-13%. Premature delivery is the major cause of perinatal morbidity and mortality associated with PPRM and survival of the baby after PPRM depends on gestational age. The related morbidities associated with prematurity include respiratory distress syndrome (RDS), intraventricular haemorrhage, necrotising enterocolitis, prolonged stay in the neonatal nursery, difficulty with thermoregulation, difficulty with breastfeeding and infection. Current evidence suggests that fetal complications are directly related to gestational age at delivery. A decrease in neonatal morbidity associated with birth after 34 weeks of gestation observed. The incidence of RDS, hyperbilirubinaemia and duration of stay in the neonatal nursery was significantly reduced in infants born after 34 weeks' gestation, compared with those born earlier.(4,5). Maternal infection during pregnancy, chorioamnionitis, may lead to serious complications in newborns, including cerebral palsy and septicaemia (6)

### 2. Aetiology

PPROM has a multifactorial etiology involving both endogenous and exogenous factors. A number of factors increase the risk of PPRM, including history of premature birth, black race, genetic factors, socio-economic status, smoking, low maternal weight, multiple pregnancy, nutritional deficiencies, prior cervical conisation, cervical cerclage, amniocentesis, vaginal bleeding in pregnancy and infection. At the same time, PPRM often occurs in the

absence of any known risk factors. The physiological mechanisms leading to PPROM are poorly understood, but may include excessive stretching of the membranes (due to uterine overdistension, as in multiple pregnancies, or an increase in the amount of fluid around the fetus, i.e. polyhydramnios); membrane defects like decreasing collagen content; placental abruption, or problems arising from infection. Between one-quarter and one-half of women with PPROM will have infection at the time of presentation (7,8). PPROM is a complex autotoxic disease, whose pathogenesis involves activation and interaction of the cytokine, matrix metalloproteinase (MMP) and apoptosis pathways. Endogenous activation of MMPs may lead to ECM degradation and weakening of the membranes predisposing them to rupture [4, 5]. Apoptosis is described by Kerr as programmed cell death that is induced by different stimuli, such as chemical agents, chemokines, hormones and stress. (9) An association between apoptosis and activation of MMPs has been documented [6]. Caspase-3 activation is a biochemical reaction prior to the occurrence of apoptosis. In fetal membranes with P-PPROM via immunohistochemical examination showed caspase-3 expression in amniotic epithelial cells and chorionic cytotrophoblast cells, slightly expressed on mesenchymal cells and reticular cells of the matrix. (10,11)

### **3. Management**

#### **3.1 Diagnosis of P-PPROM**

A speculum examination should be offered in order to look for pooling of amniotic fluid in women presenting with symptoms suggestive of PPROM. There is no need to perform any diagnostic test if pooling of amniotic fluid exists. It should be considered to make a placental alpha-microglobulin -1 test or insulin-like growth binding protein -1 test, if pooling of amniotic fluid does not exist. In the event of positive results of the insulin-like growth factor binding protein -1 or placental alpha-microglobulin-1 test, the test results alone should not be used in order to decide what care to offer the woman. The clinical condition of patients with PPROM, her medical and pregnancy history and gestational age should be taken into account before offering care. The antenatal antibiotic therapy does not offer if the results of the insulin-like growth factor binding protein -1 or placental alpha-microglobulin -1 are not positive (12).

#### **3.2. Prophylactic Antibiotics for Women with PPROM**

Oral erythromycin 250 mg four times a day administer women with P-PPROM for a maximum of ten days or until the woman is in established labour. If oral erythromycin is contraindicated in women with P-PPROM, oral penicillin for a maximum of 10 days or until the patient is in established labour. Co-amoxiclav as prophylaxis for intra uterine infection should not be used in women with P-PPROM. A combination of clinical assessment and tests (C-reactive protein, white blood cell count and measurement of fetal heart rate using cardiotocography) uses in order to identify infection in women with P-PPROM.(12)

### **3.3 Amnioinfusion**

Although some studies showed that restoring amniotic fluid volume with saline (amnioinfusion) after PPROM may be beneficial for baby and mother such as improved fetal umbilical artery PH at delivery, reduced persistent variable decelerations during labour, a reduction in neonatal sepsis, neonatal death, pulmonary hypoplasia and puerperal sepsis, current evidence is not sufficient to recommend amnioinfusion for routine use in women with PPROM(13).

### **3.4.Expectant Management**

Although expectant management has increased risk for development of chorioamnionitis which is an increased incidence of both cerebral palsy and cystic periventricular leukomalacia in women with P-PROM, planned early birth was associated with an increase in the incidence of neonatal mortality, neonatal RDS, the likelihood of birth by caesarean section and endometritis. In women with P-PROM, a policy of expectant management with careful observation is associated with better outcomes for the mother and baby(14).

### **3.5.Maternal Corticosteroids**

Corticosteroids given to the mother between 24weeks and 35 weeks and 6 days can induce pulmonary surfactant in the lungs of the immature fetus and decrease the severity of respiratory depression syndrome. One regime is dexamethasone or betamethasone 12mg i.m. on 2 successive days. 12For women with P-PROM between 23 +0 and 23+6 weeks of gestations, the use of maternal corticosteroids should be discussed. The administration of corticosteroids should be recommended to the mother with P-PROM between 24+0 and 35+6 weeks of gestation and repeat courses of corticosteroids should not be (12).

### **3.6.Tocolysis**

Tocolysis may prolong pregnancy in women with PPROM, therefore allowing for the corticosteroid benefit and reducing the morbidity and mortality associated with prematurity. The use tocolysis is still controversial. Although tocolysis was associated with longer latency and fewer births within 48 hours, it was also associated with increased number of babies with five-minute Apgar score of less than seven and increased use of ventilation in the neonate. A significantly increased risk of chorioamnionitis was found in women with PPROM before 34 weeks who received tocolysis versus no tocolysis based on small studies of not adequate quality. Included studies did not consistently administer antibiotics and corticosteroids. No differences were seen in maternal and neonatal outcomes when comparing cox inhibitors versus no tocolysis, calcium channel blocker versus betamimetic, antibiotic, corticosteroid, or combined antibiotic /corticosteroid(15).Cochrane review suggests there is insufficient evidence to support tocolytic therapy for women with PPROM, as there was an increase in maternal chorioamnionitis without significant benefits to the infant.

### 3.7. Magnesium sulfate

Administration of magnesium sulfate to women in established preterm labour decreases cerebral palsy and motor dysfunction in the offspring. The greatest benefit of administration of magnesium sulfate is seen when it is given before 30 +0 weeks of gestation. (16) Magnesium sulfate should be considered when preterm birth is anticipated between 30 +0 and 33+6 weeks. (12)

### 3.8. Method of delivery

If the fetus is viable, it should be delivered by the route least likely to cause trauma or hypoxia and aimed to have an experienced neonatal paediatrician present for delivery. In general, vaginal delivery should be aimed if the presentation is cephalic. Caesarian section at very early gestation (<26 weeks, and estimated fetal weight under 1000 gr, can be hazardous for the mother, and are not necessarily safer for the baby. Ventouse delivery should be avoided below 34 weeks of gestation. (12)

## 4. Conclusion

Neonatal morbidity and mortality are major perinatal problems that are related to prematurity associated with Preterm premature rupture of membrane (PPROM) and preterm birth. Current evidence suggests that fetal complications are directly related to gestational age at delivery. A decrease in neonatal morbidity associated with birth after 34 weeks of gestation observed. (4,5) Research is needed to further evaluate to determine the antibiotic of choice whether and duration of treatment following PPRM and controlled trials are required to determine whether magnesium sulfate has a role in PPRM when delivery is anticipated between 30+0 and 33+6 weeks of gestation. Researches are needed to determine whether there is a role for amnioinfusion in PPRM.

## 5. References

1. Gibbs RS, Blanco JD (1982) Premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 60:671–679.
2. Arias F, Tomich P. Etiology and outcome of low birthweight and preterm infants. *Obstetrics & Gynecology* 1982;338:663-70.
3. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2005;32: 411–28.
4. Lewis DF, Futayyeh S, Towers CV, Asrat T, Edwards MS, Brooks GG. Preterm delivery from 34-37 weeks gestation: Is respiratory distress syndrome a problem?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996;174(2):525–8.
5. Neerhof MG, Cravello C, Haney EI, Silver RK. Timing of labor induction after premature rupture of membranes between 32 and 36 weeks' gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;180(2):349–52.
6. Neufeld MD, Frigon C, Graham AS, Mueller BA. Maternal infection and risk of cerebral palsy in term and preterm infants. *Journal of Perinatology* 2005;25(2):108–13.

- 7..Besinger RE. Preterm labor, premature rupture of membranes, and cervical incompetence. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1993;**5**(1):33–9.
- 8..Mercer BM. Is there a role for tocolytic therapy during conservative management of preterm premature rupture of the membranes?. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2007; **50**(2):487–96.
- 9.Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR (1972) Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 25:239–257
- 10.Xu J & Wang H. L. Role of Caspase and MMPs in Amniochorionic during PROM. *Journal of Reproduction & Contraception*. 2005;16(4):219-224.
- 11.,Saglam A., Ozgur C., Derwig I., Unlu B. S., Gode F & Mungan T. The role of apoptosis in preterm premature rupture of the human fetal membranes. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;288(3):501-505.
12. National Institute for Health and Care Excellence. *Preterm Labour and Birth*. NICE guideline 25. London: NICE;2015
- 13.Hofmeyr GJ. Amnioinfusion for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 1. [DOI: 10.1002/14651858.CD000942]
- 14..Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD004735. DOI:10.1002/14651858.CD004735.pub4.
- 15.Mackeen AD, Seibel-seamon J,Muhammed J,Baxter JK, Berghella V.Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database of systemic reviews* 2014. Issue 2.Art. No:CD007062.DOI:10.1002/14651858 CD007062.pub3.
16. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*2009;(1):CD0046s.Co61.

## CHAPTER 2

**Beyin ve Kemik Metastazlarında Palyatif Radyoterapinin  
Yeri (Beyza Şirin Özdemir)**

## Beyin ve Kemik Metastazlarında Palyatif Radyoterapinin Yeri

Beyza ŞİRİN ÖZDEMİR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi AD, beyza\_sirin@hotmail.com

### 1. Giriş

Dünyada her yıl çok sayıda insan kanser tanısı almaktadır. Bunların maalesef büyük bir kısmı ileri evrede tesbit edilmektedir. Son yıllarda kanser tedavisinde yüz güldürücü gelişmeler olmakta, ancak büyük bir hasta popülasyonunda hala kür sağlanamamaktadır. Tedavi seçeneklerinin tükendiği hastalarda yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen semptomların önlenmesi veya tedavi edilmesi amacıyla palyatif tedavi yaklaşımları devreye girmektedir. Palyatif tedavi yaklaşımları kişiye özgü planlanmaktadır ve kısa süreli tedavilerdir. Öncelikli olarak amaç, hastaya mümkün olan en iyi yaşam kalitesini sağlayabilmektir.

Yaşam kalitesi, kişinin fiziksel, duygusal ve sosyal iyilik halinin ifadesidir. Bu terim ilk olarak 1976 yılında yayınlanan ileri evre meme kanseri tanılı hastalarda yaşam kalitesini değerlendiren bir çalışmada ele alınmıştır.<sup>i</sup> Sonraki yıllarda da önemle üzerinde durulan bir konu olmaya devam etmiştir.

Palyatif kanser tedavisinde radyoterapi (RT) önemli bir tedavi seçeneğidir. Çoğunluğunu akciğer, meme ve prostat kanseri tanılı hastalarda gelişen beyin ve kemik metastazı vakaları oluşturmaktadır. RT kararı verilirken hastanın önceden veya şu anda aldığı tedaviler, özellikle eski RT bilgileri, hastanın performansı göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir.

### 2. Beyin Metastazında Palyatif RT

Erişkinlerde intrakranial tümörler içerisinde beyin metastazı ilk sırada yer almaktadır. Başta akciğer olmak üzere, meme, kolon, böbrek kanserleri ve melanom en sık beyin metastazı yapan kanserlerdir. Prognozu oldukça kötüdür. Genellikle multiple lezyonlar şeklindedir. Parankimal, leptomenigeal veya dural metastaz şeklinde olabilirler. Kafa içi basınç artışı nedeniyle baş ağrısı, bulantı-kusma, denge kaybı en sık görülen semptomlardır. Bu nedenle öncelikle anti-ödem (kortikosteroid, mannitol) tedavisi başlanmalıdır.

#### 2.1. Prognostik Faktörler

Tedavi seçeneğinin belirlenmesinde prognostik faktörler önemlidir. Bu nedenle çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. İlk olarak; RTOG'nin 1997 yılında yayınlanan çalışmasında prognostik faktörler (karnofsky performans statusu (KPS), yaş, primer tümörün kontrol altında olup olmaması) tanımlanmış ve sağkalım sonuçlarına göre 3 sınıfta değerlendirilmiştir (RPA) (Tablo 1).<sup>ii</sup> Sağkalım beklentisinin yaklaşık olarak, klas 1'de 7 ay, klas 2' de 4 ay ve klas 3'de 2 ay olduğu belirtilmiştir. Ardından Weltman ve arkadaşları, beyin metastazı nedeniyle SRS önerilen hastalar için daha güvenilir olacağını düşündükleri yeni bir prognostik skorlama sistemi



(SIR) geliştirmişlerdir (Tablo 2).<sup>iii</sup> Sonraki yıllarda da Sperduto ve arkadaşları tedavide kullanım kolaylığı sağlayacağını düşündükleri yeni bir sınıflandırma sistemi geliştirmek üzere (Graded Prognostic Assessment- GPA) çalışmalar yapmışlardır (Tablo 3).<sup>iv,v</sup> GPA skoru 3.5-4 olan hastalarda median sağkalım 11 ay iken, 0-1 puan olanlarda 2.8 ay olduğu saptanmıştır. Ayrıca, prognostik faktörleri tanıyla ilişkilendirerek; akciğer kanserinin, KPS, yaş, beyin dışı metastaz olup olmadığı, beyin metastazının sayısı; melanom ve renal hücreli kanserlerde KPS, beyin metastazı sayısı; meme kanserinde KPS, yaş, tümörün histolojisi; gastrointestinal sistem tümörlerinde ise sadece KPS'nin prognozda önemli olduğunu vurgulamışlardır. Tüm bu sınıflandırmalardaki amaç, hastanın tahmini sağkalım süresini öngörüp en uygun tedavi seçeneğini planlamaktır.

## 2.2.Radyoterapi

Tüm beyin RT (TBRT), cerrahi ve/veya radyocerrahi (SRS) önemli tedavi seçeneklerindedir. Primer tümörü kontrol altında olmayan veya çoklu beyin metastazlı hastaların tedavisinde en yaygın kullanılan yöntem TBRT' dir. Yaşam kalitesinde yükselme gözlenmekle birlikte özellikle nörolojik semptomlarda yaklaşık %27 oranında düzelme belirtilmektedir.<sup>vi</sup> Farklı fraksiyon şemaları olmakla birlikte, TBRT'de genellikle tercih edilen doz şeması, 10 fraksiyonda toplam 30 Gy şeklindedir. Farklı fraksiyon şemalarının, sağkalım, nörolojik fonksiyon ve semptomların kontrolü açısından standart 30Gy doz şemasına üstünlüğü gösterilememiştir.<sup>vii,viii</sup> SRS dozuna karar verirken lezyonun lokalizasyonu, histoloji ve büyüklüğü yanında özellikle radyonekroz oluşum riski açısından değerlendirmek gerekmektedir. RTOG 90-05 çalışmasında, 2cm ve daha küçük lezyonlar için maksimum tolere edilebilecek dozun 24 Gy olduğu vurgulanmıştır.<sup>ix</sup> Bu durumda, beklenen akut toksisite oranının %30'u geçmeyeceği beklenmektedir. V12Gy>8,5cm<sup>3</sup> olan lezyonlarda radyonekroz gelişim riski %10 'dan fazladır.<sup>x</sup>

Tek metastatik lezyonda cerrahi ve TBRT kombine tedavi uygulamalarının lokal rekürrens ve sağkalım süreleri üzerinde anlamlı avantajlar sağladığı bilinmektedir.<sup>xi,xii,xiii</sup> Teknolojik gelişmeler sayesinde, cerrahiye alternatif olabilecek invaziv olmayan RT teknikleri (SRS) artık günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde lokal ve/veya kombine tedavi tekniklerini karşılaştıran pek çok çalışma yer almaktadır. Cerrahi veya SRS ile lokal tedavi uygulanmış sınırlı sayıda (1-3 adet) beyin metastazı olan hastalarda TBRT uygulananlar ile sadece gözlemlenilen hastalar karşılaştırılmış ve öncelikle "fonksiyonel anlamda bağımsızlık süreleri" incelenmiştir.<sup>xiv</sup> Fonksiyonel bağımsızlık sürelerinde ve genel sağkalımda anlamlı bir sonuç elde edememekle birlikte, TBRT alan hastalarda intrakranial nükslerin %80'den %50'ye düştüğü ve nörolojik ölümlerin daha az gözlemlendiği belirtilmiştir.

Cerrahi ve cerrahiye alternatif SRS tekniklerinin yaygınlaşmasıyla, çoklu beyin metastazı olan hastalarda bile SRS ve/veya cerrahi gibi ağırsif tedavi yaklaşımları uygulanabilmektedir. Andrews ve arkadaşlarının yaptığı faz 3 çalışmada, 1-3 beyin metastazı olan 331 hastanın yaklaşık olarak yarısına

sadece TBRT, diğer yarısına da TBRT'ye ilave olarak SRS ile ek doz uygulanmıştır. Ek doz SRS yapılan hastalarda önemli sağkalım avantajı gösterilmiştir.<sup>xv</sup> Churilla ve arkadaşları, beyin metastazı olan hastalarda SRS veya cerrahi rezeksiyon sonrası lokal kontrolün her iki tedavi grubunda benzer olduğunu açıklamışlardır.<sup>xvi</sup> Buna karşılık, WBRT' nin oligometastatik santral sinir sistemi hastalığı olan hastalarda cerrahi veya SRS gibi fokal tedaviler ile birlikte kullanıldığında sağkalımı etkilemediğini gösteren çoklu randomize çalışmalar da mevcuttur.<sup>xvii,xviii,xix</sup> Ayrıca, kronik dönemde TBRT'nin lokal tedavilere eklenmesinin nörokognitif fonksiyon bozukluğuna sebep olabileceği de belirtilmektedir. Michelle ve arkadaşları da lokal tedavi uygulanmış oligometastatik hastaların çoğunda TBRT' nin yapılmayabileceğini veya ertelenebileceğini savunmaktadırlar.<sup>xx</sup>

Metastatik beyin lezyonları için lokal tedavinin (cerrahi veya SRS) uygun olmadığı küçük hücreli dışı akciğer kanser tanılı hastalarda TBRT (20Gy/5 fraksiyon) ve deksametazon ile sadece deksametazon destek tedavisi sonrası hastaların kaliteli yaşam süreleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonunda, yaşam beklentisi çok kısa olan hastalarda sadece destek tedavisinin en uygun yaklaşım olduğu ifade edilmiştir.

Özetle, beyin metastazı olan hastalarda standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Klinik uygulamamızda, hastaya uygun tedavi seçiminde multidisipliner yaklaşım içerisinde olmak tedavi kararımızda önemli bir adım olacaktır.

### 3. Kemik Metastazı Ve Spinal Kord Basısında Palyatif RT

Meme, prostat ve akciğer kanseri başta olmak üzere solid tümörlerin sıklıkla metastaz yaptığı bölgedir.<sup>xxi-xxii</sup> Kemik metastazının varlığı, ağrı, kompresyon fraktürü riskinin yanında hiperkalsemi gibi metabolik değişikliklere de yol açarak hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.<sup>xxiii</sup> Prognozu genellikle kötüdür. Torakal ve lumbal vertebra tutulumu başta olmak üzere tüm vertebralar, pelvis ve kostalar en sık metastazın gözleendiği kemik yapılarıdır. Genellikle, meme ve akciğer kanseri osteolitik, prostat kanseri osteoplastik tarzda metastaz yapmaktadırlar.

Kemik metastazlarında, ağrı ve kompresyon fraktür riski en çok palyasyon gerektiren durumlardır. Ağrı nedeniyle RT uygulanan hastaların %50-80'inde rahatlama olduğu belirtilmektedir.<sup>xxiv</sup> İlk fraksiyon sonrası 24 saat içerisinde, enflamatuvar hücre ve kimyasal modülatörlerin azalmasına bağlı ağrıda hafifleme olabilmektedir.<sup>xxv</sup> Ayrıca, tedavi süresince veya bitimini takiben geçici bir ağrı artışı da gözlenebilir.<sup>xxvi</sup> Tedavi yanıtının, tedaviyi takiben 4-6 hafta içerisinde oluştuğunu ve meme, prostat kanseri tanılı kemik metastazı olan hastalarda tam cevap oranlarının diğer tümör gruplarından daha yüksek olduğu bilinmektedir.<sup>xxvii</sup>

Metastatik kemikte oluşan kortikal hasar ve metastazın yerleşim bölgesi fraktür riskini belirleyen en önemli faktörlerdir. Ayrıca, kemik metastazı olan meme kanseri tanılı hastalarda, hormon duyarlılığı, yüksek CA 15-3 düzeyleri

ve pozitif Her2-neu durumu, kemik kırıkları için hafif risk teşkil etmektedir.<sup>xxviii</sup>

Tedavi seçenekleri arasında sıklıkla RT önemli yer tutmakla birlikte özellikle ağrılık taşıyan kemiklerde patolojik fraktürün tedavisi veya önlenmesinde cerrahi de gerekli olabilmektedir. Fraktür riskini tayin etmekte, lezyonun büyüklüğü de önemli bir parametredir. Femur için 2,5cm'den büyük kortikal lezyonların fraktür riskini arttırdığı bilinmektedir. Kortikal hasar %75'in üzerine çıktığı zaman patolojik fraktür riski yaklaşık olarak %80'dir.<sup>xxix</sup> Bu riskin tayin edilmesinde Mirels' tarafından skorlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 4).<sup>xxx</sup> Her bir faktör 1-3 arası puanlanmaktadır. Çalışmasında, skorun 9 ve daha fazla puan olması durumunda profilaktik fiksasyon cerrahisinin gerekli olduğunu belirtmiştir.

Femur metastazı nedeniyle RT alan hastalarda, ağrının %47 oranında hafiflediği ve hatta kırılma riski olanlarda bile kırıkların %80'den fazlasında önlenildiği belirtilmektedir.<sup>xxxi</sup>

RT uygulamalarında farklı fraksiyon şemaları olmakla birlikte, hastanın sağkalım beklentisi bunu belirleyen en önemli kriterdir. Yüksek fraksiyon dozunda uygulanan RT'nin, vasküler hasara bağlı miyelopati (kord hasarı) riski taşıdığı bilinmekle birlikte günümüzde stereotaktik vücut RT (SBRT) gibi gelişmiş RT yöntemleri ile az toksisite ile daha iyi lokal kontrol sağlandığını belirten çalışmalar yer almaktadır.<sup>xxxii,xxxiii</sup> SBRT, ışınlanmış bölgedeki biyolojik olarak eşdeğer dozların konvansiyonel RT'den daha yüksek olması nedeniyle lokal kontrolü daha iyi sağlayabilir. Ayrıca, fraksiyon sayısının az olması da önemli avantajlarından biridir. Genellikle, tek fraksiyon şemaları tercih edilmekle birlikte çok farklı fraksiyon şemalarının uygulandığı SBRT/SRS çalışmaları mevcuttur.<sup>xxxiv,xxxv</sup> Yaşam beklentisi uzun olan hastalarda, hem semptomların daha iyi kontrolü hem de tekrar RT gerekliliği ihtimalini azalttığı için SBRT/SRS yöntemleri öncelikli olarak tercih edilmelidir.<sup>xxxvi</sup> SBRT/SRS ile yapılan ağrı kontrolünün %90'ın üzerinde olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.<sup>xxxvii,xxxviii</sup> İkinci seri vertebra ışınlamalarında da daha güvenilir yöntemlerdir. Vertebra metastazlarının yaklaşık olarak %20'si kord basısı ile seyretmektedir. Kord basısı, acil RT endikasyonları arasında yer almaktadır. Farklı fraksiyon şemaları olmakla birlikte sıklıkla 10 fraksiyonda 300cGy/gün fraksiyon dozunda verilmektedir.<sup>xxxix</sup> Beş farklı fraksiyon şemasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, gruplar arasında RT sonrası motor fonksiyonda iyileşme ve akut-kronik toksisite açısından anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir.<sup>xl</sup> Ancak, spinal kord basısı bulguları olan hastalarda SBRT'yi önermeyen çalışmalar da yer almaktadır.<sup>xli</sup>

Sonuç olarak, palyatif hastalarda tedavi kararını verirken pek çok faktörü göz önünde bulundurmak ve duruma göre kişiselleştirilmek gerekmektedir.

### 3.1.Tablolar

Tablo 1: RPA (Recursive Partitioning Analysis)

Sınıf	
1	Yaş <65 y, KPS $\geq$ 70, primer tümör kontrol altında
2	Yaş >65 y, KPS <70 veya primer tümör kontrol altında değil
3	Yaş >65 y, KPS <70 ve primer tümör kontrol altında değil

Tablo 2: SIR (Score Index For Radiosurgery)

Parametre	Skor 0	Skor 1	Skor 2
Yaş	$\geq$ 60	51-59	$\leq$ 50
KPS	$\leq$ 50	60-70	80-100
Sistemik hastalık	Progrese	Stabil	Tam yanıtlı
Lezyon sayısı	$\geq$ 3	2	1
Lezyonun hacmi	>13ml	5-13ml	<5ml

Tablo 3: GPA (Graded Prognostic Assessment)

Parametre	Skor 0	Skor 0.5	Skor 1
Yaş	>60	50-59	<50
KPS	<70	70-80	>80
Beyin metastazı sayısı	>3	2-3	1
Ekstrakranial metastaz	Var	Tesbit edilmedi	Yok

Tablo 4: Mirels Skorlama Sistemi

Skor	Ağrı	Lokalizasyon	Kortikal destrüksiyon	X-Ray bulguları
1	Hafif	Üst ekstremitte	<1/3	Blastik
2	Orta	Alt ekstremitte	1/3-2/3	Blastik-Litik
3	Ciddi	Peritorakanterik	>2/3	Litik

### 4. Referanslar

<sup>i</sup> Lancet. 1976 Apr 24;1(7965):899-900. Evaluation of quality of life in patients receiving treatment for advanced breast cancer. Priestman TJ, Baum M

<sup>ii</sup> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Mar 1;37(4):745-51. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Gaspar LJ, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R.

- <sup>iii</sup> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Mar 15;46(5):1155-61. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Morais Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, de Oliveira Borges SR, Wajsbrot DB
- <sup>iv</sup> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Feb 1;70(2):510-4. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W
- <sup>v</sup> J Clin Oncol. 2012 Feb 1;30(4):419-25. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JP, Sperduto CM, Lin N, Mehta M.
- <sup>vi</sup> Türk Onkoloji Dergisi 2014;29(2):39-45. Beyin metastazlı hastaların tüm beyin radyoterapi sonuçları ve prognostik faktörlerinin incelenmesi Whole brain radiotherapy results of patients with brain metastases and investigation of their prognostic factors Gökhan YILMAZER, Maruf NART, Mustafa İZMİRLİ, Alpaslan YAVUZ, Alper CAN.
- <sup>vii</sup> Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;(3):CD003869. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. Tsao MN, Lloyd N, Wong R, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N.
- <sup>viii</sup> Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;(4):CD003869. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, Xu W, Sahgal A.
- <sup>ix</sup> Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 May 1;59(1):87-93. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases < or =2 cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy. Shehata MK, Young B, Reid B, Patchell RA, St Clair W, Sims J, Sanders M, Meigooni A, Mohiuddin M, Regine WF.
- <sup>x</sup> Radiat Oncol. 2011 May 15;6:48. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, Romano A, Enrici RM.
- <sup>xi</sup> N Engl J Med 22;322(8):494-500, 1990. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B
- <sup>xii</sup> JAMA 4, 280(17):1485-1489, 1998. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B
- <sup>xiii</sup> Radiat Oncol 2006;1:20. Whole brain radiation therapy in management of brain metastasis: results and prognostic factors. Saito EY, Viani GA, Ferrigno R, Nakamura RA, Novaes PE, Pellizzon CA, et al.
- <sup>xiv</sup> J Clin Oncol. 2011 Jan 10;29(2):134-41. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP

<sup>xv</sup> Lancet 2004;363(9422):1665-72 Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al.

<sup>xvi</sup> JAMA Oncol. 2018 Nov 8. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4610. Comparison of Local Control of Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. Churilla TM, Chowdhury IH, Handorf E, Collette L, Collette S, Dong Y, Alexander BM, Kocher M, Soffiotti R, Claus EB, Weiss SE

<sup>xvii</sup> Soon YY, Tham IW, Lim KH, Koh WY, Lu JJ. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; CD009454.

<sup>xviii</sup> Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 316: 401–9.

<sup>xix</sup> Lancet Oncol. 2017; 18: 1049–60. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH et al.

<sup>xx</sup> ANZ J Surg. 2019 Mar 5. doi: 10.1111/ans.15040. Focal radiation therapy for limited brain metastases is associated with high rates of local control and low subsequent whole brain radiation therapy. Or M, Jayamanne D, Guo L, Stevens M, Parkinson J, Cook R, Little N, Back M

<sup>xxi</sup> Clinical Breast Cancer, 13(2), 88–94. (2013). Incidence and patterns of distant metastases for patients with early-stage breast cancer after breast conservation treatment. Berman, A. T., Thukral, A. D., Hwang, W.-T., Solin, L. J., & Vapiwala, N.

<sup>xxii</sup> Journal of Bone Oncology, 2(1), 22–29. (2013). Incidence and consequences of bone metastases in lung cancer patients. Kuchuk, M., Addison, C. L., Clemons, M., Kuchuk, I., & Wheatley-Price, P.

<sup>xxiii</sup> Oncology, 30(8), 695–702. (2016). Impact of bone-targeted treatments on skeletal morbidity and survival in breast cancer. Coleman, R. E.

<sup>xxiv</sup> International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 79(4), 965–976 American Society for Radiation Oncology (ASTRO) (2011). Palliative radiotherapy for bone metastases: An ASTRO evidence-based guideline. Lutz, S. Berk, L., Chang, E., Chow, E., Hahn, C., Hoskin, P., et al.

<sup>xxv</sup> Vakaet LA, Boterberg T. Pain control by ionizing radiation of bone metastasis. Int J Dev Biol. 2004;48:599–606.

<sup>xxvi</sup> J Bone Oncol. 2014;3:84–9. Incidence of pain flare in radiation treatment of bone metastases: A literature review. McDonald R, Chow E, Rowbottom L, DeAngelis C, Soliman H.

<sup>xxvii</sup> Radiother Oncol. 1999 Aug;52(2):101-9. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, et al.

<sup>xxviii</sup> Chirurgia (Bucur). 2015 Jan-Feb;110(1):43-8. Bone fracture in breast cancer patients with isolated bone metastasis. Dibekoglu C, Turanli S, Karaman N, Ozcelik KC, Erdogan O.

<sup>xxix</sup> Acta Orthop Scand. 1981 Dec;52(6):623-7. Incidence of fracture through metastases in long bones. Fidler M.

- <sup>xxx</sup> Clin Orthop Relat Res. 1989 Dec;(249):256-64. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures.
- <sup>xxxi</sup> J Radiat Res 2010;51:131–6. Radiological response and clinical outcome in patients with femoral bone metastases after radiotherapy. Harada H, Katagiri H, Kamata M, et al.
- <sup>xxxii</sup> Cancer. 1986 Jul 1;58(1):29-36. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final Radiation Therapy Oncology Group report. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, Komaki R, Poulter C, Newall J, Asbell SO, Mohiuddin M, Van Ess J.
- <sup>xxxiii</sup> International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 82(5), e803–e809. (2012). Stereotactic body radiation therapy in spinal metastases. Ahmed, K. A., Stauder, M. C., Miller, R. C., Bauer, H. J., Rose, P. S., Olivier, K. R., et al.
- <sup>xxxiv</sup> N Engl J Med. 2017;376:1358–69. A recent review on acute spinal cord compression from common causes including neoplastic epidural spinal cord compression and discussions on clinical features, assessment, and treatment options. Ropper AE, Ropper AH.
- <sup>xxxv</sup> J Clin Neurosci. 2017;46:109-112. Spinal stereotactic body radiotherapy in the United States: a decade-long nationwide analysis of patient demographics, practice patterns, and trends over time. McClelland S, Kim E, Passias PG, Murphy JD, Attia A, Jaboin JJ.
- <sup>xxxvi</sup> J Natl Cancer Inst. 2005;97(11):798-804. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al.
- <sup>xxxvii</sup> Neoplasma. 2016;63(2):304-12. CyberKnife stereotactic radiosurgery and stereotactic ablative radiation therapy of patients with prostate cancer bone metastases. Napieralska A, Miszczyk L, Stapor-Fudzinska M.
- <sup>xxxviii</sup> Technol Cancer Res Treat. 2018 Jan 1;17:1533033818806472. Stereotactic Body Radiotherapy for Spinal Metastases: Clinical Experience in 134 Cases From a Single Japanese Institution. Ito K, Ogawa H, Shimizuguchi T, Nihei K, Furuya T, Tanaka H, Karasawa K
- <sup>xxxix</sup> Tidsskr Nor Laegeforen. 2000 Jun 20;120(16):1870-4. [Radiotherapy of skeletal metastases]. Braendengen M, Bruland OS, Olsen DR
- <sup>xl</sup> J Clin Oncol. 2005;23:3366–75. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Schulte R, Hoskin PJ, Obralic N, Bajrovic A, Rudat V, Schwarz R, Hulshof MC, Poortmans P, Schild SE.
- <sup>xli</sup> Radiat Oncol. 2011;6:172. Clinical practice of image-guided spine radiosurgery--results from an international research consortium. Guckenberger M, Sweeney RA, Flickinger JC, Gerszten PC, Kersh R, Sheehan J, Sahgal A





## CHAPTER 3

**Gömülü Yirmi Yaş Dişı Cerrahisinde Komplikasyonların  
Tedavisi (Levent Cığırım)**

## Gömülü Yirmi Yaş Dişi Cerrahisinde Komplikasyonların Tedavisi

**Dr. Öğretim Üyesi Levent Çiğirim\***

*\*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,  
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Van, levent139@hotmail.com*

### 1. Giriş

Tüm dişler içinde gömülü kalma oranı en yüksek olan dişler yirmi yaş dişleridir (1-3). Gömülü alt üçüncü molar dişlerin çekimi de en yaygın oral cerrahi prosedürlerdendir (4). Bu operasyonda sıklıkla, hastalar için sıkıntı yaratan komplikasyonlar görülür (5). Çenelerde gömülü kalan yirmi yaş dişleri perikoronitis, kök rezorpsiyonu, diş çürümesi, periodontitis, enfeksiyonlar (lokal ve fasiyal), kistler, tümörler, mandibula kırıkları gibi komplikasyonlara sebep olabilirler (6).

Gömülü yirmi yaş dişlerinin cerrahisinden sonra alveolit, enfeksiyon, ağrı, ödem, trismus, kanama, sinir hasarı, mandibula/tüber kırığı, dişin ya da diş kökünün anatomik bir bölgeye kaçması, komşu dişte hasar veya temporomandibular eklem hasarı gibi komplikasyonlar oluşabilir (7).

Bütün oral cerrahi prosedürler değişen miktarda ağrı, ödem ve trismusla yol açar (8,9,10). Ödem ve trismus genellikle cerrahi işlemden 1-2 gün sonra maksimuma ulaşır; 3. veya 4. günde azalmaya başlar ve genellikle ilk haftanın sonuna doğru çözülür (8). Ağrı, ameliyatı takiben 6-8 saat sonra maksimum yoğunluğa ulaşır, 2-3 gün devam eder ve yedinci güne doğru azalır (12,14).

Postoperatif trismus, şişlik ve ağrı düzeylerinin hastaların yaşlarına ve cinsiyetlerine, yirmi yaş dişlerinin cerrahi süresine ve zorluğuna bağlı olarak farklılık gösterdiği bildirilmiştir (11,12). Yaş, cinsiyet, tıbbi hikaye, oral kontraseptifler, perikoronit varlığı, kötü oral hijyen, sigara içme, gömülü dişin pozisyonu, yirmi yaş dişlerinin inferior alveoler sinirle olan ilişkisi, operasyon süresi, operasyon tekniği, cerrahin deneyimi, perioperatif antibiyotik kullanımı, topikal antiseptiklerin kullanımı, soket içi ilaçların kullanımı ve anestezi teknik, operasyon sonrası komplikasyonları etkileyen faktörler arasındadır (7,13). Ağrı, genel olarak iyileşme süreciyle ilişkili olabilir ve iyileşme hasta yaşı, çıkarılmış kemik miktarı, cerrah deneyimi ve ameliyat süresi gibi farklı parametrelere bağlıdır (15). Operasyon sonrası hissedilen ağrı da genç bireylerde daha azdır (16).

Gömülü yirmi yaş dişlerinin operasyonunun her iki cinste de olmak üzere özellikle kadınlarda 24 yaşından önce yapılması tavsiye edilir (17). Cerrahi operasyonların 24 yaş ve üstünde yapılması komplikasyonlar açısından bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (18). Operasyon sonrası mandibulada kırık oluşması riski düşük de olsa vardır. Özellikle 25 yaş üstü erkek hastalar bu riske karşı uyarılmalıdırlar (19). Gömülü yirmi yaş dişi operasyonlarında inferior alveoler sinir ile ilişkili dişlerde sinir hasarını önlemek amacıyla koronektomi de yapılabilir (20).

Gömülü yirmi yaş dişlerinin komplikasyonlarının tedavisinde birçok tedavi yöntemi kullanılmakta ve araştırılmaktadır. Bunlar: analjezik, steroid, kas

gevşetici, vitamin ve antibiyotik gibi ilaçların kullanımı, buz uygulaması, sıcak uygulaması, düşük doz lazer terapisi, farklı flep teknikleri, farklı kapatma teknikleri, drenaj, prp-prf uygulaması gibi yöntemlerdir (21-29).

## 2. Komplikasyonların Tedavisinde İlaç Kullanımı

### 2.1. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)

Cerrahi operasyon sonrası ağrıyı kontrol etmek için analjezikler kullanılır. Ameliyat sonrası ağrı genellikle kısa veya orta sürelidir ve analjezikler ilk 24-48 saat için sıklıkla gereklidir (21). Gömülü yirmi yaş dışı operasyonu sonrası en yaygın kullanılan analjezikler parasetamol, NSAİİ veya bunların opioidler ya da steroidler ile kombinasyonlarıdır (21-23,30).

Postoperatif ağrı yönetiminde sıklıkla kullanılan NSAİİ'lerin preoperatif kullanımı daha çok tercih edilmektedir. Cerrahi travmadan önce uygulanan NSAİİ'lerin etkinliği için 2 olası mekanizma vardır. Birincisi basitçe farmakokinetik bir avantaj olarak, NSAİİ'leri ağrı başlamasından önce uygulayarak, ilaç emilimini başlatmak ve ilacın ağrı başlangıcında terapötik kan seviyesine ulaşmasıdır. İkincisi ise cerrahi sahada bir siklooksijenaz inhibitörünün varlığı ile hiperaljezi ve ödem ile ilişkili prostaglandinlerin ve prostasiklinlerin üretimini sınırlandırmasıdır (31,32). Ameliyat öncesi NSAİİ'ler uygulandığında inflamatuvar yanıtın baskılanması, doku travmasının oluşturacağı sekeli ve beraberindeki ağrıyı azaltabilir (32).

İbuprofen gömülü yirmi yaş cerrahisinde sıkça kullanılan antiinflamatuvarlardan biridir (33-36). Preoperatif ibuprofen 400 mg (5 gün boyunca 3x1) ve 800mg (operasyondan 1 saat önce iki doz), günlük doz 1200-1600mg olacak şekilde, postoperatif ağrı ve şişliği önlemede etkilidir (33,37). İbuprofen ile premedikasyon, postoperatif ağrının 100 dakika daha geç başlamasını sağlamaktadır (38).

Diklofenak potasyumun hem analjezik hem de antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu bilinmektedir (39,40). Postoperatif ağrının önlenmesinde, preoperatif diklofenak sodyum 75 mg'ın tek doz kullanılması etkilidir (39). Cerrahi işlemi takiben, ödem ve trismus kontrolünde diklofenak potasyum (preop ve postop oral yoldan 50mg), deksametazon (profilaktik 8mg ve postop 4mg IV) ile kombinasyon halinde de verilebilir (41).

Aspirin, orta-şiddetli akut ağrı için etkili bir analjeziktir. Yüksek dozlarda daha etkilidir ancak uyuşukluk ve gastrik tahriş gibi artmış yan etkilerle karşılaşılır. Ameliyat öncesi aspirin verildiğinde, kanama zamanı artar (42), trombosit agregasyon tepkisi önemli derecede azalır, ameliyat sırasında ve sonrasında kan kaybı önemli ölçüde artar, hematoma ve ekimoz insidansının artar ve subjektif şişlikte artış olur (43).

Ketoprofen analjezik, anti-inflatuar ve antipiretik özelliklere sahip bir propiyonik asit türevidir. İlaç, kas-iskelet bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve klinik araştırmalardan elde edilen kanıtlar, ketoprofenin, bu bozukluklarla ilişkili ağrı ve rahatsızlığı azaltmada diğer steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar kadar etkili olduğunu düşündürmektedir (44,45). Ketoprofen'in 25, 50 ve 100 mg dozları postoperatif ağrı kontrolünde kullanılabilir (günlük doz 300 mg'ı geçmemelidir) (46,47).

Ketoprofen 25 mg ile ibuprofen 400 mg'ın yirmi yaş dışı ameliyatı sonrası post-operatif tek doz kullanımının ağrı bulunan hastalarda benzer doz efekti eğrileri sağladığı gösterilmiştir (47).

COX-2 inhibitörleri (selekoksisib, günlük doz max. 200 mg; rofekoksib, günlük doz max. 25 mg) günlük olarak bir veya iki dozla terapötik kan seviyelerine çabuk ulaşır ve bu seviyeyi uzun süre korurlar. COX-2 inhibitörleri postoperatif ağrının kontrolünde etkilidir (48).

Çoğu steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçların kısa süreli kullanım riski azdır. Ciddi yan etkilerin çoğu, uzun süreli kullanımdan sonra ortaya çıkar. Bununla birlikte, NSAİİ'lerle etkileşime girebilecek antihipertansif ajanların üç sınıfı vardır: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, beta blokerler ve diüretikler. Tüm bu ilaçların etkisi renal prostaglandinler tarafından desteklenmektedir. NSAİİ'lerin asıl etkisi prostaglandin inhibisyonu olmakla birlikte, bu ajanların etkinliğini azaltabilir. Bu etki genellikle yaklaşık 7 ile 8 gün sürer. Bu nedenle, hipertansif bir hastada NSAİİ'lerin kullanımı 4-6 gün ile sınırlı olmalıdır (49).

NSAİİ'lerin mide mukozası ve trombosit agregasyonu üzerinde, özellikle de uzun süreli kullanımda ve yaşlı hastalarda, etkisi vardır. Oral antikoagülanlarla birlikte alındığında, NSAİİ'ler mide kanaması olasılığını önemli ölçüde artırabilir. Bu özellikle aspirin için geçerlidir; NSAİİ'ler böbrek fonksiyonunu baskılayabilir, hepsi böbrekler tarafından yok edilen ve düşük terapötik indeksleri olan digoksin, metotreksat ve lityum konsantrasyonlarını artırabilirler. Bu ilaçları kullanan ve böbrek fonksiyonlarında azalma bulunan hastalarda NSAİİ'lerin kullanımından kaçınılmalıdır (50).

### 2.1.1. Parasetamol

Gömülü yirmi yaş dışı ameliyatı sonrası en yaygın olarak kullanılan analjeziklerden biri de parasetamoldür (21,51,52). Asetaminofen olarak da adlandırılan parasetamol, merkezi analjezik ve antipiretik etkileri olan bir paraaminofenol türevi non-opioid ilaçtır (53). Çevresel dokulardaki siklooksijenazların zayıf bir inhibitörüdür (54,55).

Parasetamol, 30-60 dakika içinde pik konsantrasyonuna ulaşır, oral uygulama ile emilir ve yarı ömrü 2-3 saattir. Güvenlik riskinden ödün vermeden erişkinlerde iyi tolere edilir (56,57). Yetişkinlerde 500 mg'ı 4-6 saat aralıklarla gerekli oldukça kullanılabilir. Parasetamol dozunun günde 4000 mg üzerine çıkarılması, hepatik hasar riskini artırır (51).

Parasetamol (500 mg) ve ibuprofen'in (150 mg) sabit doz kombinasyonu, her iki ilacın yüksek dozda kullanıldığında güvenlik yüküne veya risklerine girmeden, kendi bileşenlerinden daha fazla analjezi sağlamak için geliştirilmiştir. Bu kombinasyon, tek başına parasetamol ya da ibuprofen'e göre daha üstün analjezi sağlar (58).

### 2.1.2. Opioidler

Klinik uygulamada kullanılan çoğu opioid, ağrı iletme yolu içindeki nöronlarda opioid reseptörlerini aktive ederek analjezik etki göstermektedir (59). Opioidler kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerinde depresif etki

gösterirler (60-62). Başlıca yan etkileri bulantı, kusma, uyuşukluk ve baş dönmesidir (59).

Tramadol, kodeinin sentetik bir analogudur, merkezi olarak etkili bir analjeziktir ve opioid reseptörleri için afinitesi düşüktür. Tramadol'un asıl etkisi, inen önleyici ağrı yollarındaki sinapslarda nor-epinefrin ve serotonin'in nöronal tutulumunun inhibisyonu ile ortaya çıkmaktadır (63). Yalnız, tramadol bir opioid olmasına rağmen pek az yan etkiye neden olur; bu nedenle hem akut hem de kronik ağrı için (yetişkinlerde 50-100 mg'lık dozlarda günlük doz maksimum 400mg olacak şekilde) kullanılabilir (60-62).

Tramadol ve ibuprofen kombinasyonu, supra-aditif antiinflamatuvar etkisi ile postoperatif ağrının tedavisinde güvenli ve etkilidir (64).

Submuköz lokal tramadol, inferior alveoler sinir blokajında epinefrin ile mepivakainin anestezik etkinliğini artırır ancak yumuşak doku anestezisinin süresini uzatmaz (65).

### 2.1.3. Antibiyotikler

Gömülü yirmi yaş dişlerinin cerrahisinde postoperatif antibiyotikler kullanıldığında daha düşük cerrahi alan enfeksiyonu, ağrı, şişlik ve trismus görülür (66-68). Duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu potansiyel enfeksiyonlara karşı profilaktik tedavi olarak antibiyotik kullanmak yaygın bir uygulamadır (69). Bu uygulamanın zamanlamaları ve protokolleri çeşitlilik gösterir (70). Antiseptik ağız gargaraları ve ekstraksiyon yuvasına antibiyotik yerleştirilmesi ameliyat sonrası enfeksiyonların önlenmesinde kısmen etkili olmasına rağmen halen kullanılmakta olan antibiyotik profilaksisinin en yaygın biçimi sistemik uygulamadır (71). Yirmi yaş dişi çekiminden sonra kuru sokete ve/veya enfeksiyona karşı uygulanan antibiyotikler enfeksiyon riskini %57 oranında azaltır (72). Aynı zamanda profilaktik antibiyotikler de yaklaşık %70 oranında enfeksiyon riskini azaltır (73). Enfeksiyonu önleme ve kuru soket sıklığını azaltmaya ek olarak, genel postoperatif morbidite de antibiyotik profilaksisi ile azalma olur (67).

Yirmi yaş dişi cerrahisi sonrası enfektif veya inflamatuvar durumların gelişmesinin engellenmesinde amoksisilin/klavulanik asit 1000/62,5mg (preop tek doz veya postop 2x1 5 gün boyunca) etkindir (74). Alveolar osteitis (AO) ve enfeksiyon sıklığını azaltmada yararlıdır (75). AO'nun önlenmesi için % 0,2 klorheksidin glukonat ağız gargarasıyla kombine kullanımı da etkilidir (76).

Son zamanlarda, dar spektrumlu ve yalnızca ilgili patojenlere karşı etkili olan ilaçların kullanımına yönelinmiştir. Örneğin, spesifik bir anaerobik olan metronidazol (400 mg, 2x1), yirmi yaş dişi cerrahisi sonrası komplikasyonları önlemede etkilidir (77,78).

Profilaktik IV antibiyotik kullanımı cerrahi alan enfeksiyonunun daha düşük bir oranda seyretmesini sağlar. Ameliyattan bir saat önce intravenöz penisilin (15000IU x kg) veya klindamisin (600mg) -penisilin alerjisi olanlarda- kullanan hastalarda postoperatif ağrı azalır (79).

Son 10 yılda dişhekimliğinde makrolid antibiyotik kullanımı, daha geniş bir antibakteriyel spektrum, gelişmiş doku dağılımı ve düşük yan etki insidansı gibi yeni türevlerin terapötik avantajlarından dolayı teşvik edilmiştir (80).

Azitromisin; geniş spektrumlu, periodontal dokularda etkili, odontojenik enfeksiyonlarda etkili olması sebebiyle tercih edilmektedir (81-86).

#### 2.1.4. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin inflamasyonu azaltma; daha az şişlik, ödem ve trismusun oluşmasını sağlama; aynı zamanda postoperatif bulantı ve kusmayı azaltma gibi faydaları vardır (102-107). Başlangıç safhalarında prostaglandinlerin ve lökotrienlerin üretimini bastırırlar ve dolayısıyla inflamasyonu inhibe ederler. Perioperatif steroid enjeksiyonunun yeterli plazma konsantrasyonu sağladığı ve antiinflamatuvar bir etki yoluyla postoperatif ödemi etkili bir şekilde kontrol ettiği düşünülmektedir (108). Kortikosteroidlerin postoperatif olarak kullanılması da güvenilir bulunmuştur. İnflamatuvar komplikasyonları önlemek için rutin kullanımı ise uygun değildir (106).

Araştırmacılar kortikosteroidlerden en fazla yarar sağlanması için 300 mg kortizole eşdeğer bir dozda (örneğin 60 mg prednizon) kullanılmasını ve en az 3-5 gün devam edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Bunun nedeni, operasyondan 48-72 saat sonra şişliğin maksimum olması ve steroidlerin tek bir doz halinde uygulandığında etkilerinin en fazla 24 saat sürmesidir (106).

Metilprednizolon (32 mg, operasyondan 12 saat önce ve 12 saat sonra kullanım) inflamasyon zonundaki makrofajların gelişimini, bağ dokuda fibroblastların sayısının çoğalmasını ve bağışıklık sisteminin baskılanmasını engeller. Metilprednizolon, hücrel ve organel membranlarını stabilize ederek, kinin ve bradikinin oluşumunu azaltır ve hücreler arası histamin ve histamin benzeri maddeleri bloklar (107).

Yirmi yaş dışı çekimi operasyonundan sonra deksametazonun kullanılması trismusta ve şişlikte azalma sağlar. Preoperatif ya da postoperative olarak 4 mg ya da 8 mg kullanılabilir (9,108). Masseter, yirmi yaş dışı cerrahisinden sonra postoperatif ödemden en çok etkilenen kastır. Deksametazonun ağız içi masseterik enjeksiyonu kolay tolere edilebilir; hem lokal hem de sistemik dağılımı ile postoperatif ödemi azaltmak için etkili bir yoldur (110).

Kortikosteroidler; adrenal supresyon, gastrointestinal rahatsızlıklar, psikoz alevlenmesi, enfeksiyon, gecikmiş yara iyileşmesi ve bağışıklık sistemi ile etkileşim gibi olası yan etkilere neden olabilir. Bu nedenlerden dolayı, sadece uygun vakalarda kullanılmalıdırlar (106,111,112). Kortikosteroidler, ciddi cerrahi travmanın öngörülebileceği veya hastanın aşırı ödem riski altında olduğu durumlarda faydalıdır (107).

#### 2.1.5. Kas Gevşeticiler

İskelet kas tonusunu düşürdüğü düşünülen ilaçlar sıklıkla kronik orofasiyal ağrılı hastalarda, temporomandibular rahatsızlıkların neden olduğu artmış kas aktivitesini azaltmak ve önlemek için kullanılır (113). Daha çok kronik ağrılar için kullanılırlar (114). Bununla birlikte, miyorelaksanların benzodiazepinler, baklofen ve tizanidin gibi antispastik ilaçlarla kombinasyon halinde kronik işlev bozukluklarında uygulanması ağrıyı azaltmada daha büyük bir etkiye sahiptir (115).

Siklobenzaprin, merkezi bir kas gevşetici olup, baş ağrısı, fibromiyalji ve kas spazmlarını tedavi etmek için kullanılmaktadır (116). Gömülü yirmi yaş dışı cerrahisinde ameliyattan bir gün önce başlanan ve 3 gün boyunca devam edilen günlük 8 mg siklobenzaprin ağrı, ödem ve trismus üzerine etkisiz bulunmuştur (117).

Tizanidin, yine merkezi etkili bir kas gevşeticidir. Üst motor nöron sendromlarında, kas ağrısında ve periferik kas-iskelet sistemi ile ilişkili spazmlarda kullanılır. Gömülü yirmi yaş dışı ameliyatında günlük 4 mg tizanidin ameliyat sonrası başlanarak 2 gün boyunca kullanılmış ve birlikte kullanıldığı deksibrufenin ağrı, ödem ve trismus üzerine etkilerini arttırmadığı görülmüştür (118).

Ameliyattan bir saat öncesi başlanan, günde 2 kez 5 gün boyunca verilen deksketoprofen ve tiyokolşikosid kombinasyonunun (25mg/8mg) 24. saatte ağrıyı önlemede daha düşük dozdaki kombinasyondan (Deksketoprofen 25 mg ve tiyokolşikosid 4 mg) ve tek başına deksketoprofen'den daha etkili olduğu görülmüştür (119).

Kas gevşeticilerin gömülü alt yirmi yaş dışı ameliyatı sonrası komplikasyonlar üzerine etkisini araştıran çalışmalar, sağlıklı yorum yapabilmek için yeterli değildir ve bu konuda başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

### 2.1.6. Vitaminler

Vitamin B12 ve folik asit eksikliği hem merkezi hem de periferik sinir sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklara yol açar (120). Periferik nöropati tedavisinde B vitamini kompleksinin kullanılabilirliği ve uygun maliyeti, bu ilacın sıklıkla tercih edilmesini sağlar (121). Uzun vadede vitamin B12 uygulaması (1x1, gerekli görüldüğü sürece bir hafta ile birkaç ay arası kullanım), inferior alveolar sinir hasarının iyileşmesinde yararlıdır (122).

Özellikle soğuk iklimlerde görülen D vitamini eksikliği kemik mineralizasyonu ve metabolik bozukluklara yol açabilen bir durumdur. 300.000 IU kolekalsiferolün tek bir oral dozunun uygulanmasının, D vitamini eksikliğine sahip genç ve yetişkin insanlarda 25(OH)D düzeylerini hızla ve güvenli bir şekilde arttırmada yararlıdır. Vitamin D'nin daha yüksek serum seviyesi, inflamatuvar yanıtın daha az belirgin olmasına, daha iyi ve daha hızlı iyileşme sürecine yol açmaktadır (123).

### 2.1.7. Gargaralar

Çekim yerinde enfeksiyon sonucu ortaya çıkan fibrinoliz, inflamasyon ve zayıf iyileşme süreçlerinde birincil rol oynamaktadır (87). Enfeksiyon riskini azaltmanın en etkili yöntemi, oral bakterileri ortadan kaldırmaya yardımcı olan topikal veya sistemik ajanların kullanılmasıdır (88). Ağız gargaraları mekanik debridmanın yanı sıra cerrahi alana lokal olarak etki etme avantajına sahiptir. Genel olarak, ucuzdurlar ve daha az yan etkisi vardır. Ağız gargaraları reçete ve kliniğe herhangi bir dönüş yapılmasını gerektirmez, yani hem hasta hem de klinisyen için daha az maliyetlidir (89).

Genel olarak mevcut gargaralar klorheksidin, benzidamin, uçucu yağlar, setilpiridinyum klorür, sodyum benzoat, triklosan, oksijenleme maddeleri,

povidon-iyot, peroksidaz ve florür içerir (90). Tüm bunlar antimikrobiyal aktiviteye sahip iken, altın standart klorheksidin olarak kabul edilir. Klorheksidin, plağı azaltır, oral aerob ve anaeroblara karşı geniş spektrumlu aktivite sağlar (91). Klorheksidin, gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin yanı sıra mantar ve bazı virüsler üzerinde geniş spektrumlu bir katyonik antimikrobiyal ajandır (92). Hücre zarı ve duvarının anyonik bölgeleriyle güçlü bir bağ oluşturur; aktivitesi, özellikle bu katyonik yapıya bağlıdır (93). Bu bağlanma, hücre zarı ve içerdiği enzimlerin ozmoregülatör ve metabolik kabiliyetini etkileyen olayları tetikler (94). Daha yüksek konsantrasyonlarda klorheksidin, zarın yapısal bütünlüğüne zarar verebilir ve hücrel materyallerin sızıntısına neden olabilir (95).

Klorheksidin, yalnızca operasyon gününde kullanılması yarar sağlamaz. Postoperatif 7 gün boyunca (3x1) kullanılan klorheksidinli gargara ile kombine edildiğinde, alveolar osteitis insidansını önemli ölçüde düşürür (96,97).

Klorheksidin, yan etkileri minimal düzeydedir. Bunlar: dişlerin boyanması, diş taşı oluşumunun artışı, mukoza tahrişi ve tat değişiklikleridir (98). Bununla birlikte, literatürde daha şiddetli hipersensitivite reaksiyonları da bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, dudak ve mukozal şişlik ile şiddetli anafilaksi arasında değişir. Bunun ışığında, klinisyenin ve hastanın bu gibi reaksiyonların farkında olmaları önemlidir (99).

Topikal jel, doğrudan cerrahi bölgeye postoperatif uygulanan bir antimikrobiyal ajandır. Gargaraya göre daha etkili olabilir, çünkü jel ilacın bulunduğu bölgede kalma süresini uzatabilir, alveol üzerinde daha doğrudan etki oluşturabilir ve ayrıca daha fazla biyoyararlanım sağlayabilir. Ek olarak, jel, diş çekiminden hemen sonra uygulanabilirken, ağız gargaraları pıhtı çözünme riski nedeniyle genellikle ilk 24 saatten sonra kullanılmaya başlanır (100). Jellerin, postoperatif enfeksiyon olasılığını azaltma, doku rejenerasyonunu iyileştirme ve yara iyileşmesini hızlandırma etkileri de vardır (101). Jeller de gargaralar gibi alveolit insidansını düşürürler (100).

### 3. Komplikasyonların Tedavisinde Farklı Cerrahi Teknik ve Yöntemler

#### 3.1. Flep Tasarımı

Primer kapama, yirmi yaş dışı operasyondan sonra, flepin yeniden pozisyonlandırılması ve sütur kullanılarak primer yara iyileşmesinin sağlanmasıdır. Sekonder kapamada ise soket ağız boşluğuna açık haldedir ve yara iyileşmesi de sekonder olur (124). Yarı gömülü yirmi yaş dişlerinde; vertikal insizyon atılarak, laterale kaydırılıp primer kapatılan ve zarf şeklinde açılıp sekonder yara iyileşmesine bırakılan flepler karşılaştırıldığında; primer kapatılan flep, ikinci molar dişin periodontal iyileşmesinde daha iyi sonuç verir. Buna karşın vertikal insizyon atılmayan flepte daha az ağrı ve şişlik olur (124-126). Yarı gömülü dişlerde flep kaydırarak bölgenin primer kapatılması, ödem ve trismus artışına sebep olur (126-128).

İnsizyonlar, temiz bir cerrahi prosedür gerçekleştirmek ve cerrahi alanda yeterli görüş alanı sağlamak amacıyla atılır (128). Zarf şeklinde açılan flep şişlik (130) ve trismus (131) azaltır. Üçgen flep, zarf flepe göre operasyondan sonra daha iyi bir ağız açıklığı sağlar (132) ancak hematoma ve yara açıklığı



açısından daha çok risk taşır (133). Flepin modifiye üçgen olması (szynd insizyonu: retromolar bölgeden başlayan insizyon ikinci molar dişin distal kenarından mukogingival birleşime doğru bir yay çizer), zarf flebe göre daha az periodontal cep derinliği ve dehisens oluşmasını sağlar (130). Üçgen flepin bir başka modifikasyonunda -vertikal insizyonun ikinci molar dişin distalinden distofasiyal bir açıyla atılması- zarf flebe göre daha az ağrı ve şişliğe sebep olur (134). İkinci molarin distobukkal mukozasını da içine alan bayonet flep, zarf flebe göre daha az postoperatif ağrı ve daha az yara dehisensi sağlar (135). İnsizyon hattı, ikinci moların distalinden anteriora doğru başlayarak distobukkale doğru ilerlenip gingival kresti aşıttan sonra posteriora doğru ilerlenir ve bir virgül şeklini alacak şekilde atılırsa postoperatif ağrıda bir düşüş olduğu görülmektedir (136). Pedikül insizyonda (başlangıç insizyonu bukkal gingival sulkustan üçüncü molar dişin distalinde 1 cm ilerlenir ve daha sonra bukkal sulkusa doğru kıvrılır; bu insizyon flep rotasyonuna izin verir) daha çok şişliğe sebep olmaktadır (137). Lingual bölgede ise flep retraksiyonunun kullanılması lingual sinirin geçici hasar insidansında artışa sebep olmaktadır, kalıcı hasar insidansında ise koruyucu ya da zararlı bir etkisi bulunmamaktadır (138).

Alt yirmi yaş dişlerinde opere edilen bölgenin suture edilmemesi daha az ağrı ve şişlik sağlamaktadır (139). Flep kaldırıldıktan sonra suture atmadan flepi yerine yerleştirmek ilk iki günde ortaya çıkan trismus azaltmada da etkilidir (140). Cerrahi alanın enfeksiyonunun kontrolünde ipek suture yerine antibakteriyel suture kullanılması az da olsa fayda sağlamaktadır (141). Poliglaktin 910 (Vicryl®) ve ışınlanmış poliglaktin 910 (Rapid Vicryl®) sutureların kullanımı kıyaslandığında ışınlanmış suturen daha az ödem sağladığı görülmektedir (142).

### 3.2. Dren Uygulaması

Gömülü yirmi yaş dişi operasyonlarında postoperatif drenajı sağlamak amacıyla tüp dren kullanımı operasyon sonrası oluşan şişliği (143-147), trismus (143,144), alveolit insidansını (148) azaltır; ağız açıklığında artış ve ilk iki gün ağrının daha az hissedilmesini (149) sağlar. Çekim sonrası klortetrasiklin emdirilmiş gazlı bezli dren kullanımı alveolit oluşumunu azaltmaktadır (150). Üçgen flep açılıp tüp dren koyma pozisyonları karşılaştırıldığında drenin açılımının oklüzale konumlandırılmasındansa bukkale (vertikal insizyon hattına) konumlandırılması daha az kanama ve daha iyi bir yara iyileşmesini sağlar (151). Dren çekimi takiben 72 saat boyunca cerrahi alanda kalabilir, drenaj tüpü kauçuktansa kauçuğun çevre dokuları irrite etmesinden kaynaklı bir ağrı oluşabilir. Bu ağrı drenin çıkarılmasından sonra ani bir şekilde düşüşe geçer (144).

Bizmut iyodoparaffin macunu (BIPP) kullanılarak da drenaj sağlanabilir. Yara ağzının kısmi olarak açık bırakıldığı durum primer kapatma yapılan duruma göre daha az ağrı ve şişlik sağlamasına rağmen primer kapatmada da daha iyi bir iyileşme gözlemlenir. Bunun nedeni BIPP'nin çekim bölgesindeki varlığının, flebin düzgün pozisyonlanmasına engel olması olabilir (152).

Intraoral dren varlığı eğer hastanın kendisi de soketi yıkayacaksa ek bir özen gerektirir ve bu durum bazı olgularda yara iyileşmesinin gecikmesiyle sonuçlanabilir (152). İster kauçuk ister gazlı bezli formunda olsun dren yerleştirme cerrahi süresini uzatabilir ve bu da hasta için daha fazla travma olarak sonuçlanabilir. Kauçuk ya da gazlı bezli drenin 48-72 saat gibi bir süre ağız içinde kalması, irrite edici özellikleri yüzünden hastalar tarafından tolere edilemeyebilir (153). Aynı zamanda dren bir enfeksiyon kaynağı gibi davranabilir ve sağlam bir şekilde yerleştirilmemişse aspire edilebilir veya yutulabilir (146).

### 3.3. Düşük Doz Lazer Uygulamaları

Düşük doz lazer tedavisi (DDLDT) oral ve maksillofasiyel cerrahiden sonra ağrıyı hafifletmek, iltihap ve ödemi azaltmak ve iyileşmeyi hızlandırmak için olarak kullanılır (154), trismus ve şişlik üzerine etkilidir (155-158).

DDLDT, histamin ve prostaglandinler gibi bir dizi biyokimyasal maddenin sentezi, salınması ve metabolizması için önemli nörofarmakolojik etkilere sahiptir (159). İnterlökin-6, monosit kemotaktik protein-1, interlökin-10 ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$ 'nın inhibisyonu hücre salınmasını sağlar, doku yenilenmesini hızlandırır, yara iyileşmesini geliştirir ve anti-inflamatuvar mekanizmalar yoluyla ağrı ve şişliği azaltır. Endojen endorfinlerin ( $\beta$ -endorfin) sentezini uyararak, C-liflerinin ve bradikininin aktivitesini azaltarak ve ağrı eşiğini değiştirerek analjezik etki sağlar. Yine de, DDLDT uygulamalarının standardizasyonu henüz kurulmadığından, DDLDT'nin klinik sonuçları, her lazer parametresine (tekrarlayan oturumlar, uygulama tekniği, uygulama alanı, dalga boyu, ışınlama süresi, enerji miktarı) bağlı olarak değişebilir (160-163).

Ağız içi ve ağız dışı uygulamaların kıyaslandığında ağız dışı lazer uygulamasının ağız açıklığı ve şişlik üzerine etkisinin daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (157, 164).

Çalışmalardaki çelişkili sonuçlar lazerin dalga boyu, ışınlama dozu, konumu, frekansı gibi tedavi protokollerinin farklı uygulanması ile açıklanmaktadır (165). Uygulanan parametrelerin standardizasyonu için DDLDT ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

### 3.4. Platelet rich plazma- Platelet rich fibrin

Platelet rich plazma (PRP), tam kana kıyasla 6-8 kat büyüme faktörü içeren platelet konsantrasyonuna sahip ve kanın iki aşamalı bir santrifüj protokolü kullanılarak karıştırılmasıyla elde edilir (166). PRP, plazma içinde süspansiyon haline getirilmiş plateletlerin otolog konsantrasyonudur (167).

PRP hazırlanırken aseptik tekniklerle antekübital fossadan 5 ml venöz kan toplanır. Bu kanın 3.6 ml'lik bir hacmi, 0.4 ml sitrat-fosfat-dekstroz-adenin antikoagülan çözeltisi içeren bir tüpe konur ve hafifçe karıştırılır. Tüp, bir santrifüj makinesine yerleştirilir ve dengelenir (168-170). Daha sonra 15 dakika 2000 rpm'de (168,170) veya 10 dakika 2400 rpm'de (169) santrifüje tabi tutulur. Bu işlem, tam kanı, düşük kırmızı kan hücresi bölgesine ve saman rengi plazmaya ayırır. Bu plazmanın en üst bölgesi daha az trombosit

(trombosit zayıf plazma, PPP) içerir; orta bölge yüksek platelet konsantrasyonu ve beyaz kan hücresi içerir (buffy coat). Bir mikropipet ile merkezi bölgeden 1 mm aşağıda bulunan PRP ve katman tabakası, steril bir test tüpünde toplanır. 10 dakika 3000 devirde (168,170) veya 15 dakika 3600 rpm'de (169) santrifüj edilir. İkinci santrifüjden sonra üst yarı çıkarılır ve alt yarı PRP olarak kullanılır. PRP, kalsiyum klorür (CaCl) ile aktive edilip PRP jel oluşur (168,170). PRP jeli, trombositlerde bulunan  $\alpha$ -granüllerinin degranülasyonuna ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur. Böylelikle yara olgunlaşması ve epitelizasyonu hızlanır, skar oluşumu azalır. Cerrahi uygulamada PRP kullanımı kanamayı azaltır, kemik yenilenmesini artırır. Ayrıca postoperatif dönemde ödemde azalma ve interinsizal ağız açıklığında artış sağlar (170,171). Alveolar osteitis insidansını ve postoperatif dönemde ağrıyı azaltmak için kullanılabilir basit ve düşük maliyetli bir tekniktir (172).

Platelet rich fibrin (PRF), tetramoleküler yapıda polimerize olmuş bir fibrin matrisinden oluşan; trombositlerin, lökositlerin, sitokinlerin ve dolaşımdaki kök hücrelerin dahil olduğu otolog büyüme faktörü rezervuarıdır. PRF hazırlama sırasındaki yavaş polimerizasyon, doğal iyileşmeye benzer şekilde hücre göçünü ve çoğalmasını arttıran bir fibrin ağı oluşturur (173). Fibrin matrisi, PRF'nin gerçek terapötik potansiyelinden sorumlu olan belirleyici unsurdur (174). Bu fibrin membran, yarayı uygun bir şekilde örter ve suture edilebilir (175). PRF çözünür biyolojik bir materyal olup, cerrahi bölgeye yabancı madde girişini ve bunun sonucunda yabancı cisim inflamatuvar yanıtlarını önler (173). PRF'nin hazırlanması, ilave pıhtılaşma önleyiciler ve kimyasal aktive ediciler gerektirmedikinden daha basit ve hızlıdır (176).

PRF hazırlanırken ekstraksiyondan önce, her hastadan 9-20 ml venöz kan alınır ve antikoagülan olmayan cam tüplere yerleştirilir. Tüpler bir santrifüj cihazına aktarılır ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir. Tüpün ortasında, altta kırmızı kan hücresi tabakası ve üstte asellüler plazma arasında bulunan trombositleri içeren bir fibrin pıhtı oluşur. Bu pıhtı tüpten çıkarılır, bağlı kırmızı kan hücreleri disekte edilir. PRF pıhtı daha sonra PRF kutusundaki ızgaraya yerleştirilir, kompresör ve kapakla kaplanıp membrana dönüştürülür (177). PRF uygulaması, ameliyattan hemen sonraki komplikasyonların şiddetini azaltır, preoperatif cep derinliğini azaltır, kemik oluşumunu hızlandırır. Postoperatif ödemde azalma, interinsizal mesafede artış sağlar (178). Çekim soketine yerleştirilen PRF yara iyileşmesinin hızlandırılması, postoperatif ağrının azaltılması, yumuşak ve sert doku rejenerasyonunu hızlandırılmasında geçerli bir yöntemdir (179). PRF aynı zamanda enfeksiyon, ağrı ve istenmeyen diğer yan etkileri azaltır (180). Lokalize osteitisin önleyici tedavisi; düşük maliyetli, otojen, çözünür, biyolojik materyal olan PRF ile gerçekleştirilebilir (181). Bunun yanında postoperatif dönemde oluşan lokalize alveolit tedavisinde soket içine yerleştirilip, suture edilen PRF de mevcut ağrıya ve analjezik kullanımında azalma sağlar (182).

PRP'yi elde etmek için antikoagülan kullanılması, yara iyileşmesi açısından dezavantajlıdır. PRF potansiyel olarak yara iyileşmesini, antikoagülan içermediğinden artırır. Buna ek olarak PRP'ye kıyasla daha fazla beyaz kan

hücresi içerir ve beyaz kan hücrelerinin sayıca artmasına neden olur, bu da büyümeden sorumlu makrofaj sayısını ve transforme edici büyüme faktörü beta, trombosit türevi büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi faktörlerin salınımını artırır. Bu hücreler ve sitokinler yara iyileşmesi için kritik öneme sahiptir. PRF greftleri korur ve stabilize eder, rejeneratif bölgelere entegre edilir, hücrel migrasyonu kolaylaştırır ve yumuşak doku iyileşmesini güçlendirir (183,184).

### 3.5. Soğuk Uygulama

Soğuk uygulama, birçok tekniği (buz paketi, buz masajı, jel paketi, plastik bir torbadaki buz kırıntıları, havlu bezinde buz, kağıt havluyla sarılı buz gibi) içeren bir genel terimdir (185). Postoperatif işlem bölgesine dışarıdan (extraoral) soğuk tedavisi 10 ya da 20 dakika; -13 -15°C aralığında yapılan, uygulanması kolay bir yöntemdir (93,185). Bu tedavi, vazokonstriksiyon yapar ve bunun sonucunda postoperatif şişliği azaltır. Ayrıca sinirsel iletim hızını da azalttığı için analjezik etkisi de vardır (93). Soğuk uygulama; ağrı, hücre metabolizması hızı, kas spazmı ve travmaya bağlı yumuşak doku inflamatuvar yanıtını azaltabilir. Böylece operasyonun hastaların yaşam kalitesine olan olumsuz etkilerinin azaltılmasına yardımcı olduğuna inanılmaktadır. Bu tedavinin diğer bir yönü de psikolojiktir. Ameliyat sonrası hastalara bir görev vermek, rahatsızlıklarına odaklanmalarını engelleyebilir. Soğuk terapisi ile sağlanan plasebo etkisi, hastanın ağrı algılamasını değiştirebilir (186,187).

Bu uygulama gömülü yirmi yaş dışı cerrahisinden sonra sıklıkla tercih edilmesine rağmen bazı durumlarda kontraendikedir. Genel olarak lokal kriyoterapinin kontrendike olduğu durumlar: hipertansiyon (ikincil vazokonstriksiyona bağlı olarak), Raynaud hastalığı (ekstremitedeki kan damarları buz tedavisi sırasında aşırı sıkıntı çekebilir), romatoid artrit, lokal ekstremitte iskemi, donma veya ateroskleroz gibi vasküler bozukluk öyküsü, soğuk alerji (soğuk ürtiker), paroksizmal soğuk hemoglobinüri, kriyoglobulinemi veya belirgin bir soğuk baskılayıcı yanıt üreten herhangi bir hastalık olabilir (186,187).

### 3.6. Ozon Tedavisi

Ozon tedavisi antimikrobiyal etki, vasküleritenin artışı ve immunostimulasyon gibi terapötik etkilere bir yöntemdir. Ozon oksijenin allotropik bir formudur ve topikal terapotik amaçlar için gaz, sulu çözelti ve jel formunda kullanılabilir. Parenteral olarak da IM, IV ve otohemotropi şeklinde de kullanılabilir. Ozonun jel formu; uygulama kolaylığı, ozon moleküllerinin daha yüksek konsantrasyonlarda varlığı ve bileşiğin daha uzun süre stabilitesi gibi yararları nedeniyle tercih edilmektedir. Ozon jeli, ozon gazının aksine, hastanın kendi kendine kullanabilmesi bu sayede de profesyonel yardıma gerek kalınmaması sayesinde kolay uygulanabilir, hastalar tarafından iyi tolere edilebilir ve daha kısa sürede uygulanabilir. Ozon jelinin günde 2 kere 5 gün boyunca kullanılması postoperatif ağrıyı, şişliği ve trismusunu azaltır. (93,170,188).

### 3.7. Doku Adezivleri

Siyanoakrilat hızlı yapışan yapıştırıcıların genel adıdır. 2 patlı sistemlerdir ve işlemden önce karıştırılarak kullanıma hazır hale getirilir. Materyalin polimerizasyonu 10-15 sn içinde başlar. Materyal nonabsorbedir, 7-10 gün içinde yara kenarlarından ve mukoza yüzeyinden atılır. Siyanoakrilat genel olarak external müdahalelerde kullanılır, internal müdahalelerde ise reaksiyon, toksisite ve kanserojen olma olasılıklarından dolayı pek tercih edilmez (1,2). Siyanoakrilatın gömülü alt yirmi yaş dişi ameliyatında ağrıyı önlemede etkisi süturla benzer, kanama durdurucu etkisi ise süturdan daha fazladır. Uygulama şekli şöyledir; damlacık metoduyla insizyon hattı boyunca kalın bir tabaka oluşturulur ve 20 saniye sonra aynı şekilde 2. bir tabaka daha oluşturarak tamamlanır (189,190).

### 4. Sonuç

Sonuç olarak, gömülü yirmi yaş dişi ameliyatında oluşan komplikasyonları önlemede veya tedavi edilmesinde, beklenen veya oluşan komplikasyona göre uygun tedavi yöntemi tercih edilmelidir. Benzer vakalarda bir hastada etkili olan yöntem veya ilacın diğer bir hastada aynı etkiyi oluşturmaması günümüzde postoperatif komplikasyonların kontrolünde karşılaşılan en büyük problemlerden biridir. Bireysel faktörlerden etkilenmeden güvenilir, etkili, kolay ve ucuz tedavi yöntemini belirlemek bütün çalışmaların ortak noktasıdır ve günümüze kadar kabul edilmiş bir tedavi protokolünün bulunmaması bu yönde araştırmaların devam edeceğinin göstergesidir.

### 5. Kaynaklar

1. Singh H, Lee K, Ayoub AF (1996) Management of Asymptomatic Impacted Wisdom Teeth: A Multicenter Comparison. *Br J Oral and Maxillofac Surg* 34(5): 389-393.
2. Santosh P (2015) Impacted mandibular third molars: review of literature and a proposal of a combined clinical and radiological classification. *Ann Med Health Sci Res* 5(4): 229-234.
3. Mercier P, Precious D (1992) Risks and benefits of removal of impacted third molars. A critical review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 21(1): 17-27.
4. Saheeb BDO, Obuekwe ON (2001) An audit of mandibular third molar surgery. *Nig J Surg Research* 3(2): 66-74.
5. Rafetto LK (2015) Managing impacted third molars. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America* 27(3): 363-371.
6. Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ (2007) Complications of third molar surgery. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics* 19(1): 117-128.
7. Peterson LJ (2003) Postoperative patient management. In: Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR, editors. *Contemporary oral and maxillofacial surgery*. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: CV Mosby: pp. 214-220.
8. Filho JRL, Maurette PE, Allais M, Cotinho M, Fernandes C (2008) Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 13: e129-e132.

9. Trindade PAK, Giglio FPM, Colombini-Ishikiriama BL, Calvo AM, Modena KCS, et al. (2011) Comparison of oral versus sublingual piroxicam during postoperative pain management after lower third molar extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40(3): 292-297.
10. Markovic AB, Todorovic L (2006) Postoperative analgesia after third molar surgery: contribution of the use of long-acting local anaesthetics, low-power laser and diclofenac. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102(5): 4-8.
11. Lyons, CJ, Bruce RA, Frederickson GC, Small GS (1980) Age of patients and morbidity associated with mandibular third molar surgery. *The Journal of the American Dental Association* 101(2): 240-245.
12. Lago-Mendez L, Dinitz-Freitas M, Serna-Rivera C, Gude-Sampedro F, Rey JMG, et al. (2007) Relationships between surgical difficulty and postoperative pain in lower third molar extractions. *J Oral Maxillofac Surg* 65(5): 979-983.
13. De Santana-Santos T, de Souza-Santos JA, Martins-Filho PR, da Silva LC, de Oliveira e Silva ED, et al. (2013) Prediction of postoperative facial swelling, pain and trismus following third molar surgery based on pre-operative variables. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 18(1): e65-e70.
14. Siddiqi A, Morkel JA, Zafar S (2010) Antibiotic prophylaxis in third molar surgery: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial using the split-mouth technique. *Int J Oral Maxillofac Surg* 39(2): 107-114.
15. Capuzzi P, Montebugnoli L, Vaccaro MA (1994) Extraction of impacted third molars: a longitudinal prospective study on factors that affect postoperative recovery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 77(4): 341-343.
16. Blondeau F, Daniel NG (2007) Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. *Journal of the Canadian Dental Association* 73(4): 325-325 e.6p.
17. Chuang SK, Perrott DH, Susarla SM, Dodson TB (2007) Age as a risk factor for third molar surgery complications. *Journal of Oral and maxillofacial surgery* 65(9): 1685-1692.
18. Perry PA, Goldberg MH (2000) Late mandibular fracture after third molar surgery: a survey of Connecticut oral and maxillofacial surgeons. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 58(8): 858-861.
19. Martin A, Perinetti G, Costantinides F, Maglione M (2015) Coronectomy as a surgical approach to impacted mandibular third molars: a systematic review. *Head & face medicine* 11(9): pp 1-11.
20. Seymour RA, Meechan JG, Blair GS (1985) An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 23(6): 410-418.
21. Kaplan V, Eroglu CN (2016) Comparison of the Effects of Daily Single-Dose Use of Flurbiprofen, Diclofenac Sodium, and Tenoxicam on Postoperative Pain, Swelling, and Trismus: A Randomized Double-Blind Study. *J Oral Maxillofac Surg* 74: 1946.e1-1946.e6.
22. Cigerim L, Eroglu CN (2017). Comparison of Clinical Efficacies of Preoperatively Initiated Naproxen Sodium-Codeine Phosphate in Combination, Diclofenac Potassium, and Benzhydramine Hydrochloride for Pain, Edema, and Trismus After Extraction of Impacted Lower Third Molar: A Randomized Double-Blind Study. doi: 10.1016/j.joms.2017.08.041.
23. Gopee P, Rikhotso E (2017) Impacted mandibular third molars: the efficacy of prophylactic antibiotics and chlorhexidine mouthwash in preventing postoperative infections. *SADJ* 72(5): 213-218.
24. Kazancioglu HO, Kurklu E, Ezirganli S (2014) Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 43(5): 644-648.

25. Cappuzi P, Montebugnoli L, Vaccaro MA (1994) Extraction of impacted third molars: A longitudinal prospective study on factors that affect postoperative recovery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 77(4): 341-343.
26. Sekhar CH, Naranayan V, Baig MF (2001) Role of antimicrobials in third molar surgery: prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 39(2): 134-137.
27. Sortino F, Messina G, Pulvirenti G (2003) Evaluation of postoperative mucosa and skin temperature after surgery of affected third molar teeth. *Minerva Stomatol* 52(7-8): 393-399.
28. Jackson DL, Moore PA, Hargreaves KM (1989) Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory medication for the prevention of postoperative dental pain. *JADA* 119: 641-647.
29. Markovic A, Todorovic LJ (2007) Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36(3): 226-229.
30. Moore PA, Brar P, Smiga ER, Costello BJ (2005) Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 99(2): e1-e7.
31. Dionne RA (1999) Additive analgesic effects of oxycodone and ibuprofen in the oral surgery model. *J Oral maxillofac Surg* 57(6): 673-678.
32. Lökken P, Olsen I, Bruaset I, Norman-Pederson K (1975) Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as a model for drug evaluation: A test with ibuprofen. *Eur J Clin Pharm* 8(3-4): 209-216.
33. Hill CM, Carroll MJ, Giles AD, Pickvance N (1987) Ibuprofen given pre- and post-operatively for the relief of pain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 16(4): 420-424.
34. Primosch RE, Nichols DL, Courts FJ (1995) Comparison of preoperative ibuprofen, acetaminophen, and placebo administration on the parental report of postextraction pain in children. *Pediatr Dent* 17(3): 187-191.
35. Dionne RA, Cooper SA (1978) Evaluation of preoperative ibuprofen for postoperative pain after removal of third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 45(6): 851-856.
36. Bennie R, Boehringer L, McMahon S (1997) Postoperative analgesia with preoperative oral ibuprofen or acetaminophen in children undergoing myringotomy. *Pediatric Anesthesia* 7(5): 399-403.
37. Dionne RA, Campbell RA, Cooper SA, Hall DL, Buckingham B (1983) Suppression of postoperative pain by preoperative administration of ibuprofen in comparison to placebo, acetaminophen, and acetaminophen plus codeine. *J Clin Pharmacol*, 23(1): 37-43.
38. Hyrkas T, Ylipaavalniemi P, Oikarinen VJ, Paakkari I (1993) Preoperative intravenous diclofenac for postoperative pain prevention in outpatients. *Br J Oral Maxillofac Surg* 31(6): 351-354.
39. Matthews RW, Sully CM, Levers BGH (1984) The efficacy of diclofenac sodium with and without paracetamol in the control of postsurgical dental pain. *Br Dent J.* 157(10): 357-359.
40. Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, et al. (2005) Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head & Face Medicine* 1(11): e1-e6.
41. Skjelbred P, Album B, Lokken P (1977) Acetylsalicylic acid vs. paracetamol: Effects on post-operative course. *Eur J Clin Pharmacol* 12(4): 257-264.
42. Hepso HU, Lokken P, Bjornson J, Godal HC (1976) Double-blind crossover study of the effect of acetylsalicylic acid on bleeding and post-operative course after bilateral oral surgery. *Eur J Clin Pharm* 10(3-4): 217-225.

43. Fossgreen J (1976) Ketoprofen. A survey of current publications. *Scand J Rheumatol Suppl* 1976(0): 7-32.
44. Kantor TG (1986) Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy* 6(3): 93-102.
45. Cooper SA, Gelb SB, Cavaliere MBM, Cohn P, Dyer C (1984) An analgesic relative potency assay comparing ketoprofen and aspirin in post-operative dental pain. *Advances in Therapy* 1(6): 410-418.
46. Cooper SA, Berrie R, Cohn P (1988) Comparison of ketoprofen, ibuprofen and placebo in a dental surgery pain model. *Advances in Therapy* 5: 43-53.
47. Morrison BW, Fricke J, Brown J, Yuan W, Kotey P, et al. (2000) The optimal analgesic dose of rofecoxib: overview of six randomized controlled trials. *The Journal of the American Dental Association* 131(12): 1729-1737.
48. Haas DA (1999) Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with analgesics: part III in a series. *The Journal of the American Dental Association* 130(3): 397-407.
49. Killion KH, Kastrup EK (2003) *Drug facts and comparisons*. 57<sup>th</sup> ed. St. Louis: Facts and Comparisons.
50. Dionne RA (1999) Additive analgesic effects of oxycodone and ibuprofen in the oral surgery model. *J Oral maxillofac Surg* 57(6): 673-678.
51. Özkan BT, Durmuş E, Kalaycı A, Kurban S, Akça CN (2010) The Evaluation of Safety and Analgesic Efficacy of Paracetamol and Ibuprofen Followed by Impacted Third Molar Surgery. *European Journal of General Medicine* 7(3): 310-316.
52. Piletta P, Porchet HC, Dayer P (1991) Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 49: 350-354.
53. Amine MM, Laskin DM (1983) Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 55(5): 448-451.
54. Björnsson GA, Haanaes HR, Skoglund LA (2003) Randomized, double-blind crossover trial with paracetamol 1000 mg four times a daily vs ibuprofen 600 mg: effect on swelling and other postoperative events after third molar surgery. *Br J Clin Pharmacol* 55(4): 405-412.
55. Moore ND (2009) In search of an ideal analgesic for common acute pain. *Acute Pain* 11(3-4): 129-137.
56. Coulthard P, Bailey E, Patel N. Paracetamol (acetaminophen) for pain after oral surgery. *Oral Surgery* 2014; 7(2): 81-86.
57. Merry AF, Gibbs RD, Edwards J, Ting GS, Frampton C, et al. (2010) Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial. *British journal of anaesthesia* 104(1): 80-88.
58. Shipton EA, Roelofse JA, Blignaut RJ (2003) An evaluation of analgesic efficacy and clinical acceptability of intravenous tramadol as an adjunct to propofol sedation for third molar surgery. *Anesth Prog* 50(3): 121-128.
59. Collins M, Young I, Sweeney P, Fenn GC, Stratford ME, et al. (1997) The effect of tramadol on dento-alveolar surgical pain. *Br J Oral Maxillofac Surg* 35(1): 54-58.
60. Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Ozkocak I, Hosnuter M, et al. (2004) The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. *Anesth Analg* 99(5): 1461-1464.
61. Ong CKS, Lirk P, Tan JMH, Sow BWY (2005) The analgesic efficacy of intravenous versus oral tramadol for preventing postoperative pain after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 63(8): 1162-1168.



62. Pang WW, Mok MS, Chang DP, Yang TF, Huang MH (1998) Intradermal injection of tramadol has local anesthetic effect: a comparison with lidocaine. *Acta Anaesthesiologica Sinica* 36(3): 133-136.
63. El-Sharraway EA, El-Hakim IE, Sameeh E (2006) Attenuation of C-reactive protein increases after exodontia by tramadol and ibuprofen. *Anesth Prog* 53(3): 78-82.
64. Ceccheti MM, Negrato GV, de Melo Peres MPS, Deboni MCZ, Naclerio-Homem MG (2014) Analgesic and adjuvant anesthetic effect of submucosal tramadol after mandibular third molar surgery. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology* 117(3): 249-254.
65. Foy SP, Shugars DA, Phillips C, Marciani RD, Conrad SM, et al. (2004) The impact of intravenous antibiotics on health-related quality of life and clinical recovery after third molar surgeon. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(1): 15-21.
66. Curran JB, Kennett S, Young AR (1974) Evaluation of the use of prophylactic antibiotics in the third molar surgery. *Int J Oral Surg* 3(1): P. 1-6.
67. Ren YF and Malmstrom HS (2007) Effectiveness of antibiotic prophylaxis in third molar surgery: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Oral Maxillofac Surg* 65(10): 1909-1921.
68. Martin MV, Kanatas AN, Hardy P (2005) Antibiotic prophylaxis and third molar surgery. *Br Dent J* 198:327-330.
69. Vlcek D, Razavi A, Kuttnerberger JJ (2014) Antibiotics in third molar surgery. *Swiss Dent J* 124(3): 294-302.
70. Lloyd CJ, Earl PD (1994) Metronidazole: two or three times daily-a comparative controlled clinical trial of the efficacy of two different dosing schedules of metronidazole for chemoprophylaxis following third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 32(3): 165-167.
71. Ramos E, Santamaría J, Santamaría G, Barbier L, Arteagoitia I (2016) Do systemic antibiotics prevent dry socket and infection after third molar extraction? A systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 122(4): 403-425.
72. Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrassi A, Del Fabbro M, et al. (2012). Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD003811. doi: 10.1002/14651858.CD003811.pub2.
73. Lacasa JM, Jimenez JA, Ferras V, Bossom M, Sola-Morales O, et al. (2007) Prophylaxis versus pre-emptive treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial with sustained release amoxicillin/clavulanic acid (1000 / 62.5 mg). *Int J Oral Maxillofac Surg* 36(4): 321-327.
74. Mitchell DA (1986) A controlled clinical trial of prophylactic tinidazole for chemoprophylaxis in third molar surgery. *Br Dent J* 160(8): 284-286.
75. Delilbasi C, Saracoglu U, Keskin A (2002) Effects of 0.2% chlorhexidine gluconate and amoxicillin plus clavulanic acid on the prevention of alveolar osteitis following mandibular third molar extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94(3): 301-304.
76. Halpern LR and Dodson TB (2007) Does prophylactic administration of systemic antibiotics prevent postoperative inflammatory complications after third molar surgery? *J Oral Maxillofac Surg* 65(2): 177-185.
77. Kaziro GSN (1984) Metronidazole and arnica montana in the prevention of post-surgical complications, a comparative placebo controlled clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 22(1): 42-49.
78. Arteagoitia I, Diez A, Barbier L, Santamaria G, Santamaria J (2005) Efficacy of amoxicillin/clavulanic acid in preventing infectious and inflammatory complications following impacted mandibular third molar extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100(1): e11-e18.

79. Moore PA (1999) Dental therapeutic indications for the newer long-acting macrolide antibiotics. *J Am Dent Assoc* 130(9): 1341-1343.
80. Addy LD, Martin MV (2004) Azithromycin and dentistry-a useful agent. *Br Dent J* 197: 141-143.
81. Williams JD, Maskell JP, Shain H, Chrysos G, Sefton AM, et al. (1992) Comparative in vitro activity of azithromycin, macrolides (erythromycin, clarithromycin and spiramycin) and streptogramin RP 59500 against oral organism. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 30(1): 27-37.
82. Malizia T, Tejada MR, Ghelardi E, Senesi S, Gabriele M, et al. (1997) Periodontal tissue disposition of azithromycin. *J Periodontol* 68(12): 1206-1209.
83. Blandizzi C, Malizia T, Lupetti A, Pesce D, Gabriele M, et al. (1999) Periodontal tissue disposition of azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. *J Periodontol* 70(9): 960-966.
84. Lo Bue AM, Sammartino R, Chisari G, Gismondo MR, Nicoletti G (1993) Efficacy of azithromycin compared with spiramycin in the treatment of odontogenic infections. *J Antimicrob Chemother* 31(Suppl. E): 119-127.
85. Smith SR, Foyle DM, Daniels J, Joyston-Bechal S, Smales FC, et al. (2002) A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults: clinical results. *J Clin Periodontol* 29(1): 54-61.
86. Markiewicz MR, Brady MF, Ding EL, Dodson TB (2008) Corticosteroids reduce postoperative morbidity after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 66(9): 1881-1894.
87. Herrera-Briones FJ, Prados Sánchez E, Reyes Botella C, Vallecillo Capilla M (2013) Update on the use of corticosteroids in third molar surgery: systematic review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 116(5): e342-51.
88. Fujii Y, Nakayama M, Nakano M (2008) Propofol alone and combined with dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in adult Japanese patients having third molars extracted. *Br J Oral Maxillofac Surg* 46(3): 207-210.
89. Sekhavat L, Davar R, Behdad S (2015) Efficacy of prophylactic dexamethasone in prevention of postoperative nausea and vomiting. *J Epidemiol Glob Health* 5(2): 175-179.
90. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, and Lopez E (2009) The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: A review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod* 107(5): 630-640.
91. Schultze-Mosgau S, Schmelzeisen R, Frölich JC, Schmele H (1995) Use of ibuprofen and methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 53(1): 2-7.
92. Al-Shamiri HM, Shawky M, Hassanein N (2017) Comparative Assessment of Preoperative versus Postoperative Dexamethasone on Postoperative Complications following Lower Third Molar Surgical Extraction. *International journal of dentistry* <https://doi.org/10.1155/2017/1350375>.
93. Ristimäki A, Narko K, Hla T (1996) Down-regulation of cytokine-induced cyclo-oxygenase-2 transcript isoforms by dexamethasone: evidence for post-transcriptional regulation. *Biochem J* 318(1): 325-331.
94. Alexander RE, Thronson RR (2000) A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90(4): 406-415.
95. Üstün Y, Erdoğan Ö, Esen E, Karsli ED (2003) Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 96(5): 535-539.

96. Phero JC (1984) Pharmacotherapy for chronic facial pain. *Dental clinics of North America* 28(3): 471-491.
97. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A (1995). Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *Bmj* 311: 1047-1052.
98. Van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM (1997). Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain: a systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. *Spine* 22(18): 2128-2156.
99. Herman CR, Schiffman EL, Look JO, Rindal DB (2002). The effectiveness of adding pharmacologic treatment with clonazepam or cyclobenzaprine to patient education and self-care for the treatment of jaw pain upon awakening: a randomized clinical trial. *Journal of orofacial pain* 16(1): 64-70.
100. De Santana Santos T, Calazans ACM, Martins-Filho PRS, Silva LCF, De Oliveira E Silva ED, et al. (2011) Evaluation of the muscle relaxant cyclobenzaprine after third-molar extraction. *J Am Dent Assoc* 142(10): 1154-1162.
101. Kirmeier R, Truscnegg A, Payer M, Acham S, Schulz K, et al. (2007) Evaluation of a muscle relaxant on sequelae of third molar surgery: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104(3): e8-e14.
102. Güneş HN, Bekircan-Kurt CE, Tan E, Erdem-Özdamar S (2017) The histopathological evaluation of small fiber neuropathy in patients with vitamin B12 deficiency. *Acta Neurologica Belgica* 1-6. doi: 10.1007/s13760-017-0847-y.
103. Ang CD, Alviar MJM, Dans AL, Bautista-Velez GGP, Villaruz-Sulit MVC, et al. (2008) Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *The Cochrane Library*. doi: 10.1002/14651858.CD004573.pub3
104. Lee CH, Lee BS, Choi BJ, Lee JW, Ohe JY, et al. (2016). Recovery of inferior alveolar nerve injury after bilateral sagittal split ramus osteotomy (BSSRO): a retrospective study. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery* 38:25, pp.1-4.
105. Oteri G, Cicciù M, Peditto M, Catalano A, Loddo S, et al. (2016) Does Vitamin D3 Have an Impact on Clinical and Biochemical Parameters Related to Third Molar Surgery. *Journal of Craniofacial Surgery* 27(2): 469-476.
106. Cosyn J, Sabzevar MM (2007) Subgingival chlorhexidine varnish administration as an adjunct to same-day full-mouth root planing. II. Microbiological observations. *J Periodontol* 2007; 78(3): 438-445.
107. Sridhar V, Wali GG, Shyla HN (2011) Evaluation of the perioperative use of 0.2% chlorhexidine gluconate for the prevention of alveolar osteitis after the extraction of impacted mandibular third molars: a clinical study. *J Maxillofac Oral Surg* 10(2): 101-111.
108. Cho H, Lynham AJ, Hsu E (2017) Post-operative interventions to reduce inflammatory complications after third molar surgery: Review of the current evidence. *Australian Dental Journal* 62(4): 412-419.
109. Farah CS, McIntosh L, McCullough MJ (2009) Mouthwashes. *Aust Prescriber* 32(6): 162-164.
110. Quintas V, Prada-Lopez I, Donos N, Suarez-Quintanilla D, Tomas I (2015) Antiplatelet effect of essential oils and 0.2% chlorhexidine on an in situ model of oral biofilm growth: a randomised clinical trial. *PLoS ONE* 10:e0117177 10.1371/journal.pone.0117177
111. Lim KS, Kam PCA (2008) Chlorhexidine-pharmacology and clinical applications *Anaesth Intensive Care* 36(4): 502-512.
112. Gilbert P, Moore LE (2005) Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *J Appl Microbiol* 99(4): 703-715.

113. Hugo WB, Longworth AR (1966) The effect of chlorhexidine on the electrophoretic mobility, cytoplasmic constituents, dehydrogenase activity and cell walls of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* *J Pharm Pharmacol* 18(9): 569-578.
114. Chawner JA, Gilbert P (1989) Interaction of the bisbiguanides chlorhexidine and alexidine with phospholipid vesicles: evidence for separate modes of action. *J Appl Bacteriol* 66(3): 253-258.
115. Caso A, Hung LK, Beirne OR (2005) Prevention of alveolar osteitis with chlorhexidine: a meta-analytic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99(2): 155-159.
116. Daly B, Sharif MO, Newton T, Jones K, Worthington HV (2012) Local interventions for the management of alveolar osteitis (dry socket). *Cochrane Database Syst Rev* doi: 10.1002/14651858.CD006968.pub2
117. Silvestri DL, McEnery-Stonelake M (2013) Chlorhexidine: uses and adverse reactions. *Dermatit* 24(3): 112-118.
118. Pemberton MN, Gibson J (2012) Chlorhexidine and hypersensitivity reactions in dentistry. *Br Dent J* 213: 547-550.
119. Cigerim L, Kaplan V (2019). Evaluation of the analgesic efficacies of Dexketoprofen Trometamol and Dexketoprofen Trometamol + Thiocolchicoside combinations in the impacted third molar surgery: Randomised clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Jan 1;24 (1):e114-22.
120. Minguez-Serra MP, Salort-Llorca C, Silvestre-Donat FJ (2009) Chlorhexidine in the prevention of dry socket: effectiveness of different dosage forms and regimens. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14: 445-449.
121. Filipovic-Zore I, Divic Z, Duski R, Gnjatovic N, Galić N, et al. (2011) Impact of ozone on healing after alveolectomy of impacted lower third molars. *Saudi Med J* 32(6): 642-644.
122. Pasqualini D, Cocero N, Castella A, Mela L, Bracco P (2005) Primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars: a comparative study. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 34(1): 52-57.
123. Korkmaz YT, Mollaoglu N, Ozmeriç N (2015) Does laterally rotated flap design influence the short-term periodontal status of second molars and postoperative discomfort after partially impacted third molar surgery? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 73(6): 1031-1041.
124. Khande K, Saluja H, Mahindra U (2011) Primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars. *Journal of maxillofacial and oral surgery* 10(2): 112-117.
125. Bielsa JMS, Hernández-Bazán S, Diago MP (2008) Flap repositioning versus conventional suturing in third molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 13(2): 138-142.
126. Ricard AS, Nau O, Veyret A, Majoufre-Lefèbvre C, Laurentjoye M (2015) Comparison between closure and absence of closure after removal of fully impacted mandibular third molar: a prospective randomized study. *Revue de stomatologie, de chirurgie maxillo-faciale et de chirurgie orale* 116(1) 12-17.
127. Kirk DG, Liston PN, Tong DC, Love RM (2007) Influence of two different flap designs on incidence of pain, swelling, trismus, and alveolar osteitis in the week following third molar surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 104(1): e1-e6.
128. Alqahtani NA, Khaleelahmed S, Desai F (2017) Evaluation of two flap designs on the mandibular second molar after third molar extractions. *Journal of oral and maxillofacial pathology* 21(2): 317-318.
129. Borgonovo AE, Giussani A, Grossi GB, Maiorana C (2014) Evaluation of postoperative discomfort after impacted mandibular third molar surgery using three different types of flap. *Quintessence International* 45(4): 319-330.

130. Rabi A, Haris PMM, Panickal DM, Ahamed S, Pulikkottil VJ, et al. (2017) Comparative Evaluation of Two Different Flap Designs and Postoperative Outcome in the Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molar. *The journal of contemporary dental practice* 18(9): 807-811.
131. Desai A, Patel R, Desai K, Vachhani NB, Shah KA, et al. (2014) Comparison of two incision designs for surgical removal of impacted mandibular third molar: A randomized comparative clinical study. *Contemporary clinical dentistry* 5(2): 170-174.
132. Koyuncu BÖ, Çetingül E (2013) Short-term clinical outcomes of two different flap techniques in impacted mandibular third molar surgery. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 116(3): e179-e184.
133. Sandhu A, Sandhu S, Kaur T (2010) Comparison of two different flap designs in the surgical removal of bilateral impacted mandibular third molars. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 39(11): 1091-1096.
134. Kumar S, Sarumathi T, Veerabahu M, Raman U (2013) To Compare Standard Incision and Comma Shaped Incision and Its Influence on Post-Operative Complications in Surgical Removal of Impacted Third Molars. *Journal of clinical and diagnostic research* 7(7): 1514-1518.
135. Goldsmith SM, De Silva RK, Tong DC, Love RM (2012) Influence of a pedicle flap design on acute postoperative sequelae after lower third molar removal. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 41(3): 371-375.
136. Pichler JW, Beirne OR (2001) Lingual flap retraction and prevention of lingual nerve damage associated with third molar surgery: a systematic review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 91(4): 395-401.
137. Hashemi HM, Beshkar M, Aghajani R (2012) The effect of sutureless wound closure on postoperative pain and swelling after impacted mandibular third molar surgery. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 50(3): 256-258.
138. Osunde OD, Adebola RA, Saheeb BD (2012) A comparative study of the effect of suture-less and multiple suture techniques on inflammatory complications following third molar surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 41(10): 1275-1279.
139. Sala-Pérez S, López-Ramírez M, Quinteros-Borgarello M, Valmaseda-Castellón E, Gay-Escoda C (2016) Antibacterial suture vs silk for the surgical removal of impacted lower third molars. A randomized clinical study. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal* 21(1): e95-e102.
140. Bertrand B, Foletti JM, Bruneau S, Stroumsa R, Mancini J, Guyot L, Chossegros C (2013) Comparison between Polyglactin 910 (Vicryl®) versus irradiated Polyglactin 910 (rapid Vicryl®) for mucosal suture after wisdom teeth avulsion. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale* 114(2): 63-66.
141. Koyuncu BÖ, Zeytinoglu M, Tetik A, Gomel MM (2015) Effect of tube drainage compared with conventional suturing on postoperative discomfort after extraction of impacted mandibular third molars. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 53(1): 63-67.
142. Chukwunke FN, Oji C, Saheeb DB (2008) A comparative study of the effect of using a rubber drain on postoperative discomfort following lower third molar surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 37(4): 341-344.
143. Kumar B, Bhate K, Dolas RS, Kumar SS, Wanknis P (2016) Comparative Evaluation of Immediate Post-Operative Sequelae after Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molar with or without Tube Drain-Split-Mouth Study. *Journal of clinical and diagnostic research* 10(12): ZC46-ZC49.
144. Cerqueira PRF, do Egito Vasconcelos BC, Bessa-Nogueira RV (2004) Comparative study of the effect of a tube drain in impacted lower third molar surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 62(1): 57-61.

145. Handa A, Agwani KM, Surendra SS, Rana SS, Agrawal A, et al. (2016) Effects of Tube Drain With Primary Closure Techniques On Postoperative Trismus And Swelling After Removal Of Impacted Mandibular Third Molars. *Journal of Dental and Medical Sciences* 15(3): 92-100.
146. Aydintug YS, Bayar GR, Gulses A, Misir AF, Ogretir O, et al. (2012) Clinical study on the closure of extraction wounds of partially soft tissue-impacted mandibular third molars. *Quintessence Int* 43(10): 863-870.
147. Zandi M (2008) Comparison of corticosteroids and rubber drain for reduction of sequelae after third molar surgery. *Oral and maxillofacial surgery* 12(1): 29-33.
148. Akota I, Alvsaker B, Bjørnland T (1998) The effect of locally applied gauze drain impregnated with chlortetracycline ointment in mandibular third-molar surgery. *Acta Odontologica Scandinavica* 56(1): 25-29.
149. Hu T, Zhang J, Ma JZ, Shao LN, Gu YF, et al. (2017) A novel method in the removal of impacted mandibular third molar: buccal drainage. *Scientific Reports* doi:10.1038/s41598-017-12722-8
150. Holland CS, Hindle MO (1984) The influence of closure or dressing of third molar sockets on postoperative swelling and pain. *Br J. Oral Maxillofac Surg* 22(1): 65-71.
151. Rakprasitkul S, Pairuchvej V (1997) Mandibular third molar surgery with primary closure and tube drain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 26(3): 187-190.
152. Silveira PCL, Silva LA, Freitas TP, Latini A, Pinho RA (2011) Effects of low-power laser irradiation (LPLI) at different wavelengths and doses on oxidative stress and fibrogenesis parameters in an animal model of wound healing. *Lasers Med Sci* 26(1): 125-131.
153. Ferrante M, Petrini M, Trentini P, Perfetti G, Spoto G (2013) Effect of low-level laser therapy after extraction of impacted lower third molars. *Lasers Med Sci* 28(3): 845-849.
154. Kahraman SA, Cetiner S, Strauss RA (2017) The Effects of Transcutaneous and Intraoral Low-Level Laser Therapy After Extraction of Lower Third Molars: A Randomized Single Blind, Placebo Controlled Dual-Center Study. *Photomed Laser Surg* 35(8): 401-407.
155. Aras MH, Güngörmüş M (2010) Placebo-controlled randomized clinical trial of the effect two different low-level laser therapies (LLLT)-intraoral and extraoral-on trismus and facial swelling following surgical extraction of the lower third molar. *Lasers Med Sci* 25(5): 641-645.
156. Petrini M, Ferrante M, Trentini P, Perfetti G, Spoto G (2017) Effect of pre-operative low-level laser therapy on pain, swelling, and trismus associated with third-molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 22(4): e467-472.
157. Pallotta RC, Bjordal JM, Frigo L, Leal Junior ECP, Teixeira S, et al. (2011) Infrared (810-nm) low-level laser therapy on rat experimental knee inflammation. *Lasers Med Sci* 27(1): 71-78.
158. Coluzzi DJ, Convisar RA (2004) Lasers in clinical dentistry. *Dent Clin North Am* 48: 11-12.
159. Boschi ES, Leite CE, Saciura VC, Caberlon E, Lunardelli A, et al. (2008) Anti-inflammatory effects of low-level laser therapy (660nm) in the early phase in carrageenan-induced pleurisy in rat. *Lasers Surg Med* 40(7): 500-508.
160. Brignardello-Petersen R, Carrasco-Labra A, Araya I, Yanine N, Beyene J, et al. (2012) Is adjuvant laser therapy effective for preventing pain, swelling, and trismus after surgical removal of impacted mandibular third molars? A systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 70(8): 1789-1801.
161. Pires D, Xavier M, Araújo T, Silva JA Jr, Aimbire F, et al. (2011) Low-level laser therapy (LLLT; 780 nm) acts differently on mRNA expression of anti- and pro-inflammatory mediators in an experimental model of collagenase-induced tendinitis in rat. *Lasers Med Sci* 26(1) :85-94.

162. Lanzafame RJ (2011) Photobiomodulation, tissue effects and bystanders. *Photomedicine and Laser Surgery* 29(8): 519-520.
163. Huang H, Williams RC, Kyrkanides S (2014) Accelerated orthodontic tooth movement: Molecular mechanisms. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 146(5): 620-632.
164. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, et al. (2017) Platelet-rich fibrin and soft tissue wound healing: A systematic review. *Tissue Eng. Part B Rev* 23(1): 83-99.
165. Marx RE (2004) Platelet rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 489-496.
166. Dutta SR, Passi D, Singh P, Sharma S, Singh M, et al. (2016) A randomized comparative prospective study of platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and hydroxyapatite as a graft material for mandibular third molar extraction socket healing. *Natl J Maxillofac Surg* 7(1): 45-51.
167. Nathani DB, Sequeira J, Rao BHS (2015) Comparison of platelet rich plasma and synthetic graft material for bone regeneration after third molar extraction. *AnnMaxillofac Surg* 5(2): 213-218.
168. Dutta SR, Singh P, Passi D, Patter P (2015) Mandibular Third Molar Extraction Wound Healing With and Without Platelet Rich Plasma: A Comparative Prospective Study *J Maxillofac Oral Surg* 14(3): 808-815.
169. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G (2013) Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing* 10: 23.
170. Rutkowski JL, Fennell JW, Kern JC, Madison DE, Johnson DA (2007) Inhibition of Alveolar Osteitis in Mandibular Tooth Extraction Sites Using Platelet-Rich Plasma. *J Oral Implantol* 33(3): 116-121.
171. Al-Hamed FS, Tawfik MA, Abdelfadil E, Al-Saleh MAQ (2017) Efficacy of Platelet-Rich Fibrin After Mandibular Third Molar Extraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 75(6): 1124-1135.
172. Kao RT, Murakami S, Beirne OR (2009) The use of biologic mediators and tissue engineering in dentistry. *Periodontol* 2000 50(1): 127-153.
173. Gülşen U, Şentürk M (2017) Effect of platelet rich fibrin on edema and pain following third molar surgery: a split mouth control study. *BMC Oral Health* 17: 79.
174. Yelamali T, Saikrishna D (2015) Role of platelet rich fibrin and platelet rich plasma in wound healing of extracted third molar sockets: A comparative study. *J Maxillofac Oral Surg* 14(2): 410-416.
175. Baslarli O, Tumer C, Ugur O, Vatankulu B (2015) Evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 20(1): e111-116.
176. Kumar N, Prasad K, Ramanujam L, Ranganath K, Dexith J, et al. (2015) Evaluation of Treatment Outcome After Impacted Mandibular Third Molar Surgery With the Use of Autologous Platelet-Rich Fibrin: A Randomized Controlled Clinical Study. *J Oral Maxillofac Surg* 73(6): 1042-1049.
177. Singh A, Kohli M, Gupta N (2012) Platelet Rich Fibrin: A Novel Approach for Osseous Regeneration. *J Maxillofac Oral Surg* 11(4): 430-434.
178. Gruber R, Varga F, Fischer MB, Watzek G (2002) Platelets stimulate proliferation of bone cells: involvement of platelet-derived growth factor, microparticles and membranes. *Clin Oral Implants Res* 13(5): 529-535.
179. Hoaglin DR, Lines GK (2013) Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *Int J Dent* doi: 10.1155 / 2013/875380

180. Chakravarthi S (2017) Platelet rich fibrin in the management of established dry socket. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 43(3): 160-165.
181. Yerke LM, Jamjoom A, Zahid TM, Cohen RE (2017) The Effect of Platelet-Rich Fibrin, Calcium Sulfate Hemihydrate, Platelet-Rich Plasma and Resorbable Collagen on Soft Tissue Closure of Extraction Sites. *J Funct Biomater* 8(2): 17. doi: 10.3390/jfb8020017
182. Jang ES, Park JW, Kweon H, Lee KG, Kang SW, et al. (2010) Restoration of peri-implant defects in immediate implant installations by Choukroun platelet-rich fibrin and silk fibroin powder combination graft. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109(6): 831-836.
183. Greenstein G (2007) Therapeutic Efficacy of Cold Therapy After Intraoral Surgical Procedures: A Literature Review. *Journal of Periodontology* 78(5): 790-800.
184. Markiewicz MR, Brady MF, Ding EL, Dodson TB (2008) Corticosteroids reduce postoperative morbidity after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 66(9): 1881-1894.
185. Ibikunle AA, Adeyemo WL (2016) Oral health-related quality of life following third molar surgery with or without application of ice pack therapy. *Oral Maxillofac Surg* 20(3): 239-247.
186. Staats PS, Staats A, Hekmat H (2001) The additive impact of anxiety and a placebo on pain. *Pain Med* 2(4): 267-279.
187. Michlovitz SL, Bellew JW, Nolan TP Jr (2011) Modalities for therapeutic intervention. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: F.A. Davis.
188. Sivalingam VP, Panneerselvam E, Raja KV, Gopi G (2017). Does Topical Ozone Therapy Improve Patient Comfort After Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molar? A Randomized Controlled Trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 75(1): 51.e1-51.e9.
189. Ghoreishian M, Gheisari R, Fayazi M (2009) Tissue adhesive and suturing for closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars: a comparative study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 108(1): e14-e16.
190. Joshi AD, Saluja H, Mahindra U, Halli R (2011) A Comparative Study: Efficacy of Tissue Glue and Sutures after Impacted Mandibular Third Molar Removal. *J Maxillofac Oral Surg* 10(4): 310-315.



## CHAPTER 4

**Moleküler Onkolojide Yeni Bir Bakış Açısı: Likit Biyopsi  
(Onur Tokgün, Kubilay İnci)**

## Moleküler Onkolojide Yeni Bir Bakış Açısı: Likit Biyopsi

Onur Tokgün<sup>1</sup>, Kubilay İnci<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, otokgun@pau.edu.tr

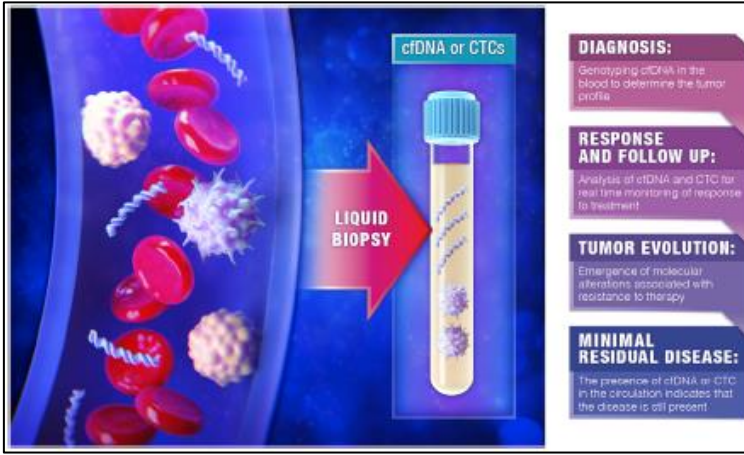
<sup>2</sup> Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kanser Moleküler Biyolojisi AD, kinci18@posta.pau.edu.tr

### 1. Giriş

Son yıllarda kanserle ilişkili artan çalışmalar doğrultusunda, modern dünyanın getirmiş olduğu yaşam şartlarıyla birlikte, tümör doğasının sahip olduğu heterojen yapı ve dinamik olarak değişme kabiliyetine sahip olan kanser hücreleri ve genomları mevcut tanı ve teşhis yöntemlerini sınırlandırmakta olduğu anlaşılmıştır (1). Geleneksel biyopsi ve cerrahi uygulamalar mevcut tümör dokuyu daha invazif forma dönüştürme potansiyeli, birçok durumda tekrar uygulanamaması, tümör dokunun ulaşılması zor konumlanmasının klinik boyutta istenilmeyen sonuçlar doğurma ihtimalini arttırmasının yanı sıra tümör yapısının birçok tümör-alt kolonilerinden oluşması devam eden kanser sürecinde genetik yapının değişmesi ve tümör dokuda heterojen yapının oluşması bu yöntemlerin etkinliğini azaltmaktadır (2). Bu noktada, son zamanlarda büyük ilgi uyandıran ve klasik tümör biyopsi yöntemine bir alternatif olarak ortaya çıkan likit biyopsi, yeni tümörle ilişkili ve bireye özel biyometaryalleri değerlendirme fırsatını sunmaktadır (1,3).

Karsinogenez süreci ve tedavisi boyunca geçen süreçte meydana gelen genetik anormaller doğrultusunda farklı genomik karakterde hücreler ve bu hücrelerden birçok tümör-alt kolonileri meydana gelmektedir. Süreç içerisinde meydana gelen seçim baskısı tümör dokusunda daha sağlam ve dayanıklı kolonilerin ortaya çıkmasıyla sonuçlanmaktadır. Ayrıca bu koloniler farklı moleküler karakteristiklere sahiptirler. Dolayısıyla farklı moleküler belirteçlere sahiptirler. Genellikle terapötik stratejilerin belirlenmesi tümörün genetik şablonuna bağlı belirlenmekte olup bu noktada dokuya bağlı tümör profilemek için mevcut geleneksel yöntemler doğru ve etkin tanı ve teşhis de yetersiz kalmaktadır (4, 5).

İnsan kan örnekleri, cfDNA, cfrRNA, ctDNA, protein, dolaşımda serbest tümör hücreleri ve diğer hücrelerden salgılanabilen eksozomlar gibi birçok biyometaryal içermektedir (Şekil 1). Bu noktada likit biyopsi kanser hastalarında dolaşımlarında bulunan tümör kaynaklı biyometaryallerden(ctDNA, dolaşımdaki tümör hücreleri(CTC), eksozomlar gibi) tümörün genomik boyutta profilini etkin, doğru ve hızlı bir şekilde belirlemek ve analiz etmek amacını taşımaktadır (2,4). Bu doğrultuda tümör dokusunun farklı bölgelerinden dolaşıma serbestlenen tümör DNA'sı, kök hücre-karakterine doğru farklılaşarak tutunma-adezyon belirteç proteinlerinin ve diğer karakteristik protein ifadelerinde meydana gelen değişmeler sonucunda devam eden progresyon sürecinde dolaşıma geçme potansiyeli kazanan tümör hücreleri ve tümör dokusunun birçok hücresinden kanser sürecine katkı sağlamak amacıyla salınan eksozomların analizi gerçekleştirilerek tümör yapısının sahip olduğu heterojen yapı daha yüksek etkinlik ve doğrulukta ortaya çıkarılmaktadır (1,2,4).



Şekil 1: Kanserde likit biyopsi (1).

Analyte	Solid biopsy	Liquid biopsy				
	Tissue	CTCs	ctDNA	EVs	cRNA	miRNA
Origin						
Viable cells	Yes	Yes	No	Yes	Unknown	Unknown
Apoptotic cells	Yes	Yes	Yes	Unknown	Unknown	Unknown
Components						
DNA	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
RNA	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Proteins	Yes	Yes	No	Yes	No	No
Metabolites	Yes	Yes	No	Unknown	No	No
Extractable information						
Mutations	Yes	Yes	Yes	Yes	Possibly	No
Copy number alterations	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Epigenetic alterations	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Fusion genes	Yes	Yes	Yes	Yes	Possibly	No
Splice variants	Yes	Yes	No	Yes	Possibly	No
Information at single-cell level	Yes	Yes	No	No	No	No
Functional assays	Yes	Yes	No	No	No	No
Applications in precision oncology						
Prognostication	Yes	Yes	Yes	Yes	Unknown	Possibly
Identification of predictive marker	Yes	Yes	Yes	Possibly	Unknown	No
Classification of molecular subtypes	Yes	Possibly	Possibly	Unknown	Unknown	No
Tracking of clonal evolution over time	No	Yes	Yes	Unknown	No	No
Early identification of resistance mechanisms	No	Yes	Yes	Possibly	Unknown	No
Monitoring treatment response	No	Possibly	Yes	Possibly	Unknown	Unknown
Early detection of recurrence and MRD	No	Possibly	Yes	Possibly	Possibly	No
Early detection of cancer	No	Unknown	Possibly	Possibly	Unknown	Unknown
FDA-approved assays	Yes*	Yes*	Yes*	No	No	No

Şekil 2: Doku biyopsi ve likit biyopside kullanılan biyomateryaller arasındaki farklar (7).

Birçok çalışmada farklı kanser türlerinde genomik profili belirlemek için likit biyopsi kullanılmış olup genellikle tümör materyalleri kandan izole edilse de idrar, pleural sıvı, beyin-omurilik sıvısı, gibi vücut sıvılarından da çalışılabilinmektedir (4,6).

Ayrıca hastalığın prognozu, tedaviye karşı verilen yanıt ve ilaç dirençlilik durumu gibi olguların takip edilmesi amacıyla başta ctDNA olmak üzere tümör kökenli biyomateryaller kullanılmaktadır (6).

## 2. Likit Biyopsi

### 2.1. Dolayan Tümör Hücreleri(CTC'ler, circulating tumor cells)

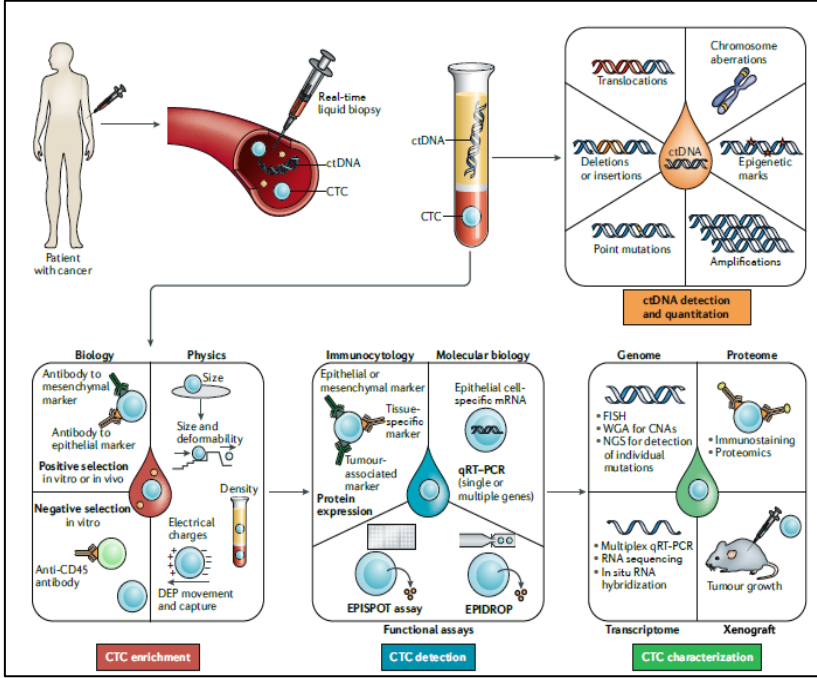
CTC'ler birer tümör hücreleridir. Genellikle, primer tümörden veya metastatik bölgeden kan dolaşımına intravaze olan hücrelerdir. CTC'lerin keşfi 1869'lu yıllara dayanmakta iken klinik boyutlu çalışmaların başlaması 1990'ların son dönemlerinde başlamıştır (4,8). Model sistemlerden elde edilen birçok verilerde kanser gelişiminin ilk evrelerinde neoplastik hücreler primer tümörden ayrılabilir. Fakat birçok tümör tipinde genellikle ileri safha kanser sürecinde metastatik bulgular tespit edilmekte olup bu bulguların ana kaynağı CTC'lerdir (6). CTC'lerin birçoğu köken aldıkları tümör dokusunun en agresif alt-kolonilerinden köken almaktadırlar. CTC'lerin varlığı iyi yayılım ve metastaz için zorunludur. İkinci organ olarak tutunma gösterdikleri doku bölgelerinde işlevlerini doku tahribatı olarak gösterirler. Ayrıca, CTC'lerin miktarı sağkalım, hastalığın evresi ve kötü prognostik olgular ile ilişkilidir (9). Örneğin, metastatik meme kanser bir hastanın kanında milyonlarca CTC'ye sahip olabilir (6). Bu durum kişiden kişiye değişebilmekle birlikte standart miktarlarda (5-10 ml) kan örneği alınan birçok hastada ise analiz için yeterli miktarda CTC tespit edilemediği görülmüştür (4).

Kanser hastalıklarının tanı, tedavi ve prognoz ile ilgili olguların analizi için CTC çalışmalarına göz atmak gerekirse:

Birçok moleküler biyoloji çalışmasında olduğu gibi ilk basamak olan analiz edilecek olan biyomateryalin izolasyonu basamağında (burada CTC izolasyonu) anahtar basamaklardan ilkidir. Burada genellikle yüksek saflıkta CTC elde etmek için CTC ve kan hücreleri arasında özellikle hücre yüzey belirteçlerinin farklılıklarından ve hücrelerin farklı biyo-fizyolojik karakteristiklerinden yararlanılır. Belirteç-bağımlı teknolojilere bakıldığında epitel hücre adezyon molekülleri olan EPCAM'ler CTC'lerin pozitif seçilimi için kullanılan hücre yüzey proteinleridir (4).

Ayrıca, CTC'ler heterojen bir yapıya sahiptirler ve hastanın örneğinden belirlenen CTC'deki bir hücre yüzeyi belirteç proteini aynı tümör yapısından ayrılan başka bir CTC ile aynı olmayabilir. Bu noktada CTC'lerin kişiye özel tedavi modeline pozitif katkılarının yanı sıra bu gibi negatif durumları da söz konusudur. Dolayısıyla izolasyon stratejisinde pozitif belirteç kullanımının yanında lökosit veya hematopoietik hücrelerin (sırasıyla CD45 ve CD36) yüzey belirteçleri kullanımı yoluyla negatif seçim ile izole CTC kalitesi artırılabilir (4). Bunun yanı sıra boyut, yoğunluk, elektriksel yük, hücresel deformasyon gibi biyo-fizyolojik kriterler kullanılarak CTC'ler ve

kan hücreleri arasındaki farklılıklardan yola çıkarak izolasyonu gerçekleştirilebilmektedirler (4).



Şekil 3: Dolaşımdaki tümör hücrelerinin(CTC) ve dolaşımdaki tümör DNA(ctDNA)'larının analizi (4).

Etkin bir izolasyona rağmen hala isole CTC örneğimiz hala çeşitli kan hücreleri içerebilir durumu söz konusudur. Bu noktada farklı CTC belirteçleri ve mikroskop teknolojilerinin kombinasyonları ile belirlemeler gerçekleştirilmektedir. İzole edilen ve saptanan CTC'ler farklı teknolojiler yardımı ile genomik, proteomik, transkriptomik analizleri ve farklı hayvan modellerinde etkileri üzerinde araştırmalara devam edilebilmesine imkan sağlamaktadır (4).

Literatüre bakıldığında son yıllarda bu konudaki çalışmalar fark edilecek düzeyde artmış olup bunlardan bir tanesi olan Debasish Boral ve ark. çalışmaların da beyin metastatik meme kanserinde tedavi stratejilerini ve olası etkilerini belirlemek amacıyla öncelikle ileri evre meme kanseri hastalarından alınan kan örneklerinden elde edilen CTC'lerin transkriptomik analizleri yapılarak Beyin metastazı bulunan hastaların karakteristikleri belirlenmiş ve hastalık ile ilişkileri gösterilmiştir (10).

## 2.2. Eksozomlar(EVs)

Eksozomlar yaklaşık olarak 40-150 nm boyutlarına sahip vücutta hemen hemen tüm hücrelerden salgılanan endosomal süreçten köken alan ekstrasellüler veziküllerdir. Ayrıca, eksozomlar çift fosfolipid tabaka ile

çevrili ekstrasellüler veziküllerdir. Kan, idrar, amniyotik sıvı, anne sütü, serum, plazma gibi birçok vücut sıvılarında bulunmaktadır (11,12).

1980'lerin başlarında yapılan çalışmalarda eksozomların yalnızca hücrede istenmeyen moleküllerin atılımında rol aldığı bilinmekte iken özellikle son zamanlarda eksozom biyolojisi ve fonksiyonu üzerine yapılan çalışmalar eksozomların başta hücrelerarası etkileşim olmak üzere birçok hücrenel süreçte görev aldığı ortaya çıkmıştır. Eksozomlar, vücutta immunolojik hücreler, kök hücreleri, farklı doku hücreleri ve kanser hücreleri gibi birçok farklı hücre tipleri tarafından hücrelerarası ortama; hücreler arası sinyal iletimi, genetik biyomateryallerin taşınımı, bağışık yanıtın düzenlenmesi gibi farklı görevleri yerine getirmek amacıyla salınmaktadır (12). Bu noktada eksozomların görevini belirleyici rolü salgılandıkları hücre tarafından çeşitli kontrol mekanizmaları ile seçilen içerikleri belirler (13). Bu doğrultuda, normal hücrelerden salgılanan eksozomlar hücrenel homeostasiyi korumak için salgılanırken tümör hücrelerinden salgılanan eksozomlar tümör sürecine katkı sağlamaktadır (12).

Artan çalışmalara rağmen eksozom araştırmalarında pek çok cevaplanmayı beklenen nokta bulunmaktadır. Bunların en başında ise 'eksozomal kargo hedeflenmiş hücrenel haberleşmenin bir formu mu?' 'Formu ise bu kargo içeriği nasıl ve hangi mekanizmalar ile belirlenmektedir?' gibi sorulardır.

Çeşitli çalışmalarda normal hücrelerden ve kanser hücrelerinden salınan eksozomların hem içerik hemde miktar olarak farklı olduğu bulunmuştur. Çeşitli kanser hücre hatlarında normal hücrelerine oranda daha fazla eksozom ve kargo içeriği salındığı tespit edilmiştir (13). Ayrıca, normal insan kanında yaklaşık olarak iki trilyon eksozom tespit edilmiş iken kanser hastalarında bu sayı dört trilyonlara çıkmaktadır (14).

Endosomal sürecin devamında oluşan multiveziküler yapılardan köken alan eksozomların kargo içerikleri öncelikle salgılandıkları hücre özellikleri doğrultusunda belirlenmekle olup genel olarak çeşitli protein kodlayan mRNA'lar ve kodlanmayan RNA grupları (miRNA'lar, uzun kodlanmayan RNA'lar(lncRNAs), sirküler RNA'lar vb.), çeşitli proteinler, immün yanıt elemanları, tetraspaninler( CD9, CD63, CD81, CD82), enzimler ısı şok proteinleri gibi birçok biyomateryallerden oluşmaktadır (Şekil 2). Bunula birlikte eksozomların salınım ve alınımında hücrede ESCRT (endosomal sorting complex required for the transport) protein kompleksi, hücrenel polarizasyonda yer alan ve bir tür GTPaz olan Rab27A proteini gibi hücrenel elemanlar süreçte yer almaktadır (15).

Kanser hücrelerinden salınan eksozomlar sahip oldukları içerikler doğrultusunda hastalık sürecinde önemli rollere sahiptirler (16). Ayrıca klinik boyutta da baktığımızda hastalığın teşhis ve tanısında, tedavi sürecinin gidişatı hakkında birçok bilgiyi sağlayabilecek potansiyele sahiptir. Ayrıca, eksozomlar; tümör mikroçevresinin düzenlenmesi, invazyon, metastaz, anjiyogenez, hedef hücrede genomik kararsızlık ve enerji metabolizmasının yeniden düzenlenmesi, Bcl-2 ailesinin anti-apoptotik üyelerinin RNA ve/veya proteinlerin taşınması veya ifade düzeyinde artış veya diğer anti-apoptotik biyomoleküllerin taşınımı ile apoptozdan kaçarak sağkalım artışını sağlama,

çeşitli homeostatik sınırlayıcı etmenlere karşı direnç göstermede rol oynamaktadırlar (15).

Bu doğrultuda, likit biyopsi uygulamalarında tümörden köken alan biyomateriyal olarak kullanılmaktadır (Şekil 3) (15). Ayrıca eksozom ve kargo içeriği çeşitli hastalıklarda prognostik faktör olarak belirlenebilir ve tedavide katkı sağlayabilir. Bu noktada, Grimolizzi ve ark. yapmış oldukları çalışmada, küçük hücre dışı akciğer kanserinde tümör hücrelerinden salgılanan eksozomal mir-126'nın prognostik bir belirteç olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Ayrıca, çalışmada farklı evrelerde olan hastalardan alınan kan örneklerinden yapılan eksozomal içeriğe bağlı analizler sonucunda eksozomal mir-126'nın ilerleyen progresyon ile birlikte eksozomal içerikte arttığı tespit edilmiş olup hücrenel süreçlere etkisi in vitro çalışmalar ile ortaya konmuştur (17,18).

### 2.3. Dolaşımdaki Tümör DNA'sı (cfDNA)

CfDNA'lar ilk olarak 1948 yılında Mandel ve Metais tarafından kanser hastası bireylerin kan dolaşımında hücre bağımlı olmayan nükleik asitlerin varolduğunun gösterilmesi ile tanımlanmışlardır (19). Dolaşıma cfDNA'ların salınımı hakkındaki bilgiler yoğun olarak araştırılmakla birlikte inflamasyon, otoimmünite, sigara kullanımı, hamilelik, egzersiz ve kalp disfonksiyonlarının dolaşımdaki cfDNA varlığına neden oldukları bilinmektedir (20). DNA fragmentlerinin ölen hücrelerden hücrenel döngü ya da apoptoz ve nekroz gibi hücrenel ölüm süreçleri sonucu dolaşıma aktarıldıkları literatürde bildirilmiştir (21). DNA'nın birkaç bin genom eşdeğerliği tipik olarak 1 mL dolaşımdaki plazmada bulunmaktadır ve sağlıklı bireylerin %90'ından fazlası mL başına 25 ng daha az cfDNA'ya sahiptir (22,23). Dolaşımdaki cfDNA genellikle apoptotik hücrelerde gözlenen nükleozom korumalı DNA'ya karşılık gelen 160 ila 180 bp uzunluğunda parçalanmaktadır (24). cfDNA 16 dakika gibi kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir. Karaciğer ile böbrekler yoluyla temizlenir ve böbrek disfonksiyonu kanserli bazı hastalarda ctDNA konsantrasyonunu modüle etmektedir (25).

Terim olarak dolaşımdaki ctDNA, primer tümörlerden, metastatik lezyonlardan yada CTC'lerden üretilmektedir ve cfDNA'nın bir kısmını oluşturmaktadır (26). Dolaşımdaki cfDNA miktarındaki farklılıkların nedeni tam olarak anlaşılacakla birlikte tümör yükü, evre, hüresel döngü, dolaşıma erişilebilirlik ve kan hacmini etkileyen faktörlerin bu farklılıkta etkili oldukları düşünülmektedir (27). Ayrıca, benzer tümör tiplerine sahip hastaların tanı sırasında mutlak ctDNA düzeylerine sahip olabilese de, birey içindeki cfDNA'nın göreceli düzeylerinin tümör yükü ve tedaviye yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Literatürde ctDNA'nın konak hücreler tarafından alınabileceğini ve bu alım sonucunda hücrelerin biyolojisini etkileyebileceği gösterilmektedir (28). Kanserli hastalarda "genometastazı nın da olup olmadığı, gelecekte yapılacak olan araştırmaların konusu olacaktır. Trejo-Becerril ve arkadaşları NIH3T3 alıcı murin hücrelerinin cfDNA'nın kolon kanseri hastalarının serumu ve SW480 insan kanseri hücrelesi supernatantının cfDNA aracılığıyla in vitro hücre dönüşümü ve tümörigenezi indüklemeye yeteneğine sahip olduklarını göstermişlerdir (29). Serum ve süpernatantların cfDNA'dan arındırılması durumunda alıcı hücrelerin hücre dönüşümü ve

tümör genz geliştirmedikleri gözlenmekte ve bu durum da kanser hücrelerinin tümör ilerlemesini teşvik etmek için biyolojik olarak ctDNA'yı yaydığı hipotezini desteklemektedir. ctDNA analizleri için plazma örnekleri serum örneklerine kıyasla tercih edilmektedir. Çünkü cfDNA'nın toplam miktarı serum' da plazmaya oranla 2-24 kat daha yüksektir ve bu durum ise pıhtılaşma işlemleri sırasında parçalanan bağışıklık hücrelerinden salınan DNA' nın kontaminasyonundan kaynaklanmadır. Bu sebeple plazmanın daha düşük DNA kontaminasyonuna sahip oluşu nedeniyle önemli bir ctDNA kaynağı olmaktadır (37).

ctDNA' nın kana salınma mekanizmalarını açıklığa kavuşturulma amaçlı çalışmalar devam etmektedir. Öte yandan tümör kitleleri genellikle yüksek oranda nekroza sahiptir ve bu durumun sonucu olarak vücut sıvılarında tümör DNA'sının saptanmasına neden olmaktadır. Ayrıca, makrofajların da nekrotik neoplastik hücrelerin fagositozu yoluyla dolaşımdaki tümör DNA parçalarının salınmasında rol oynadıkları bilinmektedir (30).

1977 yılında Leon ve arkadaşları, kanser hastalarında herhangi bir hastalığı olmayan bireylere kıyasla cfDNA miktarının oldukça yüksek olduğunu göstermişlerdir (23). Bu ufuk açıcı çalışma bu alanda başka çalışmaların yapılmasını hızlandırmıştır. Stroun ve arkadaşları, kanserli hastaların cfDNA'sında tümörle ilgili genetik değişiklikleri taşıdıklarını keşfettiler ve diğer araştırma grupları tarafından yapılan çalışmalar sonucunda çeşitli neoplastik genomik değişikliklerin (onkogenler ve/veya tümör baskılayıcı genlerde gözlenen mutasyonların, mikro satelit instabilite ve epigenetik değişiklikler) “ctDNA'da” tespit edilebileceğini teyit ettiler (31-34). Literatürde gerçekleştirilen bu analizler, ctDNA'da saptanan somatik değişikliklerin doğrudan tek bir tümörden türetildiğini göstermektedir. Yapılan bu çalışmalar somatik DNA değişikliklerinin ctDNA' nın varlığı ve seviyesine bağlı olarak tanımlayabileceğini ortaya koymaktadır (34). Bu nedenle ctDNA, mutasyonları, EGFR, KRAS, BRAF ve PIK3CA gibi önemli onkogenik genleri etkileyen değişiklikleri belirlemek ve tedavi sırasında kalıtsal hastalıkları tespit etmek veya tümör yükünü izlemek için kullanılabilir (35). Literatürde ctDNA ile ilişkili yapılan çalışmaya birkaç örnek verecek olursak; eşleştirilmiş ctDNA ve primer göğüs kanseri örneklerinde Shaw ve arkadaşları, USP17L2 (DUB3), BRF1, MTA1 ve JAG2 dahil onkogenik potansiyeli olan genleri barındıran çok sayıda kromozom kolunda kümelenmiş yüksek seviyeli DNA amplifikasyonlarını tanımlamışlardır (36). Tanı konulduktan 12 yıl sonrasına kadar bu amplifikasyonlar takip plazma örneklerinin bazılarında hala tespit edilebilir seviyede bulunmakta ve bu durum da “gizli” mikrometastatik hastalığın varlığına işaret etmektedir (36).



Tablo 1. Likit Biyopsinin Sınırlılıkları (6)

Source	Enrich or analytic technique	Strength	Limitation	
CTCs	Peripheral blood	Label dependent (e.g. CELLSEARCH)	Noninvasive	Impact of heterogeneity on various CTC enrichment methods Controversy of guiding therapeutic decision making Instability of monitoring early stage cancer
		Label independent (e.g. ISET system, ScreenCell)	High specificity of tumor-derived Ex vivo functional studies available Approved by FDA in clinical practice (CELLSEARCH) Non-coding RNA, DNA and protein all could be evaluated	
ctDNA	Serum or plasma	PCR (e.g. BEAMing, digital PCR, Amplicon sequencing)	Noninvasive High sensitivity	Difficult to determine cancer-specific aberration Superabundant data from NGS cause it's difficult to distinguish background noise from true tumour associated aberrations
		NGS	Specific gene aberration direct guide therapeutic decision making (approved by large clinical trials)	No RNA or protein could be evaluated
Exosomes	Plasma and other body fluids (ex. urine, saliva, ascites)	Ultracentrifugation Immunofluorescence methods	Noninvasive (available in multiple body fluids) Ex vivo functional studies available	tumor derived exosomes lack specific marker Impact of heterogeneity on various exosomes enrichment methods
		Chromatography ExoQuick polymer	Non-coding RNA, DNA and protein all could be evaluated	Lack of large clinical trials to validate its reliability in clinical practice

### 3. Sonuç

Likit biyopsisi, bireyin genetik ve biyolojik özelliklerine göre şekillenen invaziv olmayan bir kanser tedavisi stratejisi olan hassas tıp alanında önemli bir rol oynamaktadır. Konvansiyonel görüntüleme ve tümör belirteçlerinin aksine likit biyopsi daha hassas, doğru ve prognoz ve tedavinin yönü hakkında önemli ölçüde fazla bilgi sağlamaktadır.

Bununla birlikte, likit biyopsinin klinik olarak kullanıma devam etmeden önce pek çok engelin üstesinden gelinmesi gerekir. Tablo 1’ de bahsedilen üç likit biyopsinin sınırlılıkları hakkında bilgiler verilmiştir (Tablo 1). İlk sınırlılık, standart ve kullanışlı tanı ve izolasyon tekniklerinin eksikliğidir. CELLSEARCH, FDA tarafından CTC’leri tespit etmek için onaylanan tek tekniktir; ancak literatürde CTC saptama kapasitesi ve çeşitli antikorlara dayalı CTC’lerin alt gruplandırılmasıyla ilgili onlarca teknik gösterilmiştir. cfDNA tespiti ile ilgili olarak, tümör ile ilişkili genetik mutasyonları kalitatif ve kantitatif olarak belirleyebilecek (dijital PCR, NGS veya BEAMing yoluyla) DNA izolasyonu için standartlaştırılmış adımlardan yoksundur. Ekzozomlar açısından genetik analiz için hızlı ve yüksek verimli izolasyon yönteminin (ultrasentrifüj, ticari kitler vb.) net olarak hala belirlenmemiş olması önemli sınırlılıklarıdır. Bir diğer önemli konu da tümör belirteçlerinin nasıl seçileceğidir. Örneğin, tümör belirteçlerinin, yüksek ve düşük metastatik kapasiteye sahip CTC’ler ile tümör ve normal dokulardan elde edilen ekzozomlardan ayırt etmek oldukça zordur. Buna ek olarak, ctDNA’ nın nasıl analiz edileceği ve ticari çoklu mutasyon panellerinin (NGS gibi) hasta bireyler için büyük gen gruplarını taramak amacıyla kullanılıp kullanılmayacağı konusu önemli bir sınırlılık olarak yer almaktadır.

Son olarak, likit biyopsinin klinik yararını kanıtlamak için birçok çalışma yapılmasına rağmen, bu çalışmaların çoğunu retrospektif çalışmalar oluşturmaktadır. Bu nedenle likit biyopsinin önemli potansiyelini doğrulamak için daha geniş ve detaylı çalışmalar gereklidir.

### 4. Referanslar

- 1- Alberto Bardelli and Klaus Pantel. (2017) Liquid Biopsies, What We Do Not Know (Yet). *Cancer Cell*, 31.
- 2- Raffaele Palmirotta , Domenica Lovero, Paola Cafforio, Claudia Felici, Francesco Mannavola, Eleonora Pellè, Davide Quaresmini, Marco Tucci and Franco Silvestris. (2018) Liquid biopsy of cancer: a multimodal diagnostic tool in clinical oncology. *Ther Adv Med Oncol*, Vol. 10: 1–24
- 3- Giulia Siravegna, Silvia Marsoni, Salvatore Siena and Alberto Bardelli. (2017) Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nature Review-Clinical Cancer*, 14;531-548.
- 4- Pantel K., Alix-Panabieres C. (2019) Liquid biopsy and minimal residual disease- latest advances and implication for cure. *Nature Review-Clinical Cancer*.
- 5- Ansari J., Yun J., Kompelli A.R., Moufarrej Y.E., Alexander J.S., Herrera, G.A., Shackelford R.E. (2017) The liquid biopsy in lung cancer. *Genes & Cancer*, Vol. 7 (11-12).
- 6- Zhang W., Xia W., Lv Z., Xin Y., Ni C., Yang L. (2017) Liquid Biopsy for Cancer: Circulating Tumor Cells, Circulating Free DNA or Exosomes? *Cell Physiol Biochem*. 41:755-768.
- 7- Heitzer E., Haque I.S., Roberts C.E.S., Speicher M.R. (2019) Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics- driven oncology. *Nature Rev.-Genetics*. (20) 71-88.
- 8- Rodrigues P., Vanharanta S. (2019) Circulating Tumor Cells: Come together, right now, over metastasis. *Cancer Discovery*.22-24.
- 9- Alix-Panabieres C., Pantel K. (2016) Clinical Applications of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA as Liquid Biopsy. *Cancer Discovery*. 1-13.
- 10- Boral D., Vishnoi M., Liu H.N., Yin W., Sprouse M.L., Scamardo A., Hong D.S., Tan T.Z., Thierry J.P., Chang J.C., Marchetti D. (2017) Molecular characterization of breast cancer CTCs associated with brain metastasis. *Nature Communication*. 8:196
- 11- Sandfeld-Paulsen B., Aggerholm-Pedersen N., Baek R., Jakobsena K.R., Meldgaard P., Folkersen B.H., Rasmussen T.R., Varming K., Jorgensen M.M., Sorensen B.S. (2016) Exosomal proteins as prognostic biomarkers in non-small cell lung cancer. " *Molecular oncology* ,10,1595-1602.
- 12- Frydrychowicz M., Kolecka-Bednarczyk A., Madejczyk M., Yasar S., Dworacki G. 2015. Exosome- Structure, biogenesis and biological rol in Non-small cell lung cancer. *Scandinavian Journal Of Immunology*,81(1),2-10.
- 13- Milana L., Singh A., Mattheolabakis G., Suresh M., Amiji M.M. (2015) Exosome mediated communication within the tumor microenvironment. *Journal of Controlled Release*,278–294.
- 14- Kalluri R. (2016) The biology and function of exosomes n cancer. *The journal of Clinical Investigation*. 4(126);1208-1213
- 15- Kanada M., Backmann M.H., Contag C.H.(2016) Signaling by extracellular vesicles advances cancer hallmarks. *Cellpress*. 1-9.
- 16- Ruivo F.C., Adem B., Silva M., Melo S.A. (2017) The biology of cancer exosomes: Insights and new perspectives. *Cancer Research*. 77(23).
- 17- Grimolizzi F., Monaco F., Leoni F., Bracci M., Staffoni S., Berseglieri C., Gaetani S., Valentino M., Amati M., Rubini C., Saccucci F., Neuzil J., Tomasetti M., Santarelli L. (2017) Exosomal mir-126 as a circulating biomarker in non-small cell lung cancer regulating cancer progression. *Scientific Reports*. 7: 15277, 1-12

- 18- Cuia S., Cheng Z., Qin W., Jianga L. (2018) Exosomes as a liquid biopsy for lung cancer. *Lung Cancer*, 116, 46–54.
- 19- Mandel P., Metais P. (1948) Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme [French]. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* 142, 241–243.
- 20- Swarup V., Rajeswari M.R. (2017) Circulating (cell-free) nucleic acids — a promising, non-invasive tool for early detection of several human diseases. *FEBS Lett.* 581, 795–799.
- 21- Stroun M., Lyautey J., Lederrey C., Olson-Sand A., Anker P. (2001) About the possible origin and mechanism of circulating DNA apoptosis and active DNA release. *Clin Chim Acta* 2. 313 :139 – 42 .
- 22- Perkins G, Yap T.A., Pope L., Cassidy A.M., Dukes J.P., Riisnaes R. (2012) Multi-purpose utility of circulating plasma DNA testing in patients with advanced cancers. *PLoS ONE*. 7
- 23- Leon S.A., Shapiro B., Sklaroff D.M., Yaros M.J. (1977) Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res.* 37:646 –50.
- 24- Fan H.C., Blumenfeld Y.J., Chitkara U., Hudgins L., Quake S.R. (2010) Analysis of the size distributions of fetal and maternal cell-free DNA by paired-end sequencing. *Clin. Chem.* 56:1279 – 86 .
- 25- Elshimali Y.I., Khaddour H., Sarkissyan M., Wu Y., Vadgama J.V. (2013) The clinical utilization of circulating cell free DNA (CCFDNA) in blood of cancer patients. *Int. J. Mol. Sci.* 14 :18925–58.
- 26- Jen J., Wu L., Sidransky D. (2000) An overview on the isolation and analysis of circulating tumor DNA in plasma and serum. *Ann N Y Acad. Sci.* 906:8 – 12 .
- 27- Diehl F., Schmidt K., Choti M.A., Romans K., Goodman S., Li M. (2008) Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nature Med.* 14 : 985 – 90 .
- 28- Schwarzenbach H , Hoon DS , Pantel K. (2011) Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat. Rev. Cancer.* 11:426– 37.
- 29- Trejo-Becerril C., Perez-Cardenas E., Taja-Chayeb L., Anker P., Herrera-Goepfert R., Medina-Velazquez L.A. (2007) Cancer progression mediated by horizontal gene transfer in an in vivo model. *PLoS One.* 7 : e52754 .
- 30- Jahr S., Hentze H., Englisch S., Hardt D., Fackelmayer F.O., Hesch R.D., Knippers R. (2001) DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res.* 61;1659–1665.
- 31- Wang J.Y., Hsieh J.S., Chang M.Y., Huang T.J., Chen F.M., Cheng T.L., Alexandersen K., Huang Y.S., Tzou W.S., Lin S.R (2004) Molecular detection of APC, K-ras, and p53 mutations in the serum of colorectal cancer patients as circulating biomarkers. *World J. Surg.* 28;721–726.
- 32- Shaw J.A., Smith B.M., Walsh T., Johnson S., Primrose L., Sladem M.J., Walker R.A., Coomber R.C., (2000) Microsatellite alterations plasma DNA of primary breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 6;1119–1124.
- 33- Fujiwara K., Fujimoto M., Tabata M., Nishii K., Matsuo K., Hotta K., Kozuki T., Aoe M., Kiura K., Ueoka H., Tanimoto M. (2005) Identification of epigenetic aberrant promoter methylation in serum DNA is useful for early detection of lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 11;1219–1225.
- 34- Stroun M., Anker P., Maurice P., Lyautey J., Lederrey C., Beljanski M. (1989) Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients. *Oncology.* 46;318–322.

- 35- Misale S., Yaeger R., Hobor S., Scala E., Janakiraman M., Liska D., Valtorta E., Schiavo R., Buscarino M., Siravegna G., Bencardino K., Cercek A., Chen C.T., Veronese S., Zanon C., Sartore-Bianchi A., Gambacorta M, Gallicchio M, Vakiani E, Boscaro V, Medico E, Weiser M, Siena S, Di N.F., Solit D., Bardelli A.(2012) Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature*. 486;532–536.
- 36- Shaw J.A., Page K., Blighe K., Hava N., Guttery D., Ward B., Brown J., Ruangpratheep C., Stebbing J., Payne R., Palmieri C., Cleator S., Walker R.A., Coombes R.C. (2012) Genomic analysis of circulating cell-free DNA infers breast cancer dormancy . *Genome Res*. 22;220 – 31 .
- 37- El Messaoudi S., Rolet F., Mouliere F., Thierry A.R. (2013) Circulating cell free DNA:preanalytical considerations. *Clin. Chim. Acta* . 42;222–230.

## CHAPTER 5

**Gömülü Yirmi Yaş Diş Cerrahisinde Şişliğin  
Değerlendirilmesi (Volkan Kaplan)**

## Gömülü Yirmi Yaş Dişi Cerrahisinde Şişliğin Değerlendirilmesi

Dr.Öğr.Üyesi Volkan Kaplan

Van Yüztüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, E-posta:volkankaplan@yyu.edu.tr

### 1. Giriş

Diş hekimliğinde yapılan minör ve major cerrahi işlemler sonrasında değişik derecelerde çeşitli komplikasyonlar oluşabilmektedir.<sup>1</sup> Günümüzde ağız, diş ve çene cerrahisi kliniklerinde yirmi yaş dişi çekimi en sık uygulanan minor cerrahi işlemlerdir. Gömülü yirmi yaş dişi çekiminden sonra sıklıkla ağrı, trismus ve şişlik (ödem) oluşur.<sup>2-4</sup> Hastalar, gömülü yirmi yaş dişi cerrahisinden sonra en çok şişlikten şikâyet etmektedirler.<sup>5-8</sup>

Cerrahi sonrası ödem, doku travması sonrası oluşan enflamatuvar cevap ile ilgilidir.<sup>9-12</sup> Fosfolipidaz A<sub>2</sub> nin fosfolipitleri araşidonik asite dönüştürmesine ve bunun sonucunda enflamasyon mediatörleri olarak görev yapan lökotrien, prostoglandin ve tromboksan A<sub>2</sub> oluşumuna bağlı olarak gelişmektedir.<sup>13</sup>

Ayrıca, doku yaralanması sonucu oluşan enflamatuvar yanıt sonrası önce vazodilatasyon meydana gelir ve yara bölgesine kan akımı artar. Vasküler geçirgenliğin artması sonucunda proteinden zengin sıvı dokular arasına yayılır ve ödem (şişlik) meydana gelir.<sup>10</sup>

Gömülü yirmi yaş dişi cerrahisini takiben hastalarda; yüzün yumuşak dokularında, kişinin günlük yaşantısını olumsuz yönde etkileyen, doku yaralanmasının miktarına bağlı olarak farklı derecelerde ödem görülmektedir.<sup>9,10,14-16</sup>

Cerrahi sonrası şişlik operasyon sonrası 1-2 günde maksimum seviyeye çıkar; 3. günden itibaren azalmaya başlar; 5-7. günde çoğu hastada kaybolur.<sup>9,14,15,17,18</sup>

Yetersiz irrigasyon, çalışma süresinin uzaması, gömülü dişin çekiminin zorluğu, flebin aşırı retraksiyonu, yetersiz cerrahi teknik gibi intraoperatif faktörler operasyon sonrası ödemin artmasına neden olur.<sup>19,20</sup>

Cerrahi sonrası ödemin ölçülmesinde palpasyon, inspeksiyon gibi subjektif yöntemler ile daha hassas ölçümlere izin veren tek boyutlu, iki boyutlu ve üç boyutlu kayıt yöntemleri kullanılabilir.<sup>10,15,21-26</sup>

### 2. En Sık Kullanılan Şişlik (Ödem) Değerlendirme Yöntemleri

#### a) Çevre (Metrik Ölçüm) Yöntemi:

Diş hekimliğindeki çalışmalarda en çok çevre yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem yirmi yaş dişi cerrahisi öncesi yapılan ölçümler ile cerrahi sonrası yapılan ölçümlerin farklarının değerlendirilmesi yoluyla yapılmaktadır. Bu ölçümler yapılırken yüzde belirli noktalar arasındaki mesafeler ölçülmektedir. Genellikle bu noktalar; mandibular açı, tragus, burun kanadının alt kısmı, nazal komissura, göz çukurunun en lateralin noktası, kulak memesinin alt kenarı, burun kanadı açısı, ağız köşesi ve müdahale yapılan taraftaki yumuşak doku

çene ucu (pogonion)'dur. Postoperatif ölçümler genellikle 1., 2., 3. ve 7. gün yapılarak farklar karşılaştırılmaktadır.<sup>9,27-30</sup>

**b) Skalalar: VAS (Görsel Analog Skala) veya VRS (Sözel Değerlendirme Skalası):**

Skalalar ağrı değerlendirilmesinde kullanıldıkları gibi ödem (şişlik) değerlendirilmesinde de kullanılmaktadırlar. Bu değerlendirmeler yapılırken genellikle 0-100, 0-10, 0-5, ve 0-3 arası rakamların ve/veya ifadelerin bulunduğu skalalar kullanılmakta, hastalardan skalalara açıklamalar doğrultusunda işaretlemeler yapması istenmektedir.<sup>22,31-36</sup>

**c) Stereophotography/Laser Scan Yöntemi:**

Bu yöntemler ile görüntüler alınarak yüzdeki şişlik miktarı ölçülebilmektedir. Bu metotlarda görüntüler alınırken birisi renkli, ikisi kızıl ötesi kamera veya ikisi kamera biri sensörden oluşan üçlü kamera sistemlerinden ya da 2 kameradan faydalanılır. Standart şartlarda alınan operasyon öncesi ve operasyon sonrası görüntüler 3dMD software 3dMD Vultus (3dMD, Atlanta, GA) gibi programlara yüklenerek incelenir. İncelemeler sonucu şişlik miktarı programlar yardımıyla belirlenir.<sup>37-40</sup>

**d) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI):**

Bu yöntem ile operasyon öncesi ve sonrası MRI görüntülerinin karşılaştırılması ile oluşan şişlik değerlendirilebilmektedir. Bu yöntemin kullanılabilmesi için yüksek maliyetli ekipman ve tecrübe gerekmektedir.<sup>41,42</sup>

**e) Bilgisayarlı Tomografi (BT/CT):**

Bilgisayarlı tomografi yöntemi ile şişlik üç boyutlu olarak hassas bir şekilde ölçülebilmektedir. Ama bunun yanında hastanın gereksiz radyasyon almasını gerektirmesi, görüntülerin değerlendirilmesinin tecrübe istemesi ve yüksek maliyet gibi nedenlerle son yıllarda pek kullanılmamaktadır.<sup>6</sup>

**f) Ultrasonografi (USG):**

Ultrasonografi (ultrason) ile dokular arasında biriken ödemin yol açtığı şişliğin miktarı değerlendirilebilmektedir. Yalnız bu yöntemin kullanılabilmesi için yeterli tecrübe ve nispeten maliyetli ekipman ihtiyacı bulunmaktadır.<sup>43</sup>

### 3. Tartışma

Gömülü yirmi yaş dişi cerrahisi çalışmalarında genellikle ağrı, trismus ve ödem değerlendirilmektedir.<sup>1-5</sup>

Ameliyat sonrası yüzde oluşan ödemin ölçülmesinde çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Gömülü yirmi yaş dişi operasyonundan sonra oluşan şişliğin (ödem) değerlendirilmesinde başlarda uygulanması basit yöntemler kullanılmış, yıllar geçtikçe gelişen teknolojilerle beraber objektif ve matematiksel yöntemlerin kullanımı artmıştır.<sup>6,9,27-45</sup>

Son yıllarda genellikle yüzdeki bazı referans noktaları arasındaki mesafelerin metrik olarak ölçülmesi ile şişlik değerlendirilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan beş referans nokta; yumuşak doku pogonion, gonion, lateral kantus, dudak köşesi ve tragus' dur.<sup>15,23,46,47</sup> Hastaların kendilerinin değerlendirme yaptıkları VAS ödem skalaları da çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>48,49</sup> Bu tekniklerin yanında; Laser Scan, yüz arkı (face-bow), lateral ve anteroposterior grafipler, stereofotografi, bilgisayarlı tomografi, MRI

ve ultrasonografi gibi yüzdeki şişliği değerlendirme tekniklerinin de kullanıldığı literatürde görülmektedir.<sup>5-8,10,15,22-26</sup>

Cerrahi sonrası yüzde oluşan şişliğin miktarını doğru bir şekilde ölçmek bölgenin topoğrafik özellikleri nedeniyle zordur. Düzensiz, dış bükey bir yüzeyin ölçümü, iç ve dış kesimde oluşan şişliğin de yansıtılması açısından üç boyutta ölçülmesini gerektirmektedir.<sup>13</sup>

Son 1 yıl içerisinde yapılan gömülü yirmi yaş dişi araştırmaları incelendiğinde şişliğin değerlendirilmesinde çoğunlukla metrik ölçüm metodunun kullanıldığı görülmektedir.<sup>50-55</sup>

VAS ödem skalaları, hastaların kendilerinin yaptığı subjektif değerlendirmeler olması dolayısıyla güvenilirlik konusunda tartışmaya açıktır, ama literatürde bu tekniğin diğer tekniklerle yapılan karşılaştırmalarında yüksek korelasyon oranları tespit edilmiştir.<sup>24,47</sup> Macgregor ve Addy<sup>56</sup> yüzdeki postoperatif şişliği gözlemsel olarak 0-1-2-3 şeklinde skorlayarak değerlendirmişlerdir. Absi ve Shepherd<sup>57</sup> de yüzdeki postoperatif şişliği VAS ile incelemiştir.

Hastaların subjektif değerlendirmelerine dayanan VAS ödem skalasının, hekim tarafından yüzdeki belirli noktaların ölçüldüğü metrik yöntem ile göstermiş olduğu korelasyon, bu skalanın postoperatif dönemde ödemi değerlendirmek için kullanılabilirliğini göstermektedir. VAS ödem skalası sayesinde sadece bilimsel veri elde etmek için hastanın kliniğe çağırılmasına gerek kalmadan, kolay bir şekilde postoperatif kontrollerin tamamında veri elde etme imkânı doğmaktadır. Ancak hastanın subjektif değerlendirmesine dayanan VAS ödem skalasının yalnız başına postoperatif dönemde gözlenen ödemi değerlendirmek için kullanılmasının yeterli olmayacağına, diğer ödem değerlendirme yöntemlerine ek olarak kullanımının daha güvenilir sonuçlar sunacağına inanan araştırmacılar mevcuttur.<sup>58</sup>

Ultrasonografi (USG) fasiyal şişliğin incelenmesinde çeşitli araştırmacılar tarafından kullanılmış; pratik, yan etkisiz, çabuk sonuç veren; yumuşak dokulardaki yapıları detaylı bir şekilde gösteren bir yöntemdir. Dezavantajı ise değerlendirme esnasında mekanik irritasyona sebep olabilmesidir.<sup>7,59-63</sup>

Üç boyutlu tarayıcılar ile non-invaziv olarak, istenilen sıklıkta postoperatif ödemi değerlendirmek mümkündür. En sık olarak kullanılan üç boyutlu tarayıcılar; stereofoto tarayıcı, yapılandırılmış ışık tarayıcı ve laser tarayıcıdır. Ancak bu sistemlerin yapısının karmaşık olması, maliyetli olması ve verilerin işlenmesinin zaman alması seçilebilirliklerini azaltmaktadır.<sup>8</sup>

Bilgisayarlı tomografi ile daha hassas ölçümler yapılabilir de yüksek maliyet ve hastaların radyasyon alması gibi dezavantajlar olması nedeniyle pek kullanılmamaktadır. Ayrıca bu yöntem ile ödemi farklı zamanlarda değerlendirmek pratik değildir.<sup>6</sup>

Sonuç olarak, yirmi yaş dişi cerrahisi sonrasında şişliğin değerlendirilmesinde birçok yöntem bulunmakta; MRI, CT yöntemleri gibi hassas sonuçlar vermese de kolay ve kısa zamanda uygulanabilen ayrıca da ekonomik olan çevresel (metrik) yöntemler kullanılabilir.



#### 4. Kaynaklar

1. Santamaria J, Arteagoita I. Radiologic variables of clinical significance in the extraction of impacted mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod* 1997; 84: 469-473.
2. Blondeau F, Daniel NG. Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. *J Can Dent Assoc* 2007; 73: 325.
3. Chiapasco M, De Cicco L, Marrone G. Side effects and complications associated with third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 412-420.
4. Peterson LJ. Postoperative patient management. In: Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR, editors. Contemporary oral and maxillofacial surgery. 4th ed. St. Louis: CV Mosby; 2003. p. 214-220.
5. Van Gool AV, Ten Bosch JJ, Boering G. A photographic method of assessing swelling following third molar removal. *Int J Oral Surg* 1975; 4: 121-129.
6. Cathcart RA. Inflammatory swellings of the head and neck. *Surgery (Oxford)* 2015; 33: 600-606.
7. Pallagatti S, Sheikh S, Puri N, Mittal A, Singh B. To evaluate the efficacy of ultrasonography compared to clinical diagnosis, radiography and histopathological findings in the diagnosis of maxillofacial swellings. *Eur J Radiol* 2012; 81: 1821-1827.
8. Maal TJ et al. Registration of 3-dimensional facial photographs for clinical use. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 2391-2401.
9. Markovic A, Todorovic L. Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 36(3): 226-229.
10. Nusair YM. Local application of ice bags did not affect postoperative facial swelling after oral surgery in rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007; 45(1): 48-50.
11. Alkan A, Metin M, Arici S, Sener I. A prospective randomised cross-over study of the effect of local haemostasis after third molar surgery on facial swelling: an exploratory trial. *Br Dent J* 2004; 197(1): 42-44.
12. Fragiskos FD. Oral Surgery. Springer, Berlin, Heidelberg; 2007.
13. Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head Face Med* 2005; 1:11.
14. Graziani F, D'Aiuto F, Arduino PG, Tonelli M, Gabriele M. Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35(3): 241-246.
15. Micó-Llorens JM, Satorres-Nieto M, Gargallo-Albiol J, Arnabat-Domínguez J, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after impacted lower third molar surgical extraction. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62(9): 693-698.
16. Cooper SA, Beaver WT. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20, 241-250.
17. Üstün Y, Erdogan O, Esen E, Karşlı ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96(5): 535-539.
18. Peterson LJ, Indresano AT, Marciani RD, Rosen SM (1997) Principles of Oral And Maxillofacial Surgery, Volume one, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York, 117-119.

19. Fonseca RJ. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 2nd ed. Elsevier Saunders; 2009.
20. Osborn TP, Frederickson G Jr, Small IA, Torgerson TS. A prospective study of complications related to mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43: 767-769.
21. Ordulu M, Aktas I, Yalcin S, Azak AN, Evlioglu G, Disçi R, Emes Y. Comparative study of the effect of tube drainage versus methylprednisolone after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101(6): 96-100.
22. Pasqualini D, Cocero N, Castella A, Mela L, Bracco P. Primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars: a comparative study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34(1): 52-57.
23. Cerqueira PR, Vasconcelos BC, Bessa-Nogueira RV. Comparative study of the effect of a tube drain in impacted lower third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(1): 57-61.
24. Berge TI. Visual analogue scale assessment of postoperative swelling. A study of clinical inflammatory variables subsequent to third-molar surgery. *Acta Odontol Scand* 1988; 46(4): 233-240.
25. Uçok C. Stereophotogrammetric assessment of the effect of tenoxicam on facial swelling subsequent to third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26(5): 380-382.
26. Harrison JA, Nixon MA, Fright WR, Snape L. Use of hand-held laser scanning in the assessment of facial swelling: a preliminary study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004; 42(1): 8-17.
27. Antunes AA, Avelar RL, Martins Neto EC, Frota R, Dias E. Effect of two routes of administration of dexamethasone on pain, edema, and trismus in impacted lower third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg* 2011; 15: 217-223.
28. Deo SP, Shetty P. Effect of submucosal injection of dexamethasone on post-operative sequelae of third molar surgery. *JNMA Nepal Med Assoc* 2011; 51: 72-78.
29. Moraschini V, Hidalgo R, Porto Barboza E. Effect of submucosal injection of dexamethasone after third molar surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016; 45: 232-240.
30. Amin MM, Laskin DM. Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 55: 448-451.
31. Pol R, Ruggiero T, Gallesio G, Riso M, Bergamasco L, Mortellaro C, Mozzati M. Efficacy of Anti-Inflammatory and Analgesic of Superpulsed Low Level Laser Therapy After Impacted Mandibular Third Molars Extractions. *J Craniofac Surg* 2016; 27: 685-690.
32. Engelke W, Beltrán V, Cantín M, Choi E, Navarro P, Fuentes R. Removal of impacted mandibular third molars using an inward fragmentation technique (IFT) e Method and first results. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2014; 42: 213-219.
33. Dolanmaz D, Esen A, Isik K, Candirli C. Effect of 2 flap designs on postoperative pain and swelling after impacted third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 116: 244-246.
34. Goldsmith SM, De Silva RK, Tong DC, Love RM. Influence of a pedicle flap design on acute postoperative sequelae after lower third molar removal. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41: 371-375.
35. Danda AK, Krishna Tatiparth M, Narayanan V, Siddareddi A. Influence of primary and secondary closure of surgical wound after impacted mandibular third molar removal on postoperative pain and swelling-a comparative and split mouth study. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 309-312.

36. Siddiqi A, Morkel JA, Zafar S. Antibiotic prophylaxis in third molar surgery: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial using split-mouth technique. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39: 107-114.
37. Asutay F, Ozcan-Kucuk A, Alan H, Koparal M. Three-dimensional evaluation of the effect of low-level laser therapy on facial swelling after lower third molar surgery: A randomized, placebocontrolled study. *Niger J Clin Pract* 2018; 21: 1107-1113.
38. Alan H, Yolcu Ü, Koparal M, Özgür C, Öztürk SA, Malkoç S. Evaluation of the effects of the low-level laser therapy on swelling, pain, and trismus after removal of impacted lower third molar. *Head & Face Medicine* 2016; 12: 25.
39. Rana M, Gellrich NC, Ghassemi A, Gerressen M, Riediger D, Modabber A. Three-Dimensional evaluation of postoperative swelling after third molar surgery using two different cooling therapy methods: a randomized observer-blind prospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 2092-2098.
40. Yakar M, Yıldız F, Zeybek M, Kocaman E, Dolanmaz D, Böge S, Arıcıoğlu C, Özdemir B. Diş hekimliğinde uygulanan iki farklı insizyon çeşidinin postoperatif ağrı ve şişlik üzerine etkisinin fotogrametrik yöntemlerle incelenmesi. TMMOB Harita ve Kadastro Mühendisleri Odası 13. Türkiye Harita Bilimsel ve Teknik Kurultayı 18-22 Nisan 2011, Ankara.
41. Llewelyn J, Ryan M, Santosh C. The use of magnetic resonance imaging to assess swelling after the removal of third molar teeth. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996; 34: 419-423.
42. Meisami T, Musa M, Keller MA, Cooper R, Clokie CM, Sándor GK. Magnetic resonance imaging assessment of airway status after orthognathic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 458-463.
43. İlhan O, Agacayak KS, Gulsun B, Koparal M, Gunes N. A comparison of the effects of methylprednisolone and tenoxicam on pain, edema, and trismus after impacted lower third molar extraction. *Med Sci Monit* 2014; 20: 147-152.
44. Røynesdal AK, Björnland T, Barkvoll P, Haanaes HR. The effect of soft-laser application on postoperative pain and swelling. A double-blind, crossover study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993; 22(4): 242-245.
45. Lökken P, Olsen I, Bruaset I, Norman-Pedersen K. Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as a model for drug evaluation: a test with ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 8(3-4): 209-216.
46. Mantovani E et.al. A split-mouth randomized clinical trial to evaluate the performance of piezosurgery compared with traditional technique in lower wisdom tooth removal. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1890-1897.
47. Ozgul O et.al. Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: randomized multicenter split-mouth clinical trial. *Head Face Med* 2015; 26; 11: 37.
48. Berge TI. The use of a visual analogue scale in observer assessment of postoperative swelling subsequent to third molar surgery. *Acta Odontol Scand* 1989; 47: 167-174.
49. Chaudhary M, Singh M, Singh S, Singh SP, Kaur G. Primary and secondary closure technique following removal of impacted mandibular third molars: A comparative study. *Natl J Maxillofac Surg* 2012; 3: 10-14.
50. Afat İM, Akdoğan ET, Gönül O. Effects of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin Alone and Combined With Hyaluronic Acid on Pain, Edema, and Trismus After Surgical Extraction of Impacted Mandibular Third Molars. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2018; 76(5): 926-932.

51. Arora SS, Phull T, Kumar I, Kumar A, Kumar N, Singh H. A comparative study of the effect of two dosages of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective randomized study. *Oral and Maxillofacial Surgery* 2018; 22(2): 225-230.
52. Pachipulusu PK, S M. Comparative study of primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars. *Oral Maxillofac Surg* 2018; 22(3): 261-266.
53. Pérez-González JM, Esparza-Villalpando V, Martínez-Rider R, Noyola-Frías MÁ, Pozos-Guillén A. Clinical and Radiographic Characteristics as Predictive Factors of Swelling and Trismus after Mandibular Third Molar Surgery: A Longitudinal Approach. *Pain Research and Management* 2018, 1-6.
54. Gülnahar Y, Kupeli I. Effect of preemptive intravenous ibuprofen on postoperative edema and trismus in third molar tooth extraction: A randomized controlled study. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine* 2018; 18(3): 161-167.
55. Isola G, Alibrandi A, Pedullà E, Grassia V, Ferlito S, Perillo L, Rapisarda E. Analysis of the Effectiveness of Lornoxicam and Flurbiprofen on Management of Pain and Sequelae Following Third Molar Surgery: A Randomized, Controlled, Clinical Trial. *Journal of Clinical Medicine* 2019; 8(3): 325.
56. Macgregor AJ, Addy A. Value of penicilin in the prevention of pain, swelling and trismus Following the removal of ectopic mandibular third molars. *Int J Oral Surg* 1980; 9: 166-172.
57. Absi EG, Shepherd JP. A comparison of morbidity following the removal of lower third molars by the lingual split and surgical bur methods. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 22: 149-153.
58. Afat İM, Akdoğan ET, Gönül O, Göker MK. Gömülü 3. molar dişlerin cerrahi çekimleri sonrası gönüllülerin kendi değerlendirdikleri VAS ödem skorlamalarının, hekim tarafından yüzde yapılan ödem ölçümleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi. *Yeditepe J Dent* 2018; 14(1): 25-30.
59. Esen E, Taşar F, Akban O. Determination of the anti-inflammatory effects of metil prednisolone on the sequel of the third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 1201-1206.
60. Siegert R. Ultrasonography of Inflammatory Soft Tissue Swellings of the Head and Neck. *J Oral Maxillofac Surg* 1987; 45: 842-846.
61. Schultze-Mosgau S, Schmelzeisen R, Frölich JC, Schmele H. Use of ibuprofen and methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 1995; 53: 2-7.
62. Emshoff R, Bertram S, Rudisch A, Gassner R. The diagnostic value of ultrasonography to determine the temporomandibular joint disk position. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 688-696.
63. Melchiorre D, Calderazzi A, Maddali Bongi S, Cristofani R, Bazzichi L, Eligi C, et al. A comparison of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the evaluation of temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2003; 42: 673-676.

## CHAPTER 6

**Canavar Şişlik: Teratom (Ayşe Betül Öztürk)**

## Canavar Şişlik: Teratom

Opr. Dr. Ayşe Betül ÖZTÜRK  
Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi



### 1. Giriş

İlk kez 1869'da Rudolph Virchow tarafından tanımlanmıştır (1). Germ hücreli tümörler arasında sınıflandırılmaktadır (2,3). 3 embriyonik germ tabakasına da (endoderm, ektoderm ve mezoderm) ait dokular içeren gerçek bir konjenital tümördür.

Germ hücreli tümörler, totipotansiyel hücreler olan primordial germ hücrelerinden kaynaklanır. Primordial germ hücrelerinin göçü sırasında bilinmeyen bir nedenle ektopik yerleşimi sonucu teratom meydana gelmektedir.

### 2. Germ Hücreli Tümörler

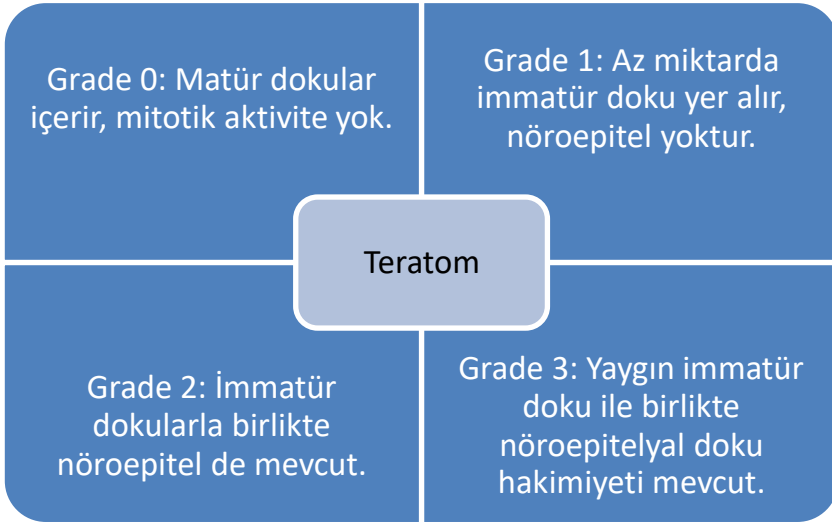
- Germinom
- Teratom

- Embriyonel karsinom
- Endodermal sinüs tümörü
- Koriokarsinom

- Gonadoblastom
- Mikst germ hücreli tümör

Histolojik olarak teratom tanısı koyulurken artık her 3 germ tabakasını da içermesi gerekmediği anlaşılmıştır ve tümörün ektojik doku içermesi tanı için yeterli kabul edilmektedir (4). İyi diferansiye teratomlarda tümör bir ekstremité veya hatta bir fetúse benzeyebilir.

Teratomlar genellikle benign olmasına karşın malign transformasyon potansiyelleri bulunmaktadır. Histolojik olarak “matür” ve “immatür” olarak iki gruba ayrılır. Matür teratomlar genellikle benigndir, diğer taraftan immatür teratomlar genellikle maligndir. Teratomların histolojik matüritesi değerlendirilirken en önemli kriter nöroepitelyal dokulardır (5).



Teratomlar genellikle orta hatta yerleşirler (6). En sık sakrokoksigeal bölgede (%47,2), ikinci sıklıkta ise gonadlarda (%27,1) görülmektedir. Ayrıca mediasten, toraks, retroperitoneum, boyun, nazofarenks, mide ve beyinde de görülebilmektedir (7). En sık Akciğer ve kemik metastazı görülr.

### 3. Sakrokoksigeal Teratom

Yenidoğanlarda en sık görülen tümördür (8). Kızlarda daha sık görülr (6). 35000-40000 doğumda görülmektedir (9). Sıklıkla dışardan görülebilen bir kitle mevcuttur.

En sık görülen sakrokoksigeal teratom tip 1'dir (%47) (6). External tümöral doku vardır. Nadiren de olsa presakral bir uzantısı olabilir. Tümörün üzerindeki deri kitlenin basısı veya malignite nedeniyle nekroze olabilir. Tümörler kendiliğinden pfore olabilir.

Ekternal kitle ile birlikte intrapelvik kitle söz konusuysa tip 2 sakrokoksigeal teratom mevcuttur.

Dışardan görülen kitleden daha fazlası intrapelvik ve karın boşluğunda yer alıyorsa tip 3 sakrokoksigeal teratom olarak adlandırılır.

Dışardan görülen kitle yok ve presakral yerleşimli kitle varsa tip 4 sakrokoksigeal teratom olarak adlandırılır. Genellikle geç tanı alırlar. En sık görülen semptomlar idrar yapamama, sık idrara çıkma ve kabızlıktır. Fizik

muayenede rektal tuşede ele gelen kitle vardır. Malignite insidansı en yüksek sakrokoksigeal teratom sınıfıdır.

Operasyon öncesi mutlaka AFP, HCG ve CEA bakılmalıdır. Bu tümör markerlarının yüksek olması malignite riskini yansıtmaktadır. Sakrokoksigeal teratomlar koksiks ile birlikte eksize edilmelidir. Koksiks çıkarılmazsa nüks görülebilir.

#### 4. Gonadal Teratomlar

Kızlarda en sık görülen over tümörü teratomdur (10). Hastalar karın ağrısı, dizüri, karında şişlik, kabızlık veya ele gelen kitle nedeniyle başvurabilirler. Ayrıca tümör rüptürü veya torsiyonu sonucu akut batın tablosu ile de başvurabilirler. Çoğunluğu matür teratomlardır. %10 bilateral görülmektedir. Tedavisi salpingo-ooferektomidir. Gerekli görüldüğü takdirde tedaviye kemoterapi eklenebilir.

Erkeklerde ikinci sıklıkta görülen testis tümörü teratomlardır (11). Sıklıkla 2 yaşından küçüklerde görülür ve genellikle benignidir. İmmatür teratomlar puberte öncesi çok nadir görülür. Tedavi orşiektomidir, gerekiyorsa kemoterapi eklenebilir.

#### 5. Mediastinal Teratom

Mediastinal teratomlar en sık ön mediastene yerleşir (12). Mediastinel kitlelerin yaklaşık beşte birini oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür. Genellikle benignidir. Tedavi kitlenin eksizyonudur. Benign mediastinal teratomlarda cerrahi yeterlidir. Malign olanlarda ise kemoterapi ve radyoterapiye rağmen prognoz kötüdür.

#### 6. Retroperitoneal Teratom

Nöroblastom ve Wilms tümöründen sonra en sık görülen üçüncü retroperitoneal kitle teratomdur. Sol tarafta daha sık görülmektedir. En sık görülen semptom ele gelen kitledir. Böbrek yerleşimli olanlar wilms tümörü ile karıştırılabilir. Extrarenal yerleşimli teratomlar ise sıklıkla böbrek üzerinde yer alır. Orta hatta yer alan ve çok iyi diferansiye olduğu için fetusa benzeyen teratomlara ise “fetus in fetu” denilmektedir (13).

#### 7. Servikal Teratom

Servikal teratomların %80’i boyunda yerleşir. Hemen hepsi benign karakterdedir. Hava yollarına bası yapabileceği için ölü doğuma neden olabilmektedir. Bebek canlı doğmuş olsa bile hızlı müdahale edilmediği takdirde basıya bağlı solunum sıkıntısı nedeniyle kaybedilebilir. Mediastinel uzantısı olan servikal teratomlar akciğer hipoplazisine neden olabilir(6).

#### 8. Referanslar

- 1- Virchow R: Uber die sakralgeschwulst des schliewener Kindes. Klin Wschr 46: 132, 1869.
- 2- Isaacs H: Germ cell tumors. In Isaacs H (ed): Tumors of the fetus and newborn. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp. 15-38.



- 3- Skinner MA: Germ cell tumors. In Oldham KT, Colonbani PM, Foglia RP (eds): Surgery of infants and children: Scientific principles and practice. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp. 653-662.
- 4- Tapper D and Locke EE: Teratomas in infancy and childhood. A 54-year experience at the Children's hospital Medical Center. *Ann Surg* 198; 398-410, 1983.
- 5- Norris HJ, Ziirkin HJ, Benson WL: Immature (malignant) teratoma of the ovary: A clinical and pathological study of 58 cases. *Cancer* 37: 2359, 1976.
- 6- Altman RP, Randolph JG and Lilly JR: Sacrococccigeal teratoma: American Academy of pediatrics surgical section survey 1973. *J Pediatr Surg* 9: 389-398, 1974.
- 7- Tapper D, Sawin R: Teratomas and other germ cell tumors. In O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL et al (eds): *Pediatric Surgery*, Mosby, 1998, pp. 447-459.
- 8- Werb P, Scurry J, Ostor A, et al: Survey of congenital tumors in perinatal necropsies. *Pathology* 24: 247-253, 1992.
- 9- Dillard BM, Mayer JH, McAlister WH, et al: Sacrococccigeal teratoma in children. *J Pediatr Surg* 5: 53-59, 1970.
- 10- Billmire DF and Grosfeld JL: Teratomas in childhood: analyses of 142 cases. *J Pediatr Surg* 21: 548-551, 1986.
- 11- Çay A, Bektaş D, İmamoğlu M, Bahadır O, Çobanoğlu U, Sarıhan H: Oral teratoma: a case report and literature review. *Pediatr Surg Int* 20 (4): 304-308, 2004.
- 12- Wooley MM: Teratomas: In Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, O'Neil JA and Rowe MI (eds): *Pediatric Surgery*, Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1986, pp. 265-276.
- 13- de Lagausie P, de Napoli CS, Stempfle N, et al: Highly differentiated teratoma and fetüs in fetu: A single pathology? *J Pediatr Surg* 32: 115-116, 1997.



## **CHAPTER 7**

**How Does the Miracle of Graphene Affect our Lives in  
Terms of Patient Health? (Hale Köksoy)**

## How Does the Miracle of Graphene Affect our Lives in Terms of Patient Health?

**Instructor. Dr. Hale KÖKSOY**

*Selcuk University, Medicine Faculty, Medical Biology AD.*

*E-mail: hkoksoy76@selcuk.edu.tr*

### 1. Introduction

Due to his “groundbreaking experiments” on grafen, the 2010 Nobel Prize for physics attracted the attention of Dutch Andre Geim and Russian British citizen Constantine Novoselov on this material known as ‘miracle material’. What is graphene? The graphene is recognized as a two-dimensional nanomaterial with superior properties due to its uniformly aligned covalent bonded carbon atoms in the six-fold honeycomb weave. 300 times stronger than steel, but the lightest and thinner known. The first two-dimensional crystal found so far; moreover, it has a much higher conductivity than copper. It is a carbon-based material. Same as graphite and diamond. Graphene is the thinnest of graphite, brought to an atomic thickness. It is more robust than steel but also flexible. You can fold, bend and extend as you like. And no other material with all these features has yet to be found. (Maiti et al., 2019)

### 2. Materials And Methods

Carbon-based nanomaterials (CBN) have superior physical and chemical properties. These features include thermal, electrical, optical, mechanical and structural diversity. For biomedical applications to date; Carbon nanotubes (CNT), graphene oxide (GO) and graphene quantum points (GQD) are studied extensively. This research addresses the different biomedical applications of CBN such as bio-selectivity, drug delivery and cancer treatment (Maiti et al., 2019; Novoselov et al., 2004 and Novoselov et al., 2005).

#### 2.1. Biosensors From Carbon Nanotubes

If a comparison is desired, carbon nanotubes (CNT), whose physical and chemical properties are superior and other than other materials, are included in the literature as nanoprobe of the new generation (Tilmaciu and Morris, 2015). CNT-based biosensors are mainly immobilized on the surface of biomolecules. Thanks to target recognition and transmission mechanisms, fast results are obtained. CNT .s electrochemical and electrical biosensors have been studied in different studies (Wang et al., 2015; Yang et al., 2015; Kumar et al., 2015; Zribi et al., 2016; Hou et al., 2016). The superior aspect ratio, conductivity, stability and sensitivity of these biosensors (Zhao et al., 2002) and the rapid electron transfer rate (Lin et al. 2004) increased their use in biological based applications.

#### 2.2. Use of Carbon Nanotubes in Drug Delivery

In general, drug molecules bind to CNT side walls by covalent or non-covalent bonding between drug molecules and functionalized CNT. However,

each of these processes has advantages or disadvantages. Among the different carbon allotropes, CNTs are quite noteworthy as a highly capable tool for transporting various drug molecules to living cells because their various morphologies facilitate non-invasive penetration through biological membranes (Chen et al., 2008; Das et al., 2013 ; Liu et al., 2013; Panczyk et al., 2016).

Shi et al. (2015) used an electric field to release ibuprofen (from multi-wall carbon nanotubes (MWCNTs, sodium alginate (SA) and bacterial cellulose (BC) from a hybrid hydrogel. Xu et al. (2014) developed an amine-terminated PEG-functionalized polydopamine (PDA)-CNT (core) nanosystem for drug delivery. The Picaud group conducted theoretical research on the loading and release of cisplatin into CNT (Mejri et al., 2015). Liu et al., CNT discovered a new strategy to maximize solubility in water to capture drug molecules (Liu et al., 2007) Risi et al. (2014), a new anticancer the drug has been observed to be effectively loaded and released into the CNT.

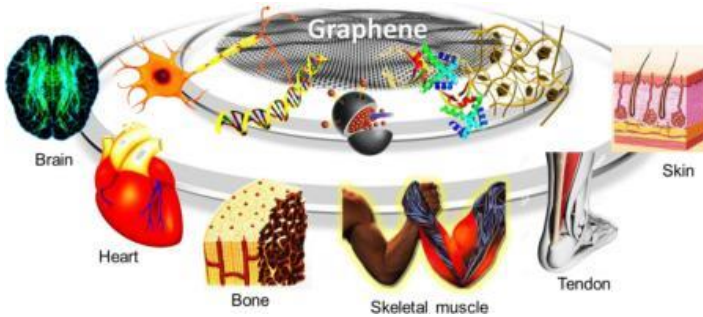
### **2.3. Use of Graphene Oxide (GO) in Cancer Therapy**

Recently, GO has been recognized as an exciting nanomaterials as an ideal nanomaterial for the treatment of cancer due to its optical properties due to its natural size and shape, unique physico-chemical behavior, an extremely large surface / volume ratio and versatile surface properties (Kumar et al., 2017; Nejabat et al., 2017). Shao et al. (2017) designed a porous silica (MS) coated polydopamine which functionalized RGO followed by modification of hyaluronic acid (HA) and DOX. The pH-dependent and near-infrared-induced DOX release has rendered RGO @ MS (DOX)-HA into an effective chemophotothermal agent (Shao et al., 2017). The Chen Group has produced DOX-folic acid-GO thermosensitive hydrogel vaccinated hyaluronic acid-chitosan-g-poly (N-isopropyl acrylamide) (HACPN) for breast cancer therapy (Fong et al., 2017). Shi et al. (2014) synthesized silver nanoparticles with a hydrothermal reaction with graphene oxide (GO) and determined doxorubicin as a model drug and linked it to GO/Ag structure with ester bonds. The resulting GO@Ag-DOX combined the effects of a laser and studied the effects on anti-tumors. Cheon et al. (2016) suggested that a BSA-functionalized graphene layer with DOX might be a powerful tool for combining chemo and photothermal treatment for brain tumors. The Chen Group produced a RGO-gold nanorods vehicle loaded with DOX for combined photothermal therapy and chemotherapy. Large amounts of DOX release have been observed due to the NIR photothermal heating effect and the acidic nature of the tumor microenvironment (Song et al., 2015).

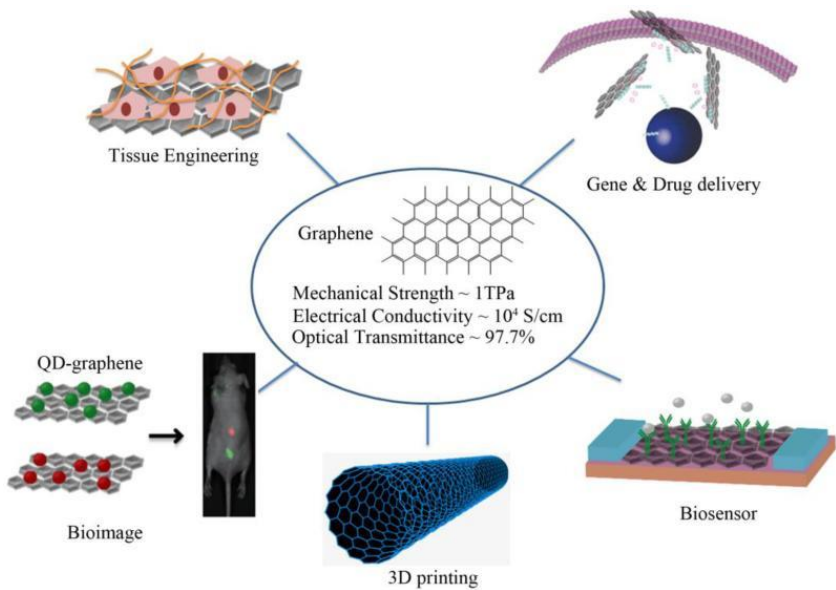
### **2.4. Use of Graphene Wearable and Clinical Biomedical Products**

Materials scientists, clinicians and device engineers are closely following biomedical research. They are particularly wearable (Kang et al., 2014; Lee et al., 2016) and implantable (Park et al., 2015; Minev et al., 2015). These soft bioelectronic materials are designed to minimize tissue damage and immune responses by integrating into the target organ (Choi et al., 2017; Kim et al., 2017). For example, a soft nerve implant with silicone capsule may facilitate

rehabilitation of an animal with leg movement dysfunction by spinal cord stimulation (Minev et al., 2015). The prosthesis can effectively stimulate retinal neurons in response to external light illumination. (Choi et al., 2017)



**Figure 1.** Graphene-based materials for tissue engineering.  
doi:10.1016/J.Addr.2016.03.007 (Shin et al., 2016)



**Figure 2.** The overall application of graphene-based materials for regenerative medicine and tissue engineering (Reprinted with permission of bioimage from Copyright (2012) American Chemical Society). [Hu ve ark., 2012]

Graphene is one of the most highlighted 2D materials in soft bioelectronics. The unique properties of graphene, such as softness, flexibility, transparency, easy functionality, and biocompatibility, provide exceptional and out-of-order

device performance (Figure 1) (Lee et al., 2015; Lee et al., 2016 and Kim et al., 2017. ). Graphene is made up of layers of a homogeneous hexagonal carbon atom with a single layer thickness of only a few angstroms. Graphene has a unique band structure where the valence and transmission band overlap. It also provides the characteristics of a metal and a semiconductor (ie, a semicircular semiconductor). In addition, higher electrical and thermal conductivity can be achieved by controlling the graphene thickness and doping the graphene. (Geim et al., 2007).

These unique properties of soft bioelectronics have allowed for minimal mechanical and biological damage to organs and tissues integrated in bioelectronic devices and reduced side effects such as inflammation, skin irritation, and immune responses even after prolonged bio-integration. (Fu et al., 2016)

### **3. Conclusion and Discussion**

CNBs are widely used in the class of nanomaterials used today. Their mechanical, optical, electrochemical and electrical properties brought them to the top. In addition, due to its versatile surface properties and dimensions and shapes over the last decade, CNBs have attracted great attention by biomedical engineering. CNBs can interact effectively with biomolecules and react to light at the same time. Therefore, CNB-based nanomaterials give hope for the development of biomedical products in the future. In terms of toxic effects; drug modification, tissue engineering, biomolecular detection and cancer treatment applications such as various chemical modification ways have been developed. The application is also done successfully.

In this study, some basic features of CNBs and their use for superior bio-applications are tried to be explained with examples. More systematic studies are needed to determine the toxicity and pharmacokinetics of CNBs. In my research, unique mechanical, optical, chemical and electrical properties as well as wearable and implantable 2D soft bioelectronic applications have been mentioned. New material properties such as 2D material, super hydrophilicity and controllability of interlayer thickness can be designed for potentially soft wearable and implantable new bioelectronic products.

After that we can carry our hospitals on us. We can wear missing organs and tissues or dialysis machines. Every innovation is close to us. The evolving features in this field are exciting in many studies. Samsung manufactures a foldable phone. All these properties can be customized for specific disease models that require each organ or special biomedical detection and therapy capabilities in the medical field.

### **Acknowledgements**

I would like to thank Selcuk University Medical Faculty, Medical Biology AD. instructors for my research.

#### 4. References

- Chen, J., Chen, S., Zhao, X., Kuznetsova, L. V., Wong, S. S., and Ojim, I. (2008). Functionalized single-walled carbon nanotubes as rationally designed vehicles for tumor-targeted drug delivery. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 16778–16785. doi: 10.1021/ja805570f
- Cheon, Y. A., Bae, J. H., and Chung, B. G. (2016). Reduced graphene oxide nanosheet for chemo-photothermal therapy. *Langmuir*. **32**, 2731–2736. doi: 10.1021/acs.langmuir.6b00315
- Choi, C.; Choi, M. K.; Liu, S.; Kim, M. S.; Park, O. K.; Im, C.; Kim, J.; Qin, X.; Lee, G. J.; Cho, K. W.; Kim, M.; Joh, E.; Lee, J.; Son, D.; Kwon, S.-H.; Jeon, N. L.; Song, Y. M.; Lu, N.; Kim, D.-H. (2017). Humaneye- inspired soft optoelectronic device using high-density MoS<sub>2</sub>- graphene curved image sensor array. *Nat. Commun.*, **8**, 1664.
- Das, M., Singh, R. P., Datir, S. R., and Jain, S. (2013). Intracellular drug delivery and effective in vivo cancer therapy via estradiol-PEG-appended multiwalled carbon nanotubes. *Mol. Pharm.* **10**, 3404–3416. doi: 10.1021/mp4002409
- Fong, Y. T., Chen, C. H., and Chen, J. P. (2017). Intratumoral delivery of doxorubicin on folate-conjugated graphene oxide by in-situ forming thermosensitive hydrogel for breast cancer therapy. *Nanomaterials* **7**:E388. doi: 10.3390/nano7110388
- Fu, T.-M.; Hong, G.; Zhou, T.; Schuhmann, T. G.; Viveros, R. D.; Lieber, C. M. (2016). Stable long-term chronic brain mapping at the single-neuron level. *Nat. Methods*, **13**, 875–882.
- Geim, A. K.; Novoselov, K. S. (2007). The rise of graphene. *Nat. Mater.*, **6**, 183–191.
- Hou, G., Zhang, L., Ng, V., Wu, Z., and Schulz, M. (2016). Review of recent advances in carbon nanotube biosensors based on field-effect transistors. *Nano Life* **6**:1642006. doi: 10.1142/S179398441642006X
- Hu S-H, Chen Y-W, Hung W-T, Chen IW, Chen S-Y. (2012). Quantum-dot-tagged reduced graphene oxide nanocomposites for bright fluorescence bioimaging and photothermal therapy monitored in situ. *Adv Mater.*, **24**:1748–54. doi:10.1002/adma.201104070
- Kang, D.; Pikhitsa, P. V.; Choi, Y. W.; Lee, C.; Shin, S. S.; Piao, L.; Park, B.; Suh, K.-Y.; Kim, T.-i.; Choi, M. (2014). Ultrasensitive mechanical crack-based sensor inspired by the spider sensory system. *Nature*, **516**, 222–226.
- Kim, J.; Kim, M.; Lee, M.-S.; Kim, K.; Ji, S.; Kim, Y.-T.; Park, J.; Na, K.; Bae, K.-H.; Kim, H. K.; Bien, F.; Lee, C. Y.; Park, J.-U. (2017). Wearable smart sensor systems integrated on soft contact lenses for wireless ocular diagnostics. *Nat. Commun.*, **8**, 14997.
- Kim, J.; Shim, H. J.; Yang, J.; Choi, M. K.; Kim, D. C.; Kim, J.; Hyeon, T.; Kim, D.-H. (2017). Ultrathin Quantum Dot Display Integrated with Wearable Electronics. *Adv. Mater.*, **29**, 1700217.
- Kumar, S., Ahlawat, W., Kumar, R., and Dilbaghi, N. (2015). Graphene, carbon nanotubes, zinc oxide and gold as elite nanomaterials for fabrication of biosensors for healthcare. *Biosens. Bioelectron.* **70**, 498–503. doi: 10.1016/j.bios.2015
- Kumar, S., Amala, G., and Gowtham, S. M. (2017). Graphene based sensors in the detection of glucose in saliva – a promising emerging modality to diagnose diabetes mellitus. *RSC Adv.* **7**, 36949–36976. doi: 10.1039/C6AY01023G
- Lee, H.; Choi, T. K.; Lee, Y. B.; Cho, H. R.; Ghaffari, R.; Wang, L.; Choi, H. J.; Chung, T. D.; Lu, N.; Hyeon, T.; Choi, S. H.; Kim, D.H. (2016). A graphene-based electrochemical device with thermoresponsive microneedles for diabetes monitoring and therapy. *Nat. Nanotechnol.*, **11**, 566–572.



- Lee, H.; Lee, Y.; Song, C.; Cho, H. R.; Ghaffari, R.; Choi, T. K.; Kim, K. H.; Lee, Y. B.; Ling, D.; Lee, H.; Yu, S. J.; Choi, S. H.; Hyeon, T.; Kim, D.-H. (2015). An endoscope with integrated transparent bioelectronics and theranostic nanoparticles for colon cancer treatment. *Nat. Commun.*, **6**, 10059.
- Lin, Y., Lu, F., Tu, Y., and Ren, Z. (2004). Glucose biosensors based on carbon nanotube nanoelectrode ensembles. *Nano Lett.* **4**, 191–195. doi: 10.1021/nl0347233
- Liu, Y., Zhao, Y., Sun, B., and Chen, C. (2013). Understanding the toxicity of carbon nanotubes. *Acc. Chem. Res.* **46**, 702–713. doi: 10.1021/ar300028m
- Liu, Z., Sun, X., Ratchford, N. N., and Da, H. (2007). Supramolecular chemistry on water-soluble carbon nanotubes for drug loading and delivery. *ACS Nano* **1**, 50–56. doi: 10.1021/nn700040t
- Maiti, D., Tong, X., Mou, X., and Yang, K. (2019). Carbon-based nanomaterials for biomedical applications: A recent study. *Front. Phar.* **9**, 1401. doi: 10.3389/fphar.2018.01401
- Mejri, A., Vardanega, D., Tangour, B., Gharbi, T., and Picaud, F. (2015). Substrate temperature to control moduli and water uptake in thin films of vapor deposited N,N'-Di(1-naphthyl)-N,N'-diphenyl-(1,1'-biphenyl)-4,4'-diamine (n.d.). *J. Phys. Chem. B* **119**, 604–611. doi: 10.1021/acs.jpcc.5b05814
- Minev, I. R.; Musienko, P.; Hirsch, A.; Barraud, Q.; Wenger, N.; Moraud, E. M.; Gandar, J.; Capogrosso, M.; Milekovic, T.; Asboth, L.; Torres, R. F.; Vachicouras, N.; Liu, Q.; Pavlova, N.; Duis, S.; Larmagnac, A.; Voros, J.; Micera, S.; Suo, Z.; Courtine, G.; Lacour, S. P. (2015). Electronic dura mater for long-term multimodal neural interfaces. *Science*, **347**, 159–163.
- Nejabat, M., Charbgoon, F., and Ramezani, M. (2017). Graphene as multifunctional delivery platform in cancer therapy. *J. Biomed. Res. Part A* **105**, 2355–2367. doi: 10.1002/jbm.a.36080
- Novoselov, K. et al. (2004). Electric field effect in atomically thin carbon films. *Science* **306**, 666–669.
- Novoselov, K. et al. (2005). Two-dimensional atomic crystals. *Proc. Natl Acad. Sci.* **102**, 10451–10453.
- Panczyk, T., Wolski, P., and Lajtar, L. (2016). Coadsorption of doxorubicin and selected dyes on carbon nanotubes. Theoretical investigation of potential application as a pH-controlled drug delivery system. *Langmuir* **32**, 4719–4728. doi: 10.1021/acs.langmuir.6b00296
- Park, S. I.; Brenner, D. S.; Shin, G.; Morgan, C. D.; Copits, B. A.; Chung, H. U.; Pullen, M. Y.; Noh, K. N.; Davidson, S.; Oh, S. J.; Yoon, J.; Jang, K.-I.; Samineni, V. K.; Norman, M.; Grajales-Reyes, J. G.; Vogt, S. K.; Sundaram, S. S.; Wilson, K. M.; Ha, J. S.; Xu, R.; Pan, T.; Kim, T.-i.; Huang, Y.; Montana, M. C.; Golden, J. P.; Bruchas, M. R.; Gereau, R. W.; Rogers, J. A. (2015). Soft, stretchable, fully implantable miniaturized optoelectronic systems for wireless optogenetics. *Nat. Biotechnol.*, **33**, 1280–1286.
- Risi, G., Bloise, N., Merli, D., Cornaglia, A. I., Profumo, A., Fagnoni, M., et al. (2014). In vitro study of multiwall carbon nanotubes (MWCNTs) with adsorbed mitoxantrone (MTO) as a drug delivery system to treat breast cancer. *RSC Adv.* **4**, 18683–18693. doi: 10.1039/C4RA02366H
- Shao, L., Zhang, R., Lu, J., Zhao, C., Deng, X., and Wu, Y. (2017). Mesoporous silica coated polydopamine functionalized reduced graphene oxide for synergistic targeted chemo-photothermal therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **9**, 1226–1236. doi: 10.1021/acsami.6b11209

- Shi, J. J., Wang, L., Zhang, J., Ma, R., Gao, J., Liu, Y., Zhang, C. F., and Zhang, Z. Z. (2014). A tumor-targeting near-infrared laser-triggered drug delivery system based on GO@Ag nanoparticles for chemo-photothermal therapy and x-ray imaging. *Biomaterials*, **35**, 5847–61. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.042
- Shi, X., Zheng, Y., Wang, C., Yue, L., Qiao, K., Wang, G., et al. (2015). Dual stimulus responsive drug release under the interaction of pH value and pulsatile electric field for a bacterial cellulose/sodium alginate/multi-walled carbon nanotube hybrid hydrogel. *RSC Adv*, **5**, 41820–41829. doi: 10.1039/C5RA04897D
- Shin, S.R.; Li, Y.C.; Jang, H.L.; Khoshakhlagh, P.; Akbari, M.; Nasajpour, A.; Zhang, Y.S.; Tamayol, A.; Khademhosseini, A. (2016). Graphene-based materials for tissue engineering. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **105**, 255–274. doi: [10.1016/j.addr.2016.03.007](https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.007)
- Song, L., Shi, J., Lu, J., and Lu, C. (2015). Structure observation of graphene quantum dots by single-layered formation in layered confinement space. *Chem. Sci*, **6**, 4846–4850. doi: 10.1039/C5SC01416F
- Tilmaciu, C. M., and Morris, M. C. (2015). Carbon nanotube biosensor. *Front. Chem.* **3**:59. doi: 10.3389/fchem.2015.00059
- Wang, Y., Wei, H., Lu, Y., Wei, S., Wujcik, E. K., and Guo, Z. (2015). Multifunctional carbon nanostructures for advanced energy storage applications. *Nanomater* **5**, 755–777. doi: 10.3390/nano5020755
- Xu, Z., Wang, S., Li, Y., Wang, M., Shi, P., and Huang, X. (2014). Covalent functionalization of graphene oxide with biocompatible poly (ethylene glycol) for delivery of paclitaxel. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **6**, 17268–17276. doi: 10.1021/am505308f
- Yang, N., Chen, X., Ren, T., Zhang, P., and Yang, D. (2015). Carbon nanotube based biosensor. *Sens. Actuator B* **207**, 690–715. doi: 10.1016/j.snb.2014.10.040
- Zhao, Q., Gan, Z., and Zhuang, Q. (2002). Electrochemical sensors based on carbon nanotubes. *Electroanalysis* **14**, 1609–1613. doi: 10.1002/elan.200290000
- Zribi, B., Roy, E., Pallandre, A., Chebil, S., Koubaa, M., Mejri, N., et al. (2016). A microfluidic electrochemical biosensor based on multiwall carbon nanotube/ferrocene for genomic DNA detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical isolates. *Biomicrofluidics* **2**:014115. doi: 10.1063/1.4940887

## **CHAPTER 8**

**Culture Collection: A New Strategy for the Isolation and Purification of Blue-Green Algae (Hale Köksoy)**

## Culture Collection: A New Strategy for the Isolation and Purification of Blue-Green Algae

**Instructor. Dr. Hale KÖKSOY**

*Selcuk University, Medicine Faculty, Medical Biology AD.*

*E-mail: hkoksoy76@selcuk.edu.tr*

### 1. Introduction

Microorganisms such as humans, animals and plants also live in certain habitats. All living things are related to each other and environment according to their morphological, cytological, physiological and biochemical characteristics. Within the framework of this ongoing relationship, the raw materials produced by living things are restructured and destroyed.

Biotechnology is the process in which raw materials are converted into new products with the help of biotechnological systems. They work together with the fields of Biochemistry, Microbiology, Molecular Biology and Engineering in the basic fields of industry, agriculture, health, environment and food. Biotechnological products are sometimes encountered in many areas such as pharmaceuticals, cosmetics, agriculture, household cleaning materials and waste water treatment as probiotic agents. Especially the techniques that will not harm the environment and low cost is the reason of choice in applications.

Algae are very different in terms of both structurally and exterior appearance. They are divided into two major groups, structurally eukaryotic (advanced cell type) and prokaryotic (simple structured cell type). In this way, blue-green algae carry prokaryotic cell characteristics in terms of cell organizations they show. The absence of a distinct cell nucleus, and distribution of pigments in the chromatophores of which is very simple in terms of the characteristics of the cell structure and prokaryotic algae are separated from the other. (Round, 1973).

Like every living thing, algae have to multiply in order to sustain their generation. Algae have three different reproductive systems. These are vegetative reproduction, sex and sexless reproduction. Vegetative reproduction is common in algae. Some types of cells grow and form colonies and they are then divided as a result of normal growth. In some other species, the growth of Tallus or the growth of the main plant continues to occur. Sexless reproduction, usually seen in primitive groups of algae, occurs in many different forms. Some groups of Hawthorn algae have great similarities between vegetative reproduction and sexless reproduction. This type of stem cell therapy is called regenerative medicine. Sexual reproduction, which is the last form of reproduction, is not a general feature of algae. This type of reproduction is usually seen in advanced organisms. Sexual reproduction in algae is mostly realized by the combination of plasma and nuclei of the two organisms of the same species. This is very simple, morphological structures of the same two gametes are combined. Gametes look like flagellates and they're moving. Some types of gametes can be divided into small and large according to their structure (Guner, 1991).

Although the algae may differ from other plants in terms of morphological, Cytological and reproductive variations, it is observed that their simple biochemical mechanisms are similar. For example, chlorophyll-a structures and photostetic systems, which work through these pigments, are similar to high plants in carbohydrates and proteins, which are the essential nutrient needs and the latest products of assimilation.

Ecological algae, snowy areas, ice-covered areas can also exist. But 70% of the distribution area is the water. In these environments, they are the major primary producer of organic carbon compounds. They can occur in the form of microscopic phytoplankton. Both macroscopic and microscopic forms occur along the land and water line and both of these environments. They hold on to sediments, soil particles or rocks and the lower parts of the streams with structures with similar functions. As mentioned above, they can live in ice-covered areas as well as in welding water at 70 °C or higher temperatures. Some may develop even in very salty water environments. In lakes and seas, they can live 100 m below the surface or under low light intensity and high pressure. They can also live 1 km below the surface in the sea (Elliot et. al., 1982).

The main objectives of ecological studies on algae are as follows; classification of algae habitats, description of flora composition in each habitat, relationships between flora and the biological, physical and chemical factors in habitat, direct or indirect effects of species in population, study of species in population and the factors controlling their reproduction are the scope of ecological studies. All these approaches show a geographical distribution depending on the physical and chemical changes of the environment.

Algae are primary producer organisms in the aquatic environment. They convert carbon dioxide and water into carbohydrates with the effect of light, thereby increasing the nutritional value in the water environment and the rate of dissolved oxygen. As a result, they provide their own development and form the first link of the food chain. In this way, their contribution to production and their relations with the above-mentioned creatures are important. The production of algae is limited to environmental factors. These are light, warmth and food. If these limiting factors are improved, the production level increases. As a natural result of the increase in production exceeds a certain level of environmental equilibrium is disrupted and this development is called eutrofication. Because of the excess nutrient input in the eutrophic environment (especially nitrogen compounds and compounds that increase the development of algae such as phosphate), blur is increased by the falilities of algae and bacteria and the light is prevented from passing to the lower parts of the water. Oxygen gains a limiting property in the bottoms. This could result in death for living creatures living in the benthic region.

Human activities, domestic, industrial and agricultural wastes have a direct effect on eutrophication in recent years. In addition to this, nitrogen, which is mixed with diffusion from the atmosphere into the water, the nutrients that rainwater carries to the receiving environment, and the substances that are transported to the environment through drainage are natural developments that accelerate the process of pollution. One of the consequences of eutrophication

is the appearance of excessive alga bursts. This means that the populations of phytoplankton (free-floating forms of algae) reach enough density to disturb the colour, odor and ecological balance of water. In addition, the excessive development of algae, toxic effects for a lot of aquatic environment can cause deaths.

For example, species belonging to *Gymnodinium* and *Gonyaulax* from dinoflagellates produce highly water soluble toxic substances that affect the nervous systems of animals (Elliot et al., 1982). Other explosions are caused by *Microcystis*, *Anabaena*, *Nostoc*, *Aphanizomenon*, *Gloetrichia* and *Oscillatoria*, *Prymnesium parvum* from Chrysophyde. After expressing the effects of algae on the system in this way, it is necessary to briefly mention the contributions they provide for people in terms of economy.

### 1.1 Using of Microalgae Products in Industry

**The Vitamin;** B12 and vitamin E, in particular, have a large sector in human and animal nutrition. **The Carotenoid;**  $\beta$ -Carotene, Lycopene, Cryptoxanthine, Zeaxanthin, Astaxanthin and Lutein are used as colorants. Carotenoid derivatives; in growth hormone, it is involved in vision and reproductive physiology to prevent cancer. **The Biliprotein;** blue-green pigments such as phycoerythrin and phycocyanine are used in cosmetic products and some foods. **From Amino Acids;** glutamic acid and methionine, especially for human nutrition; lysine, tryptophan, aspartic acid and phenyl alanine are introduced for animal feeding. Amino acids are also involved in the structure of chemical substances and synthetic protein derivatives. **Polysaccharides;** used as viscous. With the increase of polysaccharide production, it is possible to create a wide usage area in medicine, food and various sectors. **Carbohydrates and polyols;** sucrose is used in artificial sweeteners, glycerin chemistry and explosive industry as well as in the food industry.

**Solids, Oils and Hydrocarbons;** used in the manufacture of oils, diesel fuels and petroleum derivatives. **As Nutrients;** More than 100 species, most of which are *Phaeophyceae* and *Phodophyceae*, are used as a source of nutrients by humans in various parts of the world due to the presence of proteins, carbohydrates, vitamins and minerals. **Agar;** It is a polysaccharide with a gelatinous property found in the cell walls of red algae. It is used as a basis in different culture media prepared in the laboratory for the culture of some algae and bacteria and many fungi. It is also used in the packaging of pre-prepared foods, treatment of constipation, cosmetics, leather, textile and paper industries.

**Carrageenin;** Another polysaccharide obtained from the cell walls of red algae. This substance is used as a blood coagulant in the fermentation, cosmetic, textile, dye, industrial and medical fields. **Alginates;** Alginate derivatives and alginic acid are an extremely carbohydrate from the cell walls of brown algae. Alginates are used in the rubber industry, paints, ice cream and plastic freezers. In addition, alginic acid is used to stop bleeding. **The Funori;** obtained from red algae. Used as an adhesive for paper and clothing. It is similar to agar-agar except that it contains chemically sulfate ester group.

**As a Mineral Source;** some algae are iron, copper, manganese, zinc rich sources. **As Animal Feed;** *Phaeophyceae*, *Rhodophyceae* and some green algae are used as a food source for many animal feed. In addition, Protozoa, Crustaceas, fish and other aquatic organisms are the largest food source planktonic algae. **Diatomite;** Diatomite is the cell wall material of diatoms. They form large surface areas by the accumulation of diatom shells. They are used in diatomites, sugar refineries and brewing industry, heat insulation, cleaning industry, glass cup factories. **As Fertilizer;** due to the presence of algae, phosphorus, potassium and some trace elements in many coastal regions of the world, they are used as fertilizers.

**Antibiotics;** an antibiotic called “Chlorellin” is obtained from *Chlorella*, a green algae. In addition, some antibacterial agents which are effective against gram negative and gram positive bacteria are obtained from some species of *Ascophyllum nodosum*, *Rhodomela larix*, *Laminaria digitata*, *Pelvetia* and *Polysiphonia*. In addition, many medicines derived from brown and other algae are used in medicine. **Waste Treatment;** waste from domestic and industrial sources includes dissolved or suspended organic and inorganic compounds. The process of cleaning these wastes takes place in an oxygenated environment and this oxygenation is provided by some algae. In addition, compounds such as nitrogen and phosphorus, which are difficult to clean, can be removed from tanks by using algae as food source. **In developed aquacultures;** air conditioning, addition of necessary elements, prevention of contamination and patented pure culture units, pharmaceuticals, cosmetics, food, feed and other fields are produced. In food and feed industry; especially in these products with large-ovine and fish production farms; It has been observed that flavor, growth and yield are high (high protein, carbohydrate and vitamin content). It is also an important advantage that the products obtained from microalgae contain toxic substances.

**Microalgae in agriculture;** It is especially used as a fertilizer in the fields of legumes of nitrogen-fixing bacteria, in the regulation of plant growth, and in the soil conditioner (ventilation, root development, dispensing). **Microalgae in medicine, cosmetics and pharmacies;** various products such as various vitamins, antibiotics, dressings, polymers and lipsticks (Figure 1).



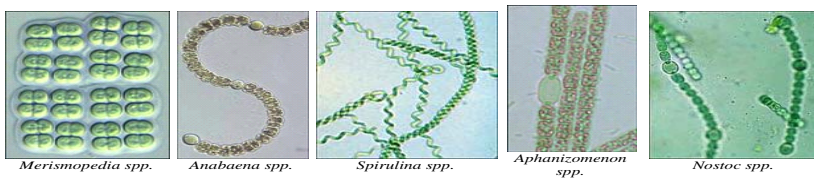
**Figure 1.** Cosmetic products

**Biohydrogen concept;** It is used for the biological or photobiological production of hydrogen from renewable sources (solar, water, organic wastes). For this purpose, microorganisms and microalgae are used. In the hydrogen-derived model systems in the biological way, small scale has been studied more

intensively in the last 25 years. Although the use of this method in hydrogen is not cheap yet, it is inevitable to be a good alternative source of energy for the 21st century, especially when clean environment with the environment is preferred.

Algae are microorganisms with high use in biotechnology. They have been the focus of interest, especially in aquatic and terrestrial environments, because they can survive as they adapt to different conditions. In this study, comprehensive information about isolation methods and reproduction conditions of aquatic cyanobacteria will be given.

Cyanobacteria are a very large group and consist of various phototrophic bacteria. The properties of cyanobacteria that distinguish them from purple and green bacteria are oxygen phototrophs. These creatures are of great importance because they are the first oxygen-forming phototrophic organisms on Earth, and thus the Earth's atmosphere is transformed from oxygen-free to oxygenated. Due to the lack of nuclei surrounded by a true membrane, bacteria are sometimes classified as algae due to their photosynthetic properties. Cyanobacteria, which are diverse in morphology, can be found either as spun or single cell forms (Figure 2). In Cyanobacteria, the cell size may vary from 0.5-1  $\mu\text{m}$  to 60  $\mu\text{m}$  (e.g. *Oscillatoria princeps*).



**Figure 2.** Examples of Various Cyanobacteria

The structure of the cell wall is similar to the cell wall of Gram negative bacteria and contains a small amount of peptidoglycan. Cyanobacteria contain only one kind of chlorophyll (chlorophyll a). In addition, all of them have a characteristic type of pigment called **phycobilin**. A class of **phycobilins** called **phycocyanin** is blue in color and gives blue-green color to these creatures with their green chlorophyll pigments. Gas vesicles are important cytoplasmic structures seen in cyanobacteria. These structures are commonly seen in species living in open waters. The task of gas pouches is to ensure that the organism is able to stand at the depth it wants in water. Live it by adjusting the amount of gas in the pouches. It is known that most cyanobacteria are skewed and do not have a flagella. Nutrition in cyanobacteria is quite simple. It does not need vitamins and is used as a source of nitrate or ammonia, nitrogen (N). Some types of yeast-green bacteria can also make nitrogen fixation alongside photosynthesis. Nitrogen binding in these species takes place in oxygen-free conditions within special structures called **heterocysts**. Many metabolic products produced by cyanobacteria are practically important. Most cyanobacteria are capable of producing neurotoxins, and any living organism



that can ingest water from these toxins can die. In addition, cyanobacteria is one of the groups of bacteria that provide the smell of soil (Sharma, 1986).

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Material

Water samples taken from Kurtboğazı Dam, Mogan Lake, Eryaman Lake, Uncalı Stream, Kızılırmak River and Bafa Lake are used for isolation of aquatic cyanobacteria.

### 2.2. Isolation and Cultivation Conditions

The water samples were quickly transferred to the laboratory and pipetted into 250 ml of BG11 liquid medium at 5 ml each (Rippka, R. 1988). The content of the BG11 medium is given in Table 1. Shaking, providing 25 °C temperature and 12 hours light/12 hours dark conditions for the development of cultures; The Minitron brand incubator was used (Figure 3).

**Table 1.** The Content of the BG11 Medium

BG11 MEDIUM	(g/l)
NaNO <sub>3</sub>	1,5 g
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,03 g
MgSO <sub>4</sub> .XH <sub>2</sub> O	0,075 g
CaCl <sub>2</sub>	0,027 g
Citric Acid	0,006 g
Ferride Ammonium Citrade	0,006 g
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,02 g
EDTA	0,001 g
A <sub>5</sub> (Trace Element)	1000 µl
Distillated Water	1000 ml
pH	7-7,5

Isolation was done under inverted microscope with the help of special thinned pasteur pipettes. Since cyanobacteria are very small, they must be meticulously followed in laboratory conditions. Moreover, a fault in the environment can cause contamination in the culture, death of the culture and stop the reproduction. Light-Dark and temperature-controlled incubators can be connected to a generator. When changing sterile media and preparing the contents of the medium, it must be meticulously worked.



**Figure 3.** Minitron Shaking Incubator and Microalgae Biodegradation Experiment Sets

While working in the laboratory, despite all my meticulousness, I was having trouble isolating a single algae from the opposing liquid culture. When I looked at the microscope even when I thought I was isolated, I saw different types of algae in culture. Inverted microscopes allow us to see a liquid algal culture in a petri dish. So instead of sampling small drops in isolation, I tried another method instead of sowing on sterile BG11 medium. I used a glass pasteur pipette, cigarette lighter, serum hose and sterile cabinet for this. Materials used to apply the method in Figure 4. With the help of a lighter, the glass pasteur was warming the tip of the pipette and stretching it until the hair was like hair. I was plugged into the back end of the Pasteur pipette with a sterile serum hose on an inverted microscope. Using purar or too much equipment influenced the environment and results. I was checking through the microscope every three days to determine if the culture was isolated. I didn't get a big success in the first trials. If I have 15 different kinds of algae, I have managed to reduce them to 6-7 different alga cells. I did this planting again, saying that this experiment does not happen. Over time, I've used it in my hand to select a single cell or 2-3 cells. If there are 2-3 cells, I was trying to isolate one cell. The recovery and isolation of water samples lasted for about 6-8 months. More than 50 samples were isolated. I share this method here; the necessity and the result of a job really to stop working until you smile. The isolates were stored in a 4 °C refrigerator. After being confirmed by many biochemical tests and API tests, a culture collection was created by comparing with ATCCs. The diagnosis of cultures was made according to their morphological characteristics (Sneath PHA, 1986). The studies were carried out in the laboratories of Gazi University Faculty of Arts and Sciences.



**Figure 4.** Materials used to apply the method

### 3. Results and Discussion

The names of the isolated cyanobacteria are described in *Microcystis sp.*, *Chroococcus sp.*, *Synechosystis sp.* and *Synechococcus sp.* (Table 2). For example, Zhang W et al. (2019) using the stable isotopes of a probe with *Microcystis aureginosa*, they managed to obtain significantly unresolved karcon for eutrophic waters. Martinez-Aguilar K et al. (2018) in the study published Malathion called organophosphorus pesticides *Chroococcus sp.* they reported that it was dispersed at 69 ppm by 65% and that it could be a biological agent in the prevention of environmental pollution by turning into malaaxon, a stable form. Xu, W (2019) and colleagues *Synechocystis sp.* With the genetic change in Serine/Threonine and Histidine Kinases activities in PCC 6803 strains, they reported that the capacity of biofuel production increased at a high level. Gao F et al. (2019) *Synechococcus sp.* in daily nutrition diets for the elimination of iron deficiency in mice. They added microalgae in PCC 7002. Although it has not been fully understood what the metabolism is, they have observed that the alg diet is the source of iron in the anemic mice.

Table 1. Cyanobacteria isolates and their isolated sources

Name*	Sources
<u>1</u> <i>Microcystis sp.</i>	Bafa Lake, AYDIN.
<u>2</u> <i>Synechocystis sp.</i>	Eryaman Lake, ANKARA. Kızılırmak River, KIRIKKALE.
<u>3</u> <i>Chroococcus sp.</i>	Uncalı Stream, ANTALYA. Kurtbogazi Dam, ANKARA.
<u>4</u> <i>Synechococcus sp.</i>	Mogan Lake, ANKARA

\*= Schematic Gazi University Faculty of Arts and Sciences Culture Collection, TURKEY

Some studies conducted for isolating strains in the laboratory have been provided with information for example. These algae have high conversion potential, especially in terms of biological treatment, by disintegration of pesticides. I have used the most toxic pesticides in our country in my own experiments and biodegrading studies. The important microalgae are health, medicine, industry, biofuels, biological treatment, etc. I hope that we can open our doors to a new world by taking advantage of the fields. I am thinking of keeping a light by sharing my experience with friends who want to work in this area. Our country is surrounded by the sea on three sides, rich in lakes and membas and has the possibility to obtain a wide microalgae culture. Unfortunately, the technology and investment in this area are very few. However, when we lose the Natural Resources after a while, the world giants will capture the expected share of production and profits through the opportunities they have considered. My wish is to have microalgal biotechnology for our country.

#### Acknowledgements

Thank you very much for this enjoyable journey we took with our academician proffessor and friends at Gazi University.

#### 4. Referances

- Elliot, W., Stoching, C. R., Barbour, M. G., Rost, T. L., 1982, Botany, An Introduction to Plant Biology, 6 nd. Ed., John Wiley and Sons, Singapure.
- Gao F, Guo W, Zeng M, Feng Y and Feng G., 2019, “Effect of microalgae as iron supplements on iron-deficiency anemia in rats”, Food Funct, 10(2):723-732. <https://doi.org/10.1039/c8fo01834k>
- Guner, H., 1991, Tohumuz Bitkiler Sitematiği, I. Cilt, Ege Üniversitesi Fen Fak. Kitaplar Serisi No:108, 251s., İzmir
- Martínez-Aguilar K, Pérez-Legaspi IA, Ramírez-Fuentes E, Trujillo-Tapia MN and Alfredo Ortega-Clemente L, 2018, “ Growth, photosynthesis and removal responses of the cyanobacteria *Chroococcus* sp. to malathion and malaaxon”, Journal of Environmental Science and Health, Part B, pp. 1–6, <https://doi.org/10.1080/03601234.2018.1505070>
- Rippka, R. 1988, Isolation and purification of cyanobacteria. Methods Enzymol., 167: 3-27.
- Round, F.E., 1973, The Biology of the Algae. 2nd Edition, Edward Arnold Publishers, London, 278 p.
- Sharma, O.P., 1986, Text Book of algae, New Delhi, 395p.
- Sneath PHA, 1986, Bergey’s Manual of Systematic Bacteriology, Edited by PHA Sneath, NS Mair, ME Sharpe, JG Holt, Williams and Wilkins, Baltimore. 2: 141-199.
- Xu W. and Wang Y., 2018, “Sequences, Domain Architectures, and Biological Functions of the Serine/Threonine and Histidine Kinases in *Synechocystis* sp. PCC 6803”, Appl Biochem Biotechnol, pp. 1-44, <https://doi.org/10.1007/s12010-019-02971-w>
- Zhang W, Li J, Wang C, Zhou X, Gao Y and Jia Z., 2019, “ Stable-isotope probing of bacterial community for dissolved inorganic carbon utilization in *Microcystis aeruginosa*-dominated eutrophic water ”, Methods Mol Biol., 79:264-272, [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9030-6\\_31](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9030-6_31)

## CHAPTER 9

**Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörlerinin Önlenmesinde  
Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Bu Değişikliklere Uyumu  
Teşvik Etmede Digital Sağlık: Akıllı Telefon Kullanımı  
(Hatice Demirağ, Sevilay Hintistan, Didem Sarımehmet,  
Nurhan Gümrükçüoğlu)**

## Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörlerinin Önlenmesinde Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Bu Değişikliklere Uyumu Teşvik Etmede Digital Sağlık: Akıllı Telefon Kullanımı

Öğr. Gör. Hatice DEMİRAĞ<sup>1</sup>, Doç.Dr. Sevilay HİNTİSTAN<sup>2</sup>, Öğr. Gör. Didem SARİMEHMET<sup>3</sup>, Doç.Dr. Nurhan GÜMRÜKÇÜOĞLU<sup>4</sup>

<sup>1</sup> *Sorumlu Yazar: Gümüşhane Üniversitesi, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İlk Ve Acil Yardım Programı, Gümüşhane-Türkiye,*  
*E-mail: hatice\_etbas@hotmail.com,*

<sup>2</sup> *Karadeniz Teknik Üniversitesini, Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları ABD, Trabzon-Türkiye,*  
*E-mail: sevilayhindistan@gmail.com,*

<sup>3</sup> *Karadeniz Teknik Üniversitesini, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Trabzon-Türkiye,*  
*E-mail: didemsarimehmet@ktu.edu.tr,*

<sup>4</sup> *Karadeniz Teknik Üniversitesini, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Trabzon-Türkiye,*  
*E-mail: ngumrukuoglu@ktu.edu.tr,*

### 1. Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün (2017) verisine göre; kardiyovasküler hastalıklar (KVH) yıllık ortalama 17.9 milyon ölümler ve tüm küresel ölümlerin %31'i ile Dünya genelinde önde gelen morbidite ve mortalite nedenleri arasında birinci sıradadır (WHO, 2017). KVH'ya bağlı ölümlerin çoğu yaşam tarzı değişikliği ele alınarak ve bu değişikliklere uyumu teşvik ederek önlenir. Dijital sağlık, KVH'ların kişisel öz yönetiminde yaşam tarzı değişikliği ve ilaç uyumunu desteklemek için uygun maliyetli yöntemler geliştirme ve sağlık hizmetlerinin geleneksel olarak sunulma biçimini değiştirme potansiyeli ile teknolojik olarak ortaya çıkmıştır. Yazılı mesajlaşma, uygulamalar ve giyilebilir cihazlar akıllı telefonun yaşam tarzı değişikliği ve ilaç uyumunu teşvik etmede en sık kullanılan dijital sağlık uygulamalarıdır (Khan, Marvel, Jane & Martin, 2017).

Akıllı telefon kullanımı günümüzde her geçen gün artmaktadır. Pew Araştırma Merkezi'ne göre, Türkiye'deki yetişkinlerin büyük bir çoğunluğunun (%59) akıllı telefona sahip olduğu ve bu oranın giderek artacağı bildirilmektedir (Poushter, 2016). Artan teknoloji ile birlikte 2020 yılına gelindiğinde altı yaş üzerindeki tüm nüfusun %90'ının cep telefonuna sahip olacağı tahmin edilmektedir (Wood, 2014). Akıllı telefonlar, işlerimizden ilişkilerimize kadar hayatımızın birçok yönüne hızlı bir şekilde entegre olmuştur. Sağlık ve yaşam tarzımızı yönetmede yararlı araçlar olarak kabul görmektedir (Steinhubl, Muse & Topol, 2015).

Cep telefonu teknolojilerinden doğduğu bilinen Mobil sağlık (mHealth), giyilebilir cihazların kullanımının genişlemesine yol açmıştır. Dijital sağlık pazarının ekonomik başarısının da, hastaların mHealth'i yaşamlarına dâhil ederek bu ağın genişlemesinde önemli bir faktör olduğu söylenebilmektedir (Steinhubl, Muse & Topol, 2015). Smith ve arkadaşlarının (2015) yaptığı bir çalışmada, akıllı telefon sahiplerinin %62'sinin telefonlarını sağlıkla ilgili herhangi bir konu hakkında bilgi almak

için kullandıkları belirlenmiştir (Smith A, Mcgeeney K, Duggan M, Rainie L & Keeter, 2015).

Yararı tamamen kanıtlanmamasına rağmen, dijital sağlık teknolojisi sayesinde, hastane ve kliniklerde hastanın sağlık durumu ile ilgili anlık fotoğraflar çekilebilmektedir. Ayrıca söz konusu teknoloji ile kalp atım hızı, kan basıncı, glikoz düzeyi ve aktivite seviyelerine erişim de mümkündür (Khan, Marvel, Jane & Martin, 2017). Elli beş yaş üstü bireylerde akıllı telefon kullanımının artması, giyilebilir cihazların üretilmesi ve teknolojinin satın alınabilirliğinin artması ile birlikte dijital sağlık teknolojilerinin kullanımı daha cazip hale gelmiştir (Barker J, Asmnundson P & Lee P, 2013). Bunun yanı sıra, mevcut iş akışına entegrasyon eksikliği, mahremiyet ve güvenlik endişesi, aşırı veri yüklemesi ve sınırlı klinik kanıtlar da, dijital sağlık teknolojilerinin kullanımını engellemektedir. Dijital sağlık teknolojilerin uygulanabilirliğini ve etkinliğini değerlendirmek, kullanımına engel teşkil eden etmenleri ortadan kaldırmak için de Amerikan Kalp Birliği, 2015 yılında araştırma çabalarını destekleyen bir bildiri yayımlamıştır (Burke ve ark, 2015).

Mevcut literatür, dijital sağlık teknolojilerinin gelecekteki KVH yönetimi ve risk azaltmada hem kaynak bakımından zengin hem de kaynak sınırlı ortamlarda bakımın sağlanmasında büyük rol oynayacağını göstermektedir. Bununla birlikte, mevcut müdahalelerin benimsenmesini destekleyen sınırlı sayıda kanıt bulunmaktadır. Bu nedenle, dijital sağlık teknolojilerinin kullanılabilirliğini arttırmak ve geleceğe taşımak için daha fazla klinik araştırma ve sağlık politikası değişikliği gerekmektedir (Khan, Marvel, Jane & Martin, 2017). Bu bölümde, KVH risk faktörlerinin önlenmesinde yaşam tarzı değişiklikleri ve bu değişikliklere uyumu teşvik etmede akıllı telefon kullanımının sağlık teknolojisindeki mevcut durumu değerlendirilecektir.

### **1.1. Metin mesajlaşma**

Kısa metin mesajlaşma servisi (SMS) özelliğine sahip cep telefonları, akıllı telefonlar bulunmadan önce yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde, geçmişte fiziksel aktivite, sigara bırakma ve ilaç uyumu gibi KVH risk faktörlerini önlemede davranış değiştirmeye yönelik birincil müdahale olarak SMS yöntemi kullanıldığı ve etkili olduğu bildirilmektedir (Krishna, Austin Boren & Andrew Balas, 2009; Martin ve ark., 2015; Chow ve ark., 2015; Müssener ve ark., 2016; Thakkar ve ark., 2016; Gandapur ve ark., 2016). Yirmi randomize kontrollü ve beş kontrollü çalışmanın (toplam 38060 katılımcı) incelendiği sistematik bir derlemede, sağlık sonuçlarının ve bakım süreçlerinin iyileştirilmesinde cep telefonlarının ve yazılı mesajlaşma müdahalelerinin rolü ile ilgili ampirik kanıtları değerlendirilmiştir. Derlemenin sonucunda, SMS ile eğitim ve uyarının; ilaç alımına, hastalığa ve öz yeterliliğe uyumu arttırdığı; glikolize hemoglobini (HbA1C), stres düzeyleri, sigara bırakma oranlarını ve astım semptomlarını azaltmada etkili olduğu, dolayısıyla sağlık sonuçlarını iyileştirmeye yardımcı olduğu bildirilmiştir (Krishna, Austin Boren & Andrew Balas, 2009). Martin ve arkadaşlarının (2015) bir kardiyoloji merkezindeki 18-69 yaş grubu hastalarda yaptıkları tek kör randomize kontrollü bir çalışmada, deney

grubuna günde üç defa hekim önerisi kapsamında 10.000 adım atma önerisinin yer aldığı metin mesajlar atılmış ve deney grubundaki hastaların kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde günlük daha fazla adım attıkları bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, hastalara atılan kişiselleştirilmiş metin mesajlarının fiziksel aktivitelerini %25 arttırdığı, yaşam tarzında değişiklikte etkili olduğu ve hastaların giyilebilir cihazlarla kendi kendilerini izlemeleri yönünde tetiklediği bildirilmiştir (Martin ve ark., 2015). Başka bir büyük randomize kontrollü çalışmada, sigara, hipertansiyon, düşük fiziksel aktivite gibi KVH risk faktörleri azaltmak veya yok etmek amacıyla 710 kalp hastasına tütün kullanımı, egzersiz ve diyet mesajları gönderilmiştir. Kontrol grubuna sadece bakım uygulanırken, deney grubuna bakımın yanında mesajlar da atılmıştır. Deney grubunda %30, kontrol grubunda %10 oranında LDL kolesterolde ve KVH risk faktörlerinde düzelmeye olduğu belirlenmiştir (Chow ve ark., 2015). Yine 10 randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analiz çalışmasında, mHealth müdahalelerinin KVH'larda ilaç uyumu üzerindeki etkisi incelenmiş ve dijital sağlık teknolojisinin KVH'ın ilaç uyumuna olumlu etki ettiği bildirilmiştir (Gandapur ve ark., 2016).

## 1.2. Mobil uygulamalar

Akıllı telefonlar tıbbi bakımın birçok yönünü değiştirdiği gibi, Dünyanın her yerinde kolayca kullanılabilir tam teşekküllü bir tanı aracı haline gelmesi beklenmektedir. Artık çoğu telefonun teknik özelliklerinin, doktor ofisinde bulunan teknolojiyle rekabet edebilecek kadar geliştiğini söylemek mümkündür. Akıllı telefonlar bir takım algılama cihazları takılarak, ultrason görüntüleme cihazı veya stetoskop olarak, göz muayene aracı olarak, ağız kanserinin teşhisinde ve parkinson hastalığının teşhisinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda, böbrek bozukluklarını değerlendirilmesinde, enjeksiyon yerlerini belirlemede, immünolojik (HIV antikorlu, sifilis...vb) testlerin analizinde, elektrokardiografinin kaydedilmesinde, çeşitli organ seslerinin (kalp, akciğer, bağırsak) dinlenmesinde, görme bozukluklarını (hipermetrop, miyop, astigmatizm) test etmede, ağız içi şüpheli alanların tespitinde, erken akciğer ve deri kanserinin teşhisinde düşük maliyetli bir teşhis aracı olarak işlev görmektedir (Rucker, 2017).

Metin mesajlarının hastalara ulaşılabilir olmasına rağmen akıllı telefonların ortaya çıkışı yaygın mobil uygulamaları getirmiştir. Akıllı telefon kullanıcıları, mobil uygulamaları yaşam tarzı değişikliklerinin teşvik edilmesinin yanı sıra sağlık alanında birçok konuda öz yönetimi sağlamak için de kullanılmaktadırlar. Bir mobil uygulama danışmanlık şirketi "Research 2 Guidance" raporuna göre; 2018 yılında 3.4 milyardan fazla akıllı telefon ve tablet kullanıcısının mHealth uygulamalarını indirdiği tahmin edilmektedir (Ralf-Gordon, 2015). Mobil uygulamaların yaşam tarzı değişiklikleri ve uyum konusunda literatürde çalışmalar mevcuttur (Johnston ve ark., 2016; McConnell ve ark., 2017; Higgins, 2015). Randomize kontrollü çok merkezli bir klinik çalışmada, bir akıllı telefon uygulamasının, miyokard enfarktüsü geçiren 162 hastada (kontrol grubu 83) yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç uyumu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Deney grubuna dört ana alandan (genişletilmiş ilaç uyumu, e-günlük, egzersiz, ağırlık ve



sigara) oluşan modüller içeren etkileşimli bir uygulama verilmiştir. Aynı zamanda hastalar uygulamaya kendilerinin kan basıncı, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü ve kan glukoz seviyeleri ile ilgili verileri de kaydedebilmektedirler. Çalışmanın sonucunda, deney grubunun altı ayda ilaç uyumunu (primer sonuç) belirgin şekilde iyileştirdiği tespit edilmiştir (Johnston ve ark., 2016). Bireysel dijital sağlık uygulamalarını doğrulayacak deneysel veri eksikliği mHealth uygulamalarıyla sınırlıdır.

### 1.3. Giyilebilir cihazlar

Akıllı telefonların gelişmesi mHealth'ın gelişmesine büyük katkı sağlamış ve sağlık bantları, akıllı saatler ve kalp atış hızı izleme cihazları gibi cihazlar ve sensörler geliştirilmiştir. Dijital sağlık teknolojisinin bu yeni alanının, etkinliği ve doğruluğu değerlendirmek için klinik sonuçlar üzerindeki etkisi açısından değerlendirilmelidir (Khan, Marvel, Jane & Martin, 2017).

Dijital sağlık teknolojisinde uzun yıllardır kullanılan mHealth yöntemlerinden biri geleneksel pedometrelerdir (Khan, Marvel, Jane & Martin, 2017). Ancak uzun yıllardır kullanılmasına rağmen, tek başına etkinliği konusunda bir belirsizlik vardır. Sistematik bir derlemede, pedometrelerin fiziksel aktiviteyi önemli ölçüde (%26.9) arttırdığı bildirilmiştir (Bravata ve ark., 2007). Pedometre müdahalelerinin işyerinde fiziksel aktiviteyi artırma ve sonraki sağlık sonuçlarını iyileştirme konusundaki etkinliğini değerlendirmek amacıyla 2013'te yayımlanan Cochrane incelemesinde, pedometre programı ile fiziksel aktivitede bir artış gözlemlendiği; ayrıca, beden kitle indeksi, bel çevresi, açlık plazma glukozunda azalma sağlandığı bildirilmiştir (Freak-Poli, Cumpston, Peeters & Clemes, 2013). Dijital sağlık teknolojilerinin yararını bildiren çalışmaların yanında çürüten çalışmalar da vardır. Örneğin; Pittsburgh Üniversitesi'nde yapılan "Diyet, Egzersiz ve Aktivite Yenilikçi Yaklaşımlar (Innovative Approaches to Diet, Exercise, and Activity (IDEA))" isimli çalışmada, 24 ay boyunca günde dört saat giyilebilir bir aktivite izleyici kullanan genç yetişkinlerin kontrol grubuna göre daha fazla kilo aldıkları bildirilmiştir (Jakicic ve ark., 2016).

Singapur'da gerçekleştirilen "Fiziksel Aktiviteyi Teşvik Etmek için Ekonomik Teşviklerin Denenmesi (The Trial of Economic Incentives to Promote Physical Activity (TRIPPA))" adlı randomize kontrollü bir çalışmada, 13 kuruluştan 21-65 yaş arasında günlük 10.000 adım atabilen 800 çalışan üzerinde maddi teşvikle beraber daha popüler olan bir giyilebilir aktivite izleme cihazı olan "Fitbit Zip" kullanılmıştır. Altı aylık çalışma sonunda, kontrol grubuna kıyasla sadece "Fitbit Zip" kullanılan grupta anlamlı derecede bir fiziksel artış bulunmazken, hem parasal teşvik (adım başına) hem de "Fitbit Zip" uygulanan grupta anlamlı derecede fiziksel artış tespit edilmiştir (Finkelstein ve ark., 2013). Çalışmanın altı aylık kısmı bittikten ve parasal teşvikler kaldırıldıktan altı ay sonra yapılan incelemede, sadece "Fitbit Zip" kullananlarda kontrol grubuna göre fiziksel artışta anlamlı derecede artış tespit edilirken hem teşvik hem de "Fitbit Zip" uygulanan grup ile aralarında bir fark olmadığı, ayrıca altı aylık ya da 12

aylık sağlık sonuçlarında da (ağırlık, kan basıncı, yaşam kalitesi) herhangi bir fark olmadığı bildirilmiştir (Monroe, 2016). Yine Ganesan ve arkadaşlarının (2016) yaptıkları “Stepathlon Kardiyovasküler Sağlık Çalışması” adlı randomize olmayan çalışmalarında, 64 ülkede 69.219 katılımcı ile fiziksel aktiviteyi arttırmak için düşük teknoloji bir pedometre ve web sitesi kullanmanın etkinliğini belirlemeye çalışmışlardır. Çalışma sonucunda, düşük teknoloji müdahalenin etkin olmadığı ancak mHealth müdahalelerini ölçeklendirmek için bir çerçeve oluşturabileceği bildirilmiştir (Ganesan ve ark., 2016).

Kalp atışı ve enerji harcamasının hesaplanması giyilebilir cihazların başka özelliklerindedir ve bu özellikler cihazların popülerliğini arttırmaktadır. Özellikle fiziksel aktivitenin artırılarak obezitenin önlenmesi başta olmak üzere KVH risk faktörleri kontrol altına alınabilmektedir. Bununla birlikte bu cihazların klinik önemi klinik sağlayıcılar için oldukça önemlidir (Murakami ve ark., 2016). Wang ve arkadaşları (2016) Cleveland Clinic’te 50 sağlıklı yetişkin üzerinde yaptıkları bir çalışmada, el bileğine takılan dört çeşit (Fitbit Charge HR, Apple Watch, Mio Alpha, Basis Peak) giyilebilir cihaz ile Polar H7 göğüs kemerli kalp atış sensörü istirahat halinde ve koşu bandında iken karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda, Fitbit Charge HR (0.84), Apple Watch (0.91), Mio Alpha (0.91), Basis Peak (0.83) giyilebilir cihazların korelasyon uyum katsayılarının Polar H7 göğüs kemerli kalp atış sensörünün (0.99) korelasyon uyum katsayısından daha düşük çıktığı bildirilmiştir (Wang ve ark., 2016). Giyilebilir ürünlerden elde edilen enerji harcamasının doğruluğu ile ilgili daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

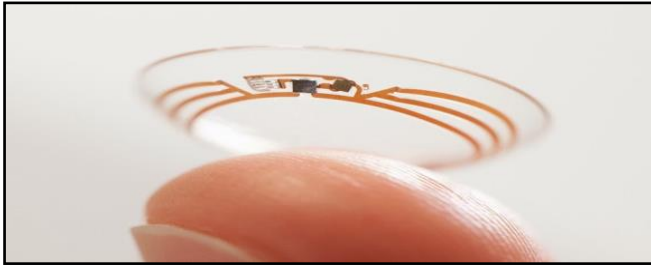
## 2. Dünya’da ve Türkiye’de akıllı telefon uygulama örnekleri

### 2.1. Dünya’daki akıllı telefon uygulama örnekleri

Dünya Sağlık Örgütü (2011)’nün verisine göre; 112 üye ülkenin (% 83) büyük bir çoğunluğunun en az bir mobil sağlık projesi gerçekleştirildiği bildirilmiştir (WHO, 2011). “*Mango Health, Change Talk (Childhood Obesity and Overweight), Google’un akıllı kontak lensi, Spread the Message Stop the Virus, SMS to Monitor Malaria in Remote Areas, Wired Mothers, Real-Time Biosurveillance Program, Text4 Baby, Skin Scan*” Dünya’da kullanılan veya projesi planlanan mobil sağlık örnekleridir (Tezcan, 2016; Güler, 2015; Elgan, 2016; Henriquez, 2009; Asiimwe, Gelvin & Lee, 2011; WHO, 2014; CDC, 2013; Önder & Narin, 2013).

“*Mango Health*”, İnsanların ilaç kullanım durumları ile ilgili kontrolü sağlayan oyunlaştırılmış bir uygulamadır. Birey ilaç tedavisi (saati, dozu, ilaç bilgileri) ile ilgili telefonuna gelen hatırlatmalara uyduğu taktirde oyunda puan kazanmaktadır (Tezcan, 2016). “*Change Talk (Childhood Obesity and Overweight)*”, Çocuk obez hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve değişikliğe uyumu sağlamak amacıyla hasta ve yakınları ile daha kolay ve etkili iletişim kurabilmek için geliştirilmiş bir uygulamadır (Güler, 2015). “*Google’un akıllı kontak lensi*” akıllı kontak lensler gözyaşından kan glukoz değerini ölçüp, telefonla hekime gönderebilmektedir (Elgan, 2016) (Şekil 1). “*Spread the Message Stop the Virus*”, Hollanda’nın Royal Netherland Üniversitesi (2008

yılında)'nin gerçekleştirdiği bir projedir. 15.000 telefon kullanıcılarına SMS ile "Human Immunodeficiency Virus (HIV)" hastalığına ilişkin farkındalığı arttırmaya, hastalığa sahip olanları danışmanlık almaya teşvik eden bir projedir (Henriquez, 2009). "SMS to Monitor Malaria in Remote Areas", Uganda'da sağlık çalışanlarının SMS yoluyla birbirlerine sıtma sonuçlarını bildirdiği ve bu sayede hastalık izlemesinde hız kazandıran Uganda Sağlık Bakanlığı ile Innovative New Diagnostics Vakfı (FIND) işbirliği ile düzenlenen bir projedir (Asiimwe ve ark., 2011). "Wired Mothers", Tanzania'da yaklaşık 8.836 gebeye SMS yoluyla, doğum öncesi ve sonrası randevülerin hatırlatıldığı ve katılmaya teşvik edildiği bir projedir. Projenin hedefi, erken anne-bebek ölümlerini azaltmaktır (WHO, 2014). "Real-Time Biosurveillance Program", Sri Lanka ve Hindistan köy hemşirelerinin yazılım yüklü bir cep telefonu aracılığı ile hastalık durumlarını girdikleri, beklenmedik salgınları önlemek amaçlı kullanılan erken uyarı sistemidir. "Text4 Baby", annenin attığı mesaj bilgilerine (gebelik ayı, yaşı vb.) yönelik, SMS yoluyla haftada en az 3 kez gebelik dönemiyle ilgili bilgi verildiği, gebelere destek olmak amacıyla gerçekleştirilen bir projedir (CDC, 2013). "Skin Scan" ise, nervus (ben)' un fotoğrafının çekilerek cep telefonuna yüklendiği ve benin analiz edildiği bir programdır (Önder & Narin, 2013).



Şekil 1: Google'un akıllı kontak lensi

Kaynak: <https://www.computerworld.com/article/3066870/why-a-smart-contact-lens-is-the-ultimate-wearable.html>

## 2.2. Türkiye'deki akıllı telefon uygulama örnekleri

"Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS), Sağlık Bakanlığı Mobil Uygulama, İlaç Takip Sistemi (İTS), En Yakın Eczane, eNabız, Aile Hekimim Kim" Türkiye'de kullanılan mobil sağlık örnekleridir (Ardahan & Akdeniz, 2018).

"Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS)", telefon, internet ve mobil uygulama yoluyla istenilen hekimden muayene randevusu alma sistemidir (<https://dosyasyb.saglik.gov.tr/Eklenti/15602,mhrs-yonerge-yenipdf.pdf?0>).

"Sağlık Bakanlığı Mobil Uygulama", güncel sağlık haberlerinin okunabildiği, kilo ve boy bilgilerinin girildiği taktirde beden kitle indeksi (BKI)'ni hesaplayan özellikle obeziteyi önlemeye yönelik oluşturulmuş bir uygulamadır (Tezcan, 2016). "İlaç Takip Sistemi (İTS)", karekod yöntemiyle bir ilacın sahte olup olmadığını anlamaya yarayan, yazılım programı yüklenmiş akıllı telefon uygulamasıdır (Yorulmaz, Altuncan, Yasemin & Keleş, 2012). "En Yakın Eczane", bireyin konumuna en yakın eczaneyi bulabilen bir akıllı telefon

uygulamasıdır.

(<https://itunes.apple.com/tr/app/eczane/id305819863?l=tr&mt=8>). “*eNabız*”, akıllı telefon, tablet ve web üzerinden vatandaşın tıbbi verilerine ulaşmasını ve kişisel sağlık verilerini doktorunun görüp-göremeyeceğine karar verebildiği bir uygulamadır (<https://enabiz.gov.tr/Yardim/Index>).

### 3. Sonuç

MHealth uygulamaları gelecekte KVH gibi kronik hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde etkin bir şekilde kullanılacağı, aynı zamanda sağlık hizmetine ve sağlık personeline ulaşılabilirliği kolaylaştırarak hospitalizasyon süresini kısaltacağı ve tedavi maliyetini düşürerek, sürdürülebilir bir sağlık sistemi oluşturacağı öngörülmektedir.

Hemşireler, mobil sağlığın hizmet verdiği toplumun yaşam biçimine uygunluğunu da değerlendirerek mobil sağlık kullanımı teşvik etmelidirler. Bireylerin kişisel sağlıklarını korumaları ve geliştirmeleri için mHealth teknolojilerinin kullanılabilirliğini yaygınlaştırılmalı ve dijital sağlık alanındaki engelleri tanıyarak ve hemşirelik hizmetlerini planlamalıdır.

Sonuç olarak; dijital sağlık, yaşam tarzı ve ilaç uyumunu iyileştirerek KVH ve risk faktörlerini iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Konu ile ilgili olarak; büyük ölçekli yüksek kaliteli kanıta dayalı çalışmaların yapılması önerilmektedir. Ayrıca, mHealth kullanan bireylerin uyku bozukluğu veya anksiyete bozukluğu gibi olası güvenlik kaygıları yönünden dikkat etmeleri gerektiği söylenebilir.

### 4. Referanslar

- World Health Organization (WHO). Cardiovascular Diseases (CVDs); 2017. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>. (Erişim Tarihi: 11.03.2019).
- Poushter J. Smartphone Ownership and Internet Usage Continues to Climb in Emerging Economies. Pew Research Center, 22 February 2016:1-44. [http://www.pewresearch.org/wp-content/uploads/sites/2/2016/02/pew\\_research\\_center\\_global\\_technology\\_report\\_final\\_february\\_22\\_2016.pdf](http://www.pewresearch.org/wp-content/uploads/sites/2/2016/02/pew_research_center_global_technology_report_final_february_22_2016.pdf). (Erişim Tarihi: 11.03.2019).
- Wood B. By 2020, 90% of World's Population Aged over 6 Will Have a Mobile Phone: Report, 18 November, 2014. <http://thenextweb.com/insider/2014/11/18/2020-90-worlds-population-aged-6-will-mobile-phone-report/>. (Erişim Tarihi: 11.03.2019).
- Steinhubl SR, Muse ED, Topol EJ. The emerging field of mobile health. *Science Translational Medicine*, 2015; 283(7): 283rv3–283rv3. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa3487.
- Smith A, Mcgeeney K, Duggan M, Rainie L, Keeter S. U.S. Smartphone use in 2015: The Smartphone Difference. Pew Research Center 1 April 2015:1-59. [http://www.pewresearch.org/wp-content/uploads/sites/9/2015/03/PI\\_Smartphones\\_0401151.pdf](http://www.pewresearch.org/wp-content/uploads/sites/9/2015/03/PI_Smartphones_0401151.pdf).
- Khan N, Marvel FA, Jane W, Martin SS. Digital health technologies to promote lifestyle change and adherence. *Curr Treat Options Cardio Med*, 2017;19:60 (p.1-12). doi: 10.1007/s11936-017-0560-4.
- Barker J, Asmunnundson P, Lee P. The state of the global mobile consumer, 2013 divergence deepens. London: Deloitte; 2013:1-26. [https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Technology-Media-Telecommunications/dttl\\_TMT-GMCS\\_January%202014.pdf](https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Technology-Media-Telecommunications/dttl_TMT-GMCS_January%202014.pdf).

- Burke LE, Ma J, Azar KMJ, Bennett GG, Peterson ED, Zheng Y, et al. Current science on consumer use of mobile health for cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2015;132(12):1157–213. doi: 10.1161/CIR.0000000000000232.
- Krishna S, Austin Boren S, Andrew Balas E. Healthcare Via Cell Phones: A Systematic Review. *Telemedicine and e-Health*, 2009; 15(3): 231-240. <https://doi.org/10.1089/tmj.2008.0099>.
- Martin SS, Feldman DI, Blumenthal RS, Jones SR, Post WS, McKibben, RA, et al. mActive: A randomized clinical trial of an automated mHealth intervention for physical activity promotion. *J Am Heart Assoc*, 2015; 4(11): e002239. doi: 10.1161/JAHA.115.002239.
- Chow CK, Redfern J, Hillis GS, Thakkar J, Santo K, Hackett ML, et al. Effect of lifestyle-focused text messaging on risk factor modification in patients with coronary heart disease: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 314(12):1255-63. doi: 10.1001/jama.2015.10945.
- Müssener U, Bendtsen M, Karlsson N, White IR, McCambridge J, Bendtsen P. Effectiveness of short message service text-based smoking cessation intervention among university students: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*, 2016;176(3):321-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.8260.
- Thakkar J, Kurup R, Laba T-L, Santo K, Thiagalingam A, Rodgers A, et al. Mobile telephone text messaging for medication adherence in chronic disease: A meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2016 Mar;176(3):340-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7667.
- Gandapur Y, Kianoush S, Kelli HM, Misra S, Urrea B, Blaha MJ, et al. The role of mhealth for improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: A systematic review. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2016;2(4):237-244. doi: 10.1093/ehjqcco/qcw018.
- Rucker M. Health Technology: 5 Ways Your Smartphone is Now A Medical Device, 2017. <https://www.verywellhealth.com/four-ways-your-smartphone-is-now-a-medical-device-1739154>. (Erişim tarihi: 30.03.2019).
- Ralf-Gordon. 500m People Will Be Using Healthcare Mobile Applications in 2015. Research 2 Guidance, 2015. <https://research2guidance.com/500m-people-will-be-using-healthcare-mobile-applications-in-2015-2/>. (Erişim Tarihi: 13.03.2019).
- Johnston N, Bodegard J, Jerström S, Åkesson J, Brorsson H, Alfredsson J, et al. Effects of interactive patient smartphone support app on drug adherence and lifestyle changes in myocardial infarction patients: A randomized study. *Am Heart J*, 2016;178:85–94. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.005.
- McConnell MV, Shcherbina A, Pavlovic A, Homburger JR, Goldfeder RL, Waggot D, et al. Feasibility of obtaining measures of lifestyle from a smartphone app: the myheart counts cardiovascular health study. *JAMA Cardiol*, 2017;2(1):67–76. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4395.
- Higgins JP. Smartphone applications for patients' health and fitness. *Am J Med*, 2015;129(1):11–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.05.038.
- Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, Gienger AL, Lin N, Lewis R, et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health: A systematic review. *JAMA*, 2007;298(19):2296-304. doi:10.1001/jama.298.19.2296.
- Freak-Poli RLA, Cumpston M, Peeters A, Cledes SA. Workplace pedometer interventions for increasing physical activity. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013 Apr 30;(4):CD009209. doi: 10.1002/14651858.CD009209.pub2.
- Jakicic JM, Davis KK, Rogers RJ, King WC, Marcus MD, Helsel D, et al. Effect of wearable technology combined with a lifestyle intervention on long-term weight loss: The IDEA randomized clinical trial. *JAMA*, 2016;316(11):1161-71. doi: 10.1001/jama.2016.12858.
- Finkelstein EA, Haaland BA, Bilger M, Sahasranaman A, Sloan RA, Nang EEK, et al. Effectiveness of activity trackers with and without incentives to increase physical activity (TRIPPA): A randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016;4(12):983-95. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30284-4.

- Monroe CM. Valuable steps ahead: promoting physical activity with wearables and incentives. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016;4(12):960-1. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30264-9.
- Ganesan AN, Louise J, Horsfall M, Bilsborough SA, Hendriks J, McGavigan AD, et al. International mobile health intervention on physical activity, sitting, and weight: The stepathlon cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67(21):2453-63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.472>.
- Murakami H, Kawakami R, Nakae S, Nakata Y, Ishikawa-Takata K, Tanaka S, et al. Accuracy of wearable devices for estimating total energy expenditure. *JAMA Intern Med*, 2016;176(5):702-3. doi:10.1001/jamainternmed.2016.0152.
- Wang R, Blackburn G, Desai M, Phelan D, Gillinov L, Houghtaling P, et al. Accuracy of wrist-worn heart rate monitors. *JAMA Cardiol*, 2017;2(1):104-106. doi: 10.1001/jamacardio.2016.3340.
- WHO. *mHealth: New Horizons for Health Through Mobile Technologies*. Geneva; 2011;3:1-102. ISBN 978 92 4 156425 0.
- Tezcan, C. *Sağlık Yenilikçi Bir Bakış Açısı : Mobil Sağlık*. İstanbul; TÜSIAD, 2016. ISBN: 978-605-165-015-9.
- Güler, E. *Mobil Sağlık Hizmetlerinde Oyunlaştırma. Açıköğretim Uygulamaları ve Araştırma Dergisi (AUAd)*, 2015; 1(2):82-101.
- Elgan M. Why a Smart Contact Lens is The Ultimate Wearable.2016. <http://www.computerworld.com/article/3066870/wearables/why-a-smart-contact-lens-is-the-ultimate-wearable.html>. (Erişim tarihi: 30.03.2019).
- Henriquez, K. Text to Change: Spreading the Message to Stop the Virus, 2009. <https://ict4uganda.wordpress.com/2009/03/31/text-to-change-spreading-the-message-to-stop-the-virus/>. (Erişim tarihi: 31.03.2019).
- Asiimwe, C, Gelvin, D, Lee, E, Amor YB, Quinto E, Katureebe C, et al. Use of an Innovative, Affordable, and Open-Source Short Message Service-Based Tool to Monitor Malaria in Remote Areas of Uganda. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2011; 85(1):26-33.
- WHO. *Reducing maternal and child mortality in Zanzibar: Wired Mothers*. Geneva: Innovations Catalyst, 2014. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/184986/WHO\\_RHR\\_14.33\\_eng.pdf;jsessionid=E7B6004A1D32315F9E118B29790AAE6A?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/184986/WHO_RHR_14.33_eng.pdf;jsessionid=E7B6004A1D32315F9E118B29790AAE6A?sequence=1). (Erişim tarihi: 30.03.2019).
- CDC, What is text4baby?, 2013. <https://www.cdc.gov/women/text4baby/index.htm>. (Erişim tarihi: 30.03.2019).
- Önder M, Narin B. Akıllı telefonlar ve mobil uygulamaların (Apps) dermatolojide kullanımı. *Türkdern*.2013; 47(1):1-6.
- Sağlık Bakanlığı. *Merkezi Hekim Randevu Sistemi Çalışma Usul Ve Esasları Hakkında Yönerge*; 2018. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/15602,mhrs-yonerge-yenipdf.pdf?0>. (Erişim tarihi: 30.03.2019).
- Yorulmaz M, Altuncan SM, Yasemin A, Keleş N. Türkiye’de İlaç Takip Sistemi (İTS) Uygulanması ve Çalışma Biçimi. *Akademik Bilişim’12 - XIV. Akademik Bilişim Konferansı Bildirileri*, 1-3 şubat 2012;385-92.
- App Store Önizleme. <https://itunes.apple.com/tr/app/eczane/id305819863?l=tr&mt=8>. (Erişim tarihi: 30.03.2019).
- E-nabız. <https://enabiz.gov.tr/Yardim/Index>. (Erişim: 31.03.2019).
- Ardahan M, Akdeniz C. Mobil Sağlık ve Hemşirelik. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (STED)*, 2018; 27(6):427-33.

## **CHAPTER 10**

**Geriatric Anestezi (Sevgi Ballı Seyhan)**

## Geriatrik Anestezi

Sevgi Balı Seyhan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sehit Sait Ertürk Etimesgut Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, E-mail:sevgi.seyhann@gmail.com

### 1. Giriş

Dünya sağlık örgütüne göre 80-99 yaş arası ‘yaşlı’ olarak sınıflandırılmaktadır. Günümüz tıbbındaki ilerlemelerle birlikte toplumda, buna bağlı olarak ameliyathanede karşılaştığımız geriatrik hasta sayısı artmaktadır. Yandaş hastalıkları olmasa da geriatrik hastalar genç nüfusa oranla preoperatif, intraoperatif ve postoperatif fizyolojik ve farmakolojik müdahalelere farklı cevaplar vermektedir. Geriatrik sorunlar, anesteziyi her yönüyle etkiler. Öncelikle geriatrik hastanın preoperatif değerlendirilmesi tipik olarak bu hasta grubunun yaşla biriken komorbid hastalıklarının sayısı ve karmaşıklığı nedeniyle genç hastalardan daha karmaşıktır. Perioperatif fonksiyonel durumu önceden tahmin etmek zor olabilir. Çünkü birçok yaşlı hastanın, yaşa bağlı hastalık veya bilişsel bozukluk nedeniyle ameliyata bağlı streslere cevap verme yeteneği azalmıştır. Buna bağlı olarak preoperatif komplikasyonlara karşı öngörü zordur.

### 1.1.Yaşlılarda Sistemik Değişiklikler

#### 1.1.1.Kardiyovasküler Sistem

Yaşla birlikte kalp damar elastikiyeti azalır. Buna bağlı olarak afterload artar, sistolik ve ortalama kan basıncı yükselir, sol ventrikül hipertrofisi gelişir. Adrenerjik aktivitede azalma ile 50 yaşın üzerinde kalp hızı her yıl yaklaşık bir atım düşer. Sinoatrial nod hücrelerinin kaybı ve kalp ileti sisteminde gelişen fibrozis nedeniyle disritmi insidansı fazladır. Karotid sinüs baroreseptör duyarlılığı azaldığı için kan basıncının postdural adaptasyonu azalır. Anemiye sıklıkla rastlanır. Venöz sistemde gelişen fibrozis kompliyansı azalttığı için perioperatif sıvı ve kan volüm kaybına cevap bozulmuştur. Vasküler elastikiyetin bozulması ile vazokonstriksiyon kabiliyeti azalır ve ısı kaybı artar. Isı üretimi azalır, hipotermiye eğilim artar.

#### 1.1.2.Solunum Sistemi

Kas gücünde azalmaya bağlı hastalar iyi öksüremez, derin nefes alamadıklarından maksimum solunum kapasiteleri azalmıştır. Göğüs duvarı rijiditesi artar. Pulmoner esnekliğin azalması alveollerin aşırı distansiyonuna ve küçük hava yolları kollapsına sebep olur. Bu da alveoler yüzey alanını azaltarak ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuna neden olur. Alveoler yüzey alanı 70 yaş civarında %15 azalır. Vital kapasite yılda 20ml, rezidüel volüm yılda 10-20ml azalır. Arteriyel oksijen basıncı yılda ortalama 0,35mmHg azalır. Koruyucu laringeal ve faringeal refleksler bozulduğu için aspirasyon riski artar. Santral ve obstruktif nedenlere bağlı hipoksi ya da hiperkapniye yanıt körelmiştir.



### 1.1.3.Santral Sinir Sistemi

Yaşla birlikte serebral kan akımında, oksijen tüketiminde ve nöron kaybına bağlı toplam sinir dokusunda azalma gözlenmektedir. Nöron kaybı özellikle frontal lobta olmak üzere serebral kortekste daha belirgindir. Serebral metabolik hız azaldığı için anestezi ve analjezik gereksinimi de azalmıştır. Beyin omurilik sıvısı artar. Dopamin, serotonin, adrenerjik ve  $\alpha$ -aminobütirikasit(GABA) bağlayan reseptörler azalır. Astroitler ve mikroglialar artar. Anestezi ajanların doz gereksinimi azalır. Postoperatif deliryum ve bilişsel bozukluk yaşlılarda daha sık görülür.

### 1.1.4.Üriner Sistem

Yaşlanan böbrekteki vasküler değişimlere ve glomerül sayısındaki azalmaya bağlı olarak böbrek kan akımı ve glomerül filtrasyon hızı azalır. Glomerül filtrasyon hızı azalırken kas kitlesinde de kayıp olduğu için serum kreatinin değerinde belirgin bir değişiklik olmaz. Kan üre nitrojeni her yıl 0,2mg/dl artar. Antidiüretik hormon ve aldosterona yanıt azaldığı için sodyum atılımı ve tutulumu bozulur. Hipokalemi ya da hiperkalemi kolaylıkla oluşabilir. Böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneği azalır. Bu yüzden yaşlı hastalarda dehidratasyon ya da sıvı yüklenme olasılığı yüksektir.

### 1.1.5.Gastrointestinal Sistem

Karaciğer kitlesi ve kan akımı yaşla azalır ancak karaciğer enzim miktarı değişmediğinden karaciğer fonksiyon testleri aynı kalır. Oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz reaksiyonlar yavaşlamasından dolayı ilaç metabolizması azalır. Albümin üretimi azalır. Plazma kolinesteraz sentezi yavaşlar. Mide pH'ı yükselme eğilimindedir ve mide boşalması gecikir. Özafagus motilitesi değişmez.

### 1.1.6.Endokrin Ve Kas-İskelet Sistemi

Hiperglisemiye insülin yanıtı bozulmuştur. Hipofizden tiroid stimulan hormon salınımı azalır. T4'ün periferde T3'e dönüşmesi yavaşlar . Vücut ağırlığı özellikle 60 yaşından sonra azalmaya başlar. Kas kaybına bağlı olarak titreme daha az görülür. Cildin ve venlerin frajilitesi artmıştır ve subkutan yağ dokusu azalmıştır. Kasların atrofiye uğraması sebebiyle vertebrada lordoz meydana gelebilir. Bu da rejyonel anestezide ya da entübasyon sırasında teknik güçlüklerle neden olabilir. Osteoporozun artması nedeniyle pozisyon verirken dikkatli olmak gerekir.

### 1.1.7.Farmakokinetik Değişiklikler

Yaş ilerledikçe vücudun toplam su oranı düşmektedir ve yine yaş ilerledikçe ek sistemik hastalıklarla birlikte diüretik ilaç tedavisi kullanan hastaların sayısı da artmaktadır. Bu sebeple daha az dağılım hacmi olan hidrofilik medikal ajanlardan verilen herhangi bir doz için daha fazla plazma düzeyleri ve daha fazla farmakolojik etki oluşur. Vücutta ki yağ miktarının artışıyla yağda çözünen ilaçların dağılım hacmi yükselir. Böylece yağda eriyen medikal ajanların eliminasyonu gecikmektedir.

Anestezi ajanların çoğu plazmada albümin ile taşınır. Albümin de yaşla orantılı olarak azalır. Azalan protein ile aynı orantıda kanda serbest kalan ilaç düzeyi artar.

### 1.2.Preoperatif Değerlendirme

Hastanın sağlık durumu postoperatif komplikasyonları belirleyen en önemli faktördür. Bu nedenle preoperatif hastanın durumunu en ideal şartlara getirmek gerekir. Geriatrik hastaların çoğunun (>70 yaş) en az bir ek sistemik hastalığa , % 30'u ise iki veya daha fazla ek sistemik hastalığa sahip olduğu saptanmıştır. Geriatrik hastaların neredeyse yarısında (%46) hipertansiyon, %31'nde böbrek hastalıkları, %26'sında ateroskleroz plakları, %18'inde kalp krizi ve %14'ü kronik obstrüktif akciğer hastalıkları en sık rastlanan patolojilerdendir. Preoperatif sigaranın bırakılması ile kan karbonmonoksit miktarını azaltarak ameliyat sonrası altı hafta içinde perioperatif solunum komplikasyonlarını azaltmaktadır. Eğitim, fiziksel egzersiz, nutrisyon, sigara kullanımının bırakılması ve uygun medikal tedaviyi içine alan akciğer rehabilitasyonu, geriatrik hastalarda olumlu sonuçlar sağlamaktadır.

Yaşlı hastalarda multiple medikal ajan kullanımını aynı zamanda ilaç etkileşim oranı da artmıştır. Bilişsel fonksiyon bozuklukları perioperatif mortalite ve morbiditeyi arttırdığından dikkatle değerlendirilmelidir. Yaşlı hastalarda egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi gerekir. Malnütrisyonu ve immobilizasyonu gözden kaçırmamak gerekir. Bunlara bağlı tromboembolik komplikasyon riski artmıştır. Bayan hastalar da, ASA III ve IV hastalarda, miyokard iskemisi varlığında, antihipertansif kullananlarda, trombosit düşüklüğünde, ilaç alerjilerinde, ortopedik, plastik cerrahi, perianal işlemler ve acil müdahalelerde, rejyonal ve genel anestezi birlikte uygulandığında, uzayan cerrahilerde(>2 saat) komplikasyon riskleri artmaktadır. Geriatrik hasta grubunda son yıllarda anestezi öncesi rutin olarak EKG, hemogram, tam idrar tetkiki, açlık kan şekeri, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve akciğer röntgeni testlerinin istenmesi önerilmektedir. Katarakt gibi bazı cerrahilerde sadece öykü ve fizik muayene yeterli olabilir. Bu tür vakalarda rutin preoperatif testlerin tekrar gözden geçirilmesi gerekir.

### 1.3.İntraoperatif Yaklaşım

Geriatrik hastalara özel ideal bir anestezi uygulama yöntemi ya da anestetik ajan kombinasyonu bulunmamaktadır. Geriatrik hastalarda genel ya da rejyonal anestezinin birbirlerine farklı bir üstünlüğü saptanmamıştır. Anestezi yöntemine ve kullanılacak ilaçların seçimine olan kararımızda hastanın genel durumu, ek sistemik hastalıkları, cerrahinin tipi ve hastanın tercihi etkilidir. Özellikle akciğer hastalıkları olan veya alt ekstremitelerde cerrahi müdahale de bulunulacak hastalarda rejyonal anestezinin daha avantajlı olduğu söylenebilir. Kılavuzların eşliğinde geriatrik hastaların kalp atım sayısı, elektrokardiyografisi (EKG), noninvaziv ya da invaziv kan basıncı, satürasyonu, end tidal karbondioksiti monitörize edilmelidir. Hastaların ya da yapılacak cerrahi müdahalenin durumuna göre diğer monitörize etme yöntemleri eklenilebilir. Geriatrik hastaların, akciğerdeki değişikliklere bağlı daha hızlı bir şekilde satürasyonları düşebilir ve bu hastalar satürasyon bozukluğuna bağlı kardiyak komplikasyonlara daha yatkındırlar. Bu nedenle ameliyat öncesi mutlaka oksijenizasyon yapılmalıdır. Dişleri eksik

olacağından bu hasta grubunda havayolu devamının sağlanması, maskenin yüze yerleştirilmesi de güç olabilir.

Volatil anesteziklerin minimal alveoler konsantrasyonu(MAC) 40 yaşından sonra %6 azalır. Ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, yağda çözünürlük, kardiyak outputun azalması gibi nedenlerle inhalasyon ajanlarının alınımı azalır, indüksiyon hızı yavaşlar. Sevofluran ve desfluranın düşük çözünürlüğü, toksik metabolitlerinin daha az olması nedeniyle geriatrik hastalarda daha avantajlıdır.

Yaş ilerledikçe hastalar hepatik ekstrasyonun, dağılım hacminin azalması, duyarlılığın artması gibi nedenlerle nonvolatil anestezi ajanlarının daha düşük dozlarına gereksinim duyarlar. 80 yaşından sonra barbitüratların, benzodiazepinlerin, propofol, etomidat ve opioidlerin yarı dozu indüksiyon için yeterli olabilir. Elektroensefalografi(EEG) de son hedeflerin sağlanması için neredeyse %50 daha düşük dozların gerektiği tesbit edilmiştir. Özellikle opioidlerin klirens hızı azaldığı ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü uzadığı için idame dozlarının azaltılması gerekir.

Plazma kolinesteraz düzeyinin azalması sonucu süksinilkolin ve mivaküryum hidroliz hızı azalır ve etki süresi uzayabilir. Atraküryum klirensi nonspesifik esterazlarla ve Hoffman eliminasyonu ile olduğu için yaştan etkilenmez. Roküronyum ve veküronyumun yaşla birlikte hepatik kitle ve kan akımı azaldığı için etki süresi uzayabilir. Renal yolla atılan nondepolarizan kas gevşeticilerin(panküronyum, doksakuryum) de etki süresi ilaç klirensinin azalmasından dolayı uzayabilir.

Rejyonel anestezi uygulanırken lokal anesteziyelere hassasiyet arttığı için ve blok süreleri uzayacağından dozu azaltmak gerekir. Ayrıca hissizlik, sinir felçleri gibi nörolojik komplikasyon riski yaşla artar. Santral bloklarda, blok seviyesi hızla yükselip derin bradikardi ve hipotansiyona neden olabilir.

#### **1.4.Postoperatif Yaklaşım**

Postoperatif kardiyak komplikasyonları azaltmak için farmakolojik ajanlarla normal sinüs ritmi ve kalp hızı sağlanmalıdır. Sistemik kan basıncı kontrol altında tutulmalı, kan volümü optimize edilmelidir.

Genel anestezi uygulanan hastalarda 5cm H<sub>2</sub>O solunum sonu pozitif basınç (PEEP) eklemek fonksiyonel rezidüel kapasiteyi arttırarak postoperatif ateletaksi riskini azaltır. Yüksek FiO<sub>2</sub> kullanarak proinflatuar kapasite ve alveoler makrofajların antimikrobiyal yanıtı artar, postoperatif bulantı kusma ve cerrahi yara enfeksiyonu azalır.

Hastayı hipoksi ve derin hipokapniden korumak ve etkili postoperatif ağrı kontrolü sağlamak yaşlı hastalarda postoperatif bilinç bozukluğu ve deliryumu önlemenin en iyi yoludur.

Yaşlılar genellikle osteoartroz ve kronik ağrıya sahip olduğu için postoperatif dönemde daha çok analjezik ihtiyaç duyar. Derlenmenin gecikmesi, deliryum gibi bilişsel bozukluklarda ağrı kontrolünü zorlaştırır. İyi ağrı kontrolü ile postoperatif ateletaksi, pulmoner enfeksiyon ve komplikasyonlar azalır, ekstübasyon süresi, yoğun bakım ve hastanede yatış süresi kısalmır. Ağrı kontrolü için hastanın cerrahisine ve ağrı şiddetine göre asetominofen, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve opioidler oral, parantal,

epidural, intratekal ve ya transdermal yolla kullanılabilir. Asetominefenin hepatotoksisite riski olduğu için günlük 4 gramı aşılmamalıdır. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçların trombositler, gastrointestinal ve renal sistem üzerindeki etkileri gözönünde bulundurulmalıdır. Kısa ömürlü opioidler (morfin, hidromorfon, oksikodon) tercih edilebilir. Opioid kullanılan hastalar sedasyon ve solunum depresyonu açısından yakından takip edilmelidir. Lokal anestezipler, bölgesel bloklar için, yara yerine infiltrasyon şeklinde ya da devamlı epidural anestezi şeklinde kullanılabilir.

Pulmoner riskleri azaltan en önemli postoperatif teknik erken mobilizasyondur. İmmobilizasyonla insülin duyarlılığı azalır, negatif nitrojen dengesi oluşur, dekübit, konstipasyon ve ileus riski artar. Bu yüzden geriatrik hastalar uygun olan en kısa zamanda mobilize edilmelidir.

## 2. Referanslar

1. Warner MA, Offord KP, Warner ME, Lennon RL, Conover MA, Jansson-Schumacher U. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: A blinded prospective study of coronary artery bypass patients. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 609-16.
2. Couser JI Jr, Guthmann R, Hamadeh MA, Kane CS. Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity in older elderly patients with COPD. *Chest* 1995; 107: 730-4.
3. Türkmen A, Turgut N. Geriatrik Anestezi. 2007; *Turkish Journal of Geriatrics*. 10 (1): 49-56.
4. Steven L. Flood S, Flood P. The Pharmacology of Opioids in Silverstein JH, Rooke GA, Reves JG, McLeskey CH eds, *Geriatric Anesthesiology*. 2nd edition New York, NY Springer Science+Business Media. 2008; 209 – 228.
5. Bettellia G. Anaesthesia for the elderly outpatient: preoperative assessment and evaluation, anaesthetic technique and postoperative pain management. 2010; *Current Opinion in Anesthesiology* .23:726–731.
6. Kumra V P. Issues in Geriatric Anaesthesia. 2008; *SAARC Anaesth* 1(1): 39-49.
7. Kanonidou Z, Karystianou G. Anesthesia for the elderly.2007; *HIPPOKRATIA* . 11(4): 175-177.
8. Bansal t, Malhotra N, Hooda S. Anaesthetic Considerations in Elderly. 2012; *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 3(1): 141-150.
9. Kajadparn N, Chau-in W, Uppan K, Jitjak M. The Incidence and Risk Factors of Perioperative Complications Related to Anesthesia in Geriatric Patients. 2013; *Srinagarind Med J*. 28 (suppl): 173.
10. Leung JM, Liu LL. Current Controversies in the Perioperative Management of Geriatric Patients in Schwartz ed, *ASA Refresher Course*. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. Philadelphia, Pennsylvania. 2001; 16(29):175-187.
11. Schein O, Katz J, Bass E, et al. The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. 2000; *N Engl J Med*. 342:168-75.
12. Gürsoy F; Geriatrik cerrahi hastalarda anestezi in Tüzüner F. ed, *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı* 1st ed Ankara MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı 2010; s:1087-1119.
13. Griffiths R, Beech F, Brown A at alls(Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland) Perioperative care of the elderly 2014(Guideline). 2014; *Anaesthesia* 69 (Suppl. 1): 81-98.

14. MCGoldrick. The Graying of America: Anesthetic Implications for Geriatric Outpatients in Schwartz ed, ASA Refresher Course. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. Philadelphia, Pennsylvania. 2005; 14(23):165-174.
15. Zeynep Kayhan. Klinik Anestezi. Dördüncü Baskı ed. İstanbul: Logos Yayıncılık; 1997; p: 705-709.
16. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology. Appleton& Lange 2013; p:907-918.
17. Stoelting RK, Miller RD. Temel Anestezi. 5. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009; s. 518-528.
18. Öztamer O, Batislam Y. Geriatrik Anestezi: Anesteziye Güncel Konular: Nobel Tıp Kitapevleri, 2010; s:343-351.



## CHAPTER 11

**Kronik Hastalıklar, Hasta Aktifliği ve Hemşirelik Bakış  
Açısı (Cansu Koşar Şahin, Dilek Büyükkaya Besen)**

## Kronik Hastalıklar, Hasta Aktifliği ve Hemşirelik Bakış Açısı

Cansu KOŞAR ŞAHİN<sup>1</sup>, Dilek BÜYÜKKAYA BESEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, cansukosar@hotmail.com

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, buyukkayabesen@gmail.com

### 1. Giriş

Kronik hastalık, bir ya da daha fazla yıl süren, semptomatik olarak tedavi edilebilen ancak yaşam boyu tıbbi tedavi ihtiyacının olduğu geri dönüşsüz olan durumlardır. Dünya çapında ölüm nedenleri içerisinde ilk sıralarda bulunmakta ve her yıl sağlığa ayrılan bütçenin büyük bölümü (%60-80) bu hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır (WHO, 2010; TUSİAD, 2012). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, 2008 yılında görülen 57 milyon ölümün % 63'ünden ve 2012'de gerçekleşen 56 milyon ölümün % 68'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir (Global Status Report on Noncommunicable Diseases, 2014). Kronik hastalıklara bağlı ölümler, Türkiye'de görülen tüm ölümlerin % 86'sını oluşturmaktadır. Etiyolojik faktörlere baktığımızda; kardiyovasküler hastalıklar %34, kanser %23, kronik akciğer hastalıkları %7, diyabet %5 ve diğer kronik hastalıklar %21'inin temelinde yer almaktadır (WHO Turkey, 2016).

#### 1.1. Kronik Hastalık Yönetimi

Kronik hastalıklara bağlı ölümler, hastalığın etkin yönetilememesi sonucu komplikasyonlara bağlı görülmektedir. Kronik hastalıklar, insan fizyolojisinin normal işleyişinde uzun vadede geri dönüşsüz bir bozulmaya neden olmakta, yaşam sürecinin büyük bir bölümünü kapsamakta, sürekli tıbbi takip ve tedavi gerektirmektedir. Bireyin alışlagelmiş yaşam şeklini değiştirmekte, ona bazı kurallar, yasaklar getirmekte ve yaşam biçimi değişikliği yapmayı zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle, bireylerin tedavi ve bakımlarında primer sorumlu olarak kendilerini görmeleri ve bunu yaşamları boyunca sürdürmeleri büyük önem taşımaktadır (Türkmen, 2012).

Günümüzde kabul edilen genel görüş, istedik sağlık çıktılarına ulaşmada anahtar rolün etkili hastalık yönetimi yapabilen, aktif bir hasta olduğu yönündedir. Bu durum, hastalık yönetimin için yeterli bilgisi, beceri, istek ve kendine güveni olan bir hasta ile mümkün olabilecektir. Kronik bakım modelinde de temel element, sağlık ekibi ile işbirliği içine olan, bakımını yönetebilen, aktif bir hastadır ve modelin merkezinde yer alır (Von Korff, Gruman, Schaefer ve Curry, 1997; Wagner et al., 2005). Tıbbi bakıma hasta katılımının artmasının önemi uzun zamandır savunulmasına rağmen, geleneksel pasif hasta rolünün önemli düzeyde değiştirilemediği, hastaların çoğunlukla tıbbi bakımda yer alma konusunda isteksiz oldukları söylenebilir. (Horwitz ve Horwitz, 1998; Lorig ve Holman, 2003). Göreceli olarak pasif hasta davranışı gösteren bireyin, hastalık ve tedavi planını yönetmede yeterince hazırlıklı olmadığı görülmüştür (Greenfield, Kaplan ve Ware, 1985). Aksine araştırmacılar, bilgili, kendine güvenen, yetenekli ve istekli, motivasyonu yüksek hastaların sağlık bakım aktivitelerini gerçekleştirme



olasılıklarının daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (Jerant, Fitzwater ve Moore, 2005). Buradaki kilit soru: “Hastaların sağlık bakımında başrolü devralmaları için neye ihtiyaçları vardır ?” şeklindedir. Kronik hastalığı olan birey sayısı her geçen gün artıyor, görülme sıklığı daha erken yaşlara çekiliyorken ve sağlık bakım maliyetlerine fazlaca pay ayrılıyorken, bireylerin aktifliklerinin desteklenmesi ve kendi fonksiyonlarını koruyup sürdürmeleri öncelikli olmalıdır (Hibbard, Mahoney, Stock ve Tusler, 2004).

## 2. Aktiflik Kavramının İncelenmesi

Hasta aktifliği kavram olarak, Hibbard ve arkadaşları tarafından çalışılmış olup, aktifliğin elemanları “bilgi, beceri, inanç, kendine güven ve istek” olarak ortaya koyulmuştur. Hasta aktifliği kavramında, hastaların sağlıklarını ve bakımlarını yönetebilmeleri için bağımsız olarak eyleme geçebilme becerileri ve istekleri vurgulanmaktadır. Hibbard ve arkadaşları tarafından tanımlanan aktif hasta; Sağlık bakımında kendisinin önemli bir rolü olduğuna inanır, destekleyici kişilerle etkileşim içinde olur, sağlığını sürdürür, durumunu nasıl yöneteceğini, fonksiyonlarını nasıl koruyacağını, sağlık durumundaki gerilemeyi nasıl önleyeceğini bilir, uygun ve yüksek kaliteli bakıma ulaşabilmek için gerekli olan bilgi, beceri, inanç, kendine güven ve isteğe sahiptir (Hibbard et al., 2004; Deen, Lu, Rothstein ve Santana 2011). Hasta aktifliği, hastanın, sağlığını ve sağlık bakımını yönetme rolünü üstlenebilmesi ve bunun için hazır oluşluk durumudur. (Deen et al., 2011; Hibbard ve Greene, 2013). Bu kavramın elemanlarına bakıldığında; Bilgi; Bireyin mevcut sağlık problemi ve semptomları, semptomlarıyla nasıl baş edeceği, sürdürmesi gereken izlemler, tedavisi, hastalığına özgü karşılaşabileceği durum değişiklikleri, değişikliklere nasıl müdahale edebileceği ve sağlık personeline başvurması gereken durumlar hakkında yeterli bilgiye sahip olmasını ifade etmektedir. Beceri; Bireyin mevcut sağlık problemine ilişkin öz yönetim davranışı becerilerini (beslenme, glisemik izlem, karbonhidrat sayımı yapma ve uygun yiyecek miktarını belirleyebilme, egzersiz yapma ve şartlar uygun olmadığında da egzersiz, doğru beslenme ve izlemler için fırsat yaratma, kilo kontrolü, ayak bakımı, tansiyon izlemi, aktivite planlama, eklem koruma teknikleri, eklem dinlendirme) gerçekleştirebilme durumudur. İnanç; Bireyin kendi sağlığından ve bakımından birincil olarak sorumlu olan kişinin kendisi olduğuna, öz yönetim davranışlarını yapıp sürdürdüğünde semptomlarının kontrol altında olacağına inanmasıdır. Kendine güven; Bireyin mevcut hastalığına ilişkin öz yönetim davranışlarını, günlük yaşamında, stresli olduğu zamanlarda bile yapıp sürdürebileceği konusunda kendine güveninin olmasıdır. İstek; Bireylerin sağlıklarını ve bakımlarını yönetme konusundaki isteklilik durumlarıdır. Günümüze kadar insan davranışlarını açıklamaya çalışan teorilerin, hasta aktifliği ile benzerlik gösterdiği noktalar bulunmaktadır. Hibbard ve arkadaşları, bu teorilerin (Sağlık inanç modeli, sağlık kontrol odağı, öz etkililik-yeterlik, transteoretik model) hasta aktifliğinden farkının, insan davranışlarının farklı boyutlarını değerlendirmeleri olduğunu belirtmiştir (Hibbard et al, 2004).

### 2.1. Hasta Aktifliğinin Aşamaları

Aktiflik dört aşamalı bir süreçtir. Her bir aşamada kişilerden beklenen hedefler sırasıyla: Aktif rol almanın önemine inanma, eyleme geçmek için bilgi ve güven, eyleme geçme ve stres altındayken bile rutini koruma şeklindedir (Hibbard et al, 2004; Hibbard et al, 2007). Aşamalara göre karakteristik özelliklerin daha net ve anlaşılır çerçeveleri aşağıdaki tabloda (Tablo 1) verilmiştir.

**Tablo 1. Aşamalara Göre Aktifliğin Karakteristik Özellikleri**

Aşama 1	Aşama 2
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kendini sağlık bakımında sorumlu olarak görmez.</li> <li>Kendi bakımında pasif olarak yer alır.</li> <li>Hastalığa özgü bilgisi yeterli değildir.</li> <li>Başkalarının (özellikle sağlık profesyonellerinin ve yakınlarının) bilgi, beceri ve kararlarına ihtiyaç duyar.</li> <li>Sağlık durumunu yönetme konusunda doktoruna güvenmektedir.</li> <li>Yeterli bilgi ve deneyimi olmadığında problem çözmek onun için çok komplekstir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sağlık durumuna ilişkin farkındalığı daha yüksektir.</li> <li>Hastalığa ilişkin bilgisi daha fazladır.</li> <li>Kendine güveni daha yüksektir.</li> <li>Kendi sağlığını yönetebilmek için yapabileceği pek fazla girişimin olduğunu fark etmeye ve başlamıştır.</li> <li>Ulaşabileceği sağlık çıktıları için kendine hedefler koymaya başlamıştır.</li> <li>Davranış değişikliği yapma konusunda deneyimi ve başarısı azdır.</li> </ul>
Aşama 4	Aşama 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sağlık davranışlarını mevcut durumuna göre tekrar düzenleyebilmiştir.</li> <li>Hastalığının özyönetimini rutin olarak yapabilmek için çaba sarf etmektedir.</li> <li>Stresli ve sıkıntılı olduğu dönemlerde bile özyönetimi sürdürme konusunda gayret etmektedir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kendi sağlık bakımını yönetmeye yönelik eyleme geçmeye başlamıştır.</li> <li>Sağlık bakım ekibinin bir parçası olmanın önemini fark etmeye başlamıştır.</li> <li>Hedeflerine odaklanmış durumdadır.</li> <li>Sağlık bakımı, tedavisi, rutinleri ile ilgili temel bilgisi vardır.</li> <li>Davranış değişikliği yapmak için bir miktar deneyimi ve başarısı vardır.</li> <li>Sağlığıyla ilgili yeni bir öz bakım davranışı (oral antidiyabetikten insülin uygulamaya geçmek...) yapması gerektiğinde güven ve beceri konusunda yetersizlik yaşayabilir.</li> </ul>

Hibbard et al, 2004; Hibbard, Mahoney, Stock ve Tusler, 2005; Hibbard et al, 2007

## 3. Bazı Kronik Hastalıklara Hasta Aktifliği Açısından Yakından Bir Bakış

### 3.1. Diyabette Hasta Aktifliği

Diyabet, oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle organ ve işlev kayıplarına yol açmakta, yaşam süresi ve kalitesini etkilemekte, sağlık harcamalarının büyük bölümünü oluşturmaktadır. Komplikasyonlara bağlı olarak ölüm oranları yüksektir. Ancak kanıt düzeyindeki çalışmalar günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilen diyabetin, başarılı bir hastalık

yönetimi ile görülme sıklığının geciktirilebilmekte, komplikasyon ve ölüm oranlarının azaltılabilmekte olduğunu göstermektedir. Başarılı bir diyabet yönetiminin, durumunun öz yönetimini yapabilen, aktiflik düzeyi yüksek bir birey ile sağlanması mümkün olmaktadır (Birch ve Greer, 1997; Olgun ve ark., 2010; Olgun, 2012; ADA, 2014). Diyabet ile yaşamda aktif hasta, tedavi ve yaşam şekli değişikliklerini uygun şekilde planlayabilmeli, risk faktörlerini bilmeli ve kontrol etmeye karar vermiş olmalı, tedavi planı ve risk faktörlerini uygun şekilde yöneteceğini ifade etmeli ve uygulamalı, kan glikozu değerlerinin normal aralığını bilmeli, bireysel glikoz izlemeyi yapabilmeli, diyet, egzersiz gibi yaşam şekli değişikliklerini yapması gerektiğine inanmalı, bu yaşam şekli değişikliklerini gerçekleştirmeli ve stres durumlarında yapıp sürdürebilmeli, kendisindeki gerileme ve ilerlemeleri izleyebilmeli, koyulan hedeflere ulaşmada ortaya çıkan sorunları saptayabilmeli ve çözüm önerileri getirebilmelidir (Hibbard et al., 2004; Remmer, 2008). Çalışmalar, hasta aktifliğinin elemanlarının ayrı ayrı (bilgi, beceri, kendine güven, inanç ve istegın olması) diyabetli bireyin aktiflik düzeyini belirlediğini, bireyin aktiflik düzeyinin de, hastalığını ve tedavisini yönetme durumunu ve öz bakım davranışlarını gerçekleştirme olasılığını öngördüğünü göstermektedir (Hibbard et al., 2007; Rask et al., 2009). Hendricks ve Rademakers, diyabet hastalarında, aktiflik düzeyi ile hastalık hakkında bilgi sahibi olma durumu ve sağlık çıktıları arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında, hasta aktiflik düzeyi ile hastalığa özgü bilgi sahibi olma durumu arasında belirgin bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Birinci aktiflik düzeyinde olan bireylerin, 2 ve 4. aktiflik düzeyindekilere göre daha az hastalık bilgisine sahip oldukları görülmüştür. Aktiflik düzeyleri ile ayak muayenesi ve göz kontrolü yaptırma durumları arasında ilişki olduğu da saptanmıştır. Aktiflik düzeyi 2 ve 4’de olan bireylerin 1’dekilere göre, son 12 ayda, ayak ve göz kontrolü yaptırma sıklıkları daha fazladır. Düzey 2 ve 4’de olanların 1’dekilere göre HbA1c hakkında çok daha fazla bilgisi olduğu görülmüştür (Hendricks ve Rademakers, 2014). Rask ve arkadaşları diyabetli bireyleri altı ay boyunca izledikleri ve hasta aktifliği ile öz bakım davranışları arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, daha aktif hastaların öz bakım davranışlarını gerçekleştirmede (beslenme, doktor kontrolü ve yaşam şekli değişikliğini planlama) daha az zorlanma yaşadıklarını ve ayak kontrolü, göz muayenesi, düzenli egzersiz yapma eğilimlerinin daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır. Hasta aktiflik puanları arttıkça, öz bakım davranışlarını yapma durumları artmakta ve öz yönetimleri kolaylaşmaktadır (Rask et al., 2009). Mayberry ve arkadaşları Tip 2 diyabetli hastalarda, hasta aktifliği ile öz yönetim davranışları ve glisemik kontrol arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında, öz yönetim davranışları puanı ile hasta aktifliği arasında doğrudan bir korelasyon olduğunu saptamışlar ancak, öz yönetim davranışları puanı ve aktiflik puanı ile glisemik kontrol arasında ilişki belirtmemişlerdir. Diyabeti kontrol altında olan grupla, kontrol altında olmayan grup arasındaki aktiflik puanları ve öz yönetim davranışı puanları birbirine yakındır. Bu bulgular çalışmanın yapıldığı popülasyonda, aktiflik sürecinin 3. aşamasında olan (diyabet yönetimi için harekete geçmiş) bireylerin çoğunlukta olması ile ilişkilendirilmiş ve diyabet hastalarında glisemik kontrole ulaşmak için en üst

aktiflik düzeyinin gerekli olabileceği şeklinde açıklanmıştır (Mayberry ve ark., 2010). Hasta aktifliğinin, öz bakım davranışlarının yanı sıra, bazı sağlık çıktılarını da öngördüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur. Remmers ve arkadaşları, diyabetli bireylerin belirlenen aktiflik düzeylerinin, iki yıl sonrasına yönelik sağlık kontrolü yaptırma durumunu öngörebildiğini ortaya koymuşlardır. İki yıllık süreçte sağlık kontrolü yaptırma ile aktiflik düzeyi ilişkisi incelenmiş ve başlangıçta daha aktif olan bireylerin, iki yılın sonunda HbA1c ve LDL düzeyi için test yaptırma ve HbA1c kontrolüne baktırma oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Remmers et al., 2008). Hendricks ve Rademakers, diyabet hastalarında cinsiyet, yaş, eğitim durumu, hastalık süresi ve sağlığı algılama durumu ile aktiflik düzeyi arasında pozitif yönde ilişki belirtmişler, erkek, daha genç, eğitim seviyesi daha yüksek, sağlığı algılama durumu daha iyi olan hastaların, daha yüksek aktiflik puanlarına sahip olduklarını ortaya koymuşlardır (Hendricks ve Rademakers, 2014). Mayberry ve arkadaşları ise eğitim düzeyi iyi olan diyabetli hastaların yüksek aktiflik düzeyine sahip olduğunu göstermişlerdir. Rask ve arkadaşları diyabetli hastalarda, diyabet tanı süresi ile aktiflik düzeyi arasında ilişki olduğunu saptamış, tanı süresi beş yıldan fazla olan hastaların aktiflik puanlarının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Rask ve ark., 2009). Parchman ve arkadaşları (2010), diyabet hastalarının hastalığı ve tedavisi ile ilgili kararlara katılma durumları ile aktiflik düzeyleri ilişkisini incelemiş, sağlık kontrolleri esnasında, hastalık süreci ve tedavisi ile ilgili kararlara katılabildiğini ifade eden bireylerin, aktiflik düzeylerinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır.

### 3.2. Hipertansiyonda Hasta Aktifliği

Hipertansiyon, inme, koroner kalp hastalığı, böbrek yetersizliği gibi major komplikasyon risklerinde artışı beraberinde getiren ve büyük ölçüde önlenebilen bir kan basıncı yüksekliğidir. Hipertansiyon hastalarında kan basıncını kontrol altında tutmanın faydaları bilinmesine karşın, hipertansiyonun kontrolü hala istenilen düzeyde değildir ve yeterince tedavi edilememektedir. Çoklu ilaç kullanımı, günün farklı zamanlarında ilaçların alınmasının gerekliliği, özellikle geriatric popülasyonda tansiyon dengesinin sağlanmasında görülen zorluklar, hipotansiyon ve hipertansiyon atakları, yaşın ilerlemesiyle ilaçları takip etmede yaşana sıkıntılar bu durumun nedenleri arasında gösterilmektedir. Hipertansiyon, belirtilerinin açık olmaması ve hastalık risklerine yönelik bireylerin yeterli farkındalığının olmaması açısından, hastalık yönetiminin önemli, ancak zorlayıcı olduğu bir alandır. Semptomatik olmadığından, komplikasyon gelişene kadar geçen sürede (uç organ hasarı, inme vb) hastaların tedaviye uyum ve sürdürme konusunda isteklilik durumları oldukça düşüktür (Kılıçaslan ve ark., 2007; Şenuzun ve Özer, 2012; Tokem ve ark., 2013). Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması sonuçlarına göre kan basıncı yüksekliğinin farkında olan ve tedavi alan bireyler popülasyonun (15 milyon) sadece %20'sini oluşturmaktadır (Türkiye Hipertansiyon Prevalans Çalışması, 2005). Kılıçaslan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 536 hipertansiyon hastasından, 318'inde istenilen hedeflere ulaşamadığını ortaya koymuşlardır (Kılıçaslan ve ark., 2007).

Tokem ve arkadaşlarının, Toplum sağlığı merkezine gelen 112 hipertansiyon hastası ile yürüttükleri çalışmada, hastaların % 42'sinin hangi durumlarda doktora başvuracağını bilmediği, % 50'sinin ilaç almayı unuttuğu, % 33'ünün kan basıncının normal sınırlarını bilmediği, % 74.1' inin kendini kötü hissetmediği sürece tansiyonunu ölçmediği, %19.6'sının tuzsuz yemeye alışmadığı için tuzu kısıtlamadığı, % 65.2'sinin hiç fiziksel aktivite yapmadığı saptanmıştır (Tokem ve ark., 2013). Hipertansiyonun kontrolü ve olası komplikasyonların önlenmesi aktif hasta öz yönetimi ile sağlanabilir. Hipertansiyon ile yaşamda aktif hasta; tedavi ve yaşam şekli değişikliklerini planlama ve uygulama sorumluluğunu alan (kan basıncı izlemi, egzersiz, dengeli beslenme), risk faktörlerini bilen ve uygun şekilde yönetebilen, arter kan basıncının normal değerlerini bilen, durumunu izleyebilen, hedeflere ulaşmada yaşadığı sorunları saptayıp çözüm önerileri getirebilen, hastalık yönetimini sürdürme konusunda kendine güvenen ve isteğini koruyan bireydir (Hibbard et al., 2007). Hipertansiyon hastalarının aktiflik düzeyi ile öz yönetim davranışları ve kan basıncı değerleri arasında pozitif yönde güçlü ilişkiler belirten çalışmalar literatürde yer almaktadır bunun yanı sıra aktiflik düzeyi ile kan basıncı değerleri arasında zayıf ilişkiler gösteren ya da ilişki belirtmeyen çalışmalar da zaman zaman belirtilmiştir (Ryvicker et al., 2013). Hibbard ve arkadaşları, aktiflik düzeyi ile hipertansiyona yönelik öz yönetim davranışları arasında (düzenli egzersiz yapma, stres yönetimi, az yağlı beslenme, kan basıncı günlüğü tutma) pozitif yönde ilişkili olduğunu saptamışlardır (Hibbard et al, 2007). Greene ve Hibbard hasta aktifliği ile sağlık çıktıları arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında, en yüksek aktiflik düzeyinde olan hipertansiyon hastalarının, en düşük düzeydekilere göre, sistolik kan basıncı değerlerinin normal değer aralığında olma oranının daha yüksek olduğunu ancak diyastolik kan basıncı değerleri ile aktiflik düzeyi arasında ilişki olmadığını saptamışlardır (Greene ve Hibbard, 2011). Hendriks ve Rademakers, hipertansiyonu olan bireylerde hasta aktiflik düzeyi ile sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında ilişki olduğunu belirtmişler, sistolik kan basıncı  $\leq 90$  mmHg ve diyastolik kan basıncı  $\leq 140$  mmHg olan bireylerin aktiflik puanlarının daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (Hendriks ve Rademakers, 2014). Hipertansiyon hastalarında hasta aktifliğini arttırmaya yönelik girişimlerin aktiflik düzeyini arttırdığı ve artan aktiflik düzeyinin sonuç çıktıların olumlu yönde etkilediğini gösteren çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte, girişimler sonucunda sağlık çıktıları ile aktiflik düzeyi değişimleri arasında ilişki belirtmeyen çalışmalar da literatürde yer almıştır. Hastaların aktiflik durumlarını oluşturan elemanlardan olan, sağlık bilgi ve becerilerinin eksik olmasının hipertansiyon rejimini yönetmede en önemli bariyerlerden olduğu görülmüş, bilgi ve beceri durumları birlikte desteklendiğinde veya aktiflik düzeylerine uygun girişimler uygulandığında daha iyi sağlık çıktıları elde edildiği saptanmıştır (Hibbard et al., 2007; Ryvicker et al., 2013). Ryvicker ve arkadaşları, 587 hipertansiyon hastası ile yaptıkları çalışmada, düşük sağlık bilgisi olan bireylerin aktiflik puanlarının daha düşük olduğunu saptamışlardır. 12 ay süresince, girişim grubuna ilaç tedavisi desteği, izlem, eğitim, motivasyonel görüşme tekniklerini uygulamış ve kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Girişimler ile sistolik ve diyastolik

kan basıncı düzeylerinde azalma ve kan basıncı kontrolünde artış saptanırken, aktiflik düzeyindeki değişimlerle sistolik kan basıncındaki değişimler arasında ilişki saptanmamış ancak diyastolik kan basıncındaki değişimler ile ilişki belirtilmiştir (Ryvicker et al., 2013). Hibbard, Greene ve Tusler, bireylerin aktiflik düzeylerine göre girişimler uyguladıkları çalışmalarında (düzey 1: Daha ileri basamaklardaki yeterliliklerle mücadele edebilmek için önemli temeller olan, davranış biçimlerini anlayıp farkındalıklarını artırma konusunda hasta ile birlikte çalışmak. Düzey 2: Var olan davranışlarda küçük değişiklikler yapmak – porsiyonları küçültmek, merdivenleri yürüyerek çıkmak gibi – konusunda hasta ile çalışmak. Düzey 3: Yeni davranışlar kazanmaya odaklanmak- haftada 3 gün 30 dk egzersiz yapmak gibi- ve problem çözme becerilerini geliştirmek konusunda hasta ile çalışmak. Düzey 4: Relapsları önlemek ve yeni ya da zorlayıcı durumlarla baş edebilmek için hastalarla çalışmak) girişim grubunun aktiflik puanlarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, belirgin bir yükselme saptamış ve puanlardaki yükselme ile birlikte diyastolik kan basıncında daha fazla olmak üzere hem sistolik hem diyastolik kan basınçlarında azalma belirtmişlerdir (Hibbard, Greene ve Tusler, 2009). Hipertansiyon hastaları ile yapılan bu çalışmalar girişimler hasta aktiflik düzeyine uygun planlandığında veya aktifliğin tüm elemanlarına yönelik olduğunda daha iyi sağlık çıktıları elde edildiğini göstermektedir (Hibbard et al., 2007; Ryvicker et al., 2013). Hipertansiyon yönetiminde hasta aktifliğini etkileyen faktörler – gelir düzeyi, eğitim düzeyi ve sağlık bilgisi - diğer kronik hastalık grupları ile benzerlik teşkil etmektedir. Çalışmalar, yüksek aktiflik düzeyinin, daha fazla sağlık bilgisi, daha iyi sosyo-ekonomik durum ve daha iyi eğitim düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ryvicker ve arkadaşları, gelir düzeyi daha iyi olan ve daha yüksek sağlık bilgisi olan hipertansiyon hastalarının, aktiflik puanlarının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Ryvicker, 2013).

### **3.3. Romatoid Artrit Hasta Aktifliği**

Romatoid artrit ile yaşamda aktif hasta, hastalığı hakkında yeterli bilgi sahibi olan, tedavisini yürütebilme konusunda kendine güvenen, tıbbi tedaviyi yaşamına adapte etmiş ve tedavinin gerektirdiği becerileri (eklem koruma teknikleri, eklem dinlendirme, günlük egzersizler, eklemlerdeki gerginliği azaltan ve aktiviteleri kolaylaştıran destek malzeme kullanımı, aktivite planlaması yapma, sıcak uygulama...) uygulayabilen, düzenli olarak kontrollerine giden, hastalığını yönetme konusundaki istekliliğini koruyan, hastalığın kendindeki seyrini takip edip gerekli önlemleri alabilen ve stresli durumlarda bile öz yönetim davranışlarını koruyup sürdürebilen bireydir (Bone,1998; Hibbard et. all., 2004). Romatoid Artritin (RA), belirsiz zamanlarda ani alevlenmelerle ilerlemesi, işlevsel kayıplar, ağrı, deformitelere ve fiziksel kapasitede azalmaya sebep olması, günlük yaşamını etkilemekte, psikolojik, ekonomik, iş, aile, evlilik gibi sosyal yapılarda sorunların ortaya çıkmasına sebep olmakta ve bireyin benlik imgesini tehdit etmektedir. Romatoid Artritli bireyin yaşamının tüm alanlarını birden etkileyen bu hastalık sürecinin başından itibaren, hastalık yönetiminde aktif olarak yer alması tedavinin amacına ulaşması için temeldir (Karasu ve ark., 2002; Hindistan ve

Ergüney, 2008). Literatüre bakıldığında romatoid artritli bireylerde hasta aktifliğini değerlendiren çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, kronik hastalıklarda hasta aktifliğinin öz yönetim davranışları ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalardan yola çıkarak, aktifliğin her bir elemanın ayrı ayrı artritli bireylerin özyönetim durumlarını etkilediği söylenebilmektedir. Hibbard ve arkadaşları daha aktif olan artritli bireylerin, egzersiz yapma eğilimlerinin daha fazla olduğunu saptamış, neredeyse her zaman egzersiz yaptığını belirten kişilerin aktiflik puanlarının, bazen egzersiz yaptığını belirtenlere göre daha fazla olduğunu belirtmiştir. Egzersiz yapma durumu ile aktiflik puanı arasında anlamlı bir ilişki vardır (Hibbard et al. 2004). Çelik, Kalyoncu ve Güzelsağaltıcı RA hastalarında öz yönetim aktivitelerinden biri olan sağlık kontrollerini yaptırma, hastaların tedavilerini sürdürme ve aksatma nedenlerini incelemiş, en büyük etkenleri, hastalığın kalıcı ve engellilik durumu oluşturan bir hastalık olduğunu bilmesi, kendisine ve sağlığına önem vermesi, hastalığının sürekli kontrol gerektirdiğini bilmesi, uygun tedaviyi almadan hastalığını kendi kendine yenemeyeceğine inanması, düzenli tedavi olmadığında ek başka hastalıkların da ortaya çıkabileceğini düşünmesi, tedavi olduğunda hastalığını kontrol altında tutabileceğine inanması olarak belirtirken, tedavilerini aksatma nedenleri olarak, hastalığının geçici bir hastalık olduğuna inanması ve hastalığının eskiye göre ilerlediği, kötüleştiği haberini almak istememesi olarak ifade etmişlerdir (Çelik, Kalyoncu ve Güzelsağaltıcı, 2013). Bone, 41 artritli bireyin yalnızca yarısının egzersiz davranışını ve dörtte birinin dinleme, eklem koruma ve aktivite planlama davranışlarını kullandıklarını saptamıştır. Bireylerin öz yönetim davranışlarını kullanmama durumlarının nedenini değerlendirdiğinde, 12 kişi yeterince isteği olmadığını, 10 kişi alışkanlık haline getiremediğini, 9 kişi ise gerekli görmediğini ifade etmiştir (Bone, 1998). Bir davranışı başarılı bir şekilde yapabilmeye dair kişinin yargısı, düşüncesi ve inançları olarak tanımlanan ve hasta aktifliğinin de içinde yer alan öz etkililiği romatoid artritli bireylerde inceleyen Şahin ve Bülbül (2014), araştırmaya katılan RA hastalarının yarısından fazlasının hastalıkları hakkında bilgi sahibi olmadığını ve öz etkililik puanlarının düşük olduğunu saptamış, hastaların günlük yaşam aktiviteleri ile başa çıkmada yetersizlik hissettiklerini belirtmiştir. Çalışma sonuçlarında işaret edildiği gibi, hastaları öz yönetim davranışlarını düzenli yapmaya veya yapmamaya götüren faktörlerin içinde, hasta aktifliğinin elemanlarının –bilgi, beceri, inanç, güven, istek- yer aldığı görülmektedir. Araştırma sonuçları, romatoid artritli bireylerin öz yönetim davranışlarını etkileyen faktörlerin bireyin eğitim düzeyi, hastalık hakkındaki bilgi düzeyi, sosyo ekonomik durumu olarak belirtilmektedir (Bone, 1998; Çelik, Kalyoncu ve Güzelsağaltıcı, 2013). Katz (2005), 511 RA hastasında özyönetim davranışlarının kullanımını incelediği çalışmasında, bireylerin % 47.7' sinin eğitim düzeyinin düşük ve % 30.2' sinin daha önce hastalıkları ile ilişkili eğitim almadığını saptanmış, hastaların ağrı, eklem harabiyeti, fiziksel kısıtlılık, ağrı ve yorgunluk gibi semptomları yönetmede öz yönetim davranışlarını kullanma oranlarının ortalama % 56.3 olduğunu belirtmiştir. Tokem, Akyol ve Argon (2007) yetersiz öz bakım davranışları ile düşük eğitim düzeyi, kötü sosyo ekonomik durum ve çalışmama arasında ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır.

#### 4. Hasta Aktifliği ve Hemşirelik

Bireyin aktiflik düzeyi, kendi sağlık bakımını yönetme ve sürdürme durumunu, bu da sağlık çıktılarını belirlemektedir. Aktiflik düzeyi arttıkça hastaların sağlığı geliştiren öz yönetim davranışlarına dahil olma eğiliminde artış olduğu görülmektedir. Bakım gereksinimlerini ve bakım çıktılarını belirlemede, en büyük rol hastaya aittir. Hastanın aktiflik düzeyinin bilinmesi bu yüzden önemlidir. Hemşirelik bakımında hedef, hastaları en üst aktiflik düzeyine taşıyabilmek ve bunu sürdürmelerini sağlayabilmektir. Sağlık ekibi, hastaları istedik sağlık çıktılarına ulaşmaları için yönlendirirken, hastanın özyönetim rolünü gerçekleştirebilmesi için gerekli olan yetenek ve kapasitesini bilmemektedir. Ülkemizde kronik hastalığı olan bireyler bakım uygulamalarına yönlendirilirken çoğunlukla eşit düzeyde oldukları düşünölmekte ve ortak girişimler planlanıp uygulanmaktadır. Oysa ki bireyin aktiflik düzeyinin bilinmesi, düzeye uygun girişimlerin planlanmasını sağlar (Greene ve Hibbard, 2011). Bu durumun, hemşireler açısından, bilgi, beceri, inanç ve isteklilik/motivasyon durumları yeterli düzeyde olmayan bireyleri daha yüksek risk grubuna girmeden önce saptayabilme, erken dönemde uygun müdahaleyi yapabilmeye ve hem zamanı hem de kaynakları hasta ve sağlık sistemi için daha verimli kullanabilme olanağı sağlayacağı düşünölmektedir (Hibbard et al., 2004). Aynı zamanda öz yönetim eğitimi programlarına da şekil verebileceği, girişimlerin hastanın içinde bulunduğu aktiflik düzeyine özgü planlanmasını sağlayarak, sağlık çıktılarını iyileştirilebileceği düşünölmektedir.

#### 5. Kaynaklar

1. Birch, C., Greer, K.H. (1997). *Nursing Care of Clients with Endocrine Disorders of the Pancreas*. Black, J.M., Jacobs E.M. Medical Surgical Nursing. 5. Baskı. W.B. Saunders Company. 1955-2000.
2. Bone, A.H. (1998). "The use of self-management strategies by people with rheumatoid arthritis." *Clinical Rehabilitation*, 12: 81-87.
3. Çelik, M.M., Kalyoncu, U. Güzelsağaltıcı, H. (2013) "Hatay bölgesindeki romatoid artritli hastaların tedavi sürecini etkileyen motivasyon faktörlerinin araştırılması." *Gaziantep Tıp Derg.* 19(2): 108-114.
4. Deen, D., Lu, W., Rothstein, D., Santan, L., Gold, M. (2011). "Asking questions: The effect of a brief intervention in community health centers on patient activation." *Patient Education and Counseling*, 84: 257-260.
5. Global Status Report on Noncommunicable Diseases. (2014). Erişim tarihi: 30.05.2014. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1).
6. Greenfield, S., Kaplan, S., Ware, J.E. (1985). "Expanding Patient Involvement in Care Effects on Patient Outcomes." *Annals of Internal Medicine*, 102: 520-528.
7. Greene, J., Hibbard, J. (2011). "Why Does Patient Activation Matter? An Examination of the Relationships Between Patient Activation and Health-Related Outcomes." *J Gen Intern Med*, 27(5): 520-6.
8. Hendrics, M., Rademakers, J. (2014). "Relationships between patient activation, disease specific knowledge and health outcomes among people with diabetes; a survey study." *BMC Health Services Research*, 14(393): 1-9.



9. Hindistan, S., Ergüney, S. (2008) "Romatoid artritli hastalara verilen eğitimin ağrı düzeylerine, psikolojik belirtilerine ve yardım arama tutumlarına etkisi." *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 11(3): 69-76.
10. Hibbard, J.H., Mahoney, E.R., Stock, R., (2004). "Tusler M. Development of the Patient Activation Measure (PAM): Conceptualizing and Measuring Activation in Patients and Consumers." *HSR: Health Services Research*, 39(4): 1005-1026.
11. Hibbard, J.H., Mahoney, E.R., Stock, R., Tusler M. (2005). "Development and Testing of a Short Form of the Patient Activation Measure." *HSR: Health Services Research*, 40(6): 1918-1930.
12. Hibbard, J.H., Mahoney, E.R., Stock, R., Tusler, M. (2007). "Do Increases in Patient Activation Result in Improved Self-Management Behaviors." *Health Research and Educational Trust*, 42(4): 1443-1463.
13. Hibbard, J.H., Greene, J. (2009). "Tusler M. Improving the Outcomes of Disease Management by Tailoring Care to the Patient's Level of Activation." *American Journal of managed care*, 15(6): 353-360.
14. Hibbard, J.H., Greene, J. (2013). "What The Evidence Shows About Patient Activation: Better Health Outcomes And Care Experiences; Fewer Data On Costs." *Health Affairs*, 32(2): 207-214.
15. Horwitz, R.I., Horwitz, S.M. (1998). "Adherence to treatment and health outcomes." *Arch Intern Med*, 153: 1863-1868.
16. Jerant, A.F., Fitzwater, M.M.F., Moore, M. (2005). "Patients' perceived barriers to active self-management of chronic conditions." *Patient Education and Counseling*, 57: 300-307.
17. Karasu, R., Ataman, Ş, Kumbasar, H ve ark. (2002). "Romatoid artritli hastalarda depresyon." *Romatoloji Tıbbi Rehabilitasyon Dergisi*. 1(4): 219-227. Katz, P. (2005). "Use of self management behaviors to cope with rheumatoid arthritis stressors." *Arthritis & Rheumatism*, 53(6) 939-949.
18. Katz, P. (2005). "Use of self management behaviors to cope with rheumatoid arthritis stressors." *Arthritis & Rheumatism*, 53(6) 939-949.
19. Kılıçarslan, A., Tanrıöver, M.D., Öz, G., Güven, G.S. ve ark. (2007). "Hipertansiyonda niçin hedefe ulaşamıyoruz." *İç Hastalıkları Dergisi*, 14(2): 105-111.
20. Lorig, K.R., Holman, H. (2003). "Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms." *Ann. Behav. Med*, 26, 1-7.
21. Mayberry R., Willock, R.J., Boone, L., Lopez, P., Qin, H., Nicewander, D. (2010). "A High Level of Patient Activation Is Observed but Unrelated to Glycemic Control Among Adults With Type 2 Diabetes." *Diabetes Spectr*, 23, 3: 171-176.
22. Olgun, N., Aslan, F., Coşansu, G., Çelik, S. (2010). *Diyabetes Mellitus*. (829-864). İçinde: Karadokovan A, Aslan F. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Nobel Kitabevi, Adana.
23. Olgun, N. (2012). *Diyabet (Tip 2) ve Bakım*. (291-332). İçinde: Durna Z. Kronik Hastalıklar ve Bakım. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
24. Parchman, M., Zeber, J., Palmer, R.F. (2010). "Participatory Decision Making, Patient Activation, Medication Adherence and Intermediate Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes." *Ann Fam Med*, 8(5):410-7.
25. Rask, K., Ziemer, D., Kohler, S., Hawley, J.N., Arinde, F., Barnes, C.S. (2009). "Patient Activation Is Associated With Healthy Behaviors and Ease in Managing Diabetes in an Indigent Population." *The Diabetes Educator*, 35(4): 622-630.
26. Remmers, C. (2008). *The Relationship Between the Patient Activation Measure, Future Health Outcomes and Health Care Utilization Among Patients with Diabetes*. Walden University, Baltimore. Doctoral dissertation.

27. Ryvicker, M., Feldman, P.H., Chiu, Y., Gerber, L.M. (2013). "The Role of Patient Activation in Improving Blood Pressure Outcomes in Black Patients Receiving Home Care." *Medical Care Research and Review*, 70(6): 636-652.
28. Standards of Medical Care in Diabetes. (2014). American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 37(1): 14-60.
29. Sürdürülebilir Sağlık Sistemi İçin Kronik Hastalık Yönetiminde Elektronik Sağlık Kayıtlarının Rolü. (2012). Tüsiad Sosyal İşler Komisyonu Sağlık Politikaları ve Stratejileri Alt Çalışma Grubu. Erişim tarihi: 08.01.2019. [http://www.tusiad.org.tr/\\_rsc/shared/file/ErdalAkalin-03072012.pdf](http://www.tusiad.org.tr/_rsc/shared/file/ErdalAkalin-03072012.pdf).
30. Şahin, Z.A., Bülbül, D. (2014). "Romatoid artrit hastalarına öz-etkililik algısının belirlenmesi." *Izmir Üniversitesi Tıp Dergisi*, 3: 16-22.
31. Şenuzun, F., Özer, S. (2012). *Hipertansiyon ve Bakım*. (95-110). Durna Z. Kronik Hastalıklar ve Bakım. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
32. Tokem, Y., Taşçı, E., Yılmaz, M. (2013). "Hipertansiyon Tanısı Olan Bireylerin Evde Hastalık Yönetimlerinin İncelenmesi." *Türk Kardiyoloji Derneği, Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi*, 4(5): 1-12.
33. Türkiye Hipertansiyon Prevalans Çalışması. (2005). Erişim tarihi: 08.01.19. [http://www.turkhipertansiyon.org/pdf/Turk\\_Hipertansiyon\\_Prevalans\\_Calismasi\\_Ozeti-1.pdf](http://www.turkhipertansiyon.org/pdf/Turk_Hipertansiyon_Prevalans_Calismasi_Ozeti-1.pdf).
34. Türkmen, E. (2012). *Kronik Hastalıklar ve Önemi*. (37-49). İçinde: Durna, Z. Kronik Hastalıklar ve Bakım. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
35. Tokem, Y., Durmaz Akyol, A., Argon, G. (2007). "The relationship between disability and self care agency of Turkish people with rheumatoid arthritis." *Journal of Clinical Nursing*, 16(3a): 44-50.
36. Von Korff, M., Gruman, J., Schaefer, J., Curry, S.J., Wagner E.H. (1997) "Collaborative Management of Chronic Illness." *Annals of Internal Medicine*, 127(12): 1097- 1102.
37. World Health Organisation (WHO) Turkey Noncommunicable diseases. (2010). Erişim tarihi: 08.01.2019. [http://www.who.int/nmh/countries/tur\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/nmh/countries/tur_en.pdf?ua=1).
38. World Health Organisation (WHO) Turkey Noncommunicable diseases. (2016). Erişim tarihi: 08.01.19. [http://www.who.int/nmh/countries/tur\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/nmh/countries/tur_en.pdf?ua=1).
39. Wagner, E.H., Bennett, S.M., Austin, B.T., Greene, S.M., Schaefer, J.K. (2005). "Finding Common Ground: Patient-Centeredness and Evidence-Based Chronic Illness Care." *The Journal of Alternative And Complementary Medicin*, 11(1): 7-15.

## CHAPTER 12

**Dopamin: Hastalıklardaki Rolü ve Güncel Gelişmeler  
(Derya Güzel, Ayhan Tanyeli, Zeynep Kalfa, Hatice Nur  
Yahm)**

## Dopamin: Hastalıklardaki Rolü ve Güncel Gelişmeler

**Dr. Öğr. Üyesi Derya GÜZEL<sup>1</sup>, Dr. Öğr. Üyesi Ayhan Tanyeli<sup>2</sup>,  
Zeynep KALFA<sup>1</sup>, Hatice Nur YALIM<sup>1</sup>,**

*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, SAKARYA<sup>1</sup>, deryaguzel@sakarya.edu.tr  
kalfa.zeynep14@gmail.com, yalimhatice291@gmail.com,  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, ERZURUM<sup>2</sup> ayhan.tanyeli@atauni.edu.tr*

### 1. Giriş

Merkezi sinir sisteminde yoğun olarak bulunan dopamin, bellek ve ödül gibi davranışların düzenlenmesinde major rol oynarken, eksikliği veya fonksiyonun bozulduğu durumlarda merkezi sinir sistemi hastalıkları başta olmak üzere birçok hastalıkta rol oynar. Sunulan bu bölümde dopaminin hastalıkların patofizyolojisindeki rolü tartışılmaktadır.

### 2. Dopamin ve Hastalıklar:

#### 2.1. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH), 1800'lerde James Parkinson tarafından 'Shaking Palsy' olarak da tanımlanan yaşa bağlı olarak motor sistemi tutan nörodejeneratif bir hastalıktır. Dopaminin kaybı, motor disfonksiyonun patofizyolojisinin altında yatan temel sebep olarak kabul edildi; dopamin replasman tedavilerinin keşfi, Parkinson hastalarına önemli semptomatik yararlar sağladı. Bununla birlikte, bu tedaviler bu hastalığı tam olarak tedavi etmiyorlar ve bu hastalığın doğal seyrini değiştirememektedir. Ancak gelişmeler, patofizyoloji / patobiyoji ve bu yıkıcı hastalığın etiyojisini daha fazla araştırmak için klinisyenleri ve araştırmacıları motive etmektedir (1).

Hastalığın sebebi mitokondri fonksiyon bozukluğu, alfa-sinüklein agregasyonu, protein yıkımı bozukluğu, oksidatif stres ve nöroinflamasyonla birlikte nörodejenerasyon olarak kabul edilmektedir. Dopamin oksidasyonu, dopamin o kinon, aminokrom ve 5,6 - indolkinonun oluştuğu karmaşık bir yol gibi görünmektedir. Bununla birlikte, hem dopamin hem kinon hem de 5,6 - indolkinon dayanıksız olduğundan, Parkinson hastalığında meydana gelen dejeneratif süreçte rollerini incelemek ve ayırmak zordur. Dopamin o kinon, aminokrom ve 5,6 - indolekinon'a dopamin oksidasyonu, Parkinson hastalığının nörodejeneratif işlemlerinde aminokromun indüklediği gibi önemli bir rol oynamaktadır: (i) aminokin kromozitlerinin mitokondriyal disfonksiyonu, (ii) nörotoksik protofibrillerinin alfa-sinüklein oluşumu ve stabilizasyonu (iii) hem proteasomal hem de lizozomal sistemlerin protein metabolizması disfonksiyonu ve (iv) oksidatif stres. Aminokromun dopaminerjik nöronlardaki nörotoksik etkileri şu şekilde inhibe edilebilir: (i) dopamini düşük pH ile monoaminerjik veziküllere taşıyan taşıyıcı proteini yoluyla dopamin oksidasyonunu önleyerek (ii) dopamin o-kinon, aminokrom ve 5,6-indolkinonun polimerizasyonu ile nöromelatonin dönüşü (iii) DT - diaphoraz tarafından katalize edilen aminokromun iki elektron indirgenmesi. Ayrıca, NM'ye dopamin dönüşümünün çoğunlukla hücre içi içeriğe bağlı olarak, koruyucu ve toksik olarak ikili bir rolü olduğu görülmektedir.

Dopamin o kinon, aminokrom ve 5,6-indolequinone'ye dopamin oksidasyonu; Parkinson hastalığında nörodejenerasyonda, mitokondri ve protein parçalanmasındaki fonksiyon bozukluğunu, nörotoksik alfa sinükleik protofibrillerin oluşumu ve oksidatif stresi indüklediği için önemli bir rol oynar (2).

## 2.2. Huntington Hastalığı

Huntington hastalığı (HH) , Huntington geninde (HHT) exon 1'de CAG tekrarı sebebiyle oluşur. Bu ölümcül ve ilerleyici nörodejeneratif hastalık 100 000 kişiden 5 ile 7 kişiyi etkilemektedir. Ortalama hastalık başlama yaşı 40 civarındadır fakat daha ileri yaşlarda da gözükür (3).

HD belirtilerinin başlıcaları kore (kontrol edilemez dans benzeri hareketler), bilişsel ve ruhsal bozuluklardır. Histopatolojik olarak, striatal orta büyüklükte dikensi nöronların (MSN'ler) ve daha az derecede kortikal piramidal nöronların kaybı vardır. Hücre kaybının mekanizmaları hala araştırılmaktadır ancak kortikal ve talamik terminallerden aşırı glutamat salınımı, glutamat reseptörlerinin duyarlılığının artması ve proapoptotik ekstrasinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonunun artması patofizyolojisinde rol oynayabilir. Dopamin fonksiyonunda ve nörotransmisyonunda meydana gelen değişiklikler HH'nin motor ve bilişsel semptomlarında önemli bir role sahiptir, çünkü glutamat reseptör fonksiyonunun Dopamin reseptörlerinin aktivasyonu ile modüle edildiği iyi bilinmektedir (4).

En temel nörodejenerasyon kaudat ve putamende oluşur. Buralarda dopaminergic inervasyon ve dopamin reseptörü çok fazladır. Huntington'un erken evreleri indirekt yoldan nöron kaybı sonucu talamokortikal glutamaterjik sinyal yükselişi ile hiperkinetik hareketlerle karakterizedir. Hastalığın geç safhalarında direkt ve indirekt yollar etkilendiği için hipokinezi gözlenir. Hastalıkta D1 ve D2 reseptör aktivasyonu farklı etkilere yol açar. Dopamin ve glutamat sinyal yolları D1 reseptör aktivasyonu yoluyla toksisiteyi yükselten sinerjistik etkiye sahiptir. Bu da NMDA cevabını arttırarak nöronal ölüme neden olur (3).

## 2.3. Şizofreni

Şizofreni heterojen kombinasyon semptomları olan bir mental hastalıktır. Üç tip semptomla karakterizedir: pozitif (halüsinasyonlar, konuşma ve davranış bozukluğu), negatif (motivasyon azlığı ve sosyal soyutlanma) ve bilişsel semptomlar (hafıza disfonksiyonları) (3,4).

Dopamin hipotezi, şizofreninin en uzun süredir devam eden etiyopatolojik teoridir. Şizofreni riski taşıyan kişilerde yapılan son çalışmalar, yüksek striatal dopamin sentezi kapasitesini ve stresle artan dopamin salınımını göstermiştir. Dahası, striatal dopamin değişiklikleri, bilişsel görevler sırasında değişen kortikal fonksiyona bağlanmıştır, primer olarak kortikal çıkıntılarının striatuma dahil olduğu bir devrenin striatal dopamin değişikliklerinin altında olabileceğini göstermektedir. Diğer çalışmalar, sosyal izolasyon ve çocukluk çağı travması gibi şizofreni için bir dizi çevresel risk faktörünün de presinaptik dopaminergic işlevi etkilediğini göstermiştir (5).

Şizofreni riski ile ilişkili birçok gen arasında, DRD2 reseptörünü kodlayan ve glutamaterjik ve gama-aminobutirik asit (GABA)-erjik yollarla dopaminerjik sentezin yukarı akış düzenlemesinde yer alan genler bulunur. Bu yolların bir kısmı da stres tepkisi ile bağlantılıdır (5).

#### **2.4. Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu**

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuklarda güçlü genetik tabanı ve kompleks etiyojisiyle en yaygın, davranışsal psikiyatrik hastalıklardandır. DEHB dikkatsizlik (hayal kurma ve oyalanma), düşünmeden hareket etme, aşırı motor aktivite ve hiperaktiviteyi içerir. İnsan çalışmalarında DEHB ile ilişkili spesifik genler katekolamin sinyal sistemine ait komponentlere sahiptir. Bunlar DAT, norepinefrin taşıyıcı (NET) , D4 ve D5 dopamin reseptörleridir (6).

#### **2.5. Bağımlılık**

Yemek yeme, kendini savunma veya bağımlılık yapıcı ilaçlar kullanma gibi davranışlar bir motivasyonla başlar. Hem bu motivasyonel uyarılma hem de takip eden davranışlar, davranışsal yanıtın (ilaç alma veya fazla yeme gibi) olasılığını ve / veya gücünü arttıran takviye edici uyanlarla (ilaçlar veya enerji bakımından zengin gıdalar gibi) geçmiş ve şimdiki deneyimlerden etkilenir. Hüresel ve devre düzeyinde, motivasyonel tahrik, striatum gibi belirli beyin alanlarında bulunan ekstrasınaptik dopamin konsantrasyonuna bağlıdır. Bu nedenle, dopamin, güçlendirilmesi, motivasyonu ve kendi kendini düzenlemesi konusundaki farklılaştırılmış rolleri ile bağımlılık ve obeziteye katkıda bulunur. Bu nedenle, dopamin motivasyon sistemini dengelemek için yapılan müdahaleler obezite ve bağımlılık için terapötik potansiyele sahip olabilir (7).

İlaç bağımlılığında sıçanlarla olan çalışmalarda dopaminerjik sisteme adaptasyonlar D1 reseptörlerinin upregülasyonu ve D2 reseptörlerinin downregülasyonuna neden olurlar (3).

Uyarıcıların striatal dopamin seviyelerini arttırdığına dair kanıtlar vardır, ancak esrar ve afyonların dopamin seviyelerini arttırdığına dair çalışma verileri kısıtlıdır. Ayrıca, striatal dopamin reseptörü mevcudiyeti ve dopamin salınımının uyarıcı veya alkol bağımlılığı olan bireylerde azaldığı, ancak afyon, nikotin veya esrar bağımlılığı olan bireylerde bulunmadığına dair iyi kanıtlar vardır (3,8).

### **3. Dopaminle İlgili Yeni Gelişmeler**

*Yapılan çalışmalarda beyin nörotransmitter maddelerinden biri olan dopaminin iyinin peşinde olmamız ve kötüden de kaçınmamızı sağladığı gösterilmiştir.* Lammel ve arkadaşları“İki tip dopamin hücremiz bulunuyor: biri çekiciliğe cevap veriyorken, diğeri caydırıcılığa karşılık veriyor ve anatomik olarak da birbirlerinden ayrılıyorlar.” diyor. Lammel’in umudu, bu bulguların maymunlar ve insanlardan elde edilecek verilerle doğrulanabilmesi, böylelikle de bağımlılık ve diğer beyin hastalıklarının anlaşılmasında ve tedavisinde yeni bir yaklaşım oluşturabilmesi yönünde (9).

Michigan Üniversitesi araştırmacıları beynin PET taramaları aracılığı ile, migren dopaminin baş ağrısında dalgalandığını gosterdi. Migren atağı sırasında dopamin duzeyleri onemli olude duşer. Dopamin, duyuusal duyarlılığı kontrol eden ana no­rotransmitterlerdendir. Dolayısıyla, dopamindeki duşuş, duyuusal duyarlılığın artmasına sebep olabilir. Boylice deriden, kasta ve kan damarlarından normal olarak ağrısız ve algılanamayan duyu sinyalleri ağrılı hale gelebilir (10).

Parkinson hastalığını, huzursuz bacak sendromunu ve hiperprolaktinemi­yi tedavi etmek icin kullanılan dopamin reseptoru agonist ilaclarının ciddi durtu kontrol bozuklukları geliştiği bildirilmiştir. Olaylar tipik olarak patolojik kumar oynama, aşırı canlılık, zorlayıcı alişveriş ve daha az sıklıkta yeme gibi davranışları icerir. ok sayıda vaka raporunda, anormal davranış, dopamin reseptoru agonist ilacının kesilmesiyle sona ermiştir (11).

Beyin dopamin D2 reseptoru kullanılabilirliği PET ve (C-11) racloprid ile olulduğunde striatal dopamin D2 reseptoru varlığı en obez bireyde anlamlı derecede duşuk bulunmuştur ve D2 değeri en duşuk bireyler en buyuk beden kitle indeksine sahiptir (12, 13). Ayrıca Taq1A genotipi, obezite modelleri ile ilişkilendirilen bir genidir. Striatal dopaminle ilişkili bu genotip kendi başına obeziteyle ilişkili değildir ancak kilo alma riskinde pay sahibidir (14).

#### 4. Kaynaklar

1. Mhyre, T. R., Boyd, J. T., Hamill, R. W., & Maguire-Zeiss, K. A. (2012). Parkinson's disease. Sub-cellular biochemistry, 65, 389–455. doi:10.1007/978-94-007-5416-4\_16
2. Segura-Aguilar J1, Paris I, Muoz P, Ferrari E, Zecca L, Zucca FA. Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. J Neurochem. 2014 Jun;129(6):898-915. doi: 10.1111/jnc.12686. Epub 2014 Mar 18.
3. CRISTINA MISSALE, S. RUSSEL NASH, SUSAN W. ROBINSON, MOHAMED JABER, and MARC G. CARON. Dopamine Receptors: From Structure to Function PHYSIOLOGICAL REVIEWS. Vol. 78, No. 1, January 1998Printed in U.S.A.
4. Cepeda, C., Murphy, K. P., Parent, M., & Levine, M. S. (2014). The role of dopamine in Huntington's disease. Progress in brain research, 211, 235–254. doi:10.1016/B978-0-444-63425-2.00010-6
5. Howes, O. D., McCutcheon, R., Owen, M. J., & Murray, R. M. (2016). The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. Biological psychiatry, 81(1), 9–20. doi:10.1016/j.biopsych.2016.07.014
6. Klein, M.O., Battagello, D.S., Cardoso, A.R. et al. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. Cell Mol Neurobiol (2019) 39: 31.
7. Nora D. Volkow, Roy A. Wise & Ruben Baler. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. Nature Reviews Neuroscience volume 18, pages 741–752 (2017)
8. Lloyd, K., & Dayan, P. (2016). Safety out of control: dopamine and defence. Behavioral and brain functions: BBF, 12(1), 15. doi:10.1186/s12993-016-0099-7
9. Robert Sanders, Dopamine's yin-yang personality: It's an upper and a downer. Neuroscience (<https://medicalxpress.com/news/2018-12-dopamine-yin-yang-personality-upper-downer.html>)
10. University of Michigan. (2017, March 29). Dopamine levels fall during migraine attacks, brain scans show. ScienceDaily. Retrieved April 29, 2019 from [www.sciencedaily.com/releases/2017/03/170329161503.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2017/03/170329161503.htm)

11. Moore TJ1, Glenmullen J2, Mattison DR3. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med.* 2014 Dec;174(12):1930-3. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5262.
12. Volkow ND1, Wise RA1, Baler R1. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2017 Nov 16;18(12):741-752. doi: 10.1038/nrn.2017.130.
13. Gene-Jack Wang, Nora D Volkow, Jean Logan, Naomi R Pappas, Christopher T Wong, Wei Zhu, Noelwah Netusil,. Joanna S Fowler Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001; 357: 354–57
14. Cameron JD1, Chaput JP1, Sjödin AM2, Goldfield GS1. Brain on Fire: Incentive Salience, Hedonic Hot Spots, Dopamine, Obesity, and Other Hunger Games. *Annu Rev Nutr.* 2017 Aug 21;37:183-205. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064855. Epub 2017 May 31.



## CHAPTER 13

**Dopamin ve Fizyolojik Özellikleri (Derya Güzel, Ayhan Tanyeli, Zeynep Kalfa, Hatice Nur Yalım)**

## Dopamin ve Fizyolojik Özellikleri

**Dr. Öğr. Üyesi Derya GÜZEL<sup>1</sup>, Dr. Öğr. Üyesi Ayhan Tanyeli<sup>2</sup>,  
Zeynep KALFA<sup>1</sup>, Hatice Nur YALIM<sup>1</sup>,**

*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, SAKARYA<sup>1</sup>, deryaguzel@sakarya.edu.tr  
kalfa.zeynep14@gmail.com, yalimhatice291@gmail.com,  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, ERZURUM<sup>2</sup> ayhan.tanyeli@atauni.edu.tr*

### 1. Giriş

Kimyasal formülü 3,4-dihidroksi-fenetilamin olan dopamin beyinde ve böbreklerde üretilen L-DOPA öncül molekülünden bir karboksil grubu çıkarılmasıyla sentezlenir. Beyinde dopamin yolakları; bellek, ödül ve motivasyon gibi çok sayıda işte görev alır (1). Merkezi sinir sistemi dışında ise, lokal bir haberci molekül görevi görür ve çeşitli fizyolojik etkilere sahiptir. Noradrenalin salınımı inhibisyonu ile vazodilatasyon, böbreklerde sodyum atılımı ve idrar çıkışının artırılması ve bağışıklık sisteminde lenfosit fonksiyonları üzerine inhibitör etkileri mevcuttur. Bu bölümde dopamin ve fizyolojik özellikleri anlatılmıştır.

#### 1.1. Dopamin Sentezi ve Metabolizması:

Major dopamin sentezi direkt olarak tirozindir. Ancak L-fenilalanin, fenilalanin hidrosilazla tirozine dönüştürülerek indirekt olarak da sentezlenebilir. Dopamin sentezinin birincil yolu sitozol içerisinde iki adımdan ibarettir. Tirozin hidrosilaz düzenleyici enzimdir. Bu enzim tetrahidrobiopterin, oksijen ve demiri kullanarak, tirozini L-DOPA'ya çevirir. L-DOPA daha sonra piridoksal fosfatı kofaktör olarak kullanan aromatik L-aminoasit dekarboksilaz enzimiyle dopamine dönüştürülebilir (2; 3).

Minör yolda ise P-tiramin, substantia nigra da sitokrom P450 2D6 aktivitesiyle dopamine dönüştürülebilir (4). Dopamin, dopaminerjik nöronlarda sentez edildikten sonra vasküler monoamin taşıyıcı 2 aracılığıyla sinaptik vezikül asidik lümenine sekrete edilir. Adrenerjik ve noradrenerjik hücrelerde, dopamin, norepinefrin veya epinefrine dönüştürülebilir (5).

Ekstrasellüler dopamin seviyeleri, fazik ve tonik iletim olmak üzere iki ana mekanizmayla ayarlanır. Fazik dopamin salınımı, dopamin içeren hücrelerde presinaptik terminalin yakınında dopamin konsantrasyonlarının hızlı ve geçici olarak artmasına yol açan aksiyon potansiyelleri tarafından doğrudan yönlendirilir. Aksine, tonik iletim, presinaptik aksiyon potansiyellerinden bağımsız olarak dopamin salınımına neden olur (6). Dopamin hücre dışı alana girdikten sonra presinaptik nörondaki dendrit ve soma veya presinaptik otoresseptörlerde bulunan postsinaptik reseptörlere bağlanabilir.

Postsinaptik nöron bir aksiyon potansiyeli ortaya çıkardıktan sonra, dopamin hızla serbestlenir. Daha sonra, dopamin; presinaptik hücreler, dopamin taşıyıcısı veya MAT'ların aracılık ettiği bir süreçle geri alınabilir (7).

Sinaps aralığında aktif taşınma ile protein taşıyıcıları ile nöron ucuna geri alınamayan dopamin, sinaps öncesi uçta monoaminoksidaz (MAO), hücre dışında sinaps aralığında bulunan katekol-o-metil transferaz (COMT) enzimi tarafından yıkılarak homovanilik asite çevrilir (8).

### 1.2. Dopamin Reseptörleri:

Dopamin reseptörleri merkezi sinir sisteminde yoğun olarak bulunur. Bunun dışında kan damarları, böbrekler, kalp, retina ve adrenal bezde de vardır. Yapılarına ve farmakolojik özelliklerine göre dopamin GPCR reseptörleri 2 majör gruba bölünmüştür: D1-benzeri reseptörler ve D2-benzeri reseptörler. D1-benzeri reseptörler D1 ve D5 ; D2-benzeri reseptörler D2, D3 ve D4 tiplerini içerir.

D1-benzeri reseptörler (D1 ve D5), G-proteinleri yoluyla adenil siklazı aktive ederler. D2-benzeri reseptörler ise yine G-protein etkileşimi yoluyla adenil siklazı inhibe edip K<sup>+</sup> kanallarını aktive ederek çalışır.

D1 ve D2-benzeri reseptörlerin genetik yapıları da birbirinden farklıdır. D1 ve D5 reseptör genleri kod bölgelerinde intronları yoktur. D2, D3 ve D4'ün ise altı, beş ve üç intronu vardır. Bu reseptörlerin dopamine ilgileri de farklıdır. D1-benzeri reseptörler yüksek doz dopaminle aktive olurken, D2-benzeri reseptörler düşük miktar dopaminle bile uyarılır. D2-benzeri reseptörlerin genetik organizasyonunda özellikle D2'lerin varyantları vardır. D2'nin izoformları D2S ve D2L'dir. D2'deki 29 aminoasitlik intraselüler eklenti dışında bu izoformların yapıları özdeştir. Bu eklentinin de gelen mesajların spesifitesinde rolü olduğu düşünülmektedir (9; 10).

Bu reseptörler, dopaminin fizyolojik fonksiyonlarına aracılık ederler. Bu fonksiyonlar; motor hareketler, ödüllendirme, uykunun düzenlenmesi, beslenme, duygu, odaklanma, bilişsel fonksiyonlar, görme ve koklama, sempatik regülasyon ve ereksiyon olmak üzere birçok fonksiyonu içerir. Dopamin reseptörleri ayrıca kardiyovasküler, renal ve gastrointestinal sistemleri etkilediği kadar immun sistemi de etkiler (11).

Dopaminerjik nörotransmisyonu hedef alan farmakolojik ajanlar, Parkinson hastalığı, şizofreni, bipolar bozukluk, Huntington hastalığı, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu ve Tourette sendromu dahil çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların tedavisinde klinik olarak kullanılmaktadır (12).

### 1.3. D1 Benzeri Reseptörlerin Yolakları:

Tipik olarak, D1 reseptörleri, guanozin nükleotit bağlayıcı proteinlerin (G proteinleri) aktivasyonu yoluyla AC aktivitesinin uyarılmasını indükler ve ikincil bir haberci olarak siklik AMP üretir (13).

G proteinin alfa alt birimi öncelikle adenilat siklazın c2 domainine bağlanıp adenilat siklazın c2 ve c1 domainlerinin bir araya gelmesini sağlar ve enzimin aktifleşmesi sağlar. Bu enzim genelde tip 5 adenilat siklazdır. Adenilat siklazın aktifleşmesi sonucu cAMP artışı olur. cAMP ise protein kinaz A aktivitesini stimüle eder. Protein kinaz A; CREB, DARPP-32 ve çeşitli iyon kanalları yoluyla bu yolağı devam ettirir (9).

DARPP-32, fosforile edilmiş fakat fosforile edilmiş formunda bir inhibitör olarak etkilidir. Dolayısıyla, memeli beyнинin bazal nükleusları, bir protein fosfataz inhibitörü olan bölgeye özgü bir nöronal fosfoprotein içerir. PP1'in inhibisyonu ile de sinyal başlar (14).

Bir mekanizma, fosfolipaz C (PLC) ile fosfatidilinositol (PI) hidrolizinin uyarılması yoluyla gerçekleşir ve bunun sonucunda hücre içi kalsiyum depolarını harekete geçiren inositol 1,4,5-trisfosfat üretilir (10).

D1 ve D5 reseptörleri, uyarıcı adenil siklaz ile birlikte, hücre içi kalsiyum salımının indüklenmesine ve protein kinaz C'nin aktivasyonunun indüklenmesine yol açan fosfolipaz C'yi de aktive eder. Protein kinaz C, kalsiyum bağımlı bir protein kinazdır. Kalsiyum ayrıca ekzositoz ile nörotransmitter salımını modüle etmede rol oynar (15).

### 1.4. D2 Benzeri Reseptörlerin Yolakları:

D2 benzeri reseptör sinyalleşmesine esas olarak boğmaca toksin katalizli ADP-ribosilasyon ile inaktive edilmiş olan bir G protein sınıfı olan heterotrimerik G proteinleri G $\alpha$ i / o aktivasyonu aracılık eder (16).

D2 ve D4 reseptörlerinin aktivasyonu tipik olarak AC aktivitesinin aktivasyonunu inhibe eder ve aynı zamanda PKA üretimini inhibe eder. D2 reseptörleri, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve Akt (timoma viral proto-onkojen) sinyal yollarını da içeren hücre çoğalmasına bağlı yolları aktive eder (13).

MAP kinazları, çeşitli hücre dışı uyarılardan hücre çekirdeğine sinyalleri iletir, bu nedenle hücre çoğalmasına, farklılaşmasına ve hayatta kalmasına katılan paralel protein kinaz basamaklarının bileşenleridir (17). Diğer birçok GPCR gibi, D2 reseptörünün G $\alpha$ i / o aktivasyonuna bağlı olanlar da dahil olmak üzere, hücre dışı sinyal düzenlenmiş kinazın (ERK) MAP kinazlarını uyarır. Dopamin reseptörleri ayrıca ERK'yi aktive eder. ERK'nin D2 benzeri reseptör

aktivasyonuna sıklıkla boğmaca toksinine duyarlı G proteinleri aracılık eder.

Neostriatal orta dikenli nöronlardaki D2 reseptörleri, sitozolik, G $\beta\gamma$  ile uyarılmış bir fosfolipaz C, PLC $\beta$ 1 formunu aktive eder, böylece protein fosfataz kalsinörin gibi kalsiyum bağımlı proteinleri aktive eden inositol trisfosfat ile indüklenen kalsiyum mobilizasyonuna neden olur. Bu yol neostriatal nöronlarda hem ERK hem de CREB'nin D2 benzeri reseptörler tarafından aktivasyonuna katkıda bulunabilir (16).

## 2. Kaynaklar

1. Ünal SG. 2018. DUYGUSAL BESLENME VE OBEZİTE. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi-BÜSBİD* 3
2. Nagatsu T, Levitt M, Udenfriend S. 1964. Tyrosine hydroxylase the initial step in norepinephrine biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry* 239:2910-7
3. Fernstrom JD, Fernstrom MH. 2007. Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *The Journal of nutrition* 137:1539S-47S
4. Ferguson CS, Tyndale RF. 2011. Cytochrome P450 enzymes in the brain: emerging evidence of biological significance. *Trends in pharmacological sciences* 32:708-14
5. Eiden LE, Weihe E. 2011. VMAT2: a dynamic regulator of brain monoaminergic neuronal function interacting with drugs of abuse. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1216:86-98
6. Floresco SB, West AR, Ash B, Moore H, Grace AA. 2003. Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nature neuroscience* 6:968
7. Gardner B, Hall D, Strange P. 1996. Pharmacological analysis of dopamine stimulation of [35S]-GTP $\gamma$ S binding via human D2short and D2long dopamine receptors expressed in recombinant cells. *British journal of pharmacology* 118:1544-50
8. Köse M, Çoker M. Primer nörotransmitter metabolizma kusurları. *İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi* 27:169-78
9. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. 2019. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cellular and molecular neurobiology* 39:31-59
10. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. 1998. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological reviews* 78:189-225
11. Beaulieu JM, Espinoza S, Gainetdinov RR. 2015. Dopamine receptors—IUPHAR review 13. *British journal of pharmacology* 172:1-23
12. Beaulieu J-M, Gainetdinov RR. 2011. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological reviews* 63:182-217
13. Mishra A, Singh S, Shukla S. 2018. Physiological and functional basis of dopamine receptors and their role in neurogenesis: possible implication for Parkinson's disease. *Journal of experimental neuroscience* 12:1179069518779829
14. Hemmings Jr HC, Greengard P, Tung HL, Cohen P. 1984. DARPP-32, a dopamine-regulated neuronal phosphoprotein, is a potent inhibitor of protein phosphatase-1. *Nature* 310:503
15. Jackson DM, Westlind-Danielsson A. 1994. Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacology & therapeutics* 64:291-370

16. Neve KA, Seamans JK, Trantham-Davidson H. 2004. Dopamine receptor signaling. *Journal of receptors and signal transduction* 24:165-205
17. Gutkind JS. 1998. The pathways connecting G protein-coupled receptors to the nucleus through divergent mitogen-activated protein kinase cascades. *Journal of Biological Chemistry* 273:1839-42

## CHAPTER 14

**Miyokardiyal Kalsiyum Homeostazisi ve Kontraktilite  
(Ayhan Tanyeli, Derya Güzel)**

## Miyokardiyal Kalsiyum Homeostazisi ve Kontraktilite

Dr. Öğr. Üyesi Ayhan Tanyeli<sup>1</sup>, Dr. Öğr. Üyesi Derya GÜZEL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, ERZURUM, ayhan.tanyeli@atauni.edu.tr

<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, SAKARYA, deryaguzel@sakarya.edu.tr

### 1. Giriş

Kardiyak patolojiler sıklıkla kalbin pompa fonksiyonunun bozulması nedeniyle oluşur. Miyokardiyal kontraksiyon ve relaksasyon mekanizmasında temel belirleyici kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) akımıdır (1). Artan hücre içi  $Ca^{+2}$  miyofilamentlere bağlanarak miyosit kontraktilitesini sağlarken, sitozolik  $Ca^{+2}$  'u SR içine pompalanarak uzaklaştırılır (1-3).

Kalp kası sarkoplazmik retikulumu (SR);  $Ca^{+2}$  salgılanması için  $Ca^{+2}$ deposu olarak ve kasılma-gevşeme sırasında sitozolik  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunu korumada görev almaktadır. Na-Ca değiştokuşçusu (NCX) ve sarkolemmal  $Ca^{+2}$ -ATPaz gibi sarkolemmal  $Ca^{+2}$  taşıyıcıları ile SR membranına yerleşik olan SERCA tarafından sitozolik  $Ca^{+2}$ 'nin taşınması kas gevşemesine neden olur. İnsanlarda SERCA, sitoplazmik  $Ca^{+2}$  'nin pompalanması işleminin % 70'inden sorumludur (4). SERCA'nın kalpte en sık bulunan izoformu SERCA2a'dır (5-8).

Gevşeme hızı, büyük ölçüde SERCA2a tarafından SR içine  $Ca^{+2}$  geri alınmasına bağlıdır (9-12). Kardiyak kontraktıl disfonksiyonda bu pompanın rolü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (10; 13-15). Bu makale ile kardiyak kontraktilite mekanizması, bu mekanizmada kalsiyum ve düzenleyici proteinlerin rolü tartışılmıştır.

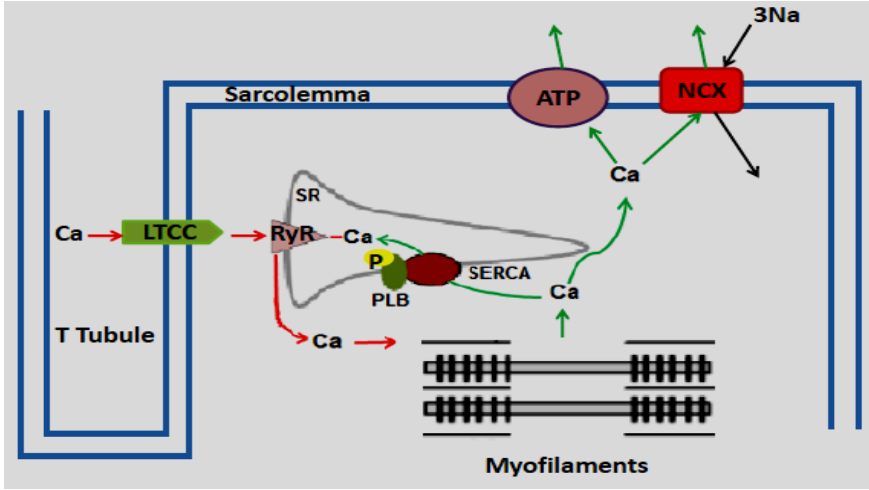
### 1.1. Kardiyak Kalsiyum Homeostazisi ve Eksitasyon Kontraksiyon Çiftlenimi

Miyokard dokusu çizgili kas olmasına rağmen kavşak yapıları da içerir. Hücreler arası geçirgenlik sağlayan bu kavşaklar, mekanik bağlantı görevlerinin yanısıra iyonik akımların iletilmesini de sağlar. Böylece kalbe gelen uyarıyı takiben kardiyomiyositler topluca (sinsityum) kasılırlar. Sarkolemmanın elektriksel uyarılmasından kontraksiyona kadar olan sürece *eksitasyon kontraksiyon çiftlenimi* (EKÇ) denir. Aksiyon potansiyeli kas lifinin uzunluğu boyunca ilerlerken, kasın içine doğru da T tübüleri aracılığıyla ilerler. EKÇ, aksiyon potansiyeli sarkolemmayı depolarize ettiği zaman başlar. Kalpte aksiyon potansiyelinin plato fazında sarkolemmadaki voltaj bağımlı *L tipi Ca kanalları* (LTCC) yoluyla hücre içine  $Ca^{+2}$  girer (1; 2; 16).  $Ca^{+2}$  girişi, sarkoplazmik retikulum membranında bulunan ryanodin reseptörleri (RyR) aracılığıyla SR depolarından daha fazla  $Ca^{+2}$  salınmasını (Ca bağımlı  $Ca^{+2}$  salgılanması) tetikler (1; 2; 16). Kasılmanın başlaması, intrasellüler  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu artışı ile meydana gelir. Miyokardiyal kontraksiyon ve relaksasyon mekanizmasında temel belirleyici  $Ca^{+2}$  akımıdır (1). Artan hücre içi  $Ca^{+2}$  miyofilamentlere bağlanarak miyosit kontraktilitesini sağlar. Kas kasılmasında aktin ile miyozin filamentlerinin etkileşimi ile aktin filamentleri ortaya doğru çekilir ve kasın boyu kısalır. Böylece kasılma gerçekleşmiş olur.



(Şekil1.1) Gevşeme fazında sitozolik  $Ca^{+2}$  SR içine pompalanarak (SERCA) uzaklaştırılır (1-3).

Na/Ca değiş-tokuşucusu ve plazma membran  $Ca^{+2}$ -ATPazı gibi birçok pompa ile sitozolik  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu düşürülür (1). SERCA2a; SR içine  $Ca^{+2}$  'yi taşır. İnsan ve tavşanlarda SERCA, sitoplazmik  $Ca^{+2}$  'nin pompalanması işleminin % 70'inden, farelerde ve sıçanlarda % 90'ından sorumludur (4).



Şekil 1. Ventrikül miyositlerinde  $Ca^{+2}$  transportu: (4) *nolu atftian modifiye edilmiştir*)

## 1.2. Kardiyak Kalsiyum Odaklı Güncel Tedaviler

Güncel çalışmalar SERCA2a'nın adenoviral aracılı gen transferi, SERCA üzerinden etki eden farmakolojik ajanlar ve PLB inhibisyonu gibi yöntemler aracılığı ile SERCA pompa aktivitesinin iyileştirilerek kontraktilitenin düzeltilmesine odaklanmıştır.

Adenoviral gen transferi çalışmalarında, insanda yetmezlik gözlenen ventrikül miyositlerinde SERCA2a'nın aşırı ekspresyonunun  $Ca^{+2}$  taşınmasını arttırdığı, kasılma ve gevşeme hızını iyileştirdiği gözlenmiştir (17). Adenovirüs aracılı SERCA2a gen transferi yöntemiyle son dönem kalp yetmezliği olan hastalardan izole edilen ventrikül kardiyomyositlerinde kontraktıl fonksiyonun ve hücre içi  $Ca^{+2}$  taşınmasının iyileştiği gösterilmiştir (18). Adenovirüs ilişkili SERCA2a gen terapisi alan hastaların 6 dakikalık yürüme testlerinin iyileştiği ve sol ventrikül sistol sonu hacmin arttığı, hastanede kalış süresinin azaldığı ve kardiyovasküler olayların azaldığı gösterilmiştir (18). Monte ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmalarda SERCA2a gen transferinin kas fonksiyonunu iyileştirdiği ve kalp yetmezliğinden koruduğu gösterilmiştir (17; 19).

Kardiyak SERCA2a seviyelerinin azaldığı ve ciddi kontraktıl disfonksiyonun bulunduğu bir sıçan modelinde, SERCA2a gen transferi ile hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyonun düzeldiği gösterilmiştir. Ayrıca, SERCA2a gen transferi, I/R hasarlı bir sıçan modelinde ventriküler aritmileri ortadan kaldırmak için kullanılmıştır (20; 21). Akut iskemi-reperfüzyon oluşturulan domuz modelinde de SERCA2a'nın aşırı ekspresyonunun antiaritmik etkileri gösterilmiştir (22). Sıçan kardiyomiyositi (23) ve sıçan miyokardında (24) adenovirüs aracılı SERCA2a gen transferiyle hücre içi  $Ca^{+2}$  taşınımı düzelmiştir. Kalp yetmezliği olan bir sıçan modelinde SERCA2a gen transferi kalp fonksiyonlarındaki defektleri azaltmış ve düşük SERCA düzeylerini düzeltmiştir (25). SERCA'nın aşırı eksprese edildiği transgenik farelerde SR'ye  $Ca^{+2}$  geçişi ve SR'den  $Ca^{+2}$  salınımında artış ve miyokardiyal kontraktilitede iyileşme gösterilmiştir (11; 26). Miyokard enfarktüsü ve mitral yetmezliği olan koyun modelinde SERCA artışının kalpte remodelling sürecini azalttığı ve fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (27).

Hirsch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyastolik kalp yetmezliği olan hayvan modelinden izole edilen kardiyomiyositlere SERCA geni transfer edilmiştir. Bu çalışmada köpeklerde desendan torasik aort koarktasyonu yapılarak kronik basınç yükü ile kardiyak diyastolik disfonksiyon indüklenmiştir. Yaklaşık 1 yıl sonra diyastolik disfonksiyonu olan hayvanlardan izole edilen hücrelere SERCA içeren bir adenovirüs vektörü transfer edilmiştir. SERCA tedavisi ile relaksasyonun iyileştiği gözlenmiştir (28).

SERCA gen çalışmalarının yanısıra, SERCA'nın fonksiyonunda önemli görevi olan fosfolamban (PLB) ile ilgili gen çalışmaları da mevcuttur. PLB ablasyonunun (yok etme), fare modellerinde yapısal ve fonksiyonel bozuklukları önlediği gösterilmiştir (29; 30). Del Monte ve arkadaşları (31) tarafından insanda yetmezlik gözlenen kardiyomiyositlerdeki duyarsız (antisens) PLB adenoviral gen transferinin kontraktiliteyi ve  $Ca^{+2}$  taşınmasını onardığı gösterilmiştir. Mutant PLB ekspresyonu, miyokardiyal SR'ye  $Ca^{+2}$  geri alınmasını artırarak kontraktilite ve LV sistol fonksiyonunun ilerleyen bozukluğunu baskılamıştır (32). Meyer ve arkadaşları tarafından PLB-SERCA arasındaki inhibitör etkileşimi engellemek için PLB antikoruna denemiştir. PLB antikorunun adenovirüs vektör aracılı gen transferi diyabetik fare kalplerinde kalp fonksiyonlarını iyileştirmiştir (33). Bu çalışmalar kalbin çeşitli fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamak için PLB/SERCA fizyolojik oranını korumanın önemli olduğunu düşündürmektedir.

Gen tedavisine ek olarak bazı ilaçların SERCA üzerinden etkili olduğu gösterilmiştir (34-41). Maczewski ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ivabradin, miyokard enfarktüsü sonrası rat kalbinde SERCA2 fonksiyonunu iyileştirmiştir,  $Ca^{+2}$  geçişini % 25 arttırmıştır ve sol ventrikül sistolik fonksiyonunu iyileştirmiştir (34). Koitabashi ve arkadaşlarının yaptığı primer kültür çalışmasında karvedilol, hidrojen peroksitle oksidatif strese sokulan rat kardiyomiyositlerindeki SERCA aktivitesini iyileştirmiş ve SERCA ekspresyonunu arttırmıştır (35). Hu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik KY olan sıçan kardiyomiyositlerinde oksimatinin orta ve yüksek doz uygulandığı gruplarda kalp yetmezliği olan gruplara kıyasla SERCA2a

fonksiyonunun arttığı ve sitozolik  $Ca^{+2}$  geçişinin arttığı gösterilmiştir (36). Xu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipoksi ve reoksijenizasyona maruz bırakılmış kültür kardiyomiyositlerinde astragolozid IV'ün miyosit hasarını önlediği,  $Ca^{+2}$  taşınma aktivitesi ve SERCA gen ekspresyonundaki değişiklikleri önlediği gösterilmiştir (37). Bir diğer çalışma istaroksimin, kalp yetmezliği olan insan kalp kaslarında SERCA2'yi uyardığını, kontraktilite ve diyastolik gevsemeyi iyileştirdiğini göstermiştir. İstaroksiminin iskemik ve aritmik olayları da iyileştirdiği gösterilmiştir (38). Kao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hidralazinin kardiyomiyositlerdeki SERCA promotor bölgesindeki metilasyonu azaltarak SERCA mRNA ve protein düzeylerini, intraselüler  $Ca^{+2}$  geçişini ve SR'nin  $Ca^{+2}$  içeriğini arttırdığını gösterilmiştir (39). Sulaiman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada streptozotosin ile indüklenen tip 1 diyabetes mellituslu farelerden izole edilen kardiyomiyositlerde resveratrol molekülü yüksek glikoz ortamında baskılanan SERCA2 promotor aktivitesini onarmıştır. SERCA ekspresyonu ve kardiyak fonksiyonu iyileştirmiştir (40). Sıçandan elde edilen kültür miyositlerinde IGF-1 ile kontraktıl fonksiyonun iyileştiği ve SERCA2a protein düzeyinin 4.8 kat arttığı gösterilmiştir (41).

Tüm bu çalışmalardan yola çıkarak kalsiyum pompa aktivitesindeki artışın;  $Ca^{+2}$  taşınmasını iyileştirdiği, kardiyak inotropinin devamını sağladığı ve aşırı  $Ca^{+2}$  yükünün patolojik etkilerinden koruduğu anlaşılmaktadır. SERCA'nın kalp fonksiyonları için kritik bir öneme sahiptir.

## 2. Kaynaklar

1. Shareef MA, Anwer LA, Poizat C. 2014. Cardiac SERCA2A/B: therapeutic targets for heart failure. *European journal of pharmacology* 724:1-8
2. Khavandi K, Khavandi A, Asghar O, Greenstein A, Withers S, et al. 2009. Diabetic cardiomyopathy--a distinct disease? *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 23:347-60
3. Bers DM, Bassani JW, Bassani RA. 1996. Na-Ca exchange and Ca fluxes during contraction and relaxation in mammalian ventricular muscle. *Annals of the New York Academy of Sciences* 779:430-42
4. Bers DM. 2002. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 415:198-205
5. Anger M, Samuel JL, Marotte F, Wuytack F, Rappaport L, Lompre AM. 1994. In situ mRNA distribution of sarco(endo)plasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase isoforms during ontogeny in the rat. *Journal of molecular and cellular cardiology* 26:539-50
6. Lompre AM, Anger M, Levitsky D. 1994. Sarco(endo)plasmic reticulum calcium pumps in the cardiovascular system: function and gene expression. *Journal of molecular and cellular cardiology* 26:1109-21
7. Lompre AM, Lambert F, Lakatta EG, Schwartz K. 1991. Expression of sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase and calsequestrin genes in rat heart during ontogenic development and aging. *Circulation research* 69:1380-8
8. Reed TD, Babu GJ, Ji Y, Zilberman A, Ver Heyen M, et al. 2000. The expression of SR calcium transport ATPase and the  $Na^{+}/Ca^{2+}$  Exchanger are antithetically regulated during mouse cardiac development and in Hypo/hyperthyroidism. *Journal of molecular and cellular cardiology* 32:453-64

9. Bers DM. 2004. Macromolecular complexes regulating cardiac ryanodine receptor function. *Journal of molecular and cellular cardiology* 37:417-29
10. Periasamy M, Huke S. 2001. SERCA pump level is a critical determinant of Ca(2+)homeostasis and cardiac contractility. *Journal of molecular and cellular cardiology* 33:1053-63
11. Mork HK, Sjaastad I, Sande JB, Periasamy M, Sejersted OM, Louch WE. 2007. Increased cardiomyocyte function and Ca2+ transients in mice during early congestive heart failure. *Journal of molecular and cellular cardiology* 43:177-86
12. Simmerman HK, Jones LR. 1998. Phospholamban: protein structure, mechanism of action, and role in cardiac function. *Physiological reviews* 78:921-47
13. Arai M, Alpert NR, MacLennan DH, Barton P, Periasamy M. 1993. Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure. A possible mechanism for alterations in systolic and diastolic properties of the failing myocardium. *Circulation research* 72:463-9
14. Arai M, Matsui H, Periasamy M. 1994. Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circulation research* 74:555-64
15. Hasenfuss G, Reinecke H, Studer R, Meyer M, Pieske B, et al. 1994. Relation between myocardial function and expression of sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase in failing and nonfailing human myocardium. *Circulation research* 75:434-42
16. Periasamy M, Bhupathy P, Babu GJ. 2008. Regulation of sarcoplasmic reticulum Ca2+ ATPase pump expression and its relevance to cardiac muscle physiology and pathology. *Cardiovascular research* 77:265-73
17. del Monte F, Harding SE, Schmidt U, Matsui T, Kang ZB, et al. 1999. Restoration of contractile function in isolated cardiomyocytes from failing human hearts by gene transfer of SERCA2a. *Circulation* 100:2308-11
18. Jessup M, Greenberg B, Mancini D, Cappola T, Pauly DF, et al. 2011. Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca2+-ATPase in patients with advanced heart failure. *Circulation* 124:304-13
19. del Monte F, Hajjar RJ, Harding SE. 2001. Overwhelming evidence of the beneficial effects of SERCA gene transfer in heart failure. *Circulation research* 88:E66-7
20. del Monte F, Kizana E, Tabchy A, Hajjar RJ. 2004. Targeted gene transfer in heart failure: implications for novel gene identification. *Current opinion in molecular therapeutics* 6:381-94
21. del Monte F, Lebeche D, Guerrero JL, Tsuji T, Doye AA, et al. 2004. Abrogation of ventricular arrhythmias in a model of ischemia and reperfusion by targeting myocardial calcium cycling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101:5622-7
22. Prunier F, Kawase Y, Gianni D, Scapin C, Danik SB, et al. 2008. Prevention of ventricular arrhythmias with sarcoplasmic reticulum Ca2+ ATPase pump overexpression in a porcine model of ischemia reperfusion. *Circulation* 118:614-24
23. Houser SR, Piacentino V, 3rd, Weisser J. 2000. Abnormalities of calcium cycling in the hypertrophied and failing heart. *Journal of molecular and cellular cardiology* 32:1595-607
24. Jaski BE, Jessup ML, Mancini DM, Cappola TP, Pauly DF, et al. 2009. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID Trial), a first-in-human phase 1/2 clinical trial. *Journal of cardiac failure* 15:171-81
25. Ji Y, Lalli MJ, Babu GJ, Xu Y, Kirkpatrick DL, et al. 2000. Disruption of a single copy of the SERCA2 gene results in altered Ca2+ homeostasis and cardiomyocyte function. *The Journal of biological chemistry* 275:38073-80

26. Loukianov E, Ji Y, Grupp IL, Kirkpatrick DL, Baker DL, et al. 1998. Enhanced myocardial contractility and increased Ca<sup>2+</sup> transport function in transgenic hearts expressing the fast-twitch skeletal muscle sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase. *Circulation research* 83:889-97
27. Beeri R, Chaput M, Guerrero JL, Kawase Y, Yosefy C, et al. 2010. Gene delivery of sarcoplasmic reticulum calcium ATPase inhibits ventricular remodeling in ischemic mitral regurgitation. *Circulation. Heart failure* 3:627-34
28. Hirsch JC, Borton AR, Albayya FP, Russell MW, Ohye RG, Metzger JM. 2004. Comparative analysis of parvalbumin and SERCA2a cardiac myocyte gene transfer in a large animal model of diastolic dysfunction. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 286:H2314-21
29. MacLennan DH, Kranias EG. 2003. Phospholamban: a crucial regulator of cardiac contractility. *Nature reviews. Molecular cell biology* 4:566-77
30. Minamisawa S, Hoshijima M, Chu G, Ward CA, Frank K, et al. 1999. Chronic phospholamban-sarcoplasmic reticulum calcium ATPase interaction is the critical calcium cycling defect in dilated cardiomyopathy. *Cell* 99:313-22
31. del Monte F, Harding SE, Dec GW, Gwathmey JK, Hajjar RJ. 2002. Targeting phospholamban by gene transfer in human heart failure. *Circulation* 105:904-7
32. Hoshijima M, Ikeda Y, Iwanaga Y, Minamisawa S, Date MO, et al. 2002. Chronic suppression of heart-failure progression by a pseudophosphorylated mutant of phospholamban via in vivo cardiac rAAV gene delivery. *Nature medicine* 8:864-71
33. Meyer M, Belke DD, Trost SU, Swanson E, Dieterle T, et al. 2004. A recombinant antibody increases cardiac contractility by mimicking phospholamban phosphorylation. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 18:1312-4
34. Maczewski M, Mackiewicz U. 2008. Effect of metoprolol and ivabradine on left ventricular remodelling and Ca<sup>2+</sup> handling in the post-infarction rat heart. *Cardiovascular research* 79:42-51
35. Koitabashi N, Arai M, Tomaru K, Takizawa T, Watanabe A, et al. 2005. Carvedilol effectively blocks oxidative stress-mediated downregulation of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase 2 gene transcription through modification of Sp1 binding. *Biochemical and biophysical research communications* 328:116-24
36. Hu ST, Tang Y, Shen YF, Ao HH, Bai J, et al. 2011. Protective effect of oxymatrine on chronic rat heart failure. *The journal of physiological sciences : JPS* 61:363-72
37. Xu XL, Chen XJ, Ji H, Li P, Bian YY, et al. 2008. Astragaloside IV improved intracellular calcium handling in hypoxia-reoxygenated cardiomyocytes via the sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase. *Pharmacology* 81:325-32
38. Khan H, Metra M, Blair JE, Vogel M, Harinsein ME, et al. 2009. Istaroxime, a first in class new chemical entity exhibiting SERCA-2 activation and Na-K-ATPase inhibition: a new promising treatment for acute heart failure syndromes? *Heart failure reviews* 14:277-87
39. Kao YH, Cheng CC, Chen YC, Chung CC, Lee TI, et al. 2011. Hydralazine-induced promoter demethylation enhances sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> -ATPase and calcium homeostasis in cardiac myocytes. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 91:1291-7
40. Sulaiman M, Matta MJ, Sunderesan NR, Gupta MP, Periasamy M, Gupta M. 2010. Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates sarcoplasmic calcium ATPase and improves cardiac function in diabetic cardiomyopathy. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 298:H833-43
41. Kim SJ, Abdellatif M, Koul S, Crystal GJ. 2008. Chronic treatment with insulin-like growth factor I enhances myocyte contraction by upregulation of Akt-SERCA2a signaling pathway. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 295:H130-5



## CHAPTER 15

**Kardiyak Ca<sup>+2</sup>-ATPaz (SERCA) Pompası ve Görevleri  
(Ayhan Tanyeli, Derya Güzel)**

## Kardiyak Ca<sup>2+</sup>-ATPaz (SERCA) Pompası ve Görevleri

**Dr. Öğr. Üyesi Ayhan Tanyeli<sup>1</sup>, Dr. Öğr. Üyesi Derya GÜZEL<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, ERZURUM, ayhan.tanyeli@atauni.edu.tr

<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, SAKARYA, deryaguzel@sakarya.edu.tr

### 1. Giriş

Kardiyomiyositlerdeki uyarılma-kasılma çiftlenimi sırasında, SERCA2a (SR Ca<sup>2+</sup> ATPase 2a) ile sarkoendoplazmik retikulum (SR) içine Ca<sup>2+</sup> geri alımı, kardiyomiyositlerin gevşetilmesinde ve bir sonraki kasılma için SR Ca<sup>2+</sup> içeriğinin uygun şekilde depolanmasında önemli bir işlemdir (1). SERCA2a aktivitesi, birkaç mekanizma tarafından hassas bir şekilde düzenlenir ve SERCA2a aktivitesinin modülasyonu, SR'ye verimli Ca<sup>2+</sup> geri alımı için kritik öneme sahiptir. PLN (fosfolamban) kardiyomiyositlerde yüksek oranda eksprese edilir ve SERCA2a aktivitesini tersinir şekilde inhibe eder (2). Kalpte, SERCA2a'nın aktivitesi birkaç transmembran (TM) mikropeptiti tarafından düzenlenir: Bunlar; Fosfolamban (PLB) ve sarkolipindir (3). Bu küçük TM proteinleri, SERCA2a aktivitesini dar bir fizyolojik aralık içerisinde pompanın Ca<sup>2+</sup> afinitesini kontrol eder ve böylece kalp kasılmasının dinamik bir şekilde düzenlenmesini sağlar. PLB, SERCA2a'yı inhibe eder (4). SERCA2a'nın ayrıntılı mekanizmasının daha da aydınlatılması yeni terapötik yaklaşımlara yol açacak ve ilaç gelişimine katkıda bulunacaktır.

#### 1.1. SERCA'nın Yapısı ve Fizyolojik Özellikleri:

Kontraktilite sonrası sitozolik Ca<sup>2+</sup>'nin uzaklaştırılmasını sağlayan en önemli pompa olan SERCA'nın yapısında nükleotid bağlayan alan (N alanı), fosforilasyon alanı (P alanı) ve işletici alan (aktuatör, A alanı) olmak üzere 3 sitozolik (C) parça bulunmaktadır. N alanı ATP'yi bağlar ve konformasyonel değişikliklerle P alanını fosforiller. P alanı üzerinde bulunan aspartatın fosforilasyonu yoluyla ATP'nin hidrolizi gerçekleşir. Fosforilasyon sonucu konformasyonel değişikliklerle SR lümenine Ca<sup>2+</sup> salınımı sağlanır. A alanı, P alanını defosforile eder. Ca<sup>2+</sup> bağlayıcı kısmı içeren transmembran (TM) bölgesine sitoplazmik alanlar (baş kısım) gömülü haldedir. Bu bağlantı membranın karşı tarafına iyon transportu ve sitozolik alanlardaki ATP hidrolizi arasında sıkı bağlantı sağlar. SERCA'daki Ca<sup>2+</sup>-bağlayıcı bölgelerine Ca<sup>2+</sup>'nin erişebilmesi, baş bölgesinin sırasıyla fosforilasyonu ve defosforilasyonunun kontrolünde olan bir sitozolik ve bir luminal (L) kapı tarafından kontrol edilir. ATP hidrolizi sadece iyonlar bağlandığı zaman gerçekleşir. Bu sıkı bağlantı ATP hidrolizi ve luminal kapının açılmasından önce ilk olarak sitozolik kapıyı kapatmayı ve Ca<sup>2+</sup> iyonlarının geçişinin durmasını sağlar. Bu durum, ER/SR membranının (M) karşısında neredeyse 10000 katlık gradiente sebep olur (5).



### 1.2. SERCA ve Ca<sup>2+</sup> Taşınma Döngüsü:

Ca<sup>2+</sup>'nin aktif taşınımı, E1-E2 modeline göre elde edilir. Ca<sup>2+</sup> tarafından SERCA'nın konformasyonel değişikliği, Ca<sup>2+</sup> ile E2 formunun E1-Ca<sup>2+</sup> formuna nasıl dönüştüğünü ve SR lümenine Ca<sup>2+</sup>'nin nasıl taşındığını anlamamızı sağlar. E1 konformasyonunda Ca<sup>2+</sup> bağlanma bölgeleri yüksek afiniteye sahiptir ve sitoplazmaya dönüktür. E2 durumunda ise Ca<sup>2+</sup> bağlanma bölgeleri düşük afiniteye sahiptir ve SR lümenine dönüktür. Hem sitozolik ATP hem de Ca<sup>2+</sup> öncelikle E1 formuna bağlanır. 2Ca<sup>2+</sup>+E1+ATP formu 2Ca<sup>2+</sup>+E1+P oluşturmak üzere fosforillenir. Ca<sup>2+</sup> iyonlarını bağlayan yüksek enerjili fosforile ara ürün kapanır. ADP varlığında ATP'nin sentezi ve Ca<sup>2+</sup>'nin salınmasıyla (serbest bırakılması) geriye doğru reaksiyon gerçekleştiğinden bu ara ürüne ADP duyarlı form da denir. Bu fosforile ara üründeki konformasyonel değişiklik düşük enerjili 2Ca<sup>2+</sup>-E2-P oluşmasına neden olur. Ca<sup>2+</sup> bağlayıcı alanlar düşük afiniteli olur ve SR lümenine dönük olur. Bu Ca<sup>2+</sup>'nin ve fosfatın ardışık salınımını başlatır ve siklus E2'den E1'e konformasyonel değişiklikle sonlanır (6).

### 1.3. SERCA İzofomları:

SERCA'nın 1, 2 ve 3 ana izofomlar olmak üzere, alt üniteleriyle birlikte en az 10 izofomu tanımlanmıştır. SERCA1'in hızlı kasılan erişkin iskelet kasında bulunan 994 aa'li SERCA1a ve hızlı kasılan fetal-neonatal iskelet kasında bulunan 1011 aa'li SERCA1b olmak üzere 2 alt izofomu vardır. SERCA2; SERCA gruplarından en yaygın bulunanıdır ve 3 izofomu bulunmaktadır. 997 aa'li SERCA2a yavaş kasılan iskelet kası ve kardiyomyositlerde, 1042 aa'li SERCA2b birçok dokuda, 999 aa'li SERCA2c epitelyal ve endotelyal hücre serilerinde bulunmaktadır. İnsanlarda SERCA3'ün çeşitli doku ve hücre tiplerinde eksprese edilen 6 farklı izofomu (3a-3f, 999-1052 aa) bilinmektedir. SERCA3 izofomları hematopoetik hücrelerde, trombositlerde, epitel hücrelerinde, fibroblastlarda ve endotel hücrelerinde yüksek düzeylerde gösterilmiştir (7; 8).

### 1.4. SERCA2a Ekspresyonu ve Fonksiyonu:

SERCA2a; kalbin embriyonel gelişimi sırasında, fonksiyonel SR gelişiminden önce kalp tüpünde (postkoital 10. gün) eksprese olur ve kalp gelişimi boyunca SERCA2a seviyesi birkaç kat artar. SERCA2a, erişkin kalbinde SR membranında en bol bulunan izofomdur (9-12). Neonatal ventrikül ile karşılaştırıldığında, yetişkin kalbinde gevşeme zamanı daha kısadır. Bu durum, SERCA pompasındaki postnatal artışa bağlıdır (13).

Kemirgenlerde SERCA2a protein düzeyi ventriküle oranla atriyumda yaklaşık iki kat daha yüksektir (14). Ventriküle kıyasla atriyumda kasılma süresi daha kısadır. Bu, atriyumdaki daha yüksek SERCA düzeylerini açıklayabilir (15).

Yaşlanan sıçan kalplerinde, SERCA seviyelerinde ve aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Bu azalma, kasılma zamanında uzama ve miyokard fonksiyonundaki azalma ile ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde, yaşlı insan miyokardında SERCA2a protein düzeyleri önemli ölçüde azalmış olarak bulunmuştur (16).

Kardiyak SR;  $Ca^{+2}$  salgılanması için  $Ca^{+2}$  deposu olarak ve kasılma-gevşeme sırasında aktif olarak sitozolik  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunu korumada görev almaktadır. EKÇ sırasında serbest sitozolik  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu, kas kasılma derecesini belirler. Na-Ca değiştokuşçusu (NCX) ve sarkolemmal Ca-ATPaz gibi sarkolemmal  $Ca^{+2}$  taşıyıcıları ve SR membranında yerleşik olan SERCA tarafından sitozolik  $Ca^{+2}$ 'nin taşınması kas gevşemesine neden olur. Gevşeme hızı, büyük ölçüde SERCA2a tarafından SR içine  $Ca^{+2}$  geri alınmasına bağlıdır (17-20).

## 2. SERCA Regülasyonu

### 2.1. SERCA Regülasyonu ve Fosfolamban (PLB):

SERCA ile direk etkileşimde olan protein PLB'dir. Kardiyak SR'de bulunan ve 52 aminoasitten oluşan küçük bir fosfoprotein olan PLB, SERCA aktivasyonunu düzenlemektedir (21). PLB, kalpte  $\beta$ -adrenerjik yanıtın esas mediyatörüdür. Protein kinaz A (PKA) ve Ca-kalmodülin bağımlı protein kinaz (CaMKII) tarafından PLB'nin sırasıyla Ser16 ve Thr17'deki fosforilasyonu SERCA aktivitesini arttırmaktadır (21; 22)(Şekil 3.1). Defosforile PLB, SERCA'yı inhibe ederken (21; 22) PLB fosforillendiğinde SERCA inhibisyonu ortadan kalkıp SR içine  $Ca^{+2}$  pompalanması artmaktadır (22). Yapılan çalışmalarda, PLB fosforilasyonundaki değişikliklerin kontraktilitede fonksiyonel değişiklere neden olduğu gösterilmiştir.

CaMK'nin, PKA fosforilasyonundan bağımsız olarak PLB'yi fosforillediği gösterilmiştir (21). PLB, farklı protein kinazlar tarafından da fosforillenir (PKC ve cGMP-bağımlı PK). PKC (Ca<sup>2+</sup>-fosfolipit-bağımlı PK), PLB'yi Ser10'dan fosforiller. cGMP-bağımlı PK ise PLB'yi Ser16'dan fosforile eder (21).

Bunlara ek olarak, 31 aminositli Sarkolipin de görev ve yapı bakımından PLB'ye benzemektedir. Sarkolipinin transmembran bölgesi PLB'ye benzer, sitoplazmik bölgesi ise kesilmiştir. Sarkolipin büyük oranda hızlı kasılan iskelet kaslarında bulunurken kalpte az miktarda bulunur. PLB gibi sarkolipin de SERCA'ya benzer bölgelerden bağlanır ve SERCA aktivitesini düzenler.

### 2.2. PLB Aktivitesinin SERCA Üzerindeki Etkisi

PLB'nin farklı miktarda aşırı eksprese olduğu TG fare modelleri incelendiğinde; bu çalışmalarda (23-26) PLB'nin, SERCA'nın  $Ca^{+2}$  afinitesini etkileyerek, SERCA aktivitesini düzenlediği öne sürülmüştür. Bu veriler, PLB/SERCA oranının, SR'ye  $Ca^{+2}$ 'nin pompalanması ve kalp kontraktilitesi için önemli bir belirleyici olduğunu düşündürmektedir. Kalpteki PLB kaybı, hiçbir belirgin patoloji olmaksızın kasılma ve gevşeme hızını, SR'ye  $Ca^{+2}$  pompalanma hızını ve  $Ca^{+2}$  depolarını arttırırken, PLB/SERCA oranındaki artış ile SERCA pompasının maksimum inhibisyonu kardiyak kontraktilitede azalma ve kardiyak hipertrofi gelişimi ile sonuçlanmıştır. Farede PLB kaybı iyi tolere edilebilir ancak, insandaki benzer bir durum dilate kardiyomyopati ve ölümlerle sonuçlanır (27; 28).

### 3. Kaynaklar

1. Kho C, Lee A, Hajjar RJ. 2012. Altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling--targets for heart failure therapy. *Nature reviews. Cardiology* 9:717-33
2. Suckau L, Fechner H, Chemaly E, Krohn S, Hadri L, et al. 2009. Long-term cardiac-targeted RNA interference for the treatment of heart failure restores cardiac function and reduces pathological hypertrophy. *Circulation* 119:1241-52
3. Vangheluwe P, Schuermans M, Zador E, Waelkens E, Raeymaekers L, Wuytack F. 2005. Sarcoplipin and phospholamban mRNA and protein expression in cardiac and skeletal muscle of different species. *The Biochemical journal* 389:151-9
4. Arkin IT, Adams PD, MacKenzie KR, Lemmon MA, Brunger AT, Engelman DM. 1994. Structural organization of the pentameric transmembrane alpha-helices of phospholamban, a cardiac ion channel. *The EMBO journal* 13:4757-64
5. Vandecaetsbeek I, Vangheluwe P, Raeymaekers L, Wuytack F, Vanoevelen J. 2011. The Ca<sup>2+</sup> pumps of the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 3
6. Erkasap N. 2007. SERCA in genesis of arrhythmias: what we already know and what is new? *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology* 7 Suppl 1:43-6
7. Shareef MA, Anwer LA, Poizat C. 2014. Cardiac SERCA2A/B: therapeutic targets for heart failure. *European journal of pharmacology* 724:1-8
8. Periasamy M, Kalyanasundaram A. 2007. SERCA pump isoforms: their role in calcium transport and disease. *Muscle & nerve* 35:430-42
9. Anger M, Samuel JL, Marotte F, Wuytack F, Rappaport L, Lompre AM. 1994. In situ mRNA distribution of sarco(endo)plasmic reticulum Ca<sup>(2+)</sup>-ATPase isoforms during ontogeny in the rat. *Journal of molecular and cellular cardiology* 26:539-50
10. Lompre AM, Anger M, Levitsky D. 1994. Sarco(endo)plasmic reticulum calcium pumps in the cardiovascular system: function and gene expression. *Journal of molecular and cellular cardiology* 26:1109-21
11. Lompre AM, Lambert F, Lakatta EG, Schwartz K. 1991. Expression of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>(2+)</sup>-ATPase and calsequestrin genes in rat heart during ontogenic development and aging. *Circulation research* 69:1380-8
12. Reed TD, Babu GJ, Ji Y, Zilberman A, Ver Heyen M, et al. 2000. The expression of SR calcium transport ATPase and the Na<sup>(+)</sup>/Ca<sup>(2+)</sup>Exchanger are antithetically regulated during mouse cardiac development and in Hypo/hyperthyroidism. *Journal of molecular and cellular cardiology* 32:453-64
13. Gombosova I, Boknik P, Kirchhefer U, Knapp J, Luss H, et al. 1998. Postnatal changes in contractile time parameters, calcium regulatory proteins, and phosphatases. *The American journal of physiology* 274:H2123-32
14. Luss I, Boknik P, Jones LR, Kirchhefer U, Knapp J, et al. 1999. Expression of cardiac calcium regulatory proteins in atrium v ventricle in different species. *Journal of molecular and cellular cardiology* 31:1299-314
15. Minajeva A, Kaasik A, Paju K, Seppet E, Lompre AM, et al. 1997. Sarcoplasmic reticulum function in determining atrioventricular contractile differences in rat heart. *The American journal of physiology* 273:H2498-507
16. Cain BS, Meldrum DR, Joo KS, Wang JF, Meng X, et al. 1998. Human SERCA2a levels correlate inversely with age in senescent human myocardium. *Journal of the American College of Cardiology* 32:458-67

17. Bers DM. 2004. Macromolecular complexes regulating cardiac ryanodine receptor function. *Journal of molecular and cellular cardiology* 37:417-29
18. Periasamy M, Huke S. 2001. SERCA pump level is a critical determinant of Ca<sup>2+</sup> homeostasis and cardiac contractility. *Journal of molecular and cellular cardiology* 33:1053-63
19. Mork HK, Sjaastad I, Sande JB, Periasamy M, Sejersted OM, Louch WE. 2007. Increased cardiomyocyte function and Ca<sup>2+</sup> transients in mice during early congestive heart failure. *Journal of molecular and cellular cardiology* 43:177-86
20. Simmerman HK, Jones LR. 1998. Phospholamban: protein structure, mechanism of action, and role in cardiac function. *Physiological reviews* 78:921-47
21. Kranias EG, Hajjar RJ. 2012. Modulation of cardiac contractility by the phospholamban/SERCA2a regulatome. *Circulation research* 110:1646-60
22. Bhupathy P, Babu GJ, Periasamy M. 2007. Sarcolipin and phospholamban as regulators of cardiac sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase. *Journal of molecular and cellular cardiology* 42:903-11
23. Brittsan AG, Ginsburg KS, Chu G, Yatani A, Wolska BM, et al. 2003. Chronic SR Ca<sup>2+</sup>-ATPase inhibition causes adaptive changes in cellular Ca<sup>2+</sup> transport. *Circulation research* 92:769-76
24. Haghghi K, Schmidt AG, Hoit BD, Brittsan AG, Yatani A, et al. 2001. Superinhibition of sarcoplasmic reticulum function by phospholamban induces cardiac contractile failure. *The Journal of biological chemistry* 276:24145-52
25. Kadambi VJ, Ponniah S, Harrer JM, Hoit BD, Dorn GW, 2nd, et al. 1996. Cardiac-specific overexpression of phospholamban alters calcium kinetics and resultant cardiomyocyte mechanics in transgenic mice. *J Clin Invest* 97:533-9
26. Kiriazis H, Kranias EG. 2000. Genetically engineered models with alterations in cardiac membrane calcium-handling proteins. *Annual review of physiology* 62:321-51
27. Haghghi K, Kolokathis F, Gramolini AO, Waggoner JR, Pater L, et al. 2006. A mutation in the human phospholamban gene, deleting arginine 14, results in lethal, hereditary cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:1388-93
28. Haghghi K, Kolokathis F, Pater L, Lynch RA, Asahi M, et al. 2003. Human phospholamban null results in lethal dilated cardiomyopathy revealing a critical difference between mouse and human. *J Clin Invest* 111:869-76