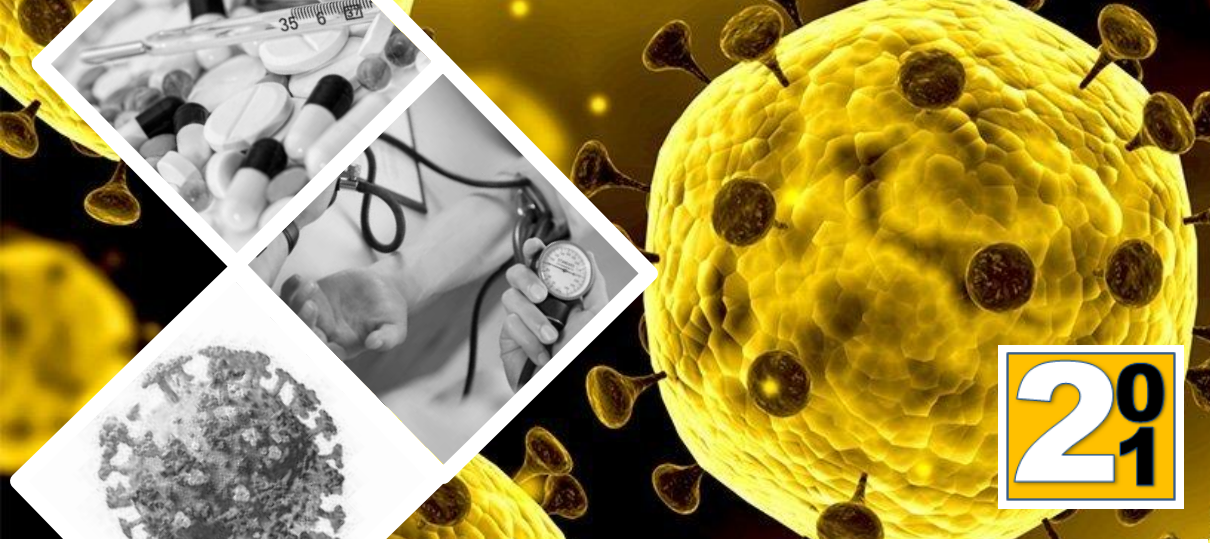


Health Sciences



2021

Yazarlar

- Chapter 1:** Ahmet Taşan, Esin Özlek,
Chapter 2: İlknur Bodur, Elif Demirden Erişti, Perver Karşıgil, Begüm Öztürk, Gönül Gümüş, Birgül Özkan, Ebru Erek Kazan,
Chapter 3: Derya Güzel Erdoğan, Fatih Cingöz,
Chapter 4: Derya Güzel Erdoğan, İrem Aslan,
Chapter 5: İbrahim Eke, Aysima Bulca Acar,
Chapter 6: Betül Celik, Seref Bugra Tuncer,
Chapter 7: Çiğdem Eren Değer, Belgin Yıldırım,
Chapter 8: Ozlem Balcioglu, Ulvan Ozad,
Chapter 9: Hasan Gündoğdu,
Chapter 10: Hande Turan,
Chapter 11: Lutfiye Karcıoğlu Batur,
Chapter 12: Mahmut Aslan,
Chapter 13: Kübranur Varlıklılız, Ayşegül Ulutaş Keskinlikç,
Chapter 14: Semanur Özudoğru,
Chapter 15: Suphi Aydın,
Chapter 16: Şeyma Nur Önal,
Chapter 17: Şeyma Nur Önal,
Chapter 18: Zekeriya Arslan, Oğuz Emre,
Chapter 19: Seref Bugra Tuncer, Betül Celik,
Chapter 20: Emre Kandemir,
Chapter 21: Kevser Gürsan,
Chapter 22: Bugra Genc, Gonca Kamaci Ozocak

Editör

Doç. Dr. Recep Soslu



INSAC
Academic Developments on
Health Sciences



DUJAR
KİTABEVİ

Editör
Doç. Dr. Recep Soslu



INSAC Academic Developments on Health Sciences

Doç. Dr. Recep Soslu

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Ekim 2021

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-7502-18-4

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

Baskı ve Cilt: REPRO BİR

Repro Bir Mat Kağ. Rek. Tas. Tic. Ltd. Şti.

İvoğsan 1518. Sokak 2/30 Mat-Sit iş Merkezi Ostim

Yenimahalle/Ankara

Sertifika No: 47381

INSAC

Academic Developments on Health Sciences

Editör

Doç.Dr. Recep Soslu

Yazarlar

Chapter 1: Ahmet Taşan, Esin Özlek,

Chapter 2: İlknur Bodur, Elif Demirden Erişti, Perver Karşıgil, Begüm Öztürk, Gönül Gümüş, Birgül Özkan, Ebru Erek Kazan,

Chapter 3: Derya Güzel Erdoğan, Fatih Cingöz,

Chapter 4: Derya Güzel Erdoğan, İrem Aslan,

Chapter 5: İbrahim Eke, Aysima Bulca Acar,

Chapter 6: Betül Celik, Seref Bugra Tuncer,

Chapter 7: Çiğdem Eren Değer, Belgin Yıldırım,

Chapter 8: Ozlem Balcioglu, Ulvan Ozad,

Chapter 9: Hasan Gündoğdu,

Chapter 10: Hande Turan,

Chapter 11: Lutfiye Karcioğlu Batur,

Chapter 12: Mahmut Aslan,

Chapter 13: Kübranur Varlıklıöz, Ayşegül Ulutaş Keskinliç,

Chapter 14: Semanur Özüdoğru,

Chapter 15: Suphi Aydın,

Chapter 16: Şeyma Nur Önal,

Chapter 17: Şeyma Nur Önal,

Chapter 18: Zekeriya Arslan, Oğuz Emre,

Chapter 19: Seref Bugra Tuncer, Betül Celik,

Chapter 20: Emre Kandemir,

Chapter 21: Kevser Gürsan,

Chapter 22: Bugra Genc, Gonca Kamaci Ozocak

İletişim ve Çalışma Gönderim e-mail adresi:
insackongre@gmail.com

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

| | |
|---|----|
| Yazarlar | 5 |
| Editörün Notu | 6 |
| Contents | 7 |
| Chapter 01 | 21 |
| Son Yıllarda Endodontide Popülaritesi Artan Eğe Sistemleri (Ahmet Taşan, Esin Özlek)..... | 21 |
| 1. Giriş..... | 23 |
| 2. Niti Döner Aletlerin Üretimlerindeki Teknolojik Gelişmeler | 23 |
| 2.1. Isıl işlemler | 24 |
| 2.2. M-wire alaşımlar..... | 24 |
| 2.3. R faz alaşımlar | 25 |
| 2.4. CM wire alaşımlar | 25 |
| 2.5. Yüzey işlemleri..... | 25 |
| 3. Son Yıllarda Popülaritesi Artan Eğe Sistemleri | 26 |
| 3.1. Self Adjusting File (SAF)..... | 26 |
| 3.2. Protaper Next..... | 26 |
| 3.3. Twisted File Adaptive | 26 |
| 3.4. BT-RaCe..... | 27 |
| 3.5. Hyflex CM..... | 27 |
| 3.6. Hyflex EDM | 28 |
| 3.7. Gold ve Blue Sistemler | 29 |
| 3.8. WaveOne ve Resiproc..... | 29 |
| 3.9. Max-Wire | 30 |
| 3.10. 2Shape | 30 |
| 3.11. One Curve..... | 30 |
| 3.12. TruNatomy..... | 31 |
| 4. Sonuç..... | 31 |
| 5. Kaynakça..... | 32 |

| | |
|---|----|
| Chapter 02..... | 39 |
| Hemşirelik Biliminde Kurama Dayalı Modellerin Klinik Uygulamalara Yansıtılmasında Kavram Haritalarının Rolü (İlknur Bodur, Elif Demirden Erişti, Perver Karşıgil, Begüm Öztürk, Gönül Gümüş, Birgül Özkan, Ebru Ereğ Kazan) | 39 |
| 1. Giriş..... | 41 |
| 2. Gereç ve Yöntem | 42 |
| 2.1. Literatür incelemesi..... | 42 |
| 3. Hemşirelik Kuramları ve Kavram Haritası | 42 |
| 4. Olgularda Kuram ve Kavram Haritalarının Kullanımı | 44 |
| 5. Klinik Uygulamalarda Kuram ve Kavram Haritalarının Kullanımı | 46 |
| 6. Sonuç..... | 48 |
| 7. Referanslar | 50 |
| Chapter 03..... | 55 |
| Uykunun Fizyolojisi ve Stresle İlişkisi (Derya Güzel Erdoğan, Fatih Cingöz)..... | 55 |
| 1. Giriş..... | 57 |
| 1.1. Uyku Fizyolojisi: | 57 |
| 1.2. Stres Kavramı: | 58 |
| 1.3. Stresin Uykuya Etkisi: | 58 |
| 1.4. Uykunun Strese Etkisi..... | 60 |
| 2. Sonuç..... | 61 |
| 3. Kaynakça..... | 62 |
| Chapter 04..... | 65 |
| Egzersiz ve Egzersizin Homeostatik Fizyolojik Etkileri (Derya Güzel Erdoğan, İrem Aslan)..... | 65 |
| 1. Giriş..... | 67 |
| 2. Düzenli Egzersizin Fizyolojik Etkileri | 67 |
| 2.1. Egzersizin Beyin Üzerine Etkileri | 67 |
| 2.2. Egzersizin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri | 69 |
| 2.3. Egzersizin Akciğerler Üzerine Etkileri | 70 |
| 2.4. Egzersizin Kas-İskelet Sistemi Üzerine Etkileri | 70 |
| 2.5. Egzersizin Endokrin Sistemi Üzerine Etkileri | 70 |

| | |
|--|----|
| 2.6. Egzersizin İmmun Sistem Üzerine Etkileri | 71 |
| 2.7. Egzersizin Diğer Sistemler Üzerine Etkileri | 71 |
| 3. Sonuç..... | 71 |
| 4. Kaynakça..... | 72 |
| Chapter 05..... | 75 |
| Birinci Basamakta Bel Ağrısına Yaklaşım (İbrahim Eke, Aysima Bulca Acar) | 75 |
| 1. Giriş..... | 77 |
| 2. Bel Ağrısı Şikâyetinin Sürecine Göre Değerlendirilmesi | 78 |
| 2.1. Bel Ağrısı Çeşitleri: | 78 |
| o Akut bel ağrısı – 6 haftaya kadar süren ağrı..... | 78 |
| o Subakut bel ağrısı – 6 ile 12 hafta arasında süren ağrı | 78 |
| o Kronik bel ağrısı – 12 haftadan uzun süren ağrı..... | 78 |
| 2.1.1. Akut bel ağrısı | 78 |
| 2.1.2. Subakut bel ağrısı | 78 |
| 2.1.3. Kronik bel ağrısı | 79 |
| 3. Bel Ağrısına Yönelik Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi | 79 |
| 3.1. Kişisel Risk Faktörleri: | 79 |
| 3.2. Mesleki Risk Faktörleri:..... | 79 |
| 3.3. Psikososyal Faktörler:..... | 80 |
| 4. Bel Ağrısı Şikâyetinin Konumlandırılması: | 80 |
| 4.1. Spesifik Olmayan Bel Ağrısı (Basit Bel Ağrısı): | 80 |
| 4.2. Radikülopati veya Spinal Stenoz ile İlişkili Bel Ağrısı: | 80 |
| 4.3. Ciddi Omurga Patolojisinin Olası Olduğu Durumlar: | 80 |
| 5. Bel Ağrısının Nedenlerinin Değerlendirilmesi | 81 |
| 5.1. Mekanik Nedenler:..... | 81 |
| 5.2. Nörojenik Nedenler: | 82 |
| 5.3. Diğer Nedenler: | 82 |
| 6. Bel Ağrısında Fizik Muayene..... | 84 |
| 6.1. Anamnez: | 84 |
| 6.1.1. Vertebra kırığı ile ilişkili kırmızı bayraklar | 84 |
| 6.1.2. Malignite ile ilişkili kırmızı bayraklar | 85 |

| | |
|---|-----|
| 6.1.3. Spinal enfeksiyon ile ilişkili kırmızı bayraklar | 85 |
| 6.1.4. Kauda ekuina sendromu ile ilişkili kırmızı bayraklar | 86 |
| 6.2. İnspeksiyon | 87 |
| 6.3. Palpasyon Ve Perküsyon | 87 |
| 6.4. Nörolojik testler | 87 |
| 6.4.1. Refleks değerlendirilmesi: | 87 |
| 6.4.2. Motor fonksiyonların değerlendirilmesi: | 87 |
| 6.4.3. Sensörinöral değerlendirme: | 88 |
| 6.4.4. Düz bacak kaldırma testi: | 88 |
| 7. Bel Ağrısında Tanı: | 88 |
| 7.1. Laboratuvar: | 88 |
| 7.8. Görüntüleme:..... | 89 |
| 8. Bel Ağrısında Tedavi: | 90 |
| 8.1. Non-farmakolojik tedavi: | 90 |
| 8.2. Farmakolojik tedavi: | 91 |
| 9. Ne Zaman Sevk Edelim? | 92 |
| 10. Referanslar | 94 |
| Chapter 06 | 101 |
| The Genetic Basis and Molecular Characteristics of Head and Neck Cancers (Betül Celik, Seref Bugra Tuncer) | 101 |
| Introduction | 103 |
| 1. Giriş | 104 |
| 2. Baş ve Boyun Kanseri Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri | 105 |
| 2.1. Baş Boyun Kanseri Tütün ve Alkol Tüketimi | 106 |
| 2.2. Skumoz Hücreli Orafarinks Kanseri ve HPV Maruziyeti | 107 |
| 2.3. Nazofarinks Karsinomu ve Epstein-Barr Virüs (EBV) Maruziyeti | 108 |
| 3. Baş Ve Boyun Kanseri TNM Sınıflandırılması | 108 |
| 3.1. TNM Sınıflandırmasında HPV'nin rolü | 109 |
| 4. Baş Ve Boyun Kanseri Heterojenitesi | 110 |
| 5. Baş Ve Boyun Kanseri Genetiği | 111 |
| 5.1. Baş Ve Boyun Kanseri NGS Teknolojisi | 111 |

| | |
|--|-----|
| 5.2 TP53 ve CDKN2A: | 113 |
| 5.3. EGFR: | 114 |
| 5.4. PI3K: | 115 |
| 5.5. RAS: | 116 |
| 5.6. FGFR3-TACC3 füzyonları: | 116 |
| 5.7. FAT1: | 116 |
| 5.8. SOX2: | 117 |
| 5.9. Notch Sinyali: | 117 |
| 5.10. Apoptotik yollar: | 118 |
| 5.11. Amplifikasyonlar: | 119 |
| 6. Baş Ve Boyun Kanserlerinde Epigenetik Mekanizmalar | 119 |
| 6.1. DNA Metilasyonu: | 119 |
| 6.2. miRNA Regülasyonu | 120 |
| 6.3. Histon modifikasyonları: | 121 |
| 6.3.1. Histon Metilasyonu: | 121 |
| 6.3.2. Histon Asetilasyonu: | 122 |
| 7. Baş Ve Boyun Kanserlerinde Tedavi Stratejileri | 122 |
| 7.1. EGFR'yi Hedef Alan Tedaviler | 122 |
| 7.2. Vegf ve Diğer Tirozin Kinaz İnhibitörleri | 123 |
| 7.3. PI3K ve mTOR İnhibitörleri | 123 |
| 8. Baş Ve Boyun Kanseri İmmünolojisi | 123 |
| 9. Baş Ve Boyun Kanserlerinde Anjiyogenez | 124 |
| 10. Baş Ve Boyun Kanserleri İnvazyon Ve Metastaz | 124 |
| 11. Baş Ve Boyun Kanserlerinde Tükürükte Dolaşan Biyobelirteçler (CtDna) | 125 |
| 12. Sonuç: | 126 |
| 13. Referanslar: | 126 |
| Chapter 07 | 137 |
| Yaşlı İstismarı (Çiğdem Eren Değer, Belgin Yıldırım) | 137 |
| 1. Giriş | 139 |
| 2. Yaşlanma | 140 |
| 3. Yaşlı İstismarı | 140 |

| | |
|---|-----|
| 3.1. Yaşlı İstismarı Epidemiyolojisi | 141 |
| 3.2. Yaşlı İstismar Türleri | 141 |
| 3.2.1. Fiziksel İstismar | 142 |
| 3.2.2. Psikolojik (Duygusal) İstismar | 142 |
| 3.2.3. Cinsel İstismar..... | 142 |
| 3.2.4. Ekonomik İstismar..... | 142 |
| 3.3. Yaşlı İstismarı İle İlgili Risk Faktörleri | 142 |
| 3.4. Yaşlı İstismarını Önleme..... | 143 |
| 4. Dünyada ve Türkiye’de Yaşlı İstismarı..... | 144 |
| 5. Sonuç..... | 147 |
| 6. Kaynaklar..... | 147 |
| Chapter 08..... | 151 |
| Varicose Veins (Ozlem Balcioglu, Ulvan Ozad)..... | 151 |
| 1. Signs, Symptoms and Causes | 153 |
| 2. Diagnosis..... | 154 |
| 3. Treatment | 156 |
| 4. References | 157 |
| Chapter 09..... | 161 |
| Image-Guided Ablation Therapies (Hasan Gündoğdu)..... | 161 |
| 1. Introduction..... | 163 |
| 2. Ablation Methods | 164 |
| 2.1 Radiofrequency ablation | 164 |
| 2.2 Microwave ablation | 165 |
| 2.3 Cryoablation | 166 |
| 2.4 High intensity focused ultrasounography..... | 169 |
| 2.5 Irreversible electroporation | 169 |
| 2.6 Chemical ablation..... | 171 |
| 2.7 Laser ablation..... | 171 |
| 3. Conclusion..... | 172 |
| 4. References | 172 |
| Chapter 10..... | 177 |

| | |
|--|-----|
| Çocuklarda Hipoglisemiye Yaklaşım (Hande Turan) | 177 |
| 1. Giriş..... | 179 |
| 1.1. Hipoglisemi tanımı | 179 |
| 1.2. Hipogliseminin nedenleri..... | 179 |
| 1.3. Hipoglisemi Semptomları..... | 180 |
| 2. Hipoglisemi Tanı | 180 |
| 2.1. Anamnez | 180 |
| 2.2. Fiziki Muayene | 181 |
| 2.3. Laboratuvar Testleri..... | 181 |
| 3. Yenidoğan Ve İnfantta Hipoglisemi | 182 |
| 3.1. Konjenital Hiperinsülinizm | 183 |
| 4. Ketotik Hipoglisemi..... | 184 |
| 5. Metabolik Hastalıklara Eşlik Eden Hipoglisemiler | 184 |
| 6. Tedavi | 185 |
| 6.1. Glukoz Tedavisi..... | 185 |
| 6.2. Acil Tedavi | 186 |
| 6.3. Uzun Dönem Tedavi | 186 |
| 6.4. Beslenme Planı | 187 |
| 7. Hipoglisemi tanısında Kullanılan Test Protokolleri | 187 |
| 7.1. Açlık Testi Protokolü | 187 |
| 7.2. Glukagon Testi | 187 |
| 8. İzlem | 188 |
| 9. Şekiller | 189 |
| 10. Tablolar..... | 191 |
| 11. Referanslar | 193 |
| Chapter 11..... | 197 |
| Genetics of Severity and Mortality in COVID-19 Pandemic (Lutfiye Karcioğlu Batur)..... | 197 |
| 1. Introduction..... | 199 |
| 2. Coronaviruses | 199 |
| 3. COVID-19 Mechanism of Action | 200 |

| | |
|--|-----|
| 4. How is COVID-19 Transmitted? | 200 |
| 5. The COVID-19 Pandemic and Impacts on the World | 201 |
| 6. COVID-19 Severity and Genetic Predisposition | 202 |
| 7. Mortality in COVID-19 and Genetic Predisposition | 203 |
| 8. Conclusion..... | 204 |
| 9. Referanslar | 204 |
| Chapter 12..... | 209 |
| İnfantil Spazm (Mahmut Aslan)..... | 209 |
| 1. Giriş:..... | 211 |
| 1.1. Tarihçe:..... | 211 |
| 1.2. Epidemiyoloji: | 212 |
| 1.3. Patofizyoloji: | 212 |
| 1.4. Sınıflama: | 212 |
| 2. Klinik Bulgular:..... | 213 |
| 2.1. Elektroensefalografi Bulguları: | 214 |
| 2.2 Tanı:..... | 214 |
| 2.3. Tedavi:..... | 215 |
| 2.4. Prognoz ve Mortalite: | 216 |
| 3. Kaynaklar:..... | 216 |
| Chapter 13..... | 219 |
| Çocukluk Döneminde Damgalama (Kübranur Varlıklıöz, Ayşegül Ulutaş Keskinliğiç)..... | 219 |
| 1. Giriş..... | 221 |
| 2. Damgalama | 222 |
| 3. Damgalamanın Çocuk ve Aileler Üzerindeki Olumsuz Etkileri | 223 |
| 4. Sonuç..... | 229 |
| 5. Referanslar | 230 |
| Chapter 14..... | 235 |
| The Use of Silver Compounds in Dentistry (Semanur Özüdoğru) | 235 |
| 1. Introduction..... | 237 |
| 2. Mechanism of Action of Silver Compounds | 238 |

| | |
|---|-----|
| 3. Biocompatibility, Side Effects, Safety..... | 238 |
| 4. Silver Compounds..... | 239 |
| 4.1. Silver Nitrat..... | 239 |
| 4.2. Silver Fluoride..... | 239 |
| 4.3. Silver Diammine Fluoride..... | 240 |
| 4.4. Silver Nanoparticles..... | 241 |
| 5. Clinical Applications..... | 241 |
| 6. Conclusion..... | 242 |
| 7. References..... | 242 |
| Chapter 15..... | 249 |
| Akciğer Kanseri ve Sağkalımı Etkileyen Faktörler (Suphi Aydın)..... | 249 |
| 1. Giriş..... | 251 |
| 2. Akciğer Kanseri Histopatolojik Sınıflandırma..... | 252 |
| 2.1. Skuamöz Hücreli Karsinom..... | 253 |
| 2.2. Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu..... | 253 |
| 2.3. Adenokarsinom..... | 253 |
| 2.4. Büyük Hücreli Karsinom..... | 253 |
| 3. Akciğer Kanseri Semptomları..... | 254 |
| 4. Tanı Yöntemleri..... | 255 |
| 4.1. Noninvaziv Tanı Yöntemleri..... | 255 |
| 4.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri..... | 256 |
| 5. Akciğer Kanseri Tedavi..... | 257 |
| 5.1. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Tedavi..... | 257 |
| 5.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavi..... | 258 |
| 6. Akciğer Kanseri Sağkalımı Etkileyen Faktörler..... | 258 |
| 6.1. Evre..... | 258 |
| 6.2. Histopatolojik Tip..... | 259 |
| 6.3. Tümör Lokalizasyonu ve Boyutu..... | 259 |
| 6.4. Metastaz..... | 259 |
| 6.5. Sigara Kullanımı..... | 259 |
| 6.6. Ek Hastalık..... | 259 |

| | |
|---|-----|
| 6.7. Tedavi..... | 260 |
| 6.8. ECOG Performans Skoru | 260 |
| 6.9. Yaş..... | 260 |
| 6.10. Kilo Kaybı | 261 |
| 6.11. Cinsiyet..... | 261 |
| 6.12. Laboratuvar Parametreler..... | 261 |
| 6.13. Pulmoner Fonksiyonlar | 261 |
| 6.14. Çevresel Faktörler ve Genetik..... | 262 |
| 7. Kaynaklar..... | 262 |
| Chapter 16..... | 269 |
| Çocuklarda Yoganın Fiziksel, Zihinsel ve Ruhsal Gelişime Katkısının İncelenmesi (Şeyma Nur Önal)..... | 269 |
| 1. Giriş..... | 271 |
| 2. Yoganın Unsurları, Etkileri ve Mekanizması | 271 |
| 2.1. Yoganın Unsurları | 271 |
| 2.1. Yoganın Genel Etkileri | 271 |
| 2.2. Yoganın Olası Etki Mekanizmaları | 272 |
| 3. Çocuk Yogası | 273 |
| 3.1. Çocuklarda Yoga Seansı Nasıl Olur? | 273 |
| 4. Çocuklarda Yoganın Genel Etkileri | 274 |
| 4.1. Çocuklarda Yoganın Fiziksel Gelişime Katkısı | 274 |
| 4.2. Çocuklarda Yoganın Zihinsel Gelişime Katkısı | 275 |
| 4.3. Çocuklarda Yoganın Ruhsal Gelişime Katkısı..... | 275 |
| 5. Sonuç..... | 276 |
| 6. Referanslar | 276 |
| Chapter 17..... | 281 |
| Çocukluk Çağı Astımı COVID-19 Hastalığı İçin Risk Faktörü Müdür? (Şeyma Nur Önal) | 281 |
| 1. Giriş..... | 283 |
| 2. Çocukluk Çağı Astımı | 284 |
| 2.1. Çocukluk Çağı Astımında Sınıflandırma | 284 |

| | |
|--|-----|
| 3. Çocuklarda COVID-19 Hastalığı Tanısı ve Klinik Sınıflaması | 285 |
| 4. Astımlı Çocuklar ve COVID-19 Hastalığı Arasındaki İlişki | 286 |
| 5. Sonuç..... | 288 |
| 6. Referanslar | 289 |
| Chapter 18..... | 293 |
| Covid-19 Sürecinin 0-6 Yaş Çocukların Gelişimlerine Etkisinin Ekolojik Sistemler Kuramı Çerçevesinde Değerlendirilmesi (Zekeriya Arslan, Oğuz Emre)..... | 293 |
| 1. Giriş..... | 295 |
| 1.1. Mikrosistem | 296 |
| 1.2. Mezosistem | 300 |
| 1.3. Ekzosistem | 303 |
| 1.4. Makrosistem | 305 |
| 1.5. Kronosistem | 309 |
| 2. Sonuç..... | 311 |
| 3.Referanslar | 312 |
| Chapter 19..... | 321 |
| Clinical and Molecular Characteristics and Genetic Risks of Ovarian Cancer (Seref Bugra Tuncer, Betül Celik) | 321 |
| Giriş..... | 324 |
| 1. Over Kanseri | 324 |
| 1.1. Over Kanseri Epidemiyolojisi..... | 325 |
| 1.2. Over Kanseri Tanısı ve Evrelemesi..... | 325 |
| 1.3. Over Kanseri Risk Faktörleri..... | 326 |
| 1.4. Over Kanseri Teşhis ve Tedavisi | 327 |
| 1.5. Over Kanseri Alt Tipleri ve Moleküler Biyolojisi | 328 |
| 1.6. Over Kanserindeki Genetik Riskler | 331 |
| 1.7. Patojenik Varyant Taşıyıcılığı | 333 |
| 2. Referanslar | 335 |
| Chapter 20..... | 343 |
| Üriner Sistem Taş Hastalığı (Emre Kandemir)..... | 343 |

| | |
|--|-----|
| 1. Giriş..... | 345 |
| 2. Üriner Sistem Taş Hastalığı - Genel Bakış..... | 346 |
| 2.1. Epidemiyoloji..... | 346 |
| 2.2. Semptomlar ve Tanı..... | 346 |
| 3. Görüntüleme Yöntemleri..... | 347 |
| 3.1. Direkt Üriner Sistem Grafisi (DÜSG)..... | 347 |
| 3.2. İntravenöz Ürografi (İVÜ)..... | 348 |
| 3.3. Ultrasonografi (USG)..... | 349 |
| 3.4. Bilgisayarlı tomografi (BT)..... | 350 |
| 3.5. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)..... | 351 |
| 3.6. Radyonüklid renal görüntüleme (Renal Sintigrafi)..... | 351 |
| 4. Kaynaklar..... | 352 |
| Chapter 21..... | 357 |
| Çocuk ve Adölesan Bireylerin Fiziksel Aktiviteye Katılımlarında Çevre Unsurları (Kevser Gürsan)..... | 357 |
| 1. Giriş..... | 359 |
| 2. Fiziksel Aktivitelerle İlişkili Ekolojik Modeller..... | 360 |
| 3. Fiziksel Aktiviteye Katılımı Etkileyen Çevre Unsurları..... | 361 |
| 4. Sonuç..... | 363 |
| 5. Kaynakça..... | 363 |
| Chapter 22..... | 369 |
| New “Biotics” in Health Science (Bugra Genc, Gonca Kamaci Ozocak)..... | 369 |
| 1. Introduction..... | 371 |
| 2. Probiotics..... | 371 |
| 3. Prebiotics..... | 373 |
| 4. Synbiotics..... | 374 |
| 5. Postbiotics..... | 375 |
| 5.1. General Description of Postbiotics..... | 375 |
| 5.2. Structural Properties and Production..... | 376 |
| 5.3. Microbial Metabolites..... | 377 |
| 5.4. Cell-Free Supernatants..... | 378 |

| | |
|---|-----|
| 5.5. Short-Chain Fatty Acids..... | 379 |
| 5.6. Enzymes..... | 380 |
| 5.7. Bacterial Lysates..... | 380 |
| 5.8. Cell Wall Fragments..... | 381 |
| 5.9. Exopolysaccharides..... | 381 |
| 5.10. Biologic Effects and Mechanism..... | 382 |
| 6. Paraprobiotics..... | 383 |
| 7. Conclusion..... | 385 |
| 8. References..... | 386 |



Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 01



**Son Yıllarda Endodontide Popülaritesi Artan Eğe Sistemleri
(Ahmet Taşan, Esin Özlek)**

Son Yıllarda Endodontide Popülaritesi Artan Eğe Sistemleri

Ahmet Tařan¹, Esin Özlek²

¹ (Araş. Gör. Dt.), Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti ABD, E-mail: dtahmettasan@gmail.com

Orcid: 0000-0003-3509-4409

² (Dr. Öğr. Ü.), Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti ABD, E-mail: esin_ozlek@hotmail.com

Orcid:0000-0003-1446-284X

1. Giriş

1980'lerin sonunda nikel-titanyum (NiTi) alaşımlarının piyasaya sürülmesi, endodontide bir devrime yol açmıştır. Bu eğeler paslanmaz çelik (SS) eğelere göre önemli avantajlara sahiptir[1]. Artan esneklik ve daha kısa tedavi süresinin avantajı dışında, NiTi eğeleri SS eğelere kıyasla süperelastisite özelliği sayesinde zip, basamak, perforasyon veya transportasyon gibi işlemsel hataların görülme olasılığını azaltmıştır[2]. Pettiette ve arkadaşları SS eğelerle NiTi el eğeleri kullanılarak yapılan tedavilerde periapikal sağlığı karşılaştırmış ve NiTi eğelerle yapılan tedavilerde daha başarılı sonuçlar alındığını bildirmişlerdir[3, 4]. Cheung ve Liu, kök kanal preparasyonunun döner aletler ile yapılmasının manuel el eğelerine göre periapikal dokuların devamlılığını sağlamada daha başarılı olduğunu ve preparasyona bağlı basamak ve perforasyon oluşumunun görülme insidansının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. [5].

2. Niti Döner Aletlerin Üretimlerindeki Teknolojik Gelişmeler

NiTi eğeleri, şekil hafızası özelliği ve korozyon direnci sayesinde diş hekimliğinde özel bir kullanım alanına sahiptir. Alaşımın bu özellikleri, ostenit formdan martensit formuna geçişin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır[6]. Endodontik aletlerin üretiminde kullanılan NiTi alaşımları ağrılıkça yaklaşık % 56 nikel ve % 44 titanyum içerir[7]. Oda sıcaklığında, bu alaşımlar gövde merkezli kübik bir yapı olan östenit formundadır. Soğutulduğunda ise östenit formu, klasik lineer termal büzülme nedeniyle martensit adı verilen monoklinik bir yapıya döner[8]. Martensitik dönuşüm tamamlanmadan önce soğumada bir ara faz, yani R fazı veya "Rhombohedral faz" meydana gelir[9]. NiTi alaşımları martensit fazında yumuşaktır ve kolayca şekil verilebilir. Ostenit fazda ise güçlü ve serttir. Kullanım esnasında NiTi eğeleri üzerine gerilimler uygulandığında, ostenit formu, gerilimi artırmadan daha fazla gerilimi barındırabilen martensit formuna dönuşür. Ostenit formun gerilim altında martensit formuna dönuşmesi,

gerilim ortadan kalkınca da eski şeklini alması NiTi alaşımların süperelastisite özelliğini sağlar[10]. Ayrıca, martensit faz kolayca deforme olabilir ve ısıtıldığında şekil hafızası etkisi gösterir. Martensit fazının yorulma ve çatlak ilerleme direncinin, kararlı ostenit fazından daha üstün olduğu bulunmuştur[11]. Shen ve ark. , belirli bir oranda martensit içeren bir hibrit (östenit-martensite) faz bileşiminin, uygun yorulma direncine sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir[12].

Ancak NiTi eğerlerin tüm avantajlarına karşın, burulma veya döngüsel yorgunluk nedeniyle kullanım sırasında ayrılma veya kırılma gibi dezavantajları bulunmaktadır [13]. NiTi döner eğerlerinin distorsiyonu SS aletlerinin aksine genellikle büyütme olmadan farkedilemez ve herhangi bir uyarı işareti olmadan kırılabilirler[14]. Üreticiler, bu aletlerin mekanik özelliklerini, özellikle de yorulma direncini iyileştirmek için sürekli geliştirmeye çalışmaktadırlar. Bu değişikliklerden biri alaşımlara ısı işlem uygulayarak mekanik özelliklerini geliştirmektedir[15]. Kullanılan diğer yöntem ise aletlerin kesitsel tasarımlarında farklılık yaparak daha dirençli hale getirmek olmuştur[16].

2.1. Isıl işlemler

Isıl işlemler, NiTi alaşımlarının geçiş sıcaklıklarını etkilemeyi ve böylece burulma ve döngüsel yorgunluğa karşı, yorulma direncini değiştirmeyi amaçlamaktadır[17]. Son zamanlarda üreticiler, özel bir ısı işlemle üretilen NiTi süperelastik alaşımları geliştirmişlerdir. Bu alaşımlar farklı klinik koşullarda stabil bir martensit fazına sahiptir. Bu ısı işlem görmüş NiTi alaşımları; M-wire, R faz ve CM-wire'dir[18].

2.2. M-wire alaşımlar

Arttırılmış döngüsel yorulma direncine sahip daha esnek bir NiTi alaşımı üretmek amacıyla 2007'de geliştirilmiştir. Vücut sıcaklığında stabil olan ısı işlem görmüş bir NiTi alaşımıdır.[19]. Ostenit, az miktarda martensit ve R fazı olmak üzere üç kristal faz içerir. Martensit fazının varlığı, eğerin yorulma direncini arttırır, ancak alaşımın sertliği için farklı yüzey işlemlerine olan ihtiyacı ortaya çıkarır[10].

Piyasadaki M-wire eğer sistemlerine örnek olarak ProFile GT series, Vortex files, ProTaper Next, Recipro ve WaveOne verilebilir. Literatür, M-wire eğerlerin, örneğin ProTaper Next'in geleneksel NiTi eğerlere kıyasla önemli ölçüde iyileştirilmiş döngüsel yorulma direnci olduğunu bildirmektedir[19, 20].

2.3. R faz alaşımlar

R-fazı (martensitik öncesi) martensitik ve ostenitik formlar arasındaki ısıtma veya soğutma eğrisinde çok dar bir sıcaklık aralığında meydana gelir. Geleneksel NiTi eğelerinden daha fazla esnekliğin yanı sıra, döngüsel yorgunluğa karşı daha fazla direnç gösterir[21]. Büküm yöntemi kullanılarak üretilen twisted file ege sistemi R faz alaşımdan üretilmiştir. Seri ısıtma ve soğutma, bükülmüş R-fazını, stres altındayken süperelastik hale gelecek olan ostenit kristal fazına geri dönüştürür. Bu işlem, TF'nin sıklık yorgunluk direncinin artmasını sağlar[12]. R-faz teknolojisiyle üretilen diğer NiTi sistemleri; K3XF, TF Adaptive (SybronEndo)'dur.

2.4. CM wire alaşımlar

Diğer NiTi eğeleriyle karşılaştırıldığında daha düşük nikel içeriğine (%52) sahiptirler. Aşırı esneklik için, bu eğelerin şekil hafızası etkisini de artıran özel termo-mekanik işlemden geçirilir. Martensit faz içeriğinden dolayı CM wire eğeleri deforme olabilir[12]. Isı uygulaması veya otoklavlama işleminden sonra orijinal şeklini geri kazanabilir. Klinik olarak bu özellik eğri bir kanala yerleştirmeden önce, özellikle ağız açıklığı sınırlı olan hastalarda eğeyi önceden bükme avantajına sahiptir. CM wire eğelerinin kararlı bir martensit fazı vardır ve vücut sıcaklığında çoğunlukla veya tamamen martensit fazında bulunur[22].

Bu eğeler, orijinal şekillerine geri dönmedikleri için benzersiz üretim süreçlerinden dolayı döngüsel yorgunluğa karşı geleneksel NiTi eğelere göre 3-8 kat daha fazla direnç gösterirler[23]. Bununla birlikte, kullanım sırasında artan kalıcı plastik deformasyon eğiliminin önemli bir dezavantajı vardır. Bu dezavantajdan dolayı bu aletlerin tek kullanımlık olması önerilmektedir[24]. Piyasada bulunan bazı CM eğeleri arasında Hyflex CM, Thyphoon Infinite Flex NiTi Files, VTaper 2H, and Hyflex EDM bulunur.

2.5. Yüzey işlemleri

Elektropolisaj (EP), metallere elektrokimyasal olarak uygulanan, parlaklık ve daha pürüzsüz bir yüzey sağlayan bir bitirme işlemdir[25]. NiTi endodontik aletlerin üretimi sırasında, aşındırma işleminin neden olduğu yüzey düzensizliklerini, çatlakları ve stres birikimini gidermek için EP kullanılır. Bunun kırılma direncini, kesme verimliliğini ve korozyona direnci geliştirdiği düşünölmektedir[26, 27].

3. Son Yıllarda Popülaritesi Artan Eğe Sistemleri

3.1. Self Adjusting File (SAF)

SAF (ReDent Nova, Ra'anana, İsrail) sistemi, sıkıştırılabilir duvarlara sahip ince bir nikel-titanyum kafes olarak tasarlanmış içi boş silindirik yapıda bir NiTi eğe sistemidir. Bu yapısı sayesinde kök kanal preparasyonu esnasında kanal duvarlarına üç boyutlu olarak adaptasyon sağlar ve işlem esnasında devamlı irrigasyona olanak vererek daha iyi bir antimikrobiyal etkinlik ortaya çıkarır. Dentini kanal duvarlarından uzaklaştıran ileri geri aşındırma hareketiyle çalışır[28]. SAF teknolojisi, kanalın anatomik yapısına uyum sağladığından oval kanallar gibi tüm kök kanal varyasyonlarının etkili bir şekilde temizlenmesini ve tüm kanal morfolojilerinin etkili dezenfeksiyonunu ve şekillendirilmesini sağlar[29]. Yoldaş ve ark. farklı NiTi döner eğelerle SAF eğelerini kıyaslamışlar ve diğer eğe sistemlerinde dentinde mikroçatlak görülmesine karşın SAF'ta görülmediği ve anatomik yapıya daha uygun bir şekillendirme yapılabildiğini bildirmişlerdir[30]. Solomonov ve ark. SAF sisteminin C şekilli kanallarda Protaper Universal sistemine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha etkili olduğu ve preparasyon esnasında daha çok kanal duvarına temas sağladığını bildirmişlerdir[31].

3.2. Protaper Next

Protaper Next (PTN; Dentsply Maillefer, Ballaigues, Switzerland) eğeleri, daha fazla dayanıklılık için merkezi olmayan dikdörtgen kesitli bir tasarıma ve üreticinin iddia ettiği gibi kanal şekillendirme verimliliğini daha da artıran benzersiz bir asimetrik dönme hareketine sahiptir. PTN eğelerinin beş boyutu vardır: X1 (17, .04 taper), X2 (25, .06 taper), X3 (30, .07 taper), X4 (40, .06 taper), X5 (50, .06 taper). Eğelerin esnekliğini ve döngüsel yorulma direncini artırmak için M-Wire NiTi kullanılarak üretilmiştir[32]. Eğeler arasındaki taper farklı olduğu gibi her eğenin kendi içerisindeki taperi de farklıdır. Bu özellik sayesinde eğimli kök kanallarının şekillendirilmesinde daha hızlı ve etkili olabileceği bildirilmiştir [33]. Elnaghy tarafından yapılan çalışmada Protaper Next sisteminin Protaper Universal ve Hyflex CM'e göre daha yüksek, fakat Twisted files sisteminden daha düşük döngüsel yorulma direncine sahip olduğu bildirilmiştir[34]. Çapar ve ark. tarafından yapılan çalışmada, PTN ve Hyflex sisteminin Protaper Universal sistemine göre kök dentininde daha az çatlakla sebep olduğu ve PTN ve Hyflex sisteminin benzer oranda çatlak oluşturduğu bildirilmiştir[35].

3.3. Twisted File Adaptive

SybronEndo firması tarafından R faz NiTi alaşımından, eğenin kendi eksenine etrafında döndürülmesi yöntemiyle üretilmiştir. Üretim aşamasında,

yüzeyindeki düzensizlikleri gidermek için elektropolisaj işlemine tabi tutulmuştur. Yapılan çalışmalarda geleneksel NiTi eğelere göre döngüsel yorgunluk direncinin daha iyi olduğu ve alaşımın özelliklerinden dolayı daha esnek olduğu bildirilmiştir[19]. Kanal şekillendirme sırasında alet üzerine uygulanan kanal içi gerilime göre hareketi rotary veya resiprokasyon olarak otomatik ayarlayan özel bir endodontik motorla kullanır. Eğe kanal içerisinde rotasyon hareketiyle ilerler, sıkıştığında veya kuvvete maruz kaldığında resiprokasyon hareketine geçer. Üretici, adaptive teknolojinin ve twisted files eğe tasarımının aletin esnekliğini ve debris temizlenmesini iyileştirdiğini ve alet dentinde çalışırken seçici olarak resiprokal hareketi kullandığını iddia etmektedir[36]. Alomari ve ark, TFA ile Resiproc eğe sistemlerinin postoperatif ağrı üzerine olan etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında , TFA ile kök kanal preparasyonu tamamlanan grubun 24,48 ve 72 saat sonra postoperatif ağrı seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğunu bildirmişlerdir[37]. Yılmaz ve ark. yapmış olduğu retreatment çalışmasında TFA'nın, apikalden periapikal dokulara Reciproc'dan daha az debris ekstrüzyonuna sebep olduğunu bildirmişlerdir[38].

3.4. BT-RaCe

BT-RaCe, (FKG Dentaire, La Chaux-de-Fonds, Switzerland) geleneksel östenit NiTi'den üretilen yeni bir eğe sistemidir. BT1 (10, .06), BT2(35, .00), BT3 (35, .04) olmak üzere üç aletten oluşur. Konik olmayan BT2 aleti apikale güvenle ulaşılmasını sağlayarak alet kırığı riskini azaltır. Karakteristik düzgün üçgen kesite ve 'booster tip' olarak adlandırılan küt bir uç tasarımına sahiptir. Bu özel uç, kanal eğriliklerini daha az stres ve daha fazla güvenle izlemesini sağlayan BT-RaCe sisteminin özgün bir özelliğidir. Bunun yanında, transportasyon ve deviasyon oluşumunu azalttığı iddia edilmektedir. Döngüsel yorgunluğa karşı direnci artıran yüzey elektrokimyasal işlemine tabi tutulurlar[39]. Burklein ve arkadaşları ProTaper Next ve BT-RaCe sistemlerini kullanarak kök kanal preparasyonlarını karşılaştırmışlar ve kanal transportasyonu ve düzleştirmede aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Üçgen kesitli tasarım, aleti diğer kesit tasarımlarından daha esnek hale getirmektedir[40]. Rezin bloklarda simüle edilen eğimli kanallarda yapılan bir çalışmada BT-RaCe sisteminin Twisted File Adaptive sistemine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha az deviasyona sebep olduğu bildirilmiştir[41].

3.5. Hyflex CM

Hyflex CM (Coltène/Whaledent), 2011 yılında üretilen bir Ni-Ti rotary sistemidir ve ilk termo-mekanik olarak işlem uygulanmış Ni-Ti endodontik

alaşımıdır. CM wire alaşımdan üretilmiştir. Geleneksel NiTi eğelerine kıyasla ne oda sıcaklığında ne de vücut sıcaklığında süperelastik özelliklere sahip değildir[10]. Bu eğelerin, geleneksel Ni-Ti sistemlerine göre döngüsel yorgunluğa karşı % 300 daha yüksek bir dirence sahip olduğu bildirilmektedir[42]. Diğer ege sistemleriyle karşılaştırıldığı çalışmalarda, control memory etkisiyle kanal düzleştirme etkisini azaltma eğiliminde olduğu bildirilmiştir[43]. CM wire'dan üretilmiş aletler, M-wire ve diğer geleneksel NiTi aletlere kıyasla daha fazla esnekliğe sahiptir[44]. Ayrıca, daha fazla esnekliğe sahip olmalarına rağmen, geleneksel NiTi sistemlerine kıyasla daha yüksek lateral kesiciliğe sahiptirler. Hyflex CM'nin tüm bu özellikleri, alaşımdaki martensitik bileşenin daha yüksek oranına bağlanmaktadır[45]. Bu aletlerin ısı ile rejenerasyon özelliği vardır. Kullanıldıktan sonra otoklavlanarak eski haline dönebilmektedir. Bu özellik sayesinde aletlerin deformasyonu gözle izlenebilmektedir[46].

3.6. Hyflex EDM

Hyflex EDM (Coltène-Whaledent) 2016 yılında üretilmiştir. CM alaşımıyla üretildiğinden ve EDM teknolojisini kullandığından, Hyflex CM'nin bir evrimi olarak kabul edilir. EDM olarak adlandırılan 'electrical discharge machining' teknolojisiyle üretilmiştir. EDM elektrik deşarjı yoluyla temassız bir işleme yöntemidir[47]. Çalışma parçaları EDM üretim sürecinde, çalışma parçası ile alet arasında bir potansiyel oluşturularak işlenir. Bu süreçte oluşturulan kıvılcıklar, materyal yüzeyinin erimesine ve buharlaşmasına yol açar[48]. Bu da yeni Ni-Ti eğelerin benzersiz yüzeyini oluşturur. Böylece HyFlex EDM eğeleri daha kuvvetli ve kırılmalara karşı daha dirençli hale gelir[49]. Ostenitik fazın olmamasına veya azalmasına rağmen, geleneksel CM Wire teknolojisi ile üretilenlere göre daha yüksek bir sertliğe sahiptir. Yapılan çalışmalarda Hyflex EDM'in, Hyflex CM, M-Wire enstrümanlar ve geleneksel Ni-Ti sistemlerine kıyasla önemli ölçüde artmış döngüsel yorgunluk direncine sahip olduğu bildirilmiştir[50].

Bu sistem orijinal kök kanal anatomisini koruyarak kanal merkezinde preparasyon oluşturma eğilimindedir[51]. Bu sistem, üç enstrümandan oluşur: biri koronal genişletme için (25, .12 taper), biri glide path egesi (10, .05 taper) ve sonuncusu kanal şekillendirme için (25, değişken taper) kullanılır. Hyflex EDM ayrıca uzunluğu boyunca farklı kesit tasarımlarına sahiptir, başlangıç noktasında dörtgen bir kesite sahiptir, ortada dikdörtgen şeklindedir ve koronal kısımda üçgen olur[52]. Uygun ve ark. Hyflex EDM, Vortex Blue, Protaper Gold ve One Curve sistemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, Hyflex EDM'in döngüsel yorgunluk direncinin diğer sistemlere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğunu bildirmişlerdir[53].

3.7. Gold ve Blue Sistemler

İki adet gold ve iki adet blue ısıl işlem görmüş Ni-Ti sistem mevcuttur. Bunlardan ikisi rotary (ProFile Vortex Blue; ProTaper Gold, Dentsply Sirona Endodontics) ve ikisi resiprokal (Reciproc Blue, VDW; WaveOne Gold, Dentsply Sirona Endodontics) hareket ile kullanılır. Bu aletlerin control memory özelliği vardır ve deforme olabilirler[54]. İşleme sonrası ısıl işleme tabi tutulmadan önce taşlandıkları için CM wire sistemlerinden farklılık gösterirler[55].

Vortex Blue sisteminde eğeler, alaşım üzerinde mavi bir renk veren yüzeyde görünür bir titanyum oksit tabakası ile sonuçlanan karmaşık bir ısıtma-soğutma işlemiyle üretilir. Daha düşük dönüşüm sıcaklıklarına sahip olmasına rağmen, bu sistem M-Wire' dan daha fazla miktarda kararlı martensit içerir, böylece alaşımın yumuşaklığını ve esnekliğini artırır[56]. ProTaper Gold, vücut sıcaklığının çok üzerinde bir dönüşüm sıcaklığına sahiptir, bu da klinik koşullar altında martensitik veya R-fazına yol açar. Tüm gold ve blue sistemler, martensitik durumlarına atfedilebilecek geleneksel Ni-Ti ve M-Wire enstrümanlarına kıyasla gelişmiş esneklik ve yorulma direnci göstermiştir [57]. ProTaper Gold, WaveOne Gold ve Reciproc Blue ile karşılaştırıldığında yalnızca Hyflex EDM eğeleri önemli ölçüde artırılmış döngüsel yorulma direncine sahiptir[58]. Tüm Gold ve Blue ısıl işlem görmüş sistemler, kurvatürlü kanallarda kanal merkezinde preparasyon oluşturmuşlardır[51, 59]. Kaval ve ark. ProTaper Gold'un Hyflex EDM ve ProTaper Universal'dan önemli ölçüde daha yüksek bir maksimum torca sahip olduğunu ve Hyflex EDM'de daha yüksek bir distorsiyon açısı olduğunu bildirmişlerdir[60]. Vasconcelos ve ark. yaptığı çalışmada ProTaper Gold, lateral kesme işleminde ProTaper Universal'dan daha etkili bulunmuştur[61].

3.8. WaveOne ve Resiprocal

M-wire teknolojisi ile üretilmiş tek eğeli sistemler olarak piyasaya sürülmüştür. WaveOne eğeleri aktif kısımları boyunca 2 ayrı kesit alanına ve ters heliks yapısına sahiptir. Kesici olmayan uç kısımları kanal içinde güvenle eğenin ilerlemesine olanak sağlamaktadır. Resiprocal eğeleri ilk 3 mm'si boyunca devamlı bir tapera sahiptir ve ardından azalan bir taperla devam eder. Aletlerin tüm çalışma kısmı 'S' kesitlidir. Resiprocal eğeleri keskin kesme kenarlarına sahiptir[62]. De-Deus ve ark. yaptığı çalışmada resiprokal hareketin, eğe üzerindeki stresi azalttığı ve gerginlik ve kompresyonun neden olduğu döngüsel yorgunluk riskini azalttığını bildirmişlerdir[63].

Rotasyon yapan eğelerle karşılaştırıldığında resiprokasyon hareketinin apikalden çıkan debris miktarını dolayısıyla postoperatif ağrıyı arttırabileceği

bildirilmiş, bu durum resiprokal hareketin saat yönünün tersi fazı sırasında apikalın ilerisine fazla debris taşınmasına bağlanmıştır[64]. Bu görüşün aksine De-Deus ve ark. Protaper Universal döner eğe sisteminin, WaveOne tek eğe sistemine göre anlamlı olarak daha fazla debris çıkışına sebep olduğunu, el eğeleri ile yapılan şekillendirmede ise her iki sistemden de daha fazla miktarda debris çıkışı gözlemlendiğini bildirmişlerdir[65].

3.9. Max-Wire

FKG Dentaire tarafından üretilen, klinik uygulamalarda hem şekil hafızası etkisini hem de süperelastisiteyi tek bir sistemde birleştiren ilk sistemdir. Piyasada XP-Endo Shaper ve XP-Endo Finisher olarak bulunur. Bu eğeler, oda sıcaklığında martensitik fazlarında düzdür, intrakanal sıcaklığa maruz kaldığında ostenitik faz dönüşümü nedeniyle eğri şekle dönüşür. Bu nedenle, kanala yerleştirildiğinde (martensit durumundan östenit durumuna) şekil hafızası etkisine sahiptir ve kanal preparasyonu sırasında süperelastisite gösterir. Bu eğelerin kıvrımlı şekli, kanal düzensizliklerine çok iyi adapte olmalarını sağlar[66]. Çalışmalar, XP-Endo Shaper'ın döngüsel yorgunluk direncini Hyflex CM, Vortex Blue ve iRaCe ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttırdığını bildirmiştir. Bununla birlikte, Vortex Blue'ya kıyasla daha az torsiyonel dirence sahip olduğu bildirilmiştir[67, 68].

3.10. 2Shape

MicroMega'nın ürettiği esnekliği ve döngüsel yorgunluk direncini One Shape sistemine göre % 40 artırmayı amaçlayan T-Wire ısıl işlemle üretilen yeni nesil bir eğe sistemidir[69]. Bu sistem, çok iyi kesme etkinliği ve debris temizleme özelliğiyle öne çıkan, üç sarmallı, iki ana kesme kenarı ve bir sekonder kesme kenarı ile en yeni nesil kesite sahiptir. İki alet içerir: TS1(25, .04) ve TS2(25, .06). Uslu ve ark. 2Shape, Twisted File ve EndoSequence Xpress aletlerini karşılaştırmışlar ve 2Shape sisteminin döngüsel yorgunluk direncinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğunu bildirmişlerdir[69]. Singh ve ark. tarafından yapılan Protaper Gold'la kıyaslandığı çalışmada 2Shape sistemi, temizlenen dentin hacmi, apikal transportasyon ve kanal merkezinde şekillendirme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha iyi sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir[70].

3.11. One Curve

MicroMega tarafından 2017 yılında üretilen kök kanalını tek eğeyle şekillendirmeye dayanan Ni-Ti döner eğe sistemidir. C-wire ısıl işlem teknolojisi ile üretilir. Bu sistemin "controlled memory" özelliği ve böylece kanalın şekillendirilmesini artıran ön büküm kabiliyeti vardır. Daha iyi merkezleme ve kesme verimliliği için değişken bir kesite sahiptir[71]. One

Curve sisteminin döngüsel yorulma direncinin, OneShape sistemine kıyasla 2,4 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir[72]. Elnaghy ve ark. Vortex Blue'dan sonra One Curve ve 2Shape sisteminin döngüsel yorgunluk direncinin Profile Vortex ve RaCe sistemine göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir[73].

3.12. TruNatomy

TruNatomy (Dentsply Sirona), çoğu ege sistemini üretmek için kullanılan 1,2 mm Ni-Ti teli yerine 0,8 mm Ni-Ti telinden üretilen yeni bir ege sistemidir. Enstrümanın esnekliğini artırması beklenen özel bir Ni-Ti ısıl işlem görmüş tel kullanılarak üretilmiştir. TRN enstrümanlarının, enstrüman geometrisi, regresif taper ve ince tasarım özelliğiyle yapısal dentin ve diş bütünlüğünü Ni-Ti alaşımının ısıl işlemi ile koruduğu bildirilmiştir.

Geleneksel giriş kaviteleri yerine konservatif endodontik kavitelerin açılabilmesine olanak verir. Kanal ağzını genişletmek için orifice modifier, giriş yolu için glider ve şekillendirme için small(20, .04), prime(26, .04) ve medium(36, .03) eğelerinden oluşur. TRN enstrümanları merkezi olmayan paralelkenar kesit tasarımlıdır[74]. Elnaghy ve ark. TRN ve Hyflex CM aletlerinin döngüsel yorgunluk direncinin Vortex Blue ve Race sistemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir[75]. Riyahi ve ark. TRN aletlerinin Protaper Next ve Twisted File aletlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek döngüsel yorgunluk direncine sahip olduğunu bildirmişlerdir[76].

4. Sonuç

Ege sistemlerinin üretiminde teknolojinin etkin bir şekilde kullanılması sayesinde son yıllarda endodontide büyük gelişmeler olmuş ve olmaya devam etmektedir. Bu gelişmeler sayesinde klinisyenler daha kısa sürelerde daha başarılı kanal tedavileri yapabilmekte ve daha fazla dişin korunmasına katkıda bulunmaktadır. Endodontide başarının sürekliliği için, dişin anatomik yapısına uygun ve konservatif şekillendirmeler yapılması ve gereksiz madde kaybindan uzak durulması gerekliliği unutulmamalıdır.

Literatürde çok sayıda farklı NiTi döner ege sistemleri ve bunlarla ilgili yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Klinisyenlerin bu sistemlerin özellikleri ve kendi tecrübeleri doğrultusunda vakaya göre ege sistemi seçimi yapması çok önemlidir. Bir ege sisteminin yetersiz kaldığı vakalarda sistemlerin kombine kullanımı tercih edilebilir. Bununla birlikte literatürün bize önerdiği bazı vakalar için kullanılacak spesifik ege sistemleri mevcuttur. Hyflex CM sistemi ciddi eğimli kanallara sahip vakalarda ve martensitik yapısından dolayı basamakların geçilmesinde önerilmektedir. Hyflex EDM sistemi daha düz kanallarda önerilmekte, ciddi eğimli

kanallarda ise Hyflex CM sistemiyle kombine kullanılması önerilmektedir. BT-RaCe sistemi, tüm kanal tiplerinin konservatif şekillendirilmesinde ve orjinal kanal şeklinin devamlılığının sağlanacağı vakalarda önerilmektedir. Vortex Blue ve Protaper Gold sistemleri eğimli kök kanallarında ve basamakların atlanmasında önerilmekte, Blue wire aletler esneklik kabiliyetiyle, Gold wire aletler ise kesme etkinliğiyle öne çıkmaktadır. XP-endo Shaper ve XP-endo Finisher, 2Shape ve One Curve sistemlerinin kompleks kök kanal morfolojilerinde kullanılması önerilmektedir.

5. Kaynakça

1. Walia, H., W.A. Brantley, and H. Gerstein, *An initial investigation of the bending and torsional properties of Nitinol root canal files*. Journal of endodontics, 1988. **14**(7): p. 346-351.
2. Liu, S., et al., *Cleaning effectiveness and shaping ability of rotary ProTaper compared with rotary GT and manual K-Flexofile*. American journal of dentistry, 2006. **19**(6): p. 353-358.
3. Pettiette, M.T., et al., *Endodontic complications of root canal therapy performed by dental students with stainless-steel K-files and nickel-titanium hand files*. Journal of endodontics, 1999. **25**(4): p. 230-234.
4. Pettiette, M.T., E.O. Delano, and M. Trope, *Evaluation of success rate of endodontic treatment performed by students with stainless-steel K-files and Nickel-titanium hand files*. Journal of endodontics, 2001. **27**(2): p. 124-127.
5. Cheung, G.S. and C.S. Liu, *A retrospective study of endodontic treatment outcome between nickel-titanium rotary and stainless steel hand filing techniques*. Journal of endodontics, 2009. **35**(7): p. 938-943.
6. Wayman, C.M. and K. Ōtsuka, *Shape memory materials*. 1998: Cambridge University Press.
7. Mohammadi, Z., et al., *A review of the various surface treatments of NiTi instruments*. Iranian endodontic journal, 2014. **9**(4): p. 235.
8. Ye, J. and Y. Gao, *Metallurgical characterization of M-Wire nickel-titanium shape memory alloy used for endodontic rotary instruments during low-cycle fatigue*. Journal of endodontics, 2012. **38**(1): p. 105-107.
9. Ounsi, H.F., et al., *Evolution of Nickel-titanium Alloys in Endodontics*. The journal of contemporary dental practice, 2017. **18**(11): p. 1090.

10. Zhou, H.-m., et al., *Mechanical properties of controlled memory and superelastic nickel-titanium wires used in the manufacture of rotary endodontic instruments*. Journal of endodontics, 2012. **38**(11): p. 1535-1540.
11. McKelvey, A. and R. Ritchie, *Fatigue-crack growth behavior in the superelastic and shape-memory alloy Nitinol*. Metallurgical and Materials Transactions A, 2001. **32**(3): p. 731-743.
12. Shen, Y., et al., *Current challenges and concepts of the thermomechanical treatment of nickel-titanium instruments*. Journal of endodontics, 2013. **39**(2): p. 163-172.
13. Kim, J.-Y., et al., *Effect from cyclic fatigue of nickel-titanium rotary files on torsional resistance*. Journal of endodontics, 2012. **38**(4): p. 527-530.
14. Parashos, P., I. Gordon, and H.H. Messer, *Factors influencing defects of rotary nickel-titanium endodontic instruments after clinical use*. Journal of endodontics, 2004. **30**(10): p. 722-725.
15. Bulem, U.K., A.D. Kececi, and H.E. Guldass, *Experimental evaluation of cyclic fatigue resistance of four different nickel-titanium instruments after immersion in sodium hypochlorite and/or sterilization*. Journal of Applied Oral Science, 2013. **21**(6): p. 505-510.
16. Pedullà, E., et al., *Torsional and cyclic fatigue resistance of a new nickel-titanium instrument manufactured by electrical discharge machining*. Journal of endodontics, 2016. **42**(1): p. 156-159.
17. McCormick, P. and Y. Liu, *Thermodynamic analysis of the martensitic transformation in NiTi—II. Effect of transformation cycling*. Acta Metallurgica et Materialia, 1994. **42**(7): p. 2407-2413.
18. Tabassum, S., K. Zafar, and F. Umer, *Nickel-Titanium Rotary File Systems: What's New?* European Endodontic Journal, 2019. **4**(3): p. 111.
19. Gambarini, G., et al., *Fatigue resistance of engine-driven rotary nickel-titanium instruments produced by new manufacturing methods*. Journal of endodontics, 2008. **34**(8): p. 1003-1005.
20. Pérez-Higueras, J.J., et al., *Differences in cyclic fatigue resistance between ProTaper Next and ProTaper Universal instruments at different levels*. Journal of endodontics, 2014. **40**(9): p. 1477-1481.

21. Ha, J.-H., et al., *Effect of R-phase heat treatment on torsional resistance and cyclic fatigue fracture*. Journal of endodontics, 2013. **39**(3): p. 389-393.
22. Metzger, Z., et al., *The self-adjusting file (SAF). Part 1: respecting the root canal anatomy—a new concept of endodontic files and its implementation*. Journal of Endodontics, 2010. **36**(4): p. 679-690.
23. Shen, Y., et al., *Fatigue testing of controlled memory wire nickel-titanium rotary instruments*. Journal of endodontics, 2011. **37**(7): p. 997-1001.
24. Peters, O.A., et al., *An in vitro assessment of the physical properties of novel Hyflex nickel–titanium rotary instruments*. International endodontic journal, 2012. **45**(11): p. 1027-1034.
25. Lopes, H.P., et al., *Influence of surface roughness on the fatigue life of nickel-titanium rotary endodontic instruments*. Journal of endodontics, 2016. **42**(6): p. 965-968.
26. Bonaccorso, A., et al., *Pitting corrosion resistance of nickel–titanium rotary instruments with different surface treatments in seventeen percent ethylenediaminetetraacetic acid and sodium chloride solutions*. Journal of endodontics, 2008. **34**(2): p. 208-211.
27. Bui, T.B., J.C. Mitchell, and J.C. Baumgartner, *Effect of electropolishing ProFile nickel–titanium rotary instruments on cyclic fatigue resistance, torsional resistance, and cutting efficiency*. Journal of Endodontics, 2008. **34**(2): p. 190-193.
28. Lin, J., Y. Shen, and M. Haapasalo, *A comparative study of biofilm removal with hand, rotary nickel-titanium, and self-adjusting file instrumentation using a novel in vitro biofilm model*. Journal of endodontics, 2013. **39**(5): p. 658-663.
29. Ruckman, J.E., et al., *Comparison of the Self-Adjusting File with Rotary and Hand Instrumentation in Long-oval–shaped Root Canals*. Journal of endodontics, 2013. **39**(1): p. 92-95.
30. Yoldas, O., et al., *Dentinal microcrack formation during root canal preparations by different NiTi rotary instruments and the self-adjusting file*. Journal of endodontics, 2012. **38**(2): p. 232-235.
31. Solomonov, M., et al., *The challenge of C-shaped canal systems: a comparative study of the self-adjusting file and ProTaper*. Journal of endodontics, 2012. **38**(2): p. 209-214.

32. Elnaghy, A.M. and S.E. Elsaka, *Assessment of the mechanical properties of ProTaper Next nickel-titanium rotary files*. Journal of endodontics, 2014. **40**(11): p. 1830-1834.
33. Bürklein, S., D. Mathey, and E. Schäfer, *Shaping ability of ProTaper NEXT and BT-R a C e nickel–titanium instruments in severely curved root canals*. International Endodontic Journal, 2015. **48**(8): p. 774-781.
34. Elnaghy, A., *Cyclic fatigue resistance of ProTaper Next nickel-titanium rotary files*. International endodontic journal, 2014. **47**(11): p. 1034-1039.
35. Capar, I.D., et al., *Effects of ProTaper Universal, ProTaper Next, and HyFlex instruments on crack formation in dentin*. Journal of endodontics, 2014. **40**(9): p. 1482-1484.
36. Gambarini, G., et al., *Cyclic fatigue analysis of twisted file rotary NiTi instruments used in reciprocating motion*. International endodontic journal, 2012. **45**(9): p. 802-806.
37. AlOmari, T., et al., *Incidence of postoperative pain after canal shaping by using Reciproc and Twisted File Adaptive systems: a prospective, randomized clinical trial*. Clinical oral investigations, 2020. **24**(7): p. 2445-2450.
38. Yılmaz, K. and T. Özyürek, *Apically extruded debris after retreatment procedure with Reciproc, ProTaper Next, and Twisted File Adaptive instruments*. Journal of Endodontics, 2017. **43**(4): p. 648-651.
39. Lopes, H.P., et al., *Effects of electropolishing surface treatment on the cyclic fatigue resistance of BioRace nickel-titanium rotary instruments*. Journal of endodontics, 2010. **36**(10): p. 1653-1657.
40. Zhang, E.-W., G.S. Cheung, and Y.-F. Zheng, *Influence of cross-sectional design and dimension on mechanical behavior of nickel-titanium instruments under torsion and bending: a numerical analysis*. Journal of endodontics, 2010. **36**(8): p. 1394-1398.
41. Andrade-Junior, C.-V., et al., *Transportation assessment in simulated curved canals after preparation with Twisted File Adaptive and BT-Race instruments*. Journal of clinical and experimental dentistry, 2017. **9**(9): p. e1136.
42. Marceliano-Alves, M., et al., *Shaping ability of single-file reciprocating and heat-treated multifile rotary systems: a micro-CT study*. International Endodontic Journal, 2015. **48**(12): p. 1129-1136.

43. Bürklein, S., L. Börjes, and E. Schäfer, *Comparison of preparation of curved root canals with Hyflex CM and R evo-S rotary nickel–titanium instruments*. International endodontic journal, 2014. **47**(5): p. 470-476.
44. Goo, H.-J., et al., *Mechanical properties of various heat-treated nickel-titanium rotary instruments*. Journal of endodontics, 2017. **43**(11): p. 1872-1877.
45. Peters, O.A., et al., *Determining cutting efficiency of nickel-titanium coronal flaring instruments used in lateral action*. International endodontic journal, 2014. **47**(6): p. 505-513.
46. Testarelli, L., et al., *Bending properties of a new nickel-titanium alloy with a lower percent by weight of nickel*. Journal of endodontics, 2011. **37**(9): p. 1293-1295.
47. Daneshmand, S., et al., *Influence of machining parameters on electro discharge machining of NiTi shape memory alloys*. Int. J. Electrochem. Sci, 2013. **8**(3): p. 3095-3104.
48. Bojorquez, B., R. Marloth, and O. Es-Said, *Formation of a crater in the workpiece on an electrical discharge machine*. Engineering Failure Analysis, 2002. **9**(1): p. 93-97.
49. Özyürek, T., et al., *Cyclic fatigue resistances of Hyflex EDM, WaveOne gold, Reciproc blue and 2shape NiTi rotary files in different artificial canals*. Odontology, 2018. **106**(4): p. 408-413.
50. Iacono, F., et al., *Structural analysis of HyFlex EDM instruments*. International endodontic journal, 2017. **50**(3): p. 303-313.
51. Özyürek, T., K. Yılmaz, and G. Uslu, *Shaping ability of Reciproc, WaveOne GOLD, and HyFlex EDM single-file systems in simulated S-shaped canals*. Journal of Endodontics, 2017. **43**(5): p. 805-809.
52. Venino, P.M., et al., *A micro-computed tomography evaluation of the shaping ability of two nickel-titanium instruments, HyFlex EDM and ProTaper Next*. Journal of Endodontics, 2017. **43**(4): p. 628-632.
53. Uygun, A., et al., *Comparison of the cyclic fatigue resistance of hyflex EDM, vortex blue, protaper gold, and onecurve nickel–Titanium instruments*. Nigerian Journal of Clinical Practice, 2020. **23**(1): p. 41.
54. Plotino, G., et al., *Blue treatment enhances cyclic fatigue resistance of vortex nickel-titanium rotary files*. Journal of endodontics, 2014. **40**(9): p. 1451-1453.

55. Pereira, É.S.J., et al., *Behavior of nickel-titanium instruments manufactured with different thermal treatments*. Journal of endodontics, 2015. **41**(1): p. 67-71.
56. Shen, Y., et al., *ProFile Vortex and Vortex Blue nickel-titanium rotary instruments after clinical use*. Journal of endodontics, 2015. **41**(6): p. 937-942.
57. Duke, F., et al., *Cyclic fatigue of ProFile Vortex and Vortex Blue nickel-titanium files in single and double curvatures*. Journal of endodontics, 2015. **41**(10): p. 1686-1690.
58. Gündoğar, M. and T. Özyürek, *Cyclic fatigue resistance of OneShape, HyFlex EDM, WaveOne Gold, and Reciproc Blue nickel-titanium instruments*. Journal of endodontics, 2017. **43**(7): p. 1192-1196.
59. Elnaghy, A.M. and S.E. Elsaka, *Shaping ability of ProTaper Gold and ProTaper Universal files by using cone-beam computed tomography*. Indian Journal of Dental Research, 2016. **27**(1): p. 37.
60. Kaval, M.E., I.D. Capar, and H. Ertas, *Evaluation of the cyclic fatigue and torsional resistance of novel nickel-titanium rotary files with various alloy properties*. Journal of Endodontics, 2016. **42**(12): p. 1840-1843.
61. Vasconcelos, R., A. Arias, and O.A. Peters, *Lateral and axial cutting efficiency of instruments manufactured with conventional nickel-titanium and novel gold metallurgy*. International endodontic journal, 2018. **51**(5): p. 577-583.
62. Bürklein, S., et al., *Shaping ability and cleaning effectiveness of two single-file systems in severely curved root canals of extracted teeth: Reciproc and WaveOne versus Mtwo and ProTaper*. International endodontic journal, 2012. **45**(5): p. 449-461.
63. De-Deus, G., et al., *Assessment of apically extruded debris produced by the single-file ProTaper F2 technique under reciprocating movement*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2010. **110**(3): p. 390-394.
64. Bürklein, S. and E. Schäfer, *Apically extruded debris with reciprocating single-file and full-sequence rotary instrumentation systems*. Journal of endodontics, 2012. **38**(6): p. 850-852.
65. De-Deus, G., et al., *Apically extruded dentin debris by reciprocating single-file and multi-file rotary system*. Clinical oral investigations, 2015. **19**(2): p. 357-361.

66. Zupanc, J., N. Vahdat-Pajouh, and E. Schäfer, *New thermomechanically treated NiTi alloys—a review*. International endodontic journal, 2018. **51**(10): p. 1088-1103.
67. Elnaghy, A. and S. Elsaka, *Cyclic fatigue resistance of XP-endo Shaper compared with different nickel-titanium alloy instruments*. Clinical oral investigations, 2018. **22**(3): p. 1433-1437.
68. Elnaghy, A. and S. Elsaka, *Torsional resistance of XP-endo Shaper at body temperature compared with several nickel-titanium rotary instruments*. International Endodontic Journal, 2018. **51**(5): p. 572-576.
69. Uslu, G., et al., *Cyclic fatigue resistance of 2Shape, Twisted File and EndoSequence Xpress nickel-titanium rotary files at intracanal temperature*. Journal of dental research, dental clinics, dental prospects, 2018. **12**(4): p. 283.
70. Singh, S., *Shaping Ability of Two-shape and ProTaper Gold Files by using Cone-beam Computed Tomography*. structure, 2019. **3**: p. 4.
71. Micro-Mega. The One Curve Brochure. Available at: <http://micro-mega.com/wpcontent/uploads/2018/03/Brochure-One-Curve-EN-1.pdf>. Accessed Jun 27.
72. Yılmaz, K., T. Özyürek, and G. Uslu, *Comparison of Cyclic Fatigue Resistance of One Curve, Hyflex EDM, WaveOne Gold and Reciproc Blue Nickel-Titanium Rotary Files at Intra-canal Temperature*. Cumhuriyet Dental Journal, 2019. **22**(1): p. 42-47.
73. Elnaghy, A.M. and S.E. Elsaka, *Cyclic fatigue resistance of one curve, 2Shape, ProFile vortex, vortex blue, and RaCe nickel-titanium rotary instruments in single and double curvature canals*. Journal of endodontics, 2018. **44**(11): p. 1725-1730.
74. Dentsply Sirona. TruNatomy Brochure. Available at: <https://www.dentsplysirona.com/en/explore/endodontics/trunatomy.html> Accessed April 26.
75. Elnaghy, A.M., S.E. Elsaka, and A.O. Mandorah, *In vitro comparison of cyclic fatigue resistance of TruNatomy in single and double curvature canals compared with different nickel-titanium rotary instruments*. BMC Oral Health, 2020. **20**(1): p. 38.
76. Riyahi, A.M., et al., *Cyclic Fatigue Comparison of TruNatomy, Twisted File, and ProTaper Next Rotary Systems*. International Journal of Dentistry, 2020. **2020**.

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 02



Hemşirelik Biliminde Kurama Dayalı Modellerin Klinik Uygulamalara Yansıtılmasında Kavram Haritalarının Rolü (İlknur Bodur, Elif Demirden Erişti, Perver Karşıgil, Begüm Öztürk, Gönül Gümüş, Birgül Özkan, Ebru Ereğ Kazan)

Hemşirelik Biliminde Kurama Dayalı Modellerin Klinik Uygulamalara Yansıtılmasında Kavram Haritalarının Rolü

**İlknur Bodur¹, Elif Demirden Erişti², Perver Karşıgil³, Begüm Öztürk⁴,
Gönül Gümüş⁵, Birgül Özkan⁶, Ebru Erek Kazan⁷**

¹*Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, E-mail:
ilknurbodur89@gmail.com*

²*Ankara Şehir Hastanesi, E-mail: demirdeneristi@gmail.com*

³*Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü,
E-mail:pervermst@gmail.com*

⁴*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi,
E-mail: begum174@gmail.com*

⁵*Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, E-mail:
gon.ank.06@gmail.com*

⁶*Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü,
E-mail: ozkanbirgul7@gmail.com*

⁷*Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü,
E-mail: ebru_erek@yahoo.ca*

1. Giriş

Hemşirelik, temelini bilim ve sanattan alan, içeriğinde kuram ve modellerin uygulamaya katıldığı bir meslektir.¹ Geçmişten günümüze sürekli gelişim içinde olan hemşirelikte, bilimsel olanın mesleğe indirgenmesiyle kuram ve modeller oluşturulmuştur.² Hemşirelik mesleğinin varlığını sürdürebilmesi için bu kuram ve modellerin kliniğe yansıtılması çok önemlidir. Hemşirelerin kanıta dayalı bilgileri kullanması sağlığın sürdürülmesi ve hastalığın iyileştirilmesine büyük katkı sağlayacaktır.³

Kuram, somut ve belirli kavramları bir kapsam içine alarak önermeler ile açıklama ya da ilişkilendirme olarak tanımlanırken; model, kavramlar arasındaki ilişkilerin gösterilmesi olarak ifade edilmektedir.³ Hemşire, karar verme ve sorun çözme sürecinde kuramsal bilgiyi sistematik bir yaklaşım rehberi olarak kullandığında hem mesleki gücünü hem de bakımının kalitesini arttırmış olacaktır.⁴ Literatüre bakıldığında teori, kuram ve model kavramları çeşitli noktalarda farklılık göstermesine rağmen, çoğu zaman aynı anlamda kullanıldığı ancak bazen de bu kavramların arasındaki farklara dikkat çekildiği görülmektedir.² Hemşirelik kuram ve modelleri hemşirelikteki eğitim, yönetim, uygulama ve araştırma sürecinde mesleki farklılık ile birlikte hemşireliğin ve hemşirelerin sağlayabilecekleri hizmetleri ortaya koymada bir rehber olarak görülmektedir.⁵

Literatürde sosyal bilimler ve eğitim bilimleri alanlarındaki öğretim tekniklerinde yaygın bir şekilde yer alan kavram haritaları hemşireliğin

kavram ve kuram temelli olması nedeniyle, son yıllarda hemşirelik öğretiminde de aktif şekilde kullanılmaktadır. Kavram haritaları; kavramlar arasındaki ilişkilerin şematize edilmesini sağlayan araçlardır. Kavram haritaları dünyada ilk kez Novak tarafından kullanılarak bilginin öğretilmesindeki yürütücü bilişsel strateji literatüre kazandırılmıştır. Kavram haritalarının hemşirelik eğitiminde kullanılması hastanın sistematik şekilde ele alınması ile hastalık ve sağlığın yönetimi, tedavi ve hemşirelik süreci arasındaki bağlantıların ve ilişkilerin görülmesini kolaylaştıracaktır. Ayrıca kavram haritalarının hemşirelikteki eleştirel düşünme süreci ile birlikte bütüncül hasta bakımının klinik uygulama sürecine aktarılmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir.^{6,7}

Bu çalışma hemşirelik bilimi klinik uygulamalarında kurama dayalı modellerin kullanımı ile modellerin kullanımındaki kavram haritalarının rolünün araştırılması ve ilgili sonuçların tartışılması amacıyla yapılmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmada, 2010-2020 yılları arasında, Ulakbim, YÖK Ulusal Tez Merkezi, Dergipark, Cochrane, Pubmed, Science Direct, CINAHL, EBSCOHOST, PROQUEST elektronik veri tabanlarında yer alan çalışmalar, “kavram haritası”, “hemşirelik”, “klinik uygulama”, “kuram/model/teori”, “concept map/concept mapping”, “nursing”, “nursing practice/clinical practice” ve “theory/model” anahtar kelimeleri ikili ve üçlü kullanılarak taranmıştır.

Literatürde “Hemşirelik Biliminde Kurama Dayalı Modellerin Klinik Uygulamalara Yansıtılmasında Kavram Haritalarının Rolü” ile ilişkili çalışmaya rastlanılmamıştır. Yapılan çalışmaların çoğunun olgu sunumlarından oluştuğu, sistematik derleme, deneysel çalışma ve araştırma çalışmalarının ise sınırlı olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle elde edilen çalışmalar amaca uygun olarak incelenip, ortak sonuçlar değerlendirilmiştir.

2.1. Literatür incelemesi

Bu derleme çalışmasında hemşirelik kuramları ve kavram haritası, olgularda hemşirelik kuramları ve kavram haritalarının kullanımı, klinik uygulamalarda kuram ve kavram haritalarının kullanımı başlıkları altında tartışılmıştır.

3. Hemşirelik Kuramları ve Kavram Haritası

Kavramlara anlam kazandıran kuramlar, holistik düşünmeyi sağlayan sistematik olgulardan oluşmaktadır.⁸ Kuramlar, kavramın araştırmada nasıl kullanılacağına ilişkin bilgi vermekte ve araştırmada incelenen kavramları organize etmektedir.³ Kuramlar tüm uygulamalı disiplinlerde olduğu gibi

hemşirelik araştırmalarında da kullanılması ile hemşirelik girişimlerinin geliştirilmesine rehberlik ederek bulguların ve çalışma sonuçlarının bilimsel bir çerçeve içinde açıklanmasına yardımcı olmaktadır.^{2,9}

Tarihsel süreçte 1860'larda Nightingale ile başlayan hemşirelik süreci, sonrasında 1952'de Peplau, 1955'te Henderson, 1960'ta Abdellah, 1962'de ise Orlando gibi kuramcılar ile günümüz hemşirelik kuramlarının temelini oluşturmaktadır.¹⁰ Hemşirelik kuramları; insan, çevre, sağlık/hastalık ve hemşirelik kavramları üzerine temellendirilmiştir (Şekil 1).³ Kuramlar hemşirelikle ilgili ana kavramları, hemşireliğin ve hemşirelerin sağlayabileceği hizmetlerin ne olduğunu açıklamada önemli yere sahiptir. Bununla birlikte bilimsel araştırmalar ile temellendirilerek bütüncül hasta bakımının geliştirilmesine büyük katkı sağlamaktadır.¹¹ Literatürde hemşirelik kuramları, kuramlara dayandırılmış bakım modelleri olarak da geçmektedir. Hemşirelik kuramları hemşirelik tanılarına göre sınıflandırıldığında dört gruptan oluşmaktadır. Bunlar;

1. Hemşireliğı sanat ve felsefe yönüyle tanımlayan kuramcılar; Nightingale, Abdellah, Widenbach, Hall, Henderson, Leininger, Orem, Watson, Adam, Parse.

2. Hemşireliğı kişilerarası ilişkiler yönüyle tanımlayan kuramcılar; Peplau, Orlando, Travelbee, King, Barnard, Reihl, Erikson-Swain-Tomlin.

3. Hemşireliğı enerji alanıyla tanımlayan kuramcılar; Levine, Fitzpatrick, Rogers, Newman.

4. Sistem Kuramcıları; Newman, Roy, Johnson.¹²

Hemşirelik kuramların kullanılması ile hastaya verilecek eğitim ve bakımın kalitesinin arttırılmasına, bütüncül bakımı esas alan uygulamalar geliştirilmesine rehberlik edilmiş olacaktır. Böylece kuramları temel alan bir hemşire, hemşirelik problemlerini doğru tanımlayabilecek ve önleyici girişimleri kullanarak durumu bilimsel süreç temelinde yönetecektir.^{9,13} Dağcı'nın⁸ Türkiye'de yapılan hemşirelik araştırmalarında kuram kullanımını inceleyen sistematik çalışmasında kullanılan kuramlar sıklık yüzdelerine göre; Roy Adaptasyon Modeli (%17,4), Pender'in Sağlığı Geliştirme Modeli (%12,4), Sağlık İnanç Modeli (%10,7), Orem Öz Bakım Eksikliği Kuramı (%6,6), Watson Bakım Kuramı (%4,1), Neuman Sistemler Modeli (%3,3), Roper-Logan-Tierney Yaşam Modeli (%2,5) ve Peplau Kişilerarası İlişkiler Modeli (%1,7) olarak belirtilmiştir.

Hemşirelik kuramları üzerine yapılan çalışmalarda son yıllarda artış göstermesine rağmen halen çalışmaların yetersiz olduğu görülmektedir. Bu yetersizliğin nedenleri arasında kuram/modele yönelik bilgi eksikliği, kuramların karmaşıklığı, anlaşılabilirliği, kurama karar verememe, hangi kuramın araştırmada nasıl kullanılacağı ve uygulanacağı bilinmemesi

yer almaktadır.^{1,14} Bu nedenlerin temelinde hemşirelik eğitiminde kullanılan öğretim modellerinin hemşirelik kavramlarının anlaşılmasında ve soyut olanın somuta indirgenmesindeki zorluğu ifade ettiği düşünülmektedir. Buradan yola çıkarak yeni eğitim ve öğretim modellerinin hemşirelik disiplinine kazandırılmasında diğer disiplinlerde kullanılan kavram haritalarının yer aldığı görülmektedir.^{15,16} Hemşirelik eğitiminin kuram ve uygulaması arasında yeni bir köprü olarak anlamlandırılan kavram haritalarının hemşirelik eğitiminde kullanımının; karmaşık olanı okuma, anlama, yeniden yapılandırma ve yorumlamada bir yol haritası çizdiği düşünülmektedir.^{17,18} Kavram haritası kullanımı öğrencilerin hastayı holistik bakış açısıyla değerlendirmesine, hastalık belirtilerine yönelik uygun tanılamayı, planlamayı ve uygulamayı yapabilmesine yardımcı olacağı gibi; hemşirelik tanılama süreciyle ilişkili olan bağlantıların görülmesine de katkı sağlayacağı düşünülmektedir.^{7,19,20}

Hemşirelik biliminde kurama dayalı modellerin klinik uygulamalara yansıtılmasında kavram haritalarının rolünün tespit edilmesi adına çalışmamızda yapılan literatür incelemesine ek olarak Türkiye'deki hemşirelik alanında kavram haritalarıyla ilgili yapılan tez çalışmalarında da sınırlı sayıda çalışma yapıldığı görülmektedir. Atay tarafından 2010 yılında yapılan doktora tez çalışmasında kavram haritaları ile oluşturulan bakım planlarının öğrencilerin eleştirel düşünme eğilimlerini olumlu yönde etkilediği tespit edilmiştir.²¹ Topuz tarafından 2016 yılında yapılan yüksek lisans tez çalışmasında ise kavram haritalarının kullanımının hemşirelik öğrencilerinin basınç ülserleri konusunda kalıcılığı arttırdığı ve öğrencilerin kavram haritası ile ilgili olumlu görüşlere sahip olduğu bildirilmiştir.⁷ Bu çalışmalardan yola çıkarak literatürde kavram haritalarının klinik uygulamalardan çok, hemşireliğin teorik eğitiminde kullanıldığı görülmektedir. Klinik uygulamada kurama dayalı kavram haritası çalışmalarının sınırlı olduğu, sıklıkla olgu sunumları eşliğinde kuram ve kavram haritalarının yapıldığı sonucuna ulaşılmıştır.

4. Olgularda Kuram ve Kavram Haritalarının Kullanımı

Hemşirelik tanılama sürecindeki hastanın bütüncül değerlendirilmesinde bakım planları kullanılmaktadır. Bakım planlarında kavram haritasının kullanılması, kişilerin bilgiler arasındaki ilişkiyi anlamasını kolaylaştıracaktır.²² Olgu sunumları ile yapılan bakım planlarında kavram haritası kullanan öğrencilerin neden sonuç ilişkisini daha kolay kurdukları, sınav öncesinde kavram haritası ile çalıştıkları konuları tekrar ederken daha az zaman harcadıkları belirtilmiştir.²² Bu durumda öğrenci tüm içeriği tek bir tabloda özet olarak görebilmektedir.²³

Hemşirelik kuramları hastalara bakım verme esnasında hemşirelere rehberlik etmektedir.²⁴ Hemşirelik kuramları hasta verilerininin

gruplandırılmasında ve anlamlandırılmasında büyük role sahiptir. Odak noktasında sağlıklı/hasta bireyi ele alan kuramlar hemşirelik girişimlerinin sistematik şekilde uygulanmasına imkân sağlamaktadır.²⁵ Literatürde yer alan hemşirelik kuramları ile tartışılan olgu sunumlarında hemşirelik tanılama süreci sentez edilerek klinik uygulamaya katkı sağlandığı görülmektedir.²⁴ Ancak kavram haritaları ile hemşirelik kuramının birlikte kullanılarak yapılan olgu sunumlarına literatürde sınırlı sayıda rastlanılmıştır. Bu nedenle çalışmamızda kavram haritasının kullanıldığı olgu sunumları Tablo 1’de açıklanmıştır.

Tablo 1. Kavram haritası kullanılarak hazırlanan olgu sunumu çalışmalarının özellikleri

| Araştırmanın Adı | Araştırmanın Yazarları ve Yılı | Araştırmanın Yöntemi | Araştırmanın Sonucu |
|--|--|---|---|
| Kavram Haritası ile Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) Vaka Sunumu | Korkut Bayındır, Göriş, Korkmaz ve Doğan, 2015 | Çalışmada KBY’si olan bir hastanın vaka sunumu kavram haritası ile incelenmiş ve hasta verileri Gordon’un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri’ne göre hazırlanmıştır. | Sonuç olarak, kavram haritası kullanımının öğrencilerin hastaya bütüncül bakım vermeleri ile hemşirelik bakım planlarının hazırlanması, sunulması ve tartışılmasında etkin bir öğretim yöntemi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. |
| Pediyatrik Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Guillain Barre Sendromlu Bir Çocuğa Hemşirelik Yaklaşımı | Öztürk, İncekar, Erkut, Yıldız, 2018 | Guillain Barre Sendromlu çocuğun durumu kavram haritası yöntemi ile incelenmiş ve Gordon’un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modeline göre hemşirelik bakımı yapılmıştır. | Sonuç olarak; Guillain Barre Sendromunda gelişebilecek komplikasyonları önlemek, hastanede yatış süresini azaltmak ve aile merkezli bakımın uygulanmasını sağlamak için hemşirelere büyük görevler düşmektedir. Hemşirelerin kavram haritası yöntemini ve Gordon’un Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modelini kullanmaları önerilmiştir. |
| Ülseratif Kolitin Pediyatrik Bakımı ve Kavram Haritası | Gümüş, Binay Yaz ve Şenol, 2020 | Ülseratif kolit tanılı bir çocuğa ülseratif kolit genel bilgileri, ülseratif kolit olgusu ve hemşirelik tanılarına ilişkin kavram haritaları oluşturularak hemşirelik bakım planı hazırlanmıştır. | Çalışmada hemşirelik bakım sürecinde kavram haritası kullanılmasının; bulgular arasında neden-sonuç ilişkisi kurması, olguyu bütüncül ele alması, eğlenceli ve kolay öğrenmeyi sağlaması, akademik başarıyı arttırmada faydalı olması nedeniyle lisans ve lisansüstü eğitimlerde kullanılması önerilmiştir. |

Tablo 1. (devam) Kavram haritası kullanılarak hazırlanan olgu sunumu çalışmalarının özellikleri

| | | | |
|--|---|---|--|
| Hemşirelik Modeli ve Bakım: Kısa Barsak Sendromu Tanılı Bir Bebeğin Levine Koruma Modeli ile Değerlendirilmesi | Gümüş, Yıldırım, Aykar, Fadiloğlu, 2020 | Kısa barsak sendromu olan olguda Levine koruma modeline göre hemşirelik bakımı verilmiştir. | Koruma modelinin kullanımının bütünlüğü koruyarak bütüncül bakım verme konusunda hemşirelere rehberlik edeceği düşünülmektedir. |
| Serebral Palsi (SP)'li Bir Çocuğun Örem Öz-Bakım Eksikliği Kuramı'na Göre Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu | Kahraman Berberoğlu ve Çalışır, 2020 | Öz-Bakım Eksikliği Hemşirelik Kuramı'na göre epilepsi, SP ve hidrosefalisi olan 8 yaşındaki hastanın hemşirelik bakımı verilmiştir. Hemşirelik bakımı sırasında kavram haritası kullanılmıştır. | Pediatric hemşireleri, SP'li çocukların ve ailesinin taburcu edildikten sonra öz-bakım gereksinimlerini karşılama konusunda hazır oluşlarını değerlendirmelidir. SP'li çocukların öz-bakımlarını gerçekleştirme becerilerinin belirlenmesi ve çocuğun öz-bakımını gerçekleştirmesi için ebeveynlerinin desteklenmesi sonucuna varmışlardır. |
| Yanığı Olan Bireyin Roy Uyum Modeli (RUM)'ne Göre Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu | Şen Atasayar ve İşeri, 2020 | Yanık tedavisi almak üzere yatışı yapılan kadın hastanın bakımı RUM'a göre değerlendirilmiş ve hemşirelik girişimleri holistik bakış açısıyla uygulanmıştır. Hemşirelik Bakımı için RUM'a yönelik kavram haritası tekniği kullanılmıştır. | RUM'a göre sunulan hemşirelik bakımında kadın hastada, fizyolojik alanda, ben/ benlik kavramı alanında, rol fonksiyon alanında ve karşılıklı bağlılık alanında iyileşme gösterdiği, uyumlu davranışların oluşturulduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, yanık hastalarının bakımında RUM'un kullanılmasının hastaların yaşam kalitelerini arttırması yönünde önemli katkılar sağlayacağını düşünülmüşlerdir. |
| Rüptüre Ektopik Gebelik Tanısı Alan Bir Olguda Roy Adaptasyon Modeli (RAM)'ne Göre Hemşirelik Yaklaşımı | Başayar, Kaplan, Yazıcı, 2020 | Otuz iki yaşında, lise mezunu, ev hanımı, evli ve bir çocuk annesi bir kadın hastaya uygulanmıştır. Hemşirelik bakımında RAM kavram haritalarına entegre edilmiştir. | RAM'in rüptüre ektopik gebelik tanısı ile takip edilen hastalarda kullanımının uygun olduğu sonucuna varılmıştır. |

5. Klinik Uygulamalarda Kuram ve Kavram Haritalarının Kullanımı

Hemşirelik kuramları, kişilerin bakım içinde yer alan kavramları tutarlı ele almanın yollarını sağlamaktadır. Herhangi bir ortamda bakımı organize etmek için kullanılan teorik bir model, bakımın hemşirelik odağını güçlendirirken, hemşirelik bakımı ile ilgili iletişim ve faaliyetleri organize etmektedir.²⁶ Böylelikle hemşirelerin hastalar için ne yaptıklarını ve neden yaptıklarını ifade etmelerine imkân sağlamaktadır.²⁷ Zarzycka ve

arkadaşlarının²⁸ Polonya'daki klinik hemşirelerinin uygulamada herhangi bir hemşirelik kuramı kullanılıp kullanmadığı ve verilen eğitimin hemşirelik kuramı kullanımına etkisini inceleyen bir yarı deneysel ön test-son test çalışmasında; Nightingale'in görüş ve kavramlarının Polonya'daki hemşireler için çok önemli olduğu ve etkisinin eğitim sonrasında da değişmediği (eğitim öncesi %82, sonrası %83), Orem'in görüş ve kavramlarının eğitim sonrası (eğitim öncesi %53, sonrası %20) azaldığı, Henderson'ın (eğitim öncesi %23, sonrası %62) ve Neuman'ın görüş ve kavramlarının ise (eğitim öncesi %18, sonrası %31) arttığı tespit edilmiştir.

Kuramsal bilgileri sembolik olarak kavram haritalarına eklemek, kuramın pratiği nasıl etkilediğinin anlaşılmasını arttırmaktadır. Hemşireler; hastalık süreçlerini anlamak, bakımı planlamak, görevlerini analiz etmek adına kavram haritaları geliştirebilmektedirler. Kavram haritaları hemşirelere hemşirelik bakımı sağlarken bu paradigmadan yararlanma becerisi sağlamaktadır.²⁹ Kavram haritası, az gelişmiş uygulama alanlarında açıklama, tahmin etme, planlama ve değerlendirme yaparak araştırma metodolojisinde kullanılmaktadır.³⁰ Veo ve arkadaşlarının²⁹ çalışmasında, hemşireler kavram haritalarını hemşirelik sürecini göstermede iyi bir yol olduğu konusunda hem fikir olduklarını, kuramı kavram haritasına dökmenin kuramı daha anlaşılır hale getirdiği ve bunun özellikle yeni hemşireler için yararlı olacağını, ancak bu yöntemin uzun ve fazla detaya sahip olduğu şeklinde yorum belirtmişlerdir. Hemşirelik öğrencilerinin kavram haritasının bir öğretme/öğrenme stratejisi olarak kullanımına ilişkin algılarının incelendiği bir başka çalışmada ise; kavram haritalarının hemşirelik teorilerini daha mantıklı bir şekilde sunduğu, klinik uygulamayı daha anlaşılır hale getirdiği, hastayı odak noktalarının merkezi yaptığı ve teorileri hasta bakımında nasıl kullanacaklarına katkı sağladığı belirlenmiştir.³¹ Beceri ve uygulama hedeflerine ulaşmada kavram haritası temelli öğretim yönteminin anlatım yöntemine göre daha etkili olduğu bildirilmektedir.³²

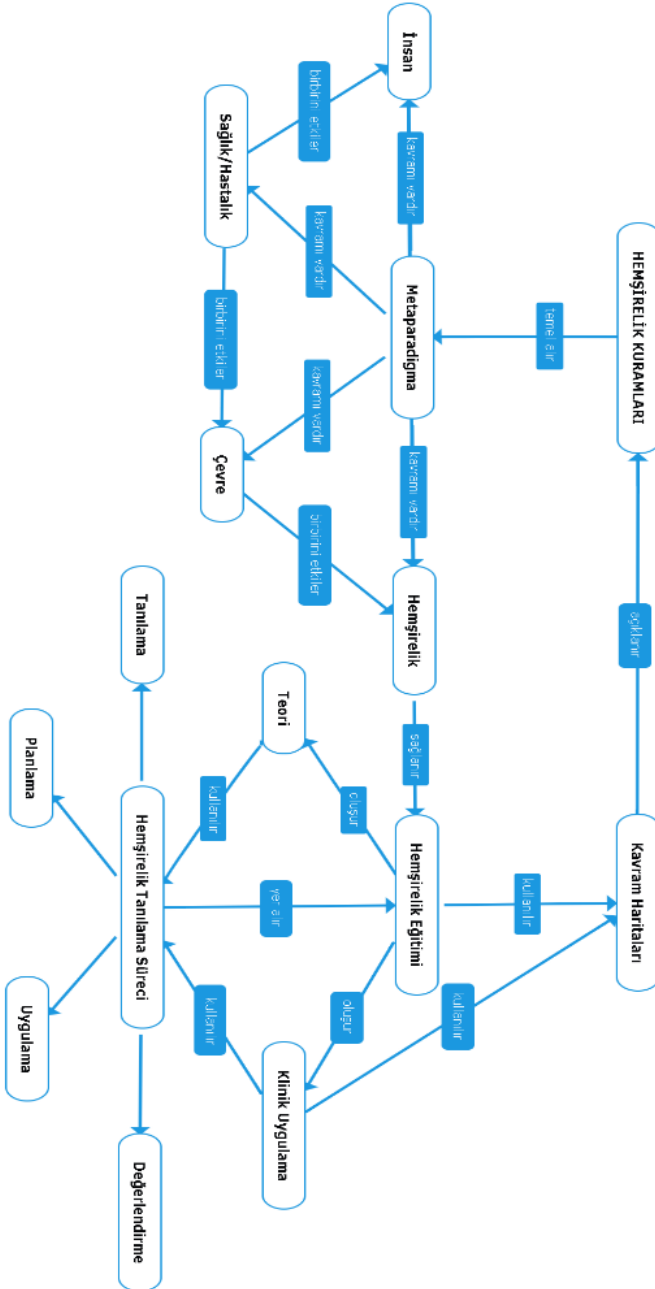
Literatürde hemşirelerin klinik uygulamalarda kurama dayalı kavram haritası kullanımına yönelik sınırlı araştırma olduğu görülmektedir. Drach-Zahavy ve arkadaşlarının³³ yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin zihinsel modelleri, vardiya devir teslimlerinde kavram haritalama yaklaşımı kullanılarak değerlendirilmesini inceleyen çalışmasında hem teslim veren hem de teslim alan hemşirelerin kavram haritalarında benzerlik oranı %22,6, birkaç devirde hiçbir kavram benzerliği bulunmazken, maksimum benzerlik oranının yaklaşık %40 olduğu bildirilmiştir. Yine çalışma sonucunda teslim alan ve teslim veren hemşirelerin kavram haritalarındaki en sık bahsettikleri içeriğin, hastanın yoğun bakım ünitesine kabul edilmesinin ana nedeni olan sistemler olduğu; en az önemi olan durumun ise hastaların psikososyal durum ve etik yönlerinin olduğu belirtilmiştir. Roberts ve arkadaşlarının³⁴ Folkman ve Greer'in değerlendirme ve başa çıkma teorik modeli kullanılarak ileri evre kanser hastaları ile yapılan niteliksel çalışmada; hastaların başa

çıkma stratejilerini, neden ve hangi koşullarda etkili olduklarını düşündüklerine ilişkin verileri Folkman ve Greer teorik modelinin kavramları ile birlikte harita oluşturularak değerlendirdikleri görülmüştür. Hong Kong da yapılan başka bir çalışmada ise jinekolojik kanserli hastalara cinsel sağlık hemşireliği bakımını sağlamak için geliştirilen modelde kavram haritası yaklaşımının kullanıldığı bildirilmiştir.³⁵ Bu sonuçlar doğrultusunda kurama dayalı kavram haritası kullanımının hemşirelere klinik uygulamada bütüncül hasta bakımında farkındalık kazandırabileceği düşünülmektedir.

Klinik uygulamada kuram ve kavram haritalarının birlikte kullanılmamasının nedeni, hemşirelik teorisi ile uygulamanın yapay olarak ayrılmasıdır. Hemşirelik kuramlarının incelenmesi ve kullanılmasının, teori ile uygulama arasındaki boşluğu kapatmak adına önemi büyüktür. Hemşirelik kuramları, hemşirelik uygulamalarına rehberlik ederek hemşirelik kuramları geliştirme sürecine yön vermektedir.³⁶ Literatürde hemşirelik kuramları hem doğu hem de batı ülkelerde klinik uygulamada rehber olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda kuram temelli kılavuzların, geleneksel hemşirelik uygulamalarına kıyasla daha yararlı olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle, hemşireler uygulamalarında bu kılavuzları rehber alarak kuramların uygulamadaki etkinliğini değerlendirmeye devam etmelidir.³⁷

6. Sonuç

Sonuç olarak, hemşirelik kuramlarının hemşirelik biliminin gelişimindeki yeri ve rolü yadsınmaz bir gerçektir. Kuramların kullanımı hemşirelik eğitimindeki teori ve klinik uygulamada önemli bir yere sahiptir.⁴ Hemşirelik eğitimindeki teori ve uygulamalarda kavram haritalarının kullanılmasının kavramların anlaşılmasında ve kavramlar arası bağıntıların tanımlanmasında kolaylık sağlayacağı düşünülmektedir.^{17,36}



Şekil 1: Klinik uygulamada kullanılan kuramlarda kavram haritası modeli

7. Referanslar

- 1.McCrae N. Whither Nursing Models? The value of nursing theory in the context of evidence based practice and multidisciplinary health care. *Journal of Advanced Nursing* 2012; 68:222-229. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2011.05821.x>
- 2.İnan FŞ, Üstün B, Bademli K. Türkiye’de kuram/modele dayalı hemşirelik araştırmalarının incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013; 16(2): 132-139.
- 3.Alligood MR, Tomey AM. *Nursing theorists and their work - E-Book*. 7th Edition. Elsevier Health Sciences 2013; 3-15.
- 4.Mckenna HP, Pajkihar M, Murphy FA. Hemşirelik kuramları modelleri ve uygulama esasları. Ed: Ecevit Alapar Ş, Bahçecik AN. 2. Basım, Ankara, Akademisyen Kitabevi. 2019.
- 5.Ay FA. Sağlık uygulamalarında temel kavramlar ve beceriler. İçinde: Ay F.A. kuram nedir? Mesleki kuram ve teorisyenler. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2013; 29-56.
- 6.Novak JD, Cañas AJ. The theory underlying concept maps and how to construct and use them technical report IHMC C map tools. Florida Institute for Human and Machine Cognition 2008. Available form: <http://cmap.ihmc.us/publications/researchpapers/TheoryUnderlyingConceptMaps.pdf>. E.T:19/12/2020.
- 7.Topuz R. Kavram haritalarının kullanımının hemşirelik öğrencilerinin basınç ülserleri konusundaki başarısına ve öğrenmenin kalıcılığına etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Programı, Yüksek lisans tezi, Ankara: Yıldırım Beyazıt Üniversitesi.2016
- 8.Dağcı M. Türkiye’de 2008-2018 yılları arasında model ve kuram kullanılmış hemşirelik araştırmaları: sistematik inceleme. *IGUSABDER* 2019; 9: 929-943.
- 9.Koç Z, Kızıltepe SK, Çınarlı T, Şener A. Hemşirelik uygulamalarında, araştırmalarında, yönetiminde ve eğitiminde kuramların kullanımı. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2017; 14(1): 62-72. <https://doi.org/10.5222/HEAD.2017.062>
- 10.Dinmez S, Eroğlu K, Akyüz A. Kadın sağlığı hemşireliği alanında yapılan lisansüstü tezlerde model/kuram kullanımı ve özellikleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi* 2019; 12 (3):199-205.

11. Velioğlu P. Hemşirelikte kavram ve kuramlar. İçinde: Hemşirelik süreci, hemşirelik modeli ve hemşirelik kuramı.1. Baskı. Akademi Basın Ve Yayıncılık, İstanbul.2012; 40-63.
12. Şişman H, Arslan S. Cerrahi hemşireliğinde hasta bakımında kullanılan kuram ve modeller. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2020; 29(2):150-161. <https://doi.org/10.17827/Akt.544998>.
13. Göçmen Baykara Z, Çalışkan N, Öztürk D, Karadağ A. Hemşirelikte teori ve model kullanımı: nitel bir çalışma.Çukurova Medical Journal 2019; 44(1): 281-289. <https://doi.org/10.17826/cumj.562393>
14. Fawcett J. Thoughts about conceptual models and measurement validity. Nursing Science Quarterly 2013; 26(2):189-191. <https://doi.org/10.1177/0894318413477143>
15. Atay S, Karabacak Ü. Care plans using concept maps and their effects on the critical thinking dispositions of nursing students. International Journal of Nursing Practice 2012; 18: 233-239. <https://doi.org/10.1111/j.1440-172X.2012.02034.x>
16. Daley BJ, Morgan S, Black SB. Conceptmaps in nursingeducation: a historical literature review and research directions. Journal of Nursing Education 2016; 55 (11): 631-639. <https://doi.org/10.3928/01484834-20161011-05>
17. Korkut Bayındır S, Görüş S, Korkmaz Z, Doğan N, Kavram haritası ile kronik böbrek yetmezliği (KBY) vaka sunumu. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 2015; 4: 125-130. <https://doi.org/10.5505/bsbd.2015.36855>
18. Aydın R, Kabukcuoğlu K. Hemşirelik araştırmalarında kuram kullanımının önemi ve süreci. Journal of Human Sciences 2020; 17(1): 389-403. <https://doi.org/10.14687/Jhs.V17i1.5830>.
19. Dil S, Öz F. Hemşirelik öğretiminde bir strateji: kavram haritasının kullanımı. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2014; 81-89.
20. Hunter Revel S. Concept maps and nursing theory a pedagogical approach. Nurse Educator 2012; 37 (3): 131-135. <https://doi.org/10.1097/NNE.0b013e31825041ba>
21. Atay S. Kavram Haritaları ile Oluşturulan Bakım Planlarının Öğrencilerin Eleştirel Düşünme Eğilimlerine Etkisi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Doktora tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi. 2010.

- 22.Korkmaz Z, Avcı Ö, Tosun Ö, Uslu N, Erdem E, Bayat M. Klinik uygulamada kavram haritası kullanımı: respiratuar distress sendromu (rd) örneği. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 2011; 20(3): 235-239.
- 23.Uslu N, Korkmaz Z, Başdaş Ö, Avcı Ö, Bayat M. Klinik uygulamada kavram haritasının kullanımı: Tip 1 diabetes mellitus. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2013; 1(1):99-105.
- 24.Erol F, Tanrıku F, Dikmen Y. Serebrovasküler olay geçiren bir olgunun Henderson hemşirelik modeli'ne göre değerlendirilmesi: olgu sunumu. J. Contemp Med 2016; 6 (Case Reports): 94-103. <https://doi.org/10.16899/ctd.38880>
- 25.Dündar T, Gerçek E. Hemşirelikte etkileşim kuramının postpartum dönemde kullanımı: bir olgu sunumu. Ege HFD 2020; 36 (1): 67-72.
- 26.Smith MC, Parker ME. Nursing theories & nursing practice. 4 the edition. Philadelphia: F.A. Davis Company 2015; 23.
- 27.Younas A, Quennell S. Usefulness of nursing theory-guided practice: an integrative review. Scandinavian Journal of Caring Sciences 2019; 33(3): 540–555. <https://doi.org/10.1111/scs.12670>
- 28.Zarzycka D, Dobrowolska B, Slusarska B, Wronska I, Cuber T, Pajnikihar M. The or etical foundations of nursing practice in Poland. Nursing Science Quarterly 2013; 26(1): 80–84. <https://doi.org/10.1177/0894318412466736>
- 29.Veo P. Concept mapping for applying theory to nursing practice. Journal for nurses in staff development: JNSD: Official Journal of the National Nursing Staff Development Organization 2010; 26(1): 17–22. <https://doi.org/10.1097/NND.0b013e3181cc2d6f>
- 30.Chan CW, Choi KC, So WK, Chan HY. Concept mapping in palliative medicine research. Annals Of Palliative Medicine. 2012; 1(2): 179–181. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-5820.2012.07.01>
- 31.Fawaz M, Kavuran E. Lebanese nursing students' perceptions regarding use of concept mapping. Teaching and Learning in Nursing 2021; 16(1): 48–52. <https://doi.org/10.1016/j.teln.2020.05.003>
- 32.Aliyari S,Pishgooie AH, Abdi A, Mazhari MS, Nazari MR. Comparing two teaching methods based on concept map and lecture on the level of learning in basic life support. Nurse Education İn Practice 2019; 38: 40–44. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2019.05.008>

33. Drach-Zahavy A, Broyer C, Dagan E. Similarity and accuracy of mental models for medduring nursing handovers: A concept mapping approach. *International Journal of Nursing Studies*, 2017 74, 24–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2017.05.009>
34. Roberts D, Calman L, Large P, Appleton L, Grande G, Lloyd-Williams M, Walshe C. A revised model for coping with advanced cancer. Mapping concepts from a longitudinal qualitative study of patients and carers coping with advanced cancer on to folkman and greer's theoretical model of appraisal and coping. *Psycho-Oncology* 2018; 27(1), 229–235. <https://doi.org/10.1002/pon.4497>
35. Chow KM, Chan C, Choi KC, White ID, Siu KY, Sin WH. A practice model of sexuality nursing care: a concept mapping approach. *Supportive Care In Cancer* 2020 <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05660-1>
36. Cook L, Dover C, Dickson M. From care plan to concept map: a paradigm shift. *Teaching and Learning in Nursing* 2012; 7(3): 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.teln.2011.11.005>
37. Karadağ A, Çalışkan N, Baykara ZG. Hemşirelik teorileri ve modelleri. İçinde: Bayat M. Hemşirelik teorileri ve modelleri. 1. Baskı, İstanbul: Vizyon Basımevi 2017; 30-52.
38. Öztürk H, Çalıküşu İncekar M, Erkut Z, Yıldız S. Pediatrik yoğun bakım ünitesinde izlenen Guillain Barre Sendromlu bir çocuğa hemşirelik yaklaşımı. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2018; 22(1): 19-24.
39. Gümüş M, Binay Yaz Ş, Şenol S. Ülseratif kolitin pediatrik bakımı ve kavram haritası. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2020; 9(3): 318-323. <https://doi.org/10.37989/gumussagbil.716572>
40. Gümüş M, Yıldırım Y, Aykar FŞ, Fadiloğlu Ç. Hemşirelik modeli ve bakım: kısa barsak sendromu tanılı bir bebeğin Levine Koruma Modeli ile değerlendirilmesi. *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2020; 17(1): 91-97.
41. Kahraman Berberoğlu B, Çalışır H. Serebral palsili bir çocuğun Orem Öz-bakım Eksikliği Kuramı'na göre hemşirelik bakımı: olgu sunumu. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2020; 4(2): 154-167.
42. Şen Atasayar B, İşeri Ö. Yanığı olan bireyin Roy Uyum Modeli'ne göre hemşirelik bakımı: olgu sunumu. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi* 2020; 5 (1), 73-89.

43. Başayar Z, Kaplan S, Yazıcı G. Rüptüre ektopik gebelik tanısı alan bir olguda Roy Adaptasyon Modeli'ne göre hemşirelik yaklaşımı. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi* 2020;3(1): 69-81.

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 03



Uykunun Fizyolojisi ve Stresle İlişkisi (Derya Güzel
Erdoğan, Fatih Cingöz)

Uykunun Fizyolojisi ve Stresle İlişkisi

Doç. Dr. Derya Güzel Erdoğan¹, Fatih Cingöz²

¹*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, deryaguzel@sakarya.edu.tr*

²*Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, cingozfatihim@gmail.com*

1. Giriş

1.1. Uyku Fizyolojisi:

Uyku, insanlık tarihi kadar eski bir araştırma konusudur. Tüm zamanlarda uykunun fizyolojisi ve fonksiyonları merak konusu olmuştur. Son yıllardaki yoğun araştırmalara rağmen, uykunun tam işlevi henüz belirlenmemiştir (G. Sütunu-2009). Hem bilimsel araştırmalar hem de kişisel tecrübeler göstermiştir ki uykunun sağlıklı bir vücut ve sağlıklı bir sosyal uyum için çok önemli fonksiyonları vardır. Modern çağla birlikte uyku kadar merak uyandıran ve insanların sosyal yaşantısını (iş, okul ve kişisel ilişkiler) olumlu ya da olumsuz şekilde etkileyen stres de önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. İnsanların sağlıklı bir yaşam sürdürmeleri için, yeme içme gibi çok önemli bir fizyolojik ihtiyaç olduğu bilinen uyku ile yine insanların sosyal yaşantılarını doğrudan etkileyen ve başta kalp damar hastalıkları olmak üzere birçok hastalıkta hızlandırıcı etkisi olduğu rapor edilen (Viviana Lo Martire et al -2020) stres ile arasındaki ilişki ve bu ilişkinin niteliği bu derlemede incelenmiştir

Uyku canlıların yaşantılarını sürdürmeleri için gerekli olan fizyolojik bir ihtiyaçtır. Ortalama olarak, hayatımızın üçte biri uykuda geçer (T. J. Sejnowski-2000). Uykunun birçok tanımı yapılmıştır. Uyku, doğal olarak oluşan bir bilinç azalmasının yanı sıra azalmış duyuşal ve motor aktivite durumudur (Hays ve Stewart, 1992). Bu tanımlardaki ortak noktalar, uykunun fizyolojik bir ihtiyaç olduğu, birçok fizyolojik sistemin katkısıyla ve günlük bir döngü içinde olduğu, genel olarak vücudun yenilenmesinden ve dinlenmesinden sorumlu olduğu ve yokluğu ya da azlığı durumunda ciddi fiziksel ve psikolojik rahatsızlıklara neden olduğudur.

Uykunun bilinen en önemli fonksiyonları vücudun yenilenmesi, enerjinin korunması ve hafızanın korunmasıdır. Vücudun yenilenmesi ve enerjinin korunması ile vücut bir sonraki güne hazır hale gelir. Hafızanın korunması ile de kişisel yaşantılar, anılar ve öğrenilenlerin hatırlanması, daha ileriki zamanlara aktarılması sağlanır (Mathieu Nollet – 2020) .

1.2. Stres Kavramı:

Modern çağla birlikte yaşantımıza girdiği kabul edilse de vücudumuzun zorluklar karşısındaki fizyolojik bir tepkisi olduğundan stres insanlık tarihi kadar eski bir olgudur. Ancak terim olarak kullanımı ve bilimsel araştırmaları 20. yüzyılda başlamıştır. Stresi terim olarak ilk kullanan, bu alanda çok fazla çalışma yapan Hans Selye olmuştur. H. Selye, *The Stress of life* (1956) isimli kitabında stres ve stresör tanımını yapmıştır. Bu tanımlara göre, kişinin içten veya dışarıdan gelen ve kendisini zorlayan uyarıcılara verdiği tepki stres, stres tepkisini ortaya çıkaran iç veya dış uyarıcı da stresördür.

Stres ile ilgili yapılan araştırmalar incelendiğinde aslında stresin vücudunuzun normale dönmek için, fiziksel ve zihinsel olarak kendisini zorlayan durumdan kurtulmak için ortaya koyduğu fiziksel ve zihinsel tepkiler olduğu anlaşılmaktadır. Stres oluşturan durumlara karşı kişinin ortaya koyduğu tepki “savaş ya da kaç” olarak ifade edilmektedir. Stres altındaki kişi stresörüne karşı savaşır ya da kaçır. Bu iki tepki de stresten kurtulma ve vücudumuzun normale dönme amacına hizmet eder.

Kişinin stresiyle baş edememesi ve uzun süre stres altında kalması fiziksel ve psikolojik açıdan yıkıcı sonuçlara neden olabilir. Stres söz konusu olduğunda da genellikle bu yıkıcı özelliği aklı gelir. Ancak stresin motive edici ve aktiviteyi destekleyici etkisi de vardır. Yüksek not alınması gereken sınavlardan önce bazı öğrencilerin daha fazla ders çalışması ve o sınavdan yüksek not alması buna örnek gösterilebilir.

1.3. Stresin Uykuya Etkisi:

Stres oluşturan bir durumla karşılaşıldığında vücudumuzun bu duruma karşı bir cevabı (tepkisi) olur. Bu cevabın oluşumu nöroendokrin sistem içinde yer alan hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen oluşturur. Herhangi bir stresör ile karşı karşıya kalındığında hipotalamus uyarılır ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CHR), vazopressin (VP) salgılanır. CHR hipofiz bezinin ön lobundaki (adenohipofiz) kortikotrop hücrelerini uyarır ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmaya başlar (Eleonora Iob & Andrew Steptoe -2019).

ACTH'nin önemli bir etkisi kortizol hormonunun salgılanması için böbrek üstü bezini uyarmasıdır. ACTH tarafından uyarılan böbrek üstü bezinden kortizol salgılanmaya başlar (Sarit Avishai-Eliner – 2002).

Bu hormonların plazma seviyeleri, insanlarda stres sırasında iki ila beş kat artabilir Kortizolün önemli etkileri kan basıncını artırması ve kan şekerini artırmasıdır. (Salam Ranabir & K Reetu – 2011) Herhangi bir stresörle karşılaşıldığında vücudumuz bu durumun oluşturduğu baskıdan ve zorlamalarından kurtulmak için ya stresörle mücadele edecek ya da

stresörden uzaklaşmaya çalışacaktır (savaş ya da kaç tepkisi). Stresörün oluşturduğu durumdan kurtulmak için ister mücadele (savaş), isterse uzaklaşma (kaçma) yolu seçilsin, her iki yol için de vücudumuz enerjiye ve güce ihtiyaç duyar. Bu enerji ve güç kortizol hormonunun kan basıncını ve kan şekerini yükseltmesi ile sağlanır. Kan basıncının artması ile kasların ve beynin ihtiyaç duyduğu daha fazla kan sağlanmış olur. Yine kan şekerinin de yükseltilmesi ile kasların ve beynin ihtiyaç duyduğu daha fazla enerji de sağlanmış olur. Bu fizyolojik tepkinin amacı vücudu dinç ve güçlü tutmaktır.

Stres oluşturan durum ortadan kalkarsa ya da vücudumuzun ortaya koyduğu stres tepkileri ile vücut dengesi sağlanmış ise nöroendokrin sistemin negatif geribildirim (negative feedback) mekanizması sayesinde vücuttaki kortizol miktarı da giderek azalır (James Herman-2016). Kortizol negatif geribildirimi CHR ve ACTH'nin baskılanması yolu ile olur (Rezan HATUNGİL – 2008).

Stres etkilerinin çok güçlü olduğu durumlarda ve kronik streste bu negatif geribildirim mekanizmasının düzgün çalışmadığı ve kortizol seviyesinin normal seviyelere düşmediği düşünülmektedir. Birçok çalışma, majör depresyon, bipolar bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), şizofreni ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklarda HPA ekseninin anormal şekilde artmış aktivitesinin, stres tepkisini yeterince sonlandıramamasına neden olduğu ve stresle ilgili aktivitelere karşı aşırı duyarlılık durumu ile sonuçlandığı düşünülmektedir (Julia K Gjerstad et al – 2018).

Stresin uyku üzerindeki etkilerini araştıran çok sayıda bilimsel çalışma vardır. Bu çalışmaların ortak sonuçları kendisini stres altında hisseden, yaptığı işin stresli olduğunu düşünen, stres algısı yüksek olan kişilerin uyku sürelerinin düşük olduğu, uykuya dalmakta zorlandıkları ve uyku kalitelerinin düşük olduğu şeklindedir.

Yoğun bakımda görevli hemşirelerin algıladıkları stres seviyesinin yüksek olduğu ve uyku kalitelerinin düşük olduğu saptanmış (Sibel Şentürk – 2014). Yoğun bakım hemşireleri yaptıkları işin çok stresli olduğunu düşündükleri ve uyku kalitelerinin diğer servislerde çalışan hemşirelere göre daha düşük olduğu gözlemlenmiş (Demet Aydın ve arkadaşları – 2011).

Travma sonrası stres bozukluğu olan kişilerin, olmayanlara göre uyku kalitelerinin daha düşük, uyku sürelerinin de daha az olduğu görülmüştür (Sinan Yetkin – 2010).

Üniversite öğrencilerinin uyku seviyesi ve uyku kalitesi düştükçe anksiyete ve stres algılarının yükseldiği görülmüştür (Mehtap Malkoç – 2017). Üniversite öğrencilerinin akademik sınav dönemlerinde uyku kalitesinin düştüğünü ve bu düşüşlerin sınav stresinden kaynaklandığı

gözlemlenmiştir (Matthias Zunhammer et al. 2014)

Uyuyamama ya da uykusuzluk olarak bilinen insomnianın psikofizyolojik kökenli olanları, çoğunlukla stresli bir dönemden sona başlar ve devam eder. Var olan insomnia da stresli dönemlerde şiddetlenir. Akut insomnianın başlıca özelliği tanımlanabilen bir stres kaynağı ile var olmasıdır (Hikmet Yılmaz – 2014)

Stresin uyku üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, stresin uykuya dalmayı zorlaştırdığı, uyku kalitesini düşürdüğü ve sonuç olarak da uykusuzluğa neden olduğu anlaşılmaktadır. Stres algısıyla birlikte vücudumuzda kortizol salınımı artar ve normalin iki ila beş katına çıkabilir (Salam Ranabir & K Reetu – 2011). Bu durum stresöre karşı vücudumuzu dinç ve dinamik tutmak için gereklidir. Ancak uyuyabilmek için dingin ve rahatlamış, başka bir deyişle kortizol seviyesi normal bir vücuda ihtiyacımız vardır. Stres etkisi ile meydana gelen stres tepkisi azalmadan, vücut dengesi sağlanmadan (homeostas) uykuya dalmak çok zorlaşır (Jennifer MARTİN – 2021)

1.4. Uykunun Strese Etkisi

Stresin uykuya olan etkileri gibi uykunun da strese etkileri vardır. Bu etkiler uyku süresine ve kalitesine göre değişiklik gösterir. Uykusuzluğun zararlı sonuçları uzun zamandan beri bilinmekte ve tarih boyunca bir işkence yöntemi olarak kullanılmaktadır (Mathieu Nollet – 2020). Uyku yoksunluğu, özellikle de uykunun tamamen yokluğu ile ilgili ilk bildirilen deneysel çalışmalar, on dokuzuncu yüzyılın sonlarında yapılmıştır. Sürekli aktivite ile uyanık tutulan köpekler üzerinde yapılan çalışmalar ve hayvanları zorla hareket ettirmeden uyanık tutan özel bir kafes kullanılarak yürütülen çalışmalar, toplam uyku kaybının 'psişik tükenmeye', ciddi beyin dejenerasyonlarına yol açtığını ve 4-17 gün sonra ölümcül olduğunu göstermiştir. (M Bentivoglio & G Grassi-Zucconi -1997).”

Uyku kaybı, hedef geliştirici olayların olumlu etkisini azaltırken, yıkıcı olayların olumsuz duygusal etkilerini artırır (Dov Zohar – 2005). Uyku kalitesi ve gündüz işlev bozukluğu, vücudun strese yanıt verme yeteneği üzerinde sonuçları vardır. Kalitesiz uyku, stresi ve vücudun strese yanıt verme mekanizmasının (HPA eksen) strese yanıt verme yeteneğine olumsuz etkileri vardır (Sarah M. Bassett-2015).

Psikotik belirtilerle uykusuzluk arasında ilişki vardır, uzun süre yaşanan uykusuzluk sanrılara, halüsinasyonlara ve duygu durum bozukluklarına neden olabilir (Ai Koyanagi & Andrew Stickley-2015). Uyku kaybı halüsinasyonlara ve diğer yanlış algılamaların yanı sıra duygu durum değişikliklerine, çarpık düşünmeye, sanrılara, duyarsızlaşmaya ve zaman algısında bozulmalara neden olabilir. Bu semptomlar 24 saat uykusuz

kaldıktan sonra ortaya çıkmaya başlar ve uyku kaybı uzadıkça bu semptomların yoğunluğu ve sıklığı da artar (Flavie Waters-2018).

Gecelik 4 saatlik uyku kısıtlaması, kan basıncını artırır, parasempatik sistemin işlevini yavaşlatır, akşam kortizol ve insülin seviyelerini yükseltir (R Leproult, et al – 1997) ve muhtemelen iştah açıcı bir hormon olan ghrelin'in yükselmesi ve leptin seviyelerinin azalması yoluyla iştahın artmasına neden olur (Karine Spiegel, et al. 2004). Azaltılmış uyku süresinin vücut kütlelerinde artışa ve obeziteye neden olacağı bildirilmiştir (James E Gangwisch, et al. 2005)

Uyku yoksunluğu bilişsel bozulmaya neden olur. Uykusuzluk nedeniyle stres ile baş etme zorlaşır ve her geçen gün vücudun allostatik yükü artar, öğrenme, hatırlama ve karar verme yeteneği zayıflar (Bruce S McEwen – 2006)

Uyku yoksunluğu nedeniyle vücutta meydana gelen fizyolojik değişiklikler aynı zamanda duygusal kısıtlamalara ve olumsuz uyarılara verilen tepkilerin artmasına yol açarak güven, empati ve mizahta azalmaya yol açar. Eşlik eden dikkat dengesizliği, sosyal bilgi işlemenin bozulmasına, bireysel ve ekip performansının bozulmasına ve hata, olaylara ve yaralanma olasılığının artmasına neden olur (Jillian Dorrian, et al. – 2019)

Uyku, standart bir sağlık ve performans için gereklidir. Hastalıkların ve mesleki taleplerin neden olduğu uyku bozukluğu, iş/okul verimliliğinde düşüşe katkıda bulunur ve uykululuk hali artık kaza oranlarına önemli bir katkıda bulunan olarak kabul edilmektedir (P Philip & T Akerstedt - 2006). Uykusuzluğun neden olduğu iş veya okul verimliliğindeki düşüş, kaza veya olaylar, kişisel ilişkilerdeki sorunlar yeni yeni stres oluşumlarına neden olur.

2. Sonuç

Stres ve uyku bozuklukları yaygın durumlardır ve sıklıkla birlikte ortaya çıkar ve birbirlerini etkilerler. Örneğin, psikolojik stres uyku kaybına ve uykusuzluğa katkıda bulunur. Tersine, uyku yoksunluğu psikolojik ve fizyolojik stres tepkilerini ortaya çıkarır (Peter L Franzen et al.-2011). Stres ve uykunun birbirini etkilediği ve bazı fizyolojik ve psikolojik olumsuz tepkilere neden olduğu görülmektedir. Optimum seviyede bir sağlık ve gündelik performans için stresin kontrol altına alınabilmesi ve yeterli miktarda ve kalitede uykuya ihtiyaç duyarız. Uyku ve stres arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar göstermiştir ki stres uyku kalitesinin düşmesine ve uyku süresinin azalmasına neden olmaktadır. Benzer bir etkiyle uyku kalitesinin düşük olması ve yeteri kadar uyumama stresle baş etme çabasını olumsuz etkilemekte ve sebep olduğu fizyolojik, psikolojik ve sosyal sorunlar nedeniyle strese destek olmaktadır.

Strese karşı vücudumuzun verdiği yanıtın etkili olmasına yeterli miktarda ve kalitede uyuyarak yardımcı olabiliriz. Stres yanıtının etkisi altında uykuya dalmanın zor olduğu gerçeği göz önünde bulundurularak, stresli dönemlerde uyku süresini ve kalitesini artırmak için, vücudumuzdaki kortizolün normal seviyelere düşürülmesi önemlidir.

Uyku kalitesini ve süresini artıracak tedbirler alınarak, kronik stresin etkisiyle her geçen gün artan kalp ve damar, diyabet, hipertansiyon gibi hastalıklar ve obezite azaltılabilir. Yine yeterli ve kaliteli uykuyla sosyal ilişkilerin daha az sorunlu yaşanmasına, insanların bilişsel yeteneklerini daha üst seviyelerde kullanmalarına yardımcı olunabilir.

3. Kaynakça

1. Viviana Lo Martire et al. "Stress & sleep: A relationship lasting a lifetime" *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* Volume 117, October 2020, Pages 65-77.
2. Terrence J. Sejnowski – "Brain Research" Cilt 886, Sayı 1-2 , 15 Aralık 2000, S. 208-223.
3. Hays RD, Stewart AL. Sleep Measures. In: Stewart AL, Ware JE, editors. *Measuring Functioning and Well-Being: The Medical Outcomes Study Approach*. 1992. pp. 235–59.
4. Giora Pillar – "Challenges in the progress of sleep research and sleep medicine" 2009 Mayıs 148(5):285-6, 352.
5. Nolleet, Mathieu et al. "Sleep deprivation and stress: a reciprocal relationship." *Interface focus* vol. 10,3 (2020): 20190092. doi:10.1098/rsfs.2019.0092.
6. Selye H. . New York: McGraw-Hill, 1956.
7. Meerlo, Peter et al. "Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity." *Sleep medicine reviews* vol. 12,3 (2008): 197-210. doi:10.1016/j.smr.2007.07.007.
8. Bentivoglio, M, and G Grassi-Zucconi. "The pioneering experimental studies on sleep deprivation." *Sleep* vol. 20,7 (1997): 570-6. doi:10.1093/sleep/20.7.570.
9. Zohar, Dov et al. "The effects of sleep loss on medical residents' emotional reactions to work events: a cognitive-energy model." *Sleep* vol. 28,1 (2005): 47-54. doi:10.1093/sleep/28.1.47.

10. Herman, James P et al. "Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response." *Comprehensive Physiology* vol. 6,2 603-21. 15 Mar. 2016, doi:10.1002/cphy.c150015.
11. Hatungil, Rezan – "Stres ve Demansta Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Eksenin Rolü", *Mersin Üniv. Sağlık Bilim Derg.* 2008;1 (3):1-7.
12. Avishai-Eliner, Sarit et al. "Stressed-out, or in (utero)?" *Trends in neurosciences* vol. 25,10 (2002): 518-24. doi:10.1016/s0166-2236(02)02241-5.
13. Ranabir, Salam, and K Reetu. "Stress and hormones." *Indian journal of endocrinology and metabolism* vol. 15,1 (2011): 18-22. doi:10.4103/2230-8210.77573.
14. Hikmet Yılmaz - *Uyku Bozukluklarında Tedavi Rehberi* – 2014.
15. Jennifer MARTİN – <https://www.nike.com/tr/a/uyku-ile-stres-ara-sin-daki-iliski> -2021.
16. Iob, Eleonora, and Andrew Steptoe. "Cardiovascular Disease and Hair Cortisol: a Novel Biomarker of Chronic Stress." *Current cardiology reports* vol. 21,10 116. 30 Aug. 2019, doi:10.1007/s11886-019-1208-7
17. Sibel ŞENTÜRK *Bozuk Tıp Derg* 2014;4(3):48-56.
18. Demet AYDIN ve arkadaşları - *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2011;9:59-63.
19. Sinan YETKİN - *Gülhane Tıp Der.* 2010; 52: 252-256.
20. Mehtap MALKOÇ - *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation.* 2017;4(3):125-133.
21. Zunhammer, Matthias et al. "Sleep quality during exam stress: the role of alcohol, caffeine and nicotine." *PloS one* vol. 9,10 e109490. 3 Oct. 2014, doi:10.1371/journal.pone.0109490.
22. Bassett, Sarah M et al. "Sleep quality but not sleep quantity effects on cortisol responses to acute psychosocial stress." *Stress (Amsterdam, Netherlands)* vol. 18,6 (2015): 638-44. doi:10.3109 /102538 90.2015 .1087503.
23. Koyanagi, Ai, and Andrew Stickley. "The Association between Sleep Problems and Psychotic Symptoms in the General Population: A Global Perspective." *Sleep* vol. 38,12 1875-85. 1 Dec. 2015, doi:10.5665/sleep.5232.

24. Waters, Flavie et al. "Severe Sleep Deprivation Causes Hallucinations and a Gradual Progression Toward Psychosis With Increasing Time Awake." *Frontiers in psychiatry* vol. 9 303. 10 Jul. 2018, doi:10.3389/fpsyt.2018.00303.
25. Ranabir, Salam, and K Reetu. "Stress and hormones." *Indian journal of endocrinology and metabolism* vol. 15,1 (2011): 18-22. doi: 10.4103/2230-8210.77573.
26. Gjerstad, Julia K et al. "Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility." *Stress (Amsterdam, Netherlands)* vol. 21,5 (2018): 403-416. doi:10.1080/10253890.2018.1470238.
27. Leproult, R et al. "Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening." *Sleep* vol. 20,10 (1997): 865-70.
28. Spiegel, Karine et al. "Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite." *Annals of internal medicine* vol. 141,11 (2004): 846-50. doi:10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008.
29. Gangwisch, James E et al. "Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I." *Sleep* vol. 28,10 (2005): 1289-96. doi:10.1093/sleep/28.10.1289.
30. McEwen, Bruce S. "Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain." *Dialogues in clinical neuroscience* vol. 8,4 (2006): 367-81. doi:10.31887/DCNS.2006.8.4/bmcewen.
31. Dorrian, Jillian et al. "Self-regulation and social behavior during sleep deprivation." *Progress in brain research* vol. 246 (2019): 73-110. doi:10.1016/bs.pbr.2019.03.010.
32. Philip, P., & Akerstedt, T. (2006). Transport and industrial safety, how are they affected by sleepiness and sleep restriction?. *Sleep medicine reviews*, 10(5), 347–356. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2006.04.002>.
33. Franzen, Peter L et al. "Cardiovascular reactivity to acute psychological stress following sleep deprivation." *Psychosomatic medicine* vol. 73,8 (2011): 679-82. doi:10.1097/PSY.0b013e31822ff440.



Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 04



**Egzersiz ve Egzersizin Homeostatik Fizyolojik Etkileri
(Derya Güzel Erdoğan, İrem Aslan)**

Egzersiz ve Egzersizin Homeostatik Fizyolojik Etkileri

Doç. Dr. Derya Güzel Erdoğan¹, İrem Aslan²

¹Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, deryaguzel@sakarya.edu.tr

²Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, irmergn.u@gmail.com

1. Giriş

Egzersiz, sağlığı iyileştirmek ve dinç kalabilmek amacıyla özel olarak belirlenen planlı ve tekrarlayıcı belli bir süre devam eden hareketler toplamıdır (1). Egzersiz, aerobik egzersiz ve anaerobik egzersiz türü olarak ikiye ayrılır. Aerobik egzersizler, uzun süreli, orta ve düşük şiddetli egzersiz hareketleridir. Aerobik egzersizler, vücuda oksijen sağlayan ve oksijenin kullanım miktarını arttıran aktivitelerden meydana gelir. Karbonhidrat, yağ, protein içeren besinler oksijen ile yakılarak enerji sağlanır. Günlük hayatta en basit ve en sık yapılan egzersiz türü yürüyüştür. Bunun yanında merdiven çıkmak, ip atlamak, dans etmek, bisiklete binmek ve yüzmek, diğer aerobik egzersizler arasındadır. Anaerobik egzersizler, ani hareketlerden oluşan, kuvvet çalışmaları gibi çok zorlayıcı egzersiz hareketleridir. Anaerobik kavramı enerji sağlanmasında oksijenin kısıtlı olduğu veya hiç bulunmadığını ifade eder. Örnek olarak, hızlı bir şekilde 15-20 basamak merdiven çıkıldığında soluk soluğa kalınır. Böyle durumlarda enerji eldesinde aerobik yol yetersiz durumda kaldığı için enerji anaerobik olarak sağlanmaktadır. Anaerobik egzersizde enerji yalnız karbonhidratlardan sağlanır. Anaerobik egzersiz, süresi ortalama 2 dakika süren şiddetli eforları destekler. Anaerobik enerji eldesi sonucunda vücutta biriken laktik asit yorgunluğa neden olur (2).

2. Düzenli Egzersizin Fizyolojik Etkileri

Yapılan birçok çalışmada fiziksel aktivitenin; kardiovasküler sistemde, iskelet kaslarında ve sisteminde; koroner kalp hastalıkları, yüksek kan basıncı, insüline bağımlı olmayan yetişkin diyabetinin önlenmesi ve rehabilitasyonunda etkili olduğunu gösterilmiştir (2).

2.1. Egzersizin Beyin Üzerine Etkileri

Egzersizin beyin üzerine yaptığı etkiler birkaç farklı mekanizmada ele alınmaktadır. Egzersiz yapıldığında beyin düşünce mekanizmasında ve sosyallik, entelektüel performans ile ilgili olan kısımlarında oksijen düzeyi değişimi ve anjiyogenez oluşmaktadır. Oluşan bu durumlar insanların gelişmesini sağlar. Egzersiz stres hormonlarının seviyesini düşürür ve bilgiyi işlemenin hızlanmasını sağlayan serotonin ve nöradrenalin gibi nörotransmitterlerin miktarını yükseltir. Egzersiz, nörotrofinleri (BDNF, İBH

ve temel fibroblast büyüme faktörü) düzenler. Salınan nötrofinler gelişmekte olan beyinde nöronların yaşamasını, farklılaşmasını, dendritik dallanmayı ve yetişkin beyindeki sinaptik ağları destekler (3).

Egzersiz, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonu baskılar. Nöroplastisiteye pozitif katkılar sağladığı bilinmektedir (4). Son yıllarda Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar alanında yapılan çok sayıdaki araştırmaların sonuçları etkileyicidir. Egzersiz yaşlılıkta bunama riskini azaltırken, diğer yandan düzenli egzersiz genel olarak bilişsel performansı artırır. Mevcut durumda hasta olan kişilerde egzersizden hemen sonra bilişsel performansı, uyku kalitesini ve yaşam kalitesini iyileştirir (13).

Devamlı yapılan egzersiz programıyla ileri yaşlarda hafızada iyileşme, öğrenme kapasitesinde artış ve sensörimotor fonksiyonlarda gelişme olduğu gözlemlenmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde egzersizin iskemiye yönelik koruyucu etkisi olduğu, hipokampal nörojenezi artırdığı ve öğrenme yetenekleriyle bilişsel işlev değerlerinde düzelme sağladığı desteklenmiştir (4). Hipokampus, BDNF benzeri nörotrofik protein etkilerine karşı en açık bulunan alandır. Hipokampal öğrenme, sağlıklı beyinde öğrenmeyi, kafa travması sonrası yeniden öğrenmeyi, genel manada ise beyinin duysal ve motor kapasitesi artırılabilir denilmektedir. Hipokampus ileri yaşta en erken hasara uğrayan anatomik oluşumdur. Bu durum sonucunda yaşlılıkta görülen isim-yüz eşleştirmelerinin bozulmasının nedeni olarak belirtilebilir. Egzersizin etkisiyle hipokampal plastite ve buna bağlı olarak frontal lob hacmindeki artış sayesinde doğru karar verme, birden fazla işi aynı anda yürütebilme, dil becerileri, plan yapabilme gibi üst düzey kortikal işlev mekanizmalarında pozitif etkiler gözlenmektedir (5).

Nörojenizin artırılması için yapılan egzersizin düzenli ve orta şiddetli aerobik özellikte olması tavsiye edilmektedir. Yapılan egzersiz yüksek şiddette ise vücudun gelişmesine etki ettiği bilinmektedir. Ancak nörojenezi arttırmadığı hayvan deneyleriyle saptanmıştır (5).

John j ratey'in ifadesinde, "egzersiz yapmak, bir miktar prozac, bir miktar ritalin almak gibidir." denilmektedir (3).

Egzersiz sırasında ve sonrasında vücutta salınan etkili nörotransmitterler vardır. Serotonin, nöronlar arasındaki kimyasal aktarımda ve beyin farklı parçalarının birbirleri arasında iletişim kurmasını sağlayan kimyasaldır. Özgüven ve serotonin arasında sıkı bir bağ vardır. Egzersizin, serotonin salgılatması için birkaç yol bulunmaktadır. Birincisi, motor aktivite sonrası serotonin üretimi için beyin iletilmiş olduğu sinyallerin sıklık derecesini artırması ile oluşmaktadır. İkincisi, düzenli yapılan egzersiz triptofan salınımının artırmasını sağlar. Bu molekül serotoninin öncülüdür. Dopaminin, hareket ve davranış kontrolü, hafıza, dikkat, öğrenme ve kavramanın desteklenmesi, uyku ve ruh halinin dengesi gibi görev ve fonksiyonları

mevcuttur. Dopaminin, ruh hali ve uzun süreli bellek üzerinde geliştirici etkisi vardır. Beyindeki zevkli duyguları aktive eder. Haz verici bir hormon olan dopamin mutluluk sağlayarak özgüven artışında destekleyicidir (6). Egzersizle, endorfin miktarında artış olur. Endorfin, beyin tarafından üretilir ve sinir sistemine sinyaller göndererek ağrı kesici ilaçlar gibi etkiler yaratır. Ağrı kesici etkisi dışında, endorfinler hastalıkla mücadele etmede vücut direncini artırır ve doğal sakinleştirici etki sağlar (7).

2.2. Egzersizin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Kardiyovasküler sistemin başlıca görevi ilk olarak oksijen olmak üzere dokulara gerekli olan maddeleri ilgili dokulara ulaştırmayı sağlamaktadır. Dokularda oluşan zararlı atık maddeleri ise dokulardan uzaklaşmasını sağlamaktır. Kardiyovasküler sistemin egzersiz esnasındaki görevi ise çizgili kas dokusunun artmış olan oksijen ihtiyacını karşılayarak kas dokusuna giden kan akışının artırılmasını sağlamaktır. Artan kan akışına bağlı olarak kardiyovasküler sistemde ani değişiklikler meydana gelir (8).

Egzersizin başlamasıyla vücutta bazı değişiklikler meydana gelir. Egzersize başlamadan hemen önce ve başlaması esnasında, adrenalın ve noradrenalin salgılanmasında artış olur. Vagal aktivite azalır. Oksijen kullanım miktarı artışı olur. Karbondioksit üretimi artış gösterir. Egzersizin anerobik safhasında, laktat birikimi gerçekleşir. Kan ph derecesi artar. Vücudun enerji depolarında azalma gözlenirken özellikli olarak glikojen depoları hızla azalış gösterir (8).

Vücutta oluşan bu değişiklikler sonucunda ise faal kaslarda metabolik gereksinim artar ve bunu karşılayabilmek için daha fazla kan akımına gereksinim duyulur. Kasların enerjiyi kullanması sonrası ısı açığa çıkar ve vücut bu ısıyı vücut dışına atmak zorunda kalır. Beyin ve kalbe olan kan akımında artış gözlenir (8).

Kardiyovasküler sistemin gözlenen değişikliklere göre vücutta ayarlama yapması gerekmektedir. Bu ayarlama belirli parametreler üzerinden olmaktadır; Kalp hızı artar. Atım volümü artar. Kalp debisi artar. Kan basıncı artar. Oksijen tüketimi artar. Serum lipitleri (kolesterol, trigliserit) azalır. Kasların kanlanması artar (8).

Kronik etkileri arasında; kalbin bir dakika içindeki atım sayısını azaltır. Kalbin boşluklarında genişleme olur, kardiyak outputta artış meydana gelir. Kalp atımı düzenlenir Kan damarı direnç azalmasına bağlı olarak kan basıncında azalma meydana gelir. Damar yapısının elastikiyetinde artış olur, kan lipitlerinden yüksek kolesterol ve trigliserit düzeyinde azalma sağlar. Kalbi güçlendirir(9).

2.3. Egzersizin Akciğerler Üzerine Etkileri

Egzersiz esnasında fonksiyonel kapasite artar. Kan akımı artar. Alveollerde solunum gazları diffüzyonu artar. Akciğerlerin fonksiyon görmeyen volümün (rezidüel volüm) azalır (2).

2.4. Egzersizin Kas-İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

Kemik dansitesinde artış olur. Vücut dengesinin oluşumunda etki gösterir. Kas kuvveti ve esneklik üzerine olumlu etkisi vardır. Kas-iskelet sistemi açısından kişinin sakatlanmasını önlemede olumlu yarar sağlar. Uygun egzersizlerle postural kaslarda çalışıldığından kişinin postürü düzelir ve bunun sonucunda sırt ve bel ağrılarının azalmasını sağlar (2).

2.5. Egzersizin Endokrin Sistemi Üzerine Etkileri

Egzersiz başlangıçta organizmanın iç koşullarını değiştiren, homeostasiyi bozan bir stres faktörüdür. Bu streslere karşı, vücutta iç ortam koşullarının sabit kalmasını sağlayacak otonomik sistemler bulunmaktadır. Sinir sistemi ve endokrin sistem, iç denge bozulduğunda dengenin yeniden kurulmasına katkı veren mekanizmaları harekete geçiren önemli iki sistemdir. Bu iki sistem beraber çalışarak nöroendokrin sistem olarak isimlendirilir. Fakat bu iki sistem kullandıkları iletim mekanizması bakımından birbirinden farklılık gösterir. Endokrin sistem hormon salgılayarak, sinir sistemi ise bir sinirsel iletimde görevli olan nörotransmitterler aracılığıyla haberleşmeyi sağlar (10).

Egzersiz hormon salınımına etki ederek, organizmanın egzersiz stresi ile baş edebilmesi için bazı uyum mekanizmaları oluşturur. Gelişen mekanizmalara göre bazı hormonlarda azalma ve artma, egzersizin süresine ve şiddetine bağlı olmakla beraber, aynı zamanda bireyin yaşına, cinsiyetine ve kondisyon düzeyine de bağlıdır (10). Egzersizin ileri yaş yetişkinlerde de kondisyon ve fiziksel performansı arttırdığı gözlenmiştir (12).

Egzersiz sırasında değişimler, merkezi sinir sistem yanıtları ile endokrin düzenlemeler başlatılır. Metabolik gereksinimlere ve çevresel faktörlere göre nihai düzenleme yapılmaktadır. Otonom sempatik aktivite artar. Bazı hormon salınımlarında artış meydana gelir. Büyüme hormonu, özel olarak tek bir hedef organı etkilemez. Vücuttaki tüm bölgeleri etkileyerek büyümeyi uyarmaktadır. Protein sentez hızını arttırırken, yıkılımını azaltır. Egzersiz ile büyüme hormonunun kandaki seviyesi artar ve bu artma egzersiz şiddeti arttıkça devam eder. ACTH, böbrek üstü bezinden glukokortikoidler olarak adlandırılan steroid yapılu hormonların üretimini ve salgısını arttırır. ACTH, genel olarak yağ dokudan yağ asidi mobilizasyonunu arttırır, glikoneogenezi arttırır ve protein yıkımını uyarmaktadır. ADH, vücut sıvı dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. ADH'in hedef organı böbrektir ve

böreklerde suyun geri emilimini azaltarak idrar yoluyla su atılımını azaltır. ADH da egzersizde artar. TSH ve PRL salınımı artar. İnsülin salınımı azalırken, renin anjiotensin, ADH, PD (pankreatik polipeptid), glukagon miktarı artar(10).

Hormonal tepkinin boyutu organizmanın egzersiz öncesi durumuna ve kapasitesine de bağlı olarak değişir. Egzersiz devam ettikçe hormonal adaptasyonlar daha önemli hale gelir. Kontrol ise negatif feedback mekanizmalar ile sağlanmaktadır (10).

Düzenli egzersizin en belirgin etkilerinden birisi kan glikozunun düzenlenmesini sağlamaktır. Çünkü egzersiz vücut hücreleri için önemli olan glikozu tüketen bir stressör faktördür. Doğru süre ve şiddette, düzenli yapılan egzersiz, insülin direncini azaltmakta ve “kas glukoz taşıyıcı proteini” adı verilen GLUT4 artışını sağlayarak kasın glukoz alımını artırmaktadır. Egzersiz sonrasında 24-72 saat içerisinde kan glukoz seviyesinde düşme ve insülin salınımında artış görülmektedir (10). Hafta boyunca aralıklarla yapılan orta yoğunlukta 150 ila 300 dakika arasındaki egzersiz, gelişmekte olan tip 2 diabetes mellitus riskini yaklaşık % 25-35 azaltılabilir. Tip 2 diabetes mellitus olan kişiler haftada sadece bir saat egzersizle kardiyovasküler hastalıktan oluşan erken ölüm riskini % 35 azaltabilir (13).

2.6. Egzersizin İmmun Sistem Üzerine Etkileri

Herhangi bir enfeksiyona yakalanmadan önce yapılan orta şiddetli egzersizler, hastalıklara karşı direnci yükseltir (2). Egzersizin kolon ve kolorektal kanserlere karşı %40-50 oranında riskin azalmasında güçlü koruyucu etkisi vardır. Akciğer kanserine yakalanmanın önlenmesinde belirli yaşam tarzı değişikliklerinden sonra %40 oranında riskin azaldığı saptanmıştır (1). Enfeksiyon oluştuktan sonra yapılan egzersizler vücut direncini azaltır. Akut anaerobik veya çok uzun süreli ve yıpratıcı egzersizler Üsye riskini arttırmaktadır (mukozal ıga'nın azalması sonucu) (2).

2.7. Egzersizin Diğer Sistemler Üzerine Etkileri

Eliminasyon ve hazmı kolaylaştıran bağırsak tonüsünü artırır. Böbreklere kan akımı artışı olur. Sıvı, asit-baz dengesinin sürdürülmesinde önemli etkisi vardır. Vücut atıklarının atılmasında rolü vardır (2). Genel olarak bakıldığında egzersiz, karaciğer yağlanması için tedavi edicidir. (12). Artmış dolaşımdan dolayı deri turgoru, rengi ve gerginliğinde artış olur (2).

3. Sonuç

Egzersiz enerji tüketme uygulamasıdır. Ancak egzersiz yapıldığı anda canlı organizmada aktive olan biyolojik mekanizmalar ile stres anında harekete geçen mekanizmalar arasında benzerlik görülmektedir. Egzersiz bir

açından stres esnasında vücudun vereceği tepkiyi prova ederek vücudun bu konuda eğitilmesini sağlar (7).

Günlük yaşamda bir yere gitmek için ve ya boş zamanları değerlendirmek için yapılan hareket, bir kişinin tüm ömrü boyunca insan gelişimi ve sağlığı açısından önemlidir. Düzenli egzersiz, fiziksel, duyuşal veya zihinsel engeli olan ve olmayan kişiler için kapsamlı bir sağlık etkisine sahiptir. Düzenli egzersiz, sağlığın hem korunmasına hem de iyileştirilmesine katkıda bulunur (13).

Vücudun egzersize engel olabilecek herhangi bir sorunu yoksa haftada en az iki kez 20-30 dakika süreyle çalışması, kalbin güçlü çalışmasını, biriken toksin ve özellikle stres nedeniyle organizma tarafından üretilen adrenalinin vücuttan uzaklaştırılmasını ve kaslarda meydana gelen gerilimin azalmasını sağlaması açısından önemlidir (7).

Üç aydan daha uzun süre yapılan egzersizlerin etkileri arasında; daha az strese girilir ve depresyon riski azalır. Beyin aktivitesi artarak daha doğru kararlar almaya başlanır. Kemikler yoğunluk kazanırken kaslar daha sağlıklı büyür. Yaşam kalitesi artar ve daha genç hissedilir (11).

Olumsuz stres faktörlerinin etkilerini azaltmak için düşük tempoda yapılan koşu, aerobik egzersiz, yüzme, ip atlama, bisiklete binme gibi egzersizler önerilmektedir (7).

4. Kaynakça

1. Akyol, A., Bilgiç, P., Ersoy, G., 2008, "Fiziksel Aktivite, Beslenme Ve Sağlıklı Yaşam", Hacettepe Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme Ve Diyetetik Bölümü, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 729, Birinci Basım, Şubat, Ankara
2. Yücel, Çınar, Ş., "Fiziksel Egzersiz", 1.Sınıf Ders Notu Pdf, <https://Avesis.Ege.Edu.Tr>
3. ERSÖZ, G., "Egzersiz Ve Beyin" ,05.02.2021, His.Gov.Tr
4. Meray, J., Yenice, I.,S., 2018, "Beyin Ve Egzersiz", Türkiye Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Uzman Hekimleri Derneği, Ankara , 21(2):78-85
5. Özocak, O. , Gündüz, Başçıl, S., Gölgele, A. ,2019, "Egzersiz Ve Nöroplastisite", Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 9(1): 31-38
6. Terlemez, M.,2019, "Spor Aktivitesinin Özgüven, Serotonin Ve Dopamine Etkisi", Uluslararası Sosyal Bilimler Dergisi,2(2):1-6

7. Civan, A., Özdemir, İ., Gökhan, Gencer, Y., Durmaz, M., 2018,“Egzersiz Ve Stres Hormonları”, Türkiye Spor Bilimleri Dergisi, 2(1);1-14
8. Uzun, M., 2016, “Kardiyovasküler Sistem Ve Egzersiz”, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Sultan Abdülhamid EAHÜ Kardiyoloji Servisi, İstanbul, Kardiyak Rehabilitasyon Özel Sayısı,7(Sup 2):48-53
9. Bek, N.,2008, “Fiziksel Aktivite Ve Sağlığımız”, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Bölümü, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 730,Şubat,Ankara
10. Koz, M., Akgül, M., Ş., Atıcı, E.,2016, “Egzersiz Endokrin Sistem Üzerine Etkileri Ve Hormonal Regülasyonlar”, Ankara Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, Türkiye Klinikleri J Physiother Rehabil-Special Topics ;2(1):48-56
11. Cansev, B., “Hergün 30 Dk Egzersiz Neleri Değiştirir?”. Doktorlar sitesi.net, Yayın Tarihi:30.12.2016
12. Çabuk, R., Çayır, H., Yıldız, M., Onat, T., Cincioğlu, G., Adanur, O., Kayacan, Y., 2020, “Egzersiz Fiziyojik Sistemler Üzerine Etkileri” Sistematik Derleme, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Yaşar Doğu Spor Bilimleri Fakültesi, Helal Yaşam Tıbbi Dergisi;2(1) /21-38
13. Miko, H., C., Zillmann, N., Ring-Dimitriou, S., Ernst Dorner, T., Titze S., 2020, “Auswirkungen von Bewegung auf die Gesundheit”, Gesundheitswesen, 82(Suppl 3): S184–S195.

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 05



**Birinci Basamakta Bel Ağrısına Yaklaşım (İbrahim Eke,
Aysima Bulca Acar)**

Birinci Basamakta Bel Ağrısına Yaklaşım

İbrahim Eke¹, Aysima Bulca Acar²

¹Atatürk Devlet Hastanesi, Ortopedi Kliniği dribrahimke@gmail.com

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği aysimabulca@gmail.com

1. Giriş

Bel ağrısı, 12. kaburga alt sınırı ile alt gluteal kıvrımlar arasındaki bölgede lokalize, bacak ağrısıyla beraber ya da bacak ağrısı olmaksızın görülebilen ağrıdır (1).

Sık karşılaşılan bir kas-iskelet sistemi sorunu olan bel ağrısı, bir hastalık olarak değil semptom olarak değerlendirilir ve en sık hekime başvurma nedenleri arasında üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada yer alır (2,3). Prevelansın kadınlarda ve 40-80 yaş aralığındaki bireylerde en yüksek düzeyde olduğu bilinmektedir (4).

Son yıllarda global düzeyde değerlendirmeye yönelik yapılan bir çalışmada 1990 yılında %8,2 olduğu ifade edilen bel ağrısı görülme sıklığının 2017 yılı için prevelans değeri %7,5 olarak düşmüş gibi değerlendirilse de aynı çalışmada nüfus artışı ile birlikte bu oranların sayısal karşılığının 377,5 milyon insandan 577 milyona yükseldiği belirtilmiştir (5).

Bel ağrısının neden olduğu fiziksel kısıtlılıklara yönelik en büyük artış oranlarının sağlık ve sosyal destek sistemleri açısından yetersiz donanımına sahip olduğu ifade edilen Asya, Afrika ve Orta Doğu'da yer alan düşük ve orta gelirli ülkelerde görüldüğü bilinmektedir (6).

Bel ağrısı, fiziksel acı ve psikolojik sıkıntılara neden olabilmesinin yanında aktivite kısıtlılığı ve buna bağlı olarak iş gücü kaybına neden olabilmesi yönü ile de önemli bir sağlık sorunu ve ekonomik yük nedenidir. Doğrudan kayba neden olan sağlık harcamalarına ve üretim ile verimliliğin azalmasına bağlı dolaylı yoldan kayıplara neden olan net maliyetleri değerlendirmek ülkeler için zor olsa da ülkeler bazında yıllık toplam kayıplar milyonlarca doları bulmaktadır (7,8). Ülkemizde 2012-2013 yılları arasında fizik tedavi kliniklerine bel ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, bel ağrılı bir hastanın ortalama yıllık doğrudan maliyeti 1080 TL; iş gücü kaybı ile açıklanan dolaylı maliyeti ise 5511 TL olarak belirtilmiştir (9).

Bel ağrısı şikayeti birinci basamak hasta yönetiminde de oldukça sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde aile hekimliği polikliniğine başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada yaşam boyu bel ağrısı prevalansı %77,40 olarak, bel ağrısı nokta prevalansı ise %18,80 olarak belirtilmiştir (10). Türkiye’de birinci basamak sağlık kuruluşlarında yapılan bir başka çalışmada da benzer şekilde yaşam boyu bel ağrısı prevalansı %79,4 olarak belirlenmiştir (11). Ek olarak ülkemizde ortalama 20 yaş çalışma grubu ile yapılan bir çalışmada genç popülasyondaki bel ağrısı sıklığının %40 civarında olduğunun belirtilmesi endişe vericidir (12).

Birinci basamak sağlık hizmetleri hasta yönetiminde sık karşımıza çıkan bu şikayeti doğru yönetebilmek için şüphesiz semptomun süreci, hastaya yönelik risk faktörleri ve olası nedeni çerçevesinde ayrıntılı bir değerlendirme gerekmektedir.

2. Bel Ağrısı Şikayetinın Sürecine Göre Değerlendirilmesi

2.1. Bel Ağrısı Çeşitleri:

Birinci basamak sağlık kuruluşlarında bel ağrısı şikayeti ile karşılaşılması durumunda öncelikle ağrının özelliği süreç açısından konumlandırılmalıdır. Bununla ilişkili olarak hastaların durumu semptomların süresine göre üç gruba ayrılır:

- Akut bel ağrısı – 6 haftaya kadar süren ağrı
- Subakut bel ağrısı – 6 ile 12 hafta arasında süren ağrı
- Kronik bel ağrısı – 12 haftadan uzun süren ağrı

2.1.1. Akut bel ağrısı

Öncesinde en az 6 aylık süre içerisinde bel ağrısı şikayeti olmadan aniden ortaya çıkan ve 6 haftadan kısa süren bel ağrısıdır (1).

2.1.2. Subakut bel ağrısı

Öncesinde en az 6 aylık süre içerisinde bel ağrısı şikayeti olmadan aniden ortaya çıkan ve 6 ile 12 hafta arasındaki dönemi ifade eden ağrıdır (1). Fonksiyondaki iyileşme tipik olarak akut fazdan daha yavaştır ve bu sürecin devamında bazı hastalarda kalıcı (kronik) ağrı gelişimi gözlemlenebilir. Bu dönemde semptomların giderilmesi amacı ile tedavi yaklaşımında bulunulmalı ve kronik ağrı gelişme riski yüksek olan hastalar belirlenerek bu tür hastalara mümkün olduğunca erken dönemde müdahale edilmelidir (13).

2.1.3. Kronik bel ağrısı

12 haftadan uzun süren ya da 6 ay içerisinde tekrarlayan bel ağrısıdır (1). Ciddi fiziksel kısıtlılık durumuna ve fonksiyon kaybına neden olabilir.

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde bel ağrısı şikayeti ile karşılaşılması durumunda dikkat edilmesi gereken bir diğer konu hastanın şikayetine neden olabilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesidir. Akut bel ağrısında omurganın yapısal özellikleri gibi anatomik nedenler risk faktörü olarak değerlendirilse de özellikle kronik ağrılar psikososyal boyutta ele alınmalıdır (14).

3. Bel Ağrısına Yönelik Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Bel ağrısı ile ilişkili risk faktörleri kişisel, mesleksi ve psikososyal risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir.

3.1. Kişisel Risk Faktörleri:

- Yaş: İlk atak genellikle 25–30 yaşlarda izlenir ve ortalama 55 yaş civarında daha sık görülür (15).
- Cinsiyet: Postmenopozal kadınlar ve 60 yaş sonrası erkekler risk altındadır (15).
- Vücut ağırlığı (obezite): Obezite durumu, intervertebral disklerde direkt mekanik strese neden olarak bel ağrısına neden olabilmektedir. Ek olarak obeziteye eşlik edebilen ateroskleroz, lomber kan akımında azalma ile diskleri indirekt etkileyerek ağrıya neden olabilir (16).
- Anatomik faktörler: Omurganın hareket açıklığını etkileyebilecek kalıtsal hastalığı ya da travma öyküsü olanlar bel ağrısı yönünden risk altındadır.
- Yaşam tarzı: İşe yürüyerek veya bisikletle gitmek bel ağrısı görülme sıklığını azaltırken sigara kullanımı özellikle tekrarlayan bel ağrısı için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (17).

3.2. Mesleksi Risk Faktörleri:

İnşaat ve maden işleri gibi yoğun iş gücüne dayanan alanlarda çalışmak bel ağrısı görülme sıklığını artırır. Ek olarak uzun çalışma saatleri, kötü çalışma ortamı, iş güvenliğinin olmaması gibi durumlar da risk faktörlerindedir (18).

3.3. Psikososyal Faktörler:

Ekonomik, ailesel ya da eğitim ile ilişkili kaygısı olan kişilerde bel ağrısı şiddeti daha fazla görülmektedir (19). Düşük gelir ve eğitim düzeyi de bel ağrısı risk faktörlerindedir (20).

4. Bel Ağrısı Şikâyetinin Konumlandırılması:

Bel ağrısı şikayeti olan hasta alınan öykü ve fizik muayene değerlendirmesi sonucunda üç ana kategoriden birine konumlandırılır: spesifik olmayan bel ağrısı, radikülopati veya spinal stenoz ile ilişkili bel ağrısı ve ciddi spinal sorunlar ile ilişkili bel ağrısı (21).

4.1. Spesifik Olmayan Bel Ağrısı (Basit Bel Ağrısı):

En yaygın karşılaşılan ve pato-anatomik bir nedene bağlı olmayan bel ağrısıdır (2). Lumbosakral bölge, gluteal bölge ve uyluk bölgelerinde sınırlı kalır. Altta yatan ciddi bir sorun yoktur. Nedeni bilinmediğinden tedavisinde ağrının azaltılmasına ve fiziksel kısıtlılık gibi ağrının neden olduğu durumlara yönelik iyileştirmeye odaklanılır (22).

4.2. Radikülopati veya Spinal Stenoz ile İlişkili Bel Ağrısı:

Spinal bir sinir ya da sinir kökünde iletimin bozulduğu, motor ve/veya duyu kaybının eşlik ettiği nörolojik durum radikülopati olarak adlandırılır (23). Radiküler ağrılarda akut dönemde künt lokalize sancıyı belirten nosiseptif komponent ağırlıktayken, kronikleştiklerinde karıncalanma, yanma, elektrik çarpması hissi veren nöropatik komponent ağırlık kazanır. İnkontinans, güçsüzlük, azalmış veya kaybolmuş refleks, disestezi, hiperaljezi gibi semptomlar nöropatik komponentin öne çıktığını düşündürür (24). Spinal stenoz ise lomber omurganın santral, subartiküler (sinir kökü) ya da nöral (intervertebral) kısımlarının daralmasıyla meydana gelen klinik bir durumdur. Spinal stenozun karakteristik bulgusu yürüme ile bacaklarda uyuşma ve karıncalanmayı tarifleyen nörojenik kladikasyondur; hasta oturarak veya öne eğilerek rahatlar (25).

4.3. Ciddi Omurga Patolojisinin Olası Olduğu Durumlar:

Spinal tümör, infeksiyon, kırık ve cauda equina sendromu, akut bel ağrısına neden olan ve sonuçta ciddi sorunlara yol açabilen akut bel ağrısı nedenleridir. Birinci basamakta %1'den daha az görülür (26). Genellikle acil tanı ve tedavi yaklaşımı gerektirirler.

Birinci basamak sağlık hizmetlerine bel ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda kompresyon kırığı, spinal stenoz, tümör, metastaz ve enfeksiyon gibi nedenler toplamda yaklaşık %10 oranında görülmektedir ve hastalar değerlendirilirken bu nedenler de akılda tutulmalıdır (27).

5. Bel Ağrısının Nedenlerinin Değerlendirilmesi

Bu bölümde bel ağrısı nedenleri ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Genel olarak mekanik nedenler, nörojenik nedenler ve diğer nedenler olarak üç ana başlıkta değerlendirilebilir.

5.1. Mekanik Nedenler:

Mekanik ifadesi ile belirtilmek istenen omurganın anatomik yapısını oluşturan yapılardır. Bel ağrılarının yaklaşık %90'ı mekanik ağrıdır ve kronikleşirse işlev kaybına neden olabilir. Mekanik bel ağrısında ağrı fiziksel aktivite ile artıp istirahatle azalan bir karakter gösterir ve çoğunlukla ağrıya bölgesel mekanik bir bozukluk sebep olur (28).

Mekanik nedenleri alt başlıklar halinde inceleyelim:

- Nedeni bilinmeyen (non spesifik) bel ağrısı: En sık nedendir, kas ve ligament yapılara bağlı olduğu düşünülür. Genellikle istirahatle hızlı iyileşme sağlanır.

- Omurga deformiteleri: Skolyoz gibi doğumsal deformitelere bağlı olabilmesinin yanında ileri yaşa bağlı kifoz gibi durumlar da olabilir.

- Dejeneratif disk hastalığı/Spondilozis: Buradaki dejeneratif ifadesi, yaşla birlikte dokuların yapısının bozulması durumunu ifade eder. Spondilozis ise omurganın yapısında bulunan disk ve bağlarda dejenerasyona bağlı patolojik değişiklikleri tanımlar (29).

- Spondilolistezis: Bir vertebranın ilişkili olduğu vertebraya göre öne veya arkaya kaymasıdır. Basit mekanik bel ağrısından, ilerleyici nörolojik defisite uzanan geniş bir klinik spektrum olarak karşımıza çıkmaktadır (30).

- Spondilolizis: Kayma olmaksızın bel bölgesinin alt kısmındaki omurların posterior yapılarında, interartiküler mesafede aşırı yüklenmeye bağlı gelişebilen stres kırıkları ve dejenerasyon durumudur. Özellikle adolesan dönemde spora bağlı bel ağrılarının en sık nedenlerinden biridir (31).

- Faset kaynaklı ağrılar: Omurganın posteriorunda yer alan ve omurları birbirine bağlayan faset eklemlerde travma ya da dejenerasyon sonucu görülebilir.

- Vertebra kırıkları: Yaşa bağlı, osteoporoz ya da travmaya bağlı olabilir. Osteoporozla bağlı olanlar önemli ölçüde mobilizasyonu kısıtlayarak morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabilir (32).

- Kompresyon fraktürü ise travma öyküsü olmaksızın osteoporoz, steroid kullanımı, ileri yaş gibi nedenlerle vertebrada meydana gelen çökme kırıklarıdır (33).

- İnstabilite: Omurga dejenerasyonu gibi nedenlerde omurganın stabilizasyonunun bozulmasıyla daha esnek hale gelmesidir. Kronik bel ağrısına neden olarak yaşam kalitesini bozabilir, balans bozukluğuna neden olabilir (34).

5.2. Nörojenik Nedenler:

Bel ağrısı nedenlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur (35).

- Lomber disk hernisi: İntervertebral diskin merkezindeki nükleus pulpozus kısmının çevresindeki anulus fibrozusa doğru fıtıklaşması; anulusun yırtılması gibi nedenlerle olur. Keskin, şiddetli, yanıcı ve nöropatik karakterde ve ıkınma, hapşurma, öksürme ile artan istirahatle azalan ağrı görülür (36).

- Lomber spinal stenoz: Disk hernisi, artiküler proseslerde hipertrofi gibi vertebral forameni daraltan nedenlere bağlı olarak lomber spinal kanalın daralması durumudur. Konjenital veya edinsel olabilir (36).

- Dejeneratif disk hastalığı: İnstabilite olmaksızın vertebraalar arasındaki disklerin anuler yapılarındaki hasar sonucu disk içinde steril bir inflamasyon oluşması durumudur. Hasta özellikle otururken ağrı hisseder. Oturma süresi arttıkça ağrı artar (37).

- Başarısız bel cerrahisi sendromu: Spinal cerrahi geçirmiş hastalarda yanlış endikasyon ya da yetersiz cerrahi teknik gibi nedenlerle semptomlarda düzelme sağlanamaması durumudur (38).

5.3. Diğer Nedenler:

Kalan nedenler bel ağrısının yaklaşık %5'lik bir kısmını oluşturur. Malignite, enfeksiyon, inflamatuvar artritler, kauda equina sendromu, fibromiyalji, konnektif doku hastalıkları, somatoform bozukluklar gibi nedenler bu gruptadır.

- Malignite: Primer ya da sekonder metastatik tümörlere bağlı bel ağrısına neden olabilir. Klinik olarak bel ağrısına kilo kaybı, iştahsızlık gibi malignite bulguları eşlik edebilir.

- Enfeksiyonlar: Spondilodiskit, osteomyelit gibi nedenlere bağlı olarak bel ağrısı görülebilir.

- Ankilozan spondilit: Sakroiliak eklem ve omurga tutulumu olan kronik inflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle erişkin dönemde kronik bel ağrısının önemli nedenlerindedir (39).

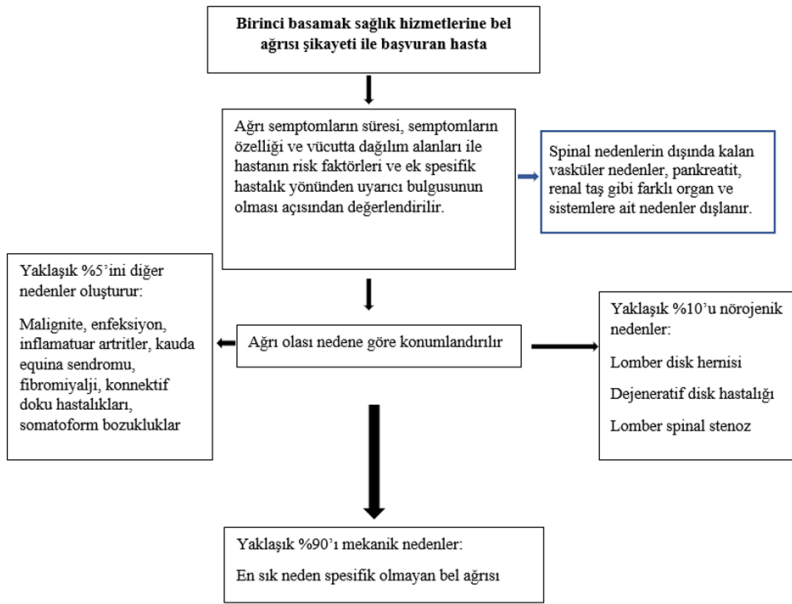
- Kauda equina sendromu: Lomber disk hernisinin komplikasyonu olabileceği gibi nadiren tümör, travma, cerrahi işlem gibi sebepler de kaudal basıya neden olarak bu sendromu ortaya çıkarır. Bacak ağrısı ile birlikte

görülen ciddi bel ağrısı, eyer tarzı perianal anestezi veya hipoestezi, alt ekstremitelerde ilerleyici paraplejiye kadar gidebilen kuvvet kaybı, duyu kaybı ve idrar inkontinansı ile birlikte olabilir (40).

- **Fibromiyalji:** En sık 30-50 yaşlar arasında rastlanan ve kadınlarda daha sık görülen, bel ağrısının da eklenebildiği yaygın kas ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve hassas noktalar ile karakterize bir hastalıktır (41).

- **Somatoform bozukluk:** Kişide organik somut bir neden olmaksızın kişinin bedensel belirtiler halinde şikayetler tariflemesi ve bunlar için tıbbi yardım arama eğilimidir (42). Belirtilen şikayetlere bel ağrısı da dahil olabilir.

Buraya kadar anlattıklarımızı bir şema ile özetlersek:



Şekil 1: Birinci basamağa bel ağrısı ile başvuran hastanın nedenlere yönelik değerlendirilmesi

6. Bel Ağrısında Fizik Muayene

6.1. Anamnez:

Bel ağrısı olan hastalardan alınan detaylı bir anamnez tanı koymada birinci basamak hekimine yol gösterir. Amerikan Hekimler Koleji = American College of Physicians (ACP) ve Amerikan Ağrı Derneği = American Pain Society'nin (APS) 2007 yılında bel ağrısı tanı ve tedavisi için hazırladığı kılavuzda; klinisyenin bel ağrısı ile başvuran hastayı anamnez alırken ve fizik muayene sırasında üç kategoriden birine yerleştirmek üzere odaklanması gerektiği önerilmiştir. Bunlardan birincisi non-spesifik bel ağrısı, ikincisi radikülopati veya spinal stenoz ile ilişkili bel ağrısı, üçüncüsü ise farklı spesifik spinal patolojiler ile ilişkili bel ağrısıdır (43). Anamnezde yaş, meslek, kronik hastalıklar, malignite varlığı ya da hikayesi, düzenli olarak kullanılan ilaçlar, travma öyküsü, ağrının ne zaman ve nasıl başladığı, ağrının yayılımı, psikososyal risk faktörleri ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır. Öncelikli amaç; ciddi spinal patoloji şüphesini artıran işaret ve semptomları ortaya çıkarmak olmalıdır. Erken dönemde kendini bel ağrısı ile gösteren ciddi spinal patolojilerin en sık görüleni vertebra kırığı olup, bunu malignite, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalık izlemektedir (44). Hastalarda bel ağrısının patolojik nedenleri olması durumundaki belirti ve semptomlar kırmızı bayraklar olarak bilinir ve kırmızı bayraklar klinisyenlerin bu hastaları değerlendirirken kullanması gereken ayırt edici bulgulardır. Bel ağrısı ile başvuran hastayı değerlendirirken “Primum non nocere = Önce zarar verme” ilkesi ile birinci basamak hekimleri ciddi spinal patolojinin olası göstergeleri olan bu kırmızı bayrakları mutlaka hatırlamalı ve bu durumları tespit etmesi halinde gerekli konsültasyonlar ile hastanın tedavisini yönetebilmelidir.

Aşağıda bel ağrısına neden olan ciddi spinal patolojiler ile ilişkili kırmızı bayraklar irdelenmiştir.

6.1.1. Vertebra kırığı ile ilişkili kırmızı bayraklar

Vertebra kırıkları osteoporozun önemli bir göstergesidir ve ciddi ağrı, deformite, depresif duygudurum ve fonksiyonel bozulmalara neden olabilir (45,46). Henschke ve arkadaşlarının akut bel ağrısı ile birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda ciddi spinal patoloji prevalansını saptamayı amaçladıkları klinik araştırmada; hastalarda daha önce teşhis edilmemiş ciddi patolojinin oldukça nadir bulunduğu, gözlenen en yaygın ciddi patolojinin ise vertebra kırığı olduğu raporlanmıştır. Bu çalışmada, klinik kılavuzlarda kullanılması önerilen kırık için kırmızı bayraklardan sadece üçünün kendi hasta gruplarında bilgilendirici olduğuna değinilmiştir. Bunlar; uzun süreli kortikosteroid kullanımı, 70 yaş üzeri olmak ve önemli travma öyküsüdür (47). 2020 yılı Mart ayında yayınlanan “Potansiyel ciddi

spinal patolojilere yönelik kırmızı bayraklar için uluslararası çerçeve”de osteoporoz öyküsü, kortikosteroid kullanımı, önceki kanser öyküsü, şiddetli travma, kadın cinsiyet, ileri yaş, önceki vertebra kırığı ve düşme öyküleri vertebra kırığı için risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Bunlardan sadece önceki kanser öyküsünde kanıt düzeyi düşük bulunurken, diğerlerinde kanıt düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir (48). Henschke ve arkadaşları, 2008 yılında yaptıkları derlemede 50 üzeri yaş, kadın cinsiyet, majör travma, ağrı ve hassasiyet, ağırlı yaralanma durumlarını omurga kırıklarının taranması gereken beş kırmızı bayrak olarak raporlamışlardır (49). Downie ve arkadaşlarının derlemesinde ise kırık tespiti için en yüksek olasılığa sahip kırmızı bayraklar; ileri yaş, uzun süreli kortikosteroid kullanımı, şiddetli travma ve kontüzyon varlığı olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada birden fazla kırmızı bayrak mevcudiyetinde omurga kırığı olasılığının arttığına değinilmiştir (50).

6.1.2. Malignite ile ilişkili kırmızı bayraklar

Nadir de olsa bel/sırt ağrısı malignitenin ilk belirtisi olabilir. “Potansiyel ciddi spinal patolojilere yönelik kırmızı bayraklar için uluslararası çerçeve”de spinal kanserler için risk faktörleri değerlendirilmiş ve daha önceki kanser öyküsü yüksek kanıt düzeyine sahip tek risk faktörü olarak gösterilmiştir (48). Deyo ve arkadaşları ana şikayeti bel ağrısı olan 1975 hastayı değerlendirmişler, 13 hastada (%0,66) altta yatan bir malignite olduğunu belirlemişlerdir. Daha önce kanser öyküsü olanlarda ise bu oranın %9’a kadar yükseldiği bildirilmiştir. Laboratuvar ve röntgen testlerinin seçici kullanımını savunanların aksine kanserin erken teşhisini bu tür testleri yaptırmanın önemli bir nedeni olarak savunmuşlardır. Aynı çalışmada, altta yatan kanserle anlamlı olarak ilişkili bulunan bulgular; 50 yaş ve daha üstünde olmak, önceki kanser öyküsü, bir aydan uzun ağrı süresi, konservatif tedavi ile düzelmeyen ağrı, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve anemi olarak raporlanmıştır (50,51). Verhagen ve arkadaşlarının 33 yayını değerlendirerek hazırladıkları sistematik derlemede; birinci basamakta bel ağrısı ile başvuran hastalarda malignite insidansının %0 ile %0,7 arasında değiştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, toplam 16 kılavuzda onaylanan 13 kırmızı bayrak değerlendirilmiş ve bunlardan “malignite öyküsü” ve “güçlü klinik şüphe”nin kabul edilebilir düzeyde yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir (52).

6.1.3. Spinal enfeksiyon ile ilişkili kırmızı bayraklar

Her ne kadar hepsi düşük kanıt düzeyine sahip olsa da genel olarak immüno-supresyon, geçirilmiş spinal cerrahi ve/veya enstrümantasyon, intravenöz ilaç kullanımı, sosyal ve çevresel faktörler (göçmenler, evsizler, mahkumlar gibi), tüberküloz öyküsü (tüberküloz endemik ülkede doğmuş

olmak), yakın zamanda geçirilmiş veya geçirilmekte olan enfeksiyon-sepsis durumları bel ağrısı ile başvuran hastalarda spinal enfeksiyon açısından önemli risk faktörleri olarak bildirilmektedir (48). ACP ve ASP'nin hazırladığı "Bel Ağrısı Tanı ve Tedavi Kılavuzu"nda da spinal enfeksiyonun varlığını öngören özelliklerin detaylı irdelenmediğine ancak ateş, intravenöz ilaç kullanımı veya yakın zamanda geçirilen enfeksiyonun birer risk faktörü olabileceğine değinilmiştir (43). Yusuf ve arkadaşları 2224 spinal enfeksiyonu olan hastayı değerlendiren 40 araştırmayı ele almışlar ve omurga ağrısı, ateş ve nörolojik disfonksiyonu en sık görülen klinik özellikler olarak raporlamışlardır. Bu araştırmada diyabet ve iv ilaç kullanımı gibi immünosupresyon ile ilişkili durumları olanlarda spinal enfeksiyonun yaygınlığına dikkat çekilmiştir (53).

6.1.4. Kauda ekuina sendromu ile ilişkili kırmızı bayraklar

Genel olarak kauda ekuina sendromu ile ilgili risk faktörleri; intervertebral disk hernisi, lomber spinal stenoz ve lomber omurga cerrahisi olarak belirtilmiştir. Bu üç durum da düşük kanıt düzeyine sahiptir. Özellikle bel ağrısı ile başvuran 50 yaş altı hastalarda, mesane veya bağırsak rahatsızlığı, tek taraflı başlayıp çift taraflı da olabilen bacak ağrısı, yeni motor zayıflığın gelişmesi durumlarında intervertebral disk hernisi ile ilgili yüksek klinik şüpheden bahsedilebilir. Sinsi fakat artan bel ağrısına tek veya çift taraflı alt ekstremit motor güçsüzlüğünün eşlik etmesi; bu duruma inkomplet mesane boşalması, üriner inkontinans, noktüri veya üriner sistem enfeksiyonlarının eklenmesi ise lomber spinal stenoz için yüksek klinik şüphe oluşturan durumlardır (48). "Bel Ağrısı Tanı ve Tedavi Kılavuzu"nda kauda ekuina sendromunda en sık görülen bulgunun üriner retansiyon olduğu ve üriner retansiyonu olmayan hastalarda kauda ekuina sendromu gelişmiş olma ihtimalinin yaklaşık 1/10.000'de olduğuna değinilmiştir (43).

Özetle; bel ağrısı ile başvuran postmenopozal kadınlarda, steroid kullanımı olan hastalarda ve travma öyküsü olanlarda olası vertebra kırığı; malignite öyküsü olan ve malignite yönünde güçlü klinik şüphe uyandıran hastalarda spinal bir malignite ya da vertebral bir metastaz; daha önce geçirilmiş spinal cerrahi öyküsü olanlarda, intravenöz ilaç kullanımı olanlarda, immünosupresyon durumlarında ve düşkün hastalarda sistemik enfeksiyon bulguları da tabloya eşlik ediyorsa spinal enfeksiyon; özellikle 50 yaş altında olup alt ekstremit motor ve/veya duyu kaybı olan, üriner retansiyonu olan, üriner ve anal sfinkter tonus azalması/kaybı olan hastalarda ise kauda ekuina sendromu açısından tetikte olunmalıdır.

6.2. İnceleme

Bel ağrısı ile başvuran tüm hastalarda hastanın yürüyüşünün ve genel duruşunun gözlenmesi önemlidir. Kifoza, skolyoz, postür bozuklukları, ağrı bölgesinde kızarıklık-şişlik vb durumlar hastanın üzerindeki giysiler çıkartılarak değerlendirilmelidir. Skolyoz fonksiyonel olabilir ve altta yatan kas spazmını veya nörojenik tutulumu gösterebilir (54).

Yürüyüş gözlemi: Hastanın yürüyüşünün kısa, asimetric veya antalgik (yüzdeki ağrı belirtileri veya koruma veya yüz buruşturma gibi ağrı davranışlarıyla birlikte) olup olmadığını gözlemek, özellikle ayak düzlüğünün olup olmadığına dikkat etmek potansiyel bir nörolojik defisiti saptamak adına faydalı olacaktır (55,56).

6.3. Palpasyon Ve Perküsyon

Bel ağrısı ile başvuran hastalarda ağrı ve hassasiyeti tespit etmek için nazikçe palpasyon yapmak yeterlidir. Spinal palpasyon ile hassasiyet ve aksiyal spinal perküsyon ile ağrı olup olmadığı özellikle vertebral fraktür veya omurgayı içeren bir enfeksiyonun tespiti açısından önemlidir (54,57). Ayrıca paraspinöz bölgeyi palpe etmek, hassas bölgeleri veya kas spazmını tanımlamaya yardımcı olabilir (54).

6.4. Nörolojik testler

Bel ağrısı ve bacak semptomları olan hastaların birinci basamakta nörolojik muayenesi için önerilen nörolojik testler; diz ve ayak bileği reflekslerinin test edilmesi, ayak bileği ve ayak başparmağının dorsifleksiyon kuvvetinin test edilmesini sağlayan kuvvet testleri ile alt ekstremitelerde motor fonksiyonlarının değerlendirilmesi, alt ekstremitelerde duyu muayenesi ve diz bacak kaldırma testi gibi birkaç testle sınırlandırılabilir (54,58).

6.4.1. Refleks değerlendirilmesi:

Radiküler semptomları olan hastalarda diz ve ayak bileği reflekslerinin test edilmesi, genellikle omurilik etkilenme düzeyinin belirlenmesine yardımcı olur. Diz veya ayak bileği refleksinin alınmaması tek başına invaziv tedaviye ihtiyaç olduğunu göstermez çünkü bu bulgu genellikle geçicidir ve tamamen geri dönebilir (54, 58).

6.4.2. Motor fonksiyonların değerlendirilmesi:

Ayak başparmaklarının ve ayak bileğinin dorsifleksiyonunda güçsüzlük, L5 ve bazı L4 kök işlev bozukluklarını gösterebilir (54). Hastanın ayak parmakları üzerinde yürüyememesi S1 kök sinir hasarının, topukta yürüyememesi ise L4 ve L5 tutulumunun göstergesidir (59).

6.4.3. Sensörinöral değerlendirme:

Ayağın medial, dorsal ve lateral yönlerinin duyuusal testi sırasıyla L4, L5 ve S1 sinir köklerinin disfonksiyonunu tespit edebilir (54).

6.4.4. Düz bacak kaldırma testi:

Düz bacak kaldırma testi, siyatik sinir sıkışmasının tespiti açısından uygun bir tarama testidir (55,60). Test, ayak bileği dorsifleksiyonda ve diz ekstansiyonda olacak şekilde, semptomatik bacak düzleştirilerek, hasta otururken veya sırt üstü yatarken yapılır (60), 30 ile 70 derecelik kalça fleksiyonu arasında ortaya çıkan ve sırtta hissedilen ağrı, kuvvetle muhtemel lomber disk hernisi ile ilişkilidir. Bacakta hissedilen ağrı ise muhtemelen periferik bir sinir sıkışmasının lateralizasyonundan kaynaklanmaktadır. Mutlak olmamakla birlikte, kas-iskelet nedenli bel ağrıları genellikle 70 derece üzeri ve 30 derece altı fleksiyonda ortaya çıkar (61).

7. Bel Ağrısında Tanı:

Bel ağrısı şikayeti ile birinci basamağa başvuran hastaların pek çoğu acil tanısız görüntüleme gerektirmez. ACP ve APS, non spesifik bel ağrısı olan hastalarda rutin görüntüleme veya diğer tanı testlerini önermemektedir. Ancak bel ağrısına şiddetli ve ilerleyici nörolojik defisit eşlik etmesi veya anamnez ve fizik muayenede altta yatan ciddi durumlardan şüphelenilmesi halinde tanısız testler önerilmektedir (43). Kanser veya kırık yönünde düşük şüpheli durumlarda, testi ertelemenin ve bir tedavi denemesine başlamanın mantıklı olabileceği; diğer taraftan, herhangi bir düzeyde kauda ekimura sendromu veya epidural apse şüphesi varsa, gecikmiş tanının ciddi sonuçları göz önüne alınarak hemen araştırma yapılması gerektiği bildirilmektedir (62). Yaygın uygulamanın aksine, şüpheli disk herniasyonuna bağlı radiküler ağrı/radikülopatisi olanlarda veya şüpheli santral spinal stenoza bağlı nörojenik kladikasyonu olanlarda acil görüntüleme için sevk gerekmeyebileceği öne sürülmektedir. Çünkü sonuçlar birinci basamak yönetimini değiştirmeyecektir, nitekim bu durumların ve non-spesifik bel ağrısının ilk yönetimi aynıdır (26).

7.1. Laboratuvar:

Özellikle daha önce geçirilmiş spinal cerrahi öyküsü olanlarda, iv ilaç kullanımı olanlarda, immünosupresyon durumlarında ve düşükün hastalarda (enfeksiyon şüphesi ile) veya malignite düşünülyorsa; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein bakılmalıdır. Multipl myelom şüphesinde serum protein elektroforezi, ankilozan spondilit düşünülen hastalarda HLA-B27 antijeni bakılabilir (54).

7.8. Görüntüleme:

Radiküler ağrı veya nörojenik klodikasyonun eşlik edip etmemesinden bağımsız çoğu bel ağrısı, acil tanısal görüntüleme gerektirmez ve birinci basamakta yönetilebilir (26). Kas zorlanması gibi nedenlerle ortaya çıkan, bel ağrısı ve spazm şikayetine neden olan, bazen gluteal ya da uyluk bölgesine de yayılabilen, aktivite ve öne eğilmekle artan non-spesifik bel ağrısı durumlarında herhangi bir görüntüleme ya da laboratuvar tetkikine ihtiyaç yoktur (33).

En az üç ay süren, egzersizle düzelişle istirahatle rahatlamayan, inflamatuvar özellikteki, sagittal ve frontal düzlemde lomber omurga hareketlerinin kısıtlandığı, göğüs ekspansiyonunun azalmasına neden olan bel ağrısı olan hastalarda ankilozan spondilit ön tanısı ile direkt grafi çekilmesi önerilir. Hastalığın erken döneminde düz radyografiler normal olabilirken MRG ile sakroileitin saptanması mümkün olabilmektedir. Bu yüzden inflamatuvar sırt ağrısının tipik özellikleri ile başvuran ancak düz radyografileri normal olan hastalarda, özellikle HLA-B27 seropozitifliği de mevcutsa MRG düşünülmelidir (63).

ACP ve APS'nin hazırladığı "Bel Ağrısı Tanı ve Tedavi Kılavuzu"nda; bel ağrısı ile başvuran hastalarda şiddetli veya ilerleyici nörolojik defisit mevcudiyetinde veya anamnez ve fizik muayenede altta yatan ciddi patolojilerden şüphelenildiğinde tanısal görüntüleme ve testlerin yapılması gerektiğine yer verilmiştir (43). Aynı kılavuzda inatçı bel ağrısı, radikülopati veya spinal stenoz belirti ve semptomları olan hastalardan sadece cerrahi ya da epidural steroid enjeksiyonu için potansiyel aday olanların MRG (tercih edilir) veya BT ile değerlendirilmeleri gerektiği raporlanmıştır (43).

Davis ve arkadaşları da radikülopati veya spinal stenoz zemininde ortaya çıkan ve 6-8 haftadır devam eden, konservatif tedaviye yanıt vermeyen ağrı durumlarının görüntülenmesi gerektiğini savunmuşlardır. Bu durumda tercih edilecek görüntüleme yönteminin MRG olması gerektiği vurgulanmıştır. Aynı araştırmada, nörolojik defisit olduğu veya kitle etkisinden şüphelenildiği durumlarda, ağrının nedenini belirlemede ve cerrahi patolojiyi ekarte etmede acil MRG'nin standart olarak uygulanması gerektiği bildirilmiştir (61).

Sinsi başlangıçlı, gece ağrıları olan ve konstitüsyonel semptomların eşlik ettiği, yeni geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olan hastalarda epidural abse, osteomyelit gibi vertebral enfeksiyon ön tanısı ile; açıklanamayan kilo kaybı olup özellikle daha önce kanser öyküsü olan ve 50 yaş üzeri hastalarda malignite şüphesi ile düz röntgen ve MRG önerilmektedir (33).

Travma öyküsü olan ya da travma öyküsü olmayıp ileri yaş, osteoporoz durumu, kortikosteroid kullanımı olan, sırt/bel ağrısı ile başvuran ve pozitif

spinal palpasyon ile hassasiyeti olan vertebra kırığından şüphelenilen hastalarda ise tüm torasik ve lomber omurgayı kapsayan düz röntgen, BT ya da MRG taramasının yapılması uygun olacaktır (33,57).

8. Bel Ağrısında Tedavi:

Spesifik olmayan bel ağrısı olan tüm hastalara bel ağrısının doğası hakkında bilgi ve altta ciddi bir hastalığın bulunma olasılığının oldukça düşük olduğuna dair güvence verilmesi sürecin daha iyi yönetilmesi konusunda klinisyene katkı sağlar (26).

Tüm kırmızı bayraklar dışlandıktan sonra non-spesifik bel ağrısı olan hastalar için tedavi planlaması iki şekilde yapılabilir:

- Non-farmakolojik tedavi
- Farmakolojik tedavi

8.1. Non-farmakolojik tedavi:

İngiltere Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü = National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ve ACP kılavuzlarında özellikle akut bel ağrısı başlangıç tedavisinde ilaç dışı seçeneklerin farmakolojik tedavi yerine tercih edilebileceği bildirilmektedir. Aynı kılavuzlarda hastaların aktif kalması için tavsiyelerde bulunulması ve hastaya iyi bir prognoz şansının yüksek, ciddi hastalık olasılığının düşük olduğu konusunda güvence verilmesi önerilmiştir (64,65). Akut bel ağrılı hastalarda birinci basamak temelli eğitimin güvence üzerindeki etkisini araştıran bir sistematik derleme ve meta-analizde; eğitimlerin akut veya subakut bel ağrısı olan hastalarda uzun vadeli güvence sağlayabileceğine dair orta ila yüksek kalitede kanıtlar bulunmuştur. Aynı araştırmada hasta eğitiminin psikolojik sıkıntıyı ve bel ağrısına bağlı sağlık hizmeti kullanımını azalttığı da vurgulanmıştır. Ayrıca hastalara akut veya subakut bel ağrılarının çoğunlukla tedaviden bağımsız olarak düzeldiği, ancak sıklıkla tekrarlayabileceği konusunda da bilgi verilmelidir. Özellikle akut epizodların ilk iki haftada hızla iyileştiği bilgisi (66) akılda tutulmalı, ilk değerlendirmeden sonraki bir ila iki hafta içinde kontrol önerilmelidir. Bu görüşme ile klinisyen iyileşmeye yönelik ilerlemeyi ve başlangıç tedavisinin etkinliğini gözden geçirebilir.

ACP, akut ve subakut bel ağrısında klinisyenlerin ve hastaların non-farmakolojik tedavi olarak yüzeysel ısı (orta kalitede kanıt), masaj, akupunktur veya spinal manipülasyon (düşük kalitede kanıt) ile farmakolojik olmayan tedavileri tercih etmelerini önermiştir (65). French ve arkadaşlarının hazırladığı bir Cochrane derlemesinde, akut ve subakut bel ağrısı olan bir popülasyonda (üç aya kadar) sürekli yüzeysel ısı tedavisinin (ısıyla sarma) ağrıyı ve sakatlığı kısa vadede azalttığına ve ısıyla sarma tedavisine

egzersizin eklenmesinin ağrısı daha da azalttığına dair orta düzeyde kanıtlar bulunduğu raporlanmıştır (67).

Kronik bel ağrısı olan hastalarda ise başlangıçta non-farmakolojik tedavi seçenekleri olarak; egzersiz, multidisipliner rehabilitasyon, akupunktur, farkındalık temelli stres azaltma (orta düzeyde kanıt), ülkemizde de artık yaygınlaşan tai chi, yoga, motor kontrol egzersizi, progresif gevşeme, elektromiyografi biofeedback, düşük seviyeli lazer terapi, edimsel terapi, bilişsel davranışçı terapi veya spinal manipülasyon (düşük düzeyde kanıt) (güçlü öneri) önerilmektedir (65). Akut bel ağrısı tedavisinde egzersizin tek başına etkinliği tartışmalı olsa da tek başına veya eğitimle birlikte egzersizin ağrı nüksünü önlemede, atak sıklığının azaltılmasında etkili olduğu Steffens ve arkadaşlarının sistematik derleme ve meta analizinde bildirilmiştir (65,68). Bu çalışmada yalnızca eğitim, sırt kemerleri ve ayakkabı tabanlıklarının bel ağrısını önlemiyor gibi görüldüğüne de değinilmiştir (68).

Bu bağlamda kronik bel ağrısı yakınması ile birinci basamağa başvuran hastalarda altta yatan ciddi patolojik sebepler de ekarte edilmişse, farmakolojik tedaviye başlanmadan önce hastanın bir sağlıklı yaşam merkezine yönlendirilerek fizyoterapist eşliğinde egzersiz, yoga, progresif gevşeme; psikolog kontrolünde farkındalık temelli stres azaltma ya da bilişsel davranışçı terapi gibi yöntemlerden yararlanması sağlanabilir.

8.2. Farmakolojik tedavi:

Akut ve subakut bel ağrısı olan hastalarda farmakolojik tedavi isteniyorsa, klinisyenler ve hastaların nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) veya iskelet kası gevşeticileri seçmesi önerilmektedir (güçlü öneri, orta düzeyde kanıt) (65). NSAİİ'lerin spinal ağrı tedavisindeki yerinin değerlendirildiği sistematik bir derleme ve meta analizde; akut bel ağrısı olan hastalarda NSAİİ'lerin etkili olduğu ancak müdahale ve plasebo grupları arasındaki sonuçlardaki farkın klinik olarak önemli olmadığı raporlanmıştır (69). Shaded ve arkadaşları ise bel ağrısında kas gevşeticilerin etkinliğini değerlendiren bir meta-analiz hazırlamışlar ve kas gevşeticilerin akut bel ağrısı olan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı ağrı kesici etki sağladığına dair iyi düzeyde kanıt bulduklarını bildirmişlerdir (70).

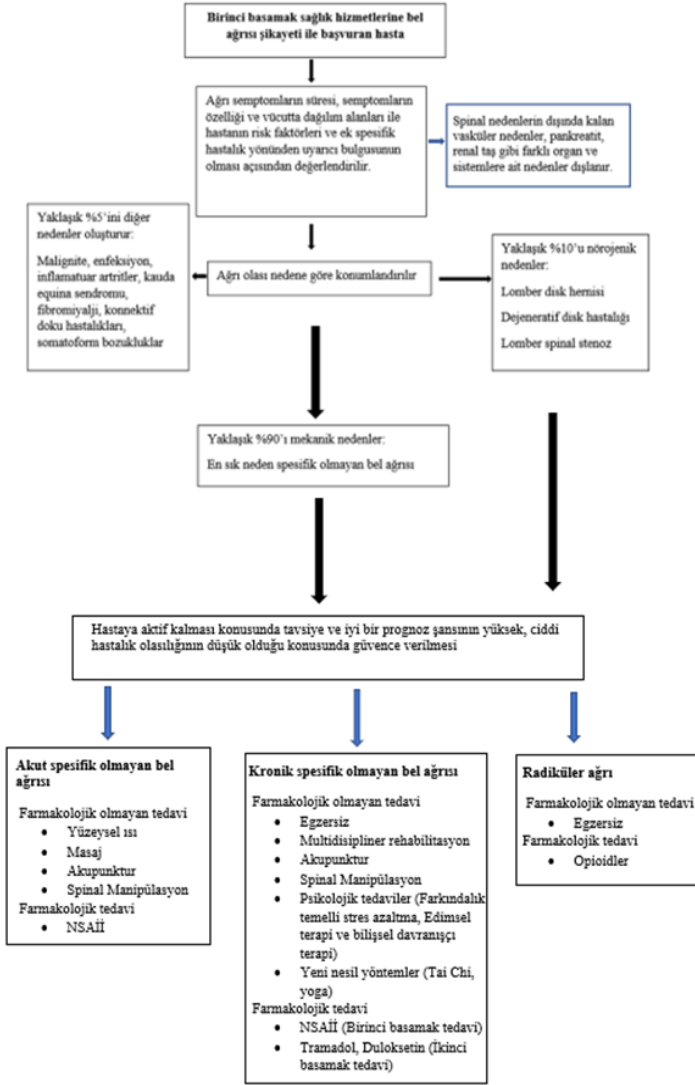
Kronik bel ağrısı ile başvurup non-farmakolojik tedavi başlanan ve yeterince yanıt alınamayan durumlarda klinisyen ve hastaların birinci basamak tedavi olarak NSAİİ'leri, tramadol ya da duloksetini ise ikinci basamak tedavi olarak seçebilecekleri bildirilmiştir. Klinisyenlerin, opioidleri yalnızca yukarıda belirtilen non-farmakolojik tedavilerdeki başarısızlık durumunda, olası yararların risklerden daha ağır bastığı durumlarda ve bilinen riskler ve yararlar hasta ile tartışıldıktan sonra bir

seçenek olarak düşünmesi önerilmektedir (zayıf öneri, orta düzeyde kanıt) (65). Kronik bel ağrısı olan hastalarda opioidlerin etkinliğinin plasebo ve diğer tedavilerle karşılaştırıldığı araştırmaların değerlendirildiği bir derlemede; plaseboya kıyasla opioidlerin kısa süreli de olsa hem ağrı hem de işlevsellik anlamında etkili olduğuna dair bazı kanıtlar bulunduğu bildirilmiştir. Aynı derlemede, opioidleri NSAİİ'ler veya antidepresanlarla karşılaştıran çok az sayıda çalışmanın bulunduğu, ağrı ve işlevsellik açısından bu ilaçların herhangi bir farklılık göstermediğine değinilmiştir (71). Kas gevşeticilerin kronik bel ağrısı tedavisindeki etkinliği ise büyük ölçüde bilinmemektedir (70).

9. Ne Zaman Sevk Edelim?

Bel ağrısı ile birinci basamağa başvuran hastalarda laboratuvar testleri ya da tanısal görüntülemenin yerine ayrıntılı alınmış bir anamnez ve dikkatli yapılmış bir fizik muayene hangi hastanın tedavi başlanıp takip edilmesi, hangi hastanın ilgili branşa konsülte edilmesi noktasında durumun uygun şekilde yönetilmesine katkı sağlar. Örneğin, kauda ekuina sendromu ön tanısı olan bir hastanın beyin veya omurga cerrahına; spinal enfeksiyon klinik özellikleri olan hastanın enfeksiyon ve bulaşıcı hastalıklar uzmanına; güçlü bir metastatik hastalık ya da spinal malignite şüphesi olan hastanın onkoloji uzmanına kesin tanı için en kısa sürede sevk edilmesi gerekir. Vertebra kırığı şüphesinde bir ortopedi ve travmatoloji uzmanı tarafından hastanın değerlendirilmesi, güçlü bir spondiloartrit şüphesinde ise hastanın bir romatoloğa konsülte edilmesi uygun olacaktır.

Birinci basamak sağlık hizmetlerine bel ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda ağrı sebeplerini ve sebeplere yönelik tedavileri özetlediğimiz şema aşağıda yer almaktadır.



Şekil 2: Birinci basamağa bel ağrısı ile başvuran hastanın nedenlere yönelik tedavi şeması

10. Referanslar

1. Krismer M, Van Tulder M. Low back pain (non- specific). Best Prac Res Clin Rheumatol. 2007;21:77-91.
2. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. The Lancet. 2017;379(9814), 482-91.
3. Deyo RA, Weinstein JN. Low Back Pain. N Engl J Med 2001; 344(5): 363-70.
4. Hoy D et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain, Arthritis & Rheumatism. 2012; 64(6):2028–203.
5. Wu A et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. Ann Transl Med. 2020; 8(6): 299.
6. Hartvigsen J et al. What low back pain is and why we need to pay attention . 2018; 391(10137): 2356-2367.
7. Dagenais S, Caro J, Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. Spine J 2008; 8(1): 8–20.
8. Walker BF, Muller R, Grant WD. Low back pain in Australian adults: the economic burden. Asia Pac J Public Health 2003; 15(2): 79–87.
9. İçağasıoğlu A et al. Burden of Chronic Low Back Pain in the Turkish Population. Turk J Phys Med Rehab 2015;61:58-64.
10. Esen ES, Toprak D. Bel Ağrısı Sıklığı ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi. Ankara Med J. 2018;(4):460-9.
11. İlhan MN et al. Birinci Basamakta Yaşam Boyu Bel Ağrısı Sıklığı ve İlişkili Sosyal ve Mesleki Risk Etmenleri. Gazi Medical Journal 2010; 21(3).
12. Cakmak A et al. The frequency and associated factors of low back pain among a younger population in Turkey. Spine. 2004; 29(14) :1567-72.
13. Chou R. Subacute and chronic low back pain: Nonpharmacologic and pharmacologic treatment, UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/subacute-andchronic-low-back-pain-nonpharmacologic-and-pharmacologic-treatment> adresinden 20.09.2021 tarihinde erişildi.
14. Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. Lancet. 2012;379(9814):482-91.

15. Nabiyev V, Ayhan S, Acaroğlu E. Bel ağrısında tanı ve tedavi algoritması. TOTBİD Dergisi 2015; 14:242-51.
16. Yanikkerem E. Obezitenin Kadın Sağlığına Etkileri. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017; 3(1): 37-43.
17. Shiri R et al. Risk Factors for Low Back Pain: A Population-Based Longitudinal Study. Arthritis&Care. 2019; 71(2): 290-9.
18. Yang H, Haldeman S, Lu M-L, Baker D. Low Back Pain Prevalence and Related Workplace Psychosocial Risk Factors: A Study Using Data From the 2010 National Health Interview Survey. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics. 2016; 39(7): 459-72.
19. Yücel H, Torun P. Incidence and Risk Factors of Low Back Pain in Students Studying at a Health University, Bezmialem Science 2016; 1: 12-8.
20. Ünde-Ayvat P, Aydın ON, Oğurlu M. Algoloji polikliniğine başvuran bel ağrılı hastaların risk faktörleri. AĞRI 2012; 24(4): 165-70.
21. Chou R. In the clinic. Low back pain. Ann Intern Med 2014; 160 (11): ITC6-1.
22. Can HB, Kuru-Çolak T, Acar G. Nonspesifik Bel Ağrısında Konservatif Tedavi Yaklaşımları. Haliç Üniv Sağ Bil Der 2020; 3(1): 1-14.
23. Yüksel O, Tarhan MA. Sporcularda Bel Ağrısı Ve Tedavi Yaklaşımları. Spor Hekimliği Dergisi 2014; 49(1): 1-13.
24. Kılıç K. Karpal Tünel Sendromu, Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu ve Radiküler Ağrıda Gabapentinin Yeri. Sinir Sistemi Cerrahisi Derg 2010; 3(1):1-5.
25. Akyol Y et al. Lomber spinal stenozlu hastalarda fizik tedavi ajanlarının etkinliği. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2009; 55(4): 141-6.
26. Traeger A, Buchbinder R, Harris I, Maher C. Diagnosis and management of low-back pain in primary care. CMAJ 2017; 189(45): E1386-E1395.
27. Aydın E, Ural-Nazlıkul FM. Bel Ağrısı Olan Hastalarda Tens'in Ağrı Ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkinliği: Ön Çalışma. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi. 2021; 15(1): 5-8.

28. Balcıoğlu H, Ünlüoğlu İ, Bilgin M. Aile Hekimliği Polikliniğine Mekanik Bel Ağrısı Nedeni ile Başvuran Hastaların Tercih Ettikleri Tedavi Yöntemlerinin Değerlendirilmesi. Ankara Med J, 2017; 17(2): 119-26.
29. Oltulu İ, Saka G. Servikal dejeneratif disk hastalığı: genel bakış ve epidemiyoloji, TOTBİD Dergisi. 2017; 16: 287-92.
30. Moustafa E, Tur BS. Spondilolistezis: Etiyoloji, Tanı, Klinik Özellikler ve Tedavi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018; 71(3): 118-26.
31. Özkunt O, Dikici F, Benli İT. Sporcularda bel ağrısı: tanı ve tedavi, TOTBİD Dergisi 2015; 14:341-7.
32. Kiraz İ, Dağtekin A. Osteoporotik Vertebra Kırıkları Vertebroplasti / Kifoplasti - Avantajları / Dezavantajları. Türk Nöroşir Derg 2020; 30(3): 516-20.
33. Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and Chronic Low Back Pain. Med Clin North Am 2016; 100(1): 169-81.
34. Süzer T. Lomber Segmental İnstabilite ve Deformite. Türk Nöroşirürji Dergisi. 2013; 23, Ek Sayı: 2, 19-27.
35. Erken HY. Bel ağrısı tanı ve tedavisinde kırmızı ve mavi bayraklar TOTBİD Dergisi. 2015; 14: 252-7.
36. Ketenci A. Kronik bel ağrılı hastada ayırıcı tanı. TOTBİD Dergisi 2017; 16: 118-25.
37. Allegri M et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. Version2, F1000Res 2016;5:eCollection 2016.
38. Yıldırım A, Sürücü GD, Gedik DE. Başarısız Bel Cerrahisi Sendromlu Hastalarda Depresyon, Yaşam Kalitesi ve Lomber Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2015;7(3): 188-97.
39. Yıldırım T. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Nöropatik Bel Ağrısı ve Hastalık Aktivitesi, Fonksiyonel Kapasite ve Yaşam Kalitesi ile İlişkisi. KSU Medical Journal 2021; 16(1): 59-62.
40. Doğan Ş et al. Bel Ağrısında Acil Bir Durum: Kauda Equina Sendromu ile Kendini Gösteren Lomber Disk Hernisi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007; 33 (3): 141-4.

41. Hocaoğlu-Uzunkaya A, Temeloğlu-Şen E. Fibromiyalji sendromlu hastalarda gevşeme odaklı bilişsel davranışçı grup psikoterapisinin karma yöntemle değerlendirilmesi. *Agri* 2021; 33(2): 64-83.
42. Kırkpınar İ, Deveci E, Çamur DZ, Kılıç A. Somatoform Bozukluğu Olan Hastalarda Erken Dönem Uyumsuz Şemalar. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi*. 2014; 3(2): 84-93.
43. Chou R et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007;147:478-491.
44. Williams CM et al. Red flags to screen for vertebral fracture in patients presenting with low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, 1: CD008643. DOI: 10.1002/ 1465 1858.CD008643.pub2.
45. Grigoryan M et al. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. *The Aging Spine* 2005:22-30.
46. Edmond SL. Vertebral deformity, back symptoms, and functional limitations among older women; the Framingham Study. *Osteoporosis International*. 2005; (16):1086-95.
47. Henschke N et al. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain. *Arthritis&Romatology*. 2009; 60(10): 3072-80.
48. Finucane LM. International framework for red flags for potential serious spinal pathologies. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2020; 50(7): 350-72.
49. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM. A systematic review identifies five “red flags” to screen for vertebral fracture in patients with low back pain. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008; 61(2): 110-18.
50. Downie A et al. Red flags to screen for malignancy and fracture in patients with low back pain: Systematic review. *BMJ* 2013; 347: f7095.
51. Deyo RA, Diehl AK. Cancer as a cause of back pain: frequency, clinical presentation, and diagnostic strategies. *J Gen Intern Med* 1988;3:230-8.
52. Verhagen AP, Downie A, Maher CG, Koes BW. Most red flags for malignancy in low back pain guidelines lack empirical support: a systematic review. *PAIN*. 2017; (158)10: 1860-8.

53. Yusuf M, Finucane L, Selfe J. Red flags for the early detection of spinal infection in back pain patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20, 606.
54. Bratton RL. Assessment and Management of Acute Low Back Pain. *Am Fam Physician*. 1999; 60(8): 2299-2306.
55. Kuritzky L, Feller DB. The 10-minute examination for low back pain. *The Journal of Musculoskeletal Medicine*, 2008; 25(4): 162.
56. Cohen R, Chopra P, Upshur C. Primary care work-up of acute and chronic symptoms. *Geriatrics*. 2001; 56: 26-37.
57. Jin H et al. Back pain from painful osteoporotic vertebral fractures: discrepancy between the actual fracture location and the location suggested by patient-reported pain or physical examination findings. *Osteoporosis International*. 2020; 31:1721-32.
58. Kuritzky L. Low back pain. *Compr Ther*. 1997; 23: 332–6.
59. Acute low back pain problems in adults: assessment and treatment. Guideline. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin*. 1994 Dec;(14):iii-iv, 1-25. PMID: 7987418.
60. Atlas SJ, Deyo RA. Evaluating and managing acute low back pain in the primary care setting). *Journal of General Internal Medicine*. 2001; 16: 120-31.
61. David D, Maini K, Vasudevan A. *Sciatica*. StatPearls Publishing 2018; PMID:29939685.
62. Chou R, Qaseem A, Owens DK, Shekelle P. Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2011;154(3):181-9.
63. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ* 2006; 333: 581.
64. National Guideline Centre (UK). *Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management*. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. 2016.
65. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forceia MA. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Non-invasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166: 514-30.

66. Costa LCM et al. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ* 2012;184: E613-24.
67. Simon F et al. A Cochrane Review of Superficial Heat or Cold for Low Back Pain. *Spine*. 2006; 31(9): 998-1006.
68. Steffens D et al. Prevention of Low Back Pain A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016;176(2):199-208.
69. Machado GC et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(7): 1269-78.
70. Shaheed CA, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 2017; 21: 228-37.
71. Chaparro LE et al. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 8: CD004959.

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 06



**The Genetic Basis and Molecular Characteristics of Head
and Neck Cancers (Betul Celik, Seref Bugra Tuncer)**

The Genetic Basis and Molecular Characteristics of Head and Neck Cancers

Betul Celik¹, Seref Bugra Tuncer²

*¹İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, Kanser Genetiği BD.
İstanbul, Türkiye celikbetul6@gmail.com)*

*²İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, Kanser Genetiği
BD. İstanbul, Türkiye ((tuncerbugra@gmail.com)*

Introduction

Head and neck cancer is a cancer that primarily affects the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and larynx. It is the most common histologic form of squamous cell carcinoma and ranks sixth in cancer-related fatalities globally. Although viral causes a substantial number of head and neck cancers, squamous cell carcinomas account for the great majority.

Tobacco and alcohol use, as well as viral factors like Human Papilloma Virus (HPV) and Epstein Barr Virus (EBV), which appear to have a synergistic impact, are the most prominent risk factors found so far in head and neck malignancies.

Head and neck cancers also have a wide range of molecular characteristics, etiology, and prognosis. The utilization of new technologies developed in recent years has offered a wealth of information for the molecular subclassification of malignancies and the discovery of common characteristics among cancer types. Squamous cell carcinomas of the head and neck have received a lot of attention in recent years. This trend began in 2011 with the whole exome sequencing study of head and neck cancers, which was made possible by new and high-throughput sequencing technology. Furthermore, the finding of a link between human papillomavirus (HPV) and oropharyngeal squamous cell carcinoma has altered the view on the disease's molecular basis. The accumulation of genetic alterations accelerated by exposure to carcinogens, notably tobacco and alcohol, leads to head and neck malignancies.

The next-generation sequencing technology offers crucial information on genes encoding proteins implicated in signaling pathways that may have a role in the disease's genesis and progression. Although tumor suppressor gene alterations are the most common in head and neck malignancies, NGS has assisted in the discovery of activating mutations that may be targeted by small molecule inhibitors (SMIs). This is critical for understanding tumor biology and, as a result, establishing patient treatment methods.

The use of the NGS method to study the biology of head and neck cancer has resulted in a better knowledge of the molecular and etiological characteristics of these malignancies. This is crucial for understanding tumor biology and thus developing personalized strategies for patient care.

Baş ve Boyun Kanserlerinin Genetik Temeli ve Moleküler Özellikleri

1.Giriş

Baş boyun kanseri dünya çapında kansere bağlı ölümler sıralamasında altıncı sırada yer alan ve çoğunlukla oral kavite, orofarinks, hipofarinks ve gırtlakta ortaya çıkan, baskın histolik tipi skuamöz hücreli karsinom olan bir malignitedir. Viral sebepler önemli oranda baş ve boyun kanserlerine sebep olsa da büyük çoğunluğu skuamöz hücre karsinomlarıdır. Baş boyun kanserleri olarak bilinen kanserler genellikle baş ve boyun içindeki nemli, mukozal yüzeylerdeki (örneğin; ağız, burun ve boğaz içindeki) skuamöz hücrelerde başlar. Bu skuamöz hücre kanserleri, genellikle baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlar olarak adlandırılır. Baş ve boyun kanserleri de tükürük bezlerinde başlayabilir, ancak tükürük bezi kanserleri nispeten nadirdir. Tükürük bezleri, kansere dönüşebilecek birçok farklı hücre tipini içerdiğinden birçok farklı tükürük bezi kanseri vardır.

Baş boyun kanserleri insidansı dünyada her yıl yaklaşık 300.000 ölümlerle birlikte 550.000'den fazla yeni vakayla altıncı en yaygın kanserdir ve hastaların beş yıllık sağ kalım oranı % 40-50'dir [1]. Görülme sıklığı açısından diğer kanser türlerine göre daha alt sıralarda yer almasına rağmen mortaliteye bağlı ölümler arasında ön sıralarda yer almakta ve erken teşhisi oldukça önem arz etmektedir [2]. Baş boyun kanserlerinin görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha fazladır. Erkek ve kadınlarda görülme oranları 2:1 ila 4:1 arasında değişmektedir. Bunun nedeni erkeklerin risk faktörlerine daha fazla maruz kalması olarak açıklanabilir [3]. Tüm baş ve boyun kanserlerinin yaklaşık % 90'ı skuamöz hücreli karsinomlardır ve birçoğu; ağız boşluğu, orofarinks, gırtlak ve hipofarinksin epitelinde ortaya çıkar [4]. Baş ve boyun kanserleri, başladıkları baş veya boyun bölgesi ile de sınıflandırılır. Bu alanlar şu şeklide tanımlanmıştır: 1-Ağız boşluğu: Dudakları, dilin üçte ikisini, diş etlerini, yanakların ve dudakların iç yüzeyini, dilin altındaki ağız zemini (alt), sert damak (ağız kemikli üst kısmı) ve küçük yirmilik dişlerin arkasında diş eti alan, 2-Yutak: Farinks (boğaz), burun arkasından başlayıp yemek borusuna giden yaklaşık 12,7 cm uzunluğunda içi boş bir tüptür. Üç bölümden oluşur: nazofarinks (farenksin üst kısmı, burnun arkası); orofarinks (farenksin orta kısmı, yumuşak damak (ağız arkası), dilin tabanı ve bademcikler dâhil); hipofarinks (farenksin alt

kısmı), 3-Gırtlak: Ses telleri (voice box) olarak da adlandırılan gırtlak, boyundaki farenksin hemen altındaki kıkırdak tarafından oluşturulan kısa bir geçittir. Larinks vokal kordları içerir. Aynı zamanda, yiyeceğin soluk borusuna girmesini önlemek için gırtlakı kapatmak için hareket eden epiglot adı verilen küçük bir dokuya sahiptir, 4-Paranasal sinüsler ve burun boşluğu: Paranasal sinüsler, burnu çevreleyen baş kemiklerinde küçük içi boş alanlardır. Burun boşluğu burun içindeki oyuk alandır.5-Tükürük bezleri: Başlıca tükürük bezleri ağız tabanında ve çene kemiğinin yanındadır.

2.Baş ve Boyun Kanseri Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Ağız boşluğu, orofarinks, gırtlak veya hipofarinkste ortaya çıkan baş ve boyun kanserleri, dünya çapında yıllık yaklaşık 600.000 yeni vaka ve 5 yıllık 40-50% oranında sağ kalım ile önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır [1]. Baş ve boyun kanserlerinde şimdiye kadar tanımlanan en önemli risk faktörleri sinerjik bir etkiye sahip gibi görünen tütün ve alkol tüketimi, (Human Papilloma Virus (HPV)ve Epstein Barr (EBV) gibi viral faktörlerdir. İnsan papilloma virüsü (HPV) ile enfeksiyon özellikle baş ve boyun kanserlerinin bir alt grubu olan orofarinks kanserlerine neden olmaktadır. Günümüzde batı dünyasında bazı bölgelerde sigara içme oranlarının düşmesi ve geleneksel risk faktörleri prevalansının azalmasına bağlı olarak baş ve boyun kanseri görülme sıklığı son 10 yılda azalmıştır. Ancak HPV enfeksiyonlarındaki artış sonucu dil ve özellikle orofarinks kanserleri daha yaygın hale gelmektedir. Belirtilen dış kaynaklı risk faktörlerinin yanı sıra, Fanconi anemi gibi bazı kalıtsal bozukluklarda baş ve boyun kanserlerine neden olmaktadır [5]. Baş boyun kanserlerinin % 72'si tütün ya da alkol kullanımına atfedilmekte ve bunlarında % 4'ü sadece alkol, % 33'ü sadece tütün ve % 35 ise hem tütün hem de alkol kullanımından kaynaklanmaktadır [6]. Hashibe ve arkadaşları tarafından kombine tütün ve alkol kullanımının % 89 oranında larinks, % 72 oranında farinks ve % 64 oranında ağız boşluğu kanserlerine neden olarak tümör bölgesine etki ettiği; kadınlarda % 57 erkeklerde % 74 oranında cinsiyete bağlı olarak etki ettiği; gençlerde % 33 ve % 73 oranla yaşlılarda kansere sebep olarak yaşa bağlı olarak etki ettiği gösterilmiştir. Ek olarak, tütün ve alkol birlikte kullanımının Latin Amerika'da % 83, Avrupa'da % 84, ABD'de % 51 oranda baş ve boyun kanserlerine sebep olduğu belirtilmiştir. Son on yılda yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda Danimarka, Hollanda, Norveç, İsveç, İngiltere, Avustralya, Kanada ve ABD'de artan oranda orofarinks kanser insidansı göstermiştir [7].

2.1. Baş Boyun Kanserlerinde Tütün ve Alkol Tüketimi

Tütün dumanı yaklaşık 5.000 kimyasal madde içermekte ve bunların en az 60'ı antijenik, sitotoksik, mutajenik veya kanserojen özelliklere sahip olan polisiklik aromatik hidrokarbonlara, N-nitrosoaminlere ve aszarenlere parçalanmaktadır [8]. Özellikle 6-metil-guanin, DNA replikasyonu ile ve immün sistem hücreleri de dahil olmak üzere çoğalmakta olan hücelere zarar vermektedir [9]. Duman türevleri, antiapoptotik moleküllerin artmasına, otoimmün ve neoplastik süreçlerle ilişkili olan bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'nin aktivasyonuna neden olur [10]. Ayrıca, tütün dumanı, interlökin-8 ve TNFa gibi proinflatuar genlerin ekspresyonunu aktive eden ve kronik enflamasyonu teşvik eden reaktif oksijen türlerini (ROS) uyarır [11].

Aşırı alkol tüketimi ise üst aerodigestif sistemin tümörleri için önemli bir risk faktörüdür. Alkol ve metabolitleri, özellikle asetaldehit, sitokrom P-450E1'in (*CYP2E1*) indüksiyonu, ROS oluşumu ve hücre döngüsü deregülasyonu dahil olmak üzere maruz kalan hücreler üzerinde çeşitli etkilere sahiptir [12].

Asetaldehit, gastrointestinal kanalda alkol dehidrojenaz (ADH) enzimleri tarafından üretilen ilk etanol metabolitidir ve toksik, mutajenik ve kanserojen olduğu gösterilmiştir. Asetaldehit, O6-metil-guaniltransferaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini ve tamir mekanizmalarını engelleyerek insan lenfositlerinde hipoksantin-guanin-fosforibosil transferaz lokusunda nokta mutasyonlarına neden olur, trakeal epitelde kardeş kromatid değişimlerini ve anormal kromozomal ayrılmalarını, enflamasyon ve metaplaziyi tetikler. Ayrıca, asetaldehitin hücre proteinleri DNA bağlayarak hücre işlevlerinin ve immünojenik kaskad reaksiyonların bozulmasına sebep olmaktadır [13].

Baş ve boyun kanserlerine genetik yatkınlığı belirlemek amacıyla yürütülen epidemiyolojik çalışmada, 8.967 baş ve boyun kanseri vakası ve 13.627 kontrolü içeren büyük bir meta-analizde, alkol ve tütün kullanan ve ailesel kanser öyküsü olan kişilerde kanser riskinin 7.2 gibi yüksek orana sahip olduğunu gösterilmiştir [14]. Alkol metabolizmasını düzenleyen *ADH1B* geninde Arg48His (rs1229984) ve Arg370Cys (rs2066702)), *ADH1C* genlerinde Ile349Val (rs698) and Arg272Gln (rs1693482) tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) bulunmuştur [15].

Ayrıca, 8605 üst aerodigestif kanser vakası ve 11,405 kişiden oluşan kontrol gurubunda yapılan araştırmalar sonucunda; *ADH* geninde 3 değişken (rs1573496-*ADH7*, rs1229984- *ADH1B* ve rs698-*ADH1C*), DNA tamir mekanizmasında etkili genlerin yanında (rs149496- 4q21 a) 1 adet ve *ALDH2* geninin yanında 1 adet (rs4767364-12q24) olmak üzere toplamda beş adet polimorfizm tanımlanmıştır [16].

2.2.Skumaaz Hücreli Orafarinks Kanseri ve HPV Maruziyeti

Human Papilloma virüsü, insanların büyük kısmını yaşam evrelerinin bir döneminde etkileyecek kadar yaygın olan bir virüstür ve deri, ağız, yutak, rahim ağzı gibi nemli yüzeylerde kansere sebep olan risk faktörleri arasındadır. Her bir alt türü sayı ile belirlenmiş 100'den fazla HPV virüsü mevcuttur ve bunların bir kısmının kansere bazı türlerinin ise kanser dışı lezyonlara sebep olduğu tespit edilmiştir. Bu virüs anormal hücre bölünmesini önleyen genleri baskılayarak hücrelerin kontrolsüz bölünmesine neden olur. HPV (Human Papilloma Virus) enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan kanserler, virüsün konakçı immün sisteminden kaçarak kalıcı bir enfeksiyon oluşturma yeteneğine dayanır. Bu, HPV'ye bağlı kanserde, HPV genomunun, konakçı hücrenin DNA'sına entegrasyonuna ve zamanla bunun daha da artması sonucunda kilit bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. İmmün sistemden kaçmak için virüs tarafından kodlanan mekanizmalarına ek olarak, HPV ile ilişkili baş ve boyun kanserlerinde immün kaçısa yardımcı olan *TRAF3* genindeki fokal delesyonlar ve nokta mutasyonlar da hem doğal hem de kazanılmış anti-viral cevaba katkıda bulunmaktadır [17]. HPV'nin indüklediği kanserlerde bulunan entegre HPV genomları, onkojenik E6 ve E7 proteinlerinin rolünü antagonize etmesinden dolayı, viral E2'nin fonksiyonel kısmında open-reading frame kaybı görülmektedir [18].

HPV'nin baş ve boyun kanserinde ve özellikle tonsil karsinomlarındaki etiyolojik rolü ilk olarak; 7 tonsil karsinoma sahip hastanın 2'sinde HPV16 sekanslarının bulunmasıyla Brandsma ve Abramson arkadaşları tarafından önerilmiştir [19] . O zamandan beri, çok sayıda çalışmada orofarinks kanserlerinde HPV sekanslarının varlığını bildirilmiştir. İnvaziv servikal karsinoma ile ilişkili 12 yüksek riskli HPV (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ve 59) türü arasından, genotip 16, serviks dışındaki anatomik mukozal bölge tümörlerde en sık görülen HPV'dir [20].

Viral enfeksiyon, viryonların bazal tabakaların keratinositlerine yapışması ile küçük yaralar veya travmalar yoluyla açığa çıkan mukoza epitelinde başlar [21]. Bazal, enfekte olmuş hücrelerin hücre döngüsü kontrolünü rol oynayan genlerin bozulması viral protein E5, E6 ve E7 tarafından yapılmaktadır. Baş ve boyun bölgesinde HPV ile kalıcı enfeksiyon, çoğunlukla damak ve tonsilin retiküler kriptik epitelinde meydana gelir ve servikste olana benzer şekilde, HPV DNA'sının hücresel genom içerisine entegrasyonu, hücre proliferasyon kontrolünde rol oynayan genlerde genetik ve epigenetik değişikliklerin birikmesine neden olur. Viral onkogenik etki, genel olarak önce *TP53* sonra *pRb* gibi tümör baskılayıcı genleri etkisiz hale getirerek hücre döngüsü kontrol noktalarını bozan ve apoptoz ve malign hücre dönüşümünde yer alan diğer önemli hücresel proteinlere müdahale eden E6 ve E7 virüs proteinleri tarafından sağlanmaktadır.

2.3. Nazofarinks Karsinomu ve Epstein-Barr Virüs (EBV) Maruziyeti

Herpes ailesi üyesi olan Epstein-Bar virüsü İnsan Herpesvirüsü tip 4 (HHV-4) veya lenfokriptovirüs olarak da adlandırılmaktadır. İnsan vücudunda B lenfositleri ve epitel hücreleri hedef alan ve insanlarda en sık görülen virüslere aittir. EBV virüsü insan kanserleriyle ilişkisi keşfedilen ilk virüsdür. Epitelyal ve B lenfosit yüzeylerindeki CR2, CD21 reseptörlere bağlanarak etki mekanizmasını göstermeye başlar. Hücre içine girerek hücre DNA'sına entegre olarak virüsün konakçı içerisinde EBNA-1 ve 2 olarak adlandırılan Epstein-Barr nükleer antijenlerinin sentezlenmesine sebep olur. Bu antijenlere cevap olarak latent membran proteinleri LMP-1 ve 2'ide dahil olmak üzere çeşitli proteinler sentezlenerek latent evreye geçen virüs daha sonra litik replikasyon faza geçer. Litik faza geçişte EBV viral *ZEBRA* ve *BCRF-1* genleri rol oynar. Litik fazdan sonra konak hücre zarı parçalanarak çok sayıda serbest virüs ortaya çıkar. Baş ve boyun kanserlerinde çevresel, genetik ve viral faktörler arasındaki ilişki, nazofarinks karsinomu ve Epstein-Barr Virüs (EBV) üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonrasında ortaya çıkmıştır. En yaygın olarak kabul edilen hipotez, nazofarinks mukozal hücrelerindeki genetik değişikliklerin, EBV latent enfeksiyonuna ve bunun sonucunda EBV ile enfekte klonların büyüme ve sağ kalım avantajlarına sahip olabileceğidir. Tüm az diferansiyel ve keratinize olmayan nazofarinks karsinomlarının hemen hepsinde EBV (WHO tip III) bulunur ve EBV latent evre genleri arasında ağırlıklı olarak *EBNA1* nükleer antijeni, latent membran proteinleri (*LMP1*, *LMP2A* ve *LMP2B*), viral-miRNA'lar (EBERs) ve viral genomun ve Bam HI-bölgesinden kodlanan *BART* mikroRNA'ları (miRNA'lar) bulunmaktadır [22]. *LMP1*, hücre büyümesini, anti-apoptotik fonksiyonları olan ve hücre hareketliliğini arttıran genlerin ekspresyonunu uyarır.

Ayrıca, *LMP1* epitel-mezenkimel geçişi, kanser kök hücre markerlar (CD44^{high}/CD24^{low}) ekspresyonunu ve kök hücre benzeri özelliklerin kazanılmasını sağlayarak nazofarinks karsinomun ileri derecede metastatik özellikler kazanmasına katkıda bulunur. *BART* miRNA'ları, nazofarenks karsinomu ve mide gibi epitelyal tümörlerde de bol miktarda EBV ile enfekte B hücrelerinde daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir. *BART* miRNA'ları, "ince ayarlara" katkıda bulunan ve nazofarinks karsinomun gelişimini destekleyen *LMP1* gen ifadesinin negatif düzenleyicileridir.

3. Baş Ve Boyun Kanserleri TNM Sınıflandırılması

TNM sisteminin temel amacı, kanser prognozunu en iyi şekilde tanımlamak için anatomik bir sınıflandırma sağlamaktır. Doğru kanser evrelemesi, tedavi seçimi ve sonuçların tahmini ve kanser aktivitesinin kontrolü için önemlidir. TNM evre sınıflandırmasında "tümör" (T), "lenf düğümü" (N) ve metastaz (M) özelliklerini kullanarak tümörün anatomik kapsamını belirtilir; burada

“T” birincil tümörün çapını (T), “N” lenf nodu tutulumlarını ve “M” ise uzak metastazın varlığını veya yokluğunu gösterir. TNM sınıflaması klinikte araştırmalarda, sağlık hizmetlerinde ve kanserle alakalı faaliyetlerde ve ayrıca kanser kontrolü için politika geliştirmesinde yardımcı olduğu için oldukça önemlidir. Klinik olarak sınıflandırmanın önemini korumak için periyodik olarak güncellemeler yapılmaktadır. Bu güncellemeler, uygulanabilirliği ve pratikliği esas alan sağlam ilkeler ve veri tabanlarını kullanmaktadır. 2017 yılında, American Joint Committee on Cancer (AJCC)’nin baş ve boyun kanser evrelemede yaptığı revizyonlar ile son veriler yayınlanmıştır [23]. AJCC tarafından yayınlanan bu son çalışma; baş ve boyun kanserlerinde doğru kanser evrelemesi ve buna göre tedavi seçimi ve sonuçların tahmini dolayısıyla hasta kanser aktivitesinin kontrolünü daha güvenilir bir şekilde sağladığından tedavi algoritmalarında son derece önemli yenilikler sağlamıştır.

3.1. TNM Sınıflandırmasında HPV'nin rolü

Human Papilloma Virüs (HPV), çift sarmallı, 100'den fazla alt türe sahip olan konakçı hücre içinde sentezlediği proteinlerle malin transformasyona yol açan bir DNA virüsüdür. HPV önemli oranda E6 ve E7 proteinleri, tümör süpresör genler olan *TP53* ve *RB* ile etkileşimde bulunarak baş ve boyun kanserlerinde özellikle dil ve tonsil kanserlerinde etkili olduğunu görülmektedir [24]. HPV enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan kanserler, virüsün konakçı immün sisteminden kaçarak kalıcı bir enfeksiyon oluşturma yeteneğine dayanır [25]. Bu, HPV'ye bağlı kanserde, HPV genomunun konakçı hücrenin DNA'sına entegrasyonuna ve zamanla bunun daha da artması sonucunda kilit bir risk faktörü olmasından kaynaklanır.

1988 yılından itibaren artan insidans ve baş ve boyun kanserleri için güncellenmeyen evreleme kriterleri 2017 yılında son olarak güncellenmiştir. Kısa süre önce yayınlanan 8. baskı TNM sınıflandırması, baş ve boyun kanserleri (tiroid kanseri hariç) evrelemede aşağıdaki değişiklikleri hazırlamıştır:

yeni evre sınıflamaları [HPV ilişkili-orofarengeal baş boyun boynu kanseri (HPV + OPC) ve yumuşak doku sarkomu (HN-STS), T ve N kategorilerinin değiştirilmesi, Nazofarenks kanseri için T ve N kategorileri (NPC), oral kavite skuamöz hücreli karsinomlar için T kategorileri (OSCC), Viral olmayan ilişkili baş ve boyun kanseri ve bilinmeyen primer (KUP) için N kategorileri ve baş ve boyun kutanöz karsinomu için T kategorileri]. Bu değişiklikler tümör biyolojisinin ve klinik ilerlemenin daha iyi anlaşılmasını (örneğin HPV + OPC ve HN-STS), tanı ve tedavide teknik gelişmelere ilişkin gelişmiş sonuçlar (NPC), araştırma ve gözlemlerden ilave prognostik faktörler ve risk sınıflandırması değişkeninin derinliğinin dahil edilmesi (OSCC için invazyon ve genişleme değişkeninin dahil edilmesi, tüm viral

olmayan baş ve boyun kanseri için ektranodal genişleme değişkeninin dahil edilmesi, Merkel hücreli kutanöz ve baş ve boyun karsinomu için boyut kriterlerinin yeniden tanımlanması) gibi. Yani kısaca; son yayımlanan güncellemeler ile baş ve boyun kanserlerinin HPV ile enfekte olup olmamasına göre yeni bir evreleme sistemi geliştirilmiş, oral kavite kanserlerinde patoloji ve klinik kriterler baz alınarak değerlendirilmeye başlanmış ve invazyon derinliği ve ekstrakapsüler metastaz varlığına göre yeni ayırt edici özellikler eklenmiştir. Tablo 1,2,3,4,5 baş ve boyun kanserlerinde kullanılan 8. TNM sınıflandırılması evreleme kriterleri kullanılarak oluşturulmuştur.

4.Baş Ve Boyun Kanserlerinin Heterojenitesi

Baş ve boyun kanserlerinin moleküler özellikleri, patogenezi ve prognozu oldukça heterojendir. Sigara içmeyen HPV- ilişkili orofarinks kanserleri alt grubu, tedaviye daha iyi yanıt vermeleri ve sağ kalımlarını arttırmalarından dolayı ayrı bir klinik vaka olarak tanımlanmıştır [26]. Son yıllarda gelişen yeni teknolojilerin kullanımı, kanserlerin moleküler alt sınıflandırması ve farklı kanser tipleri arasında ortak özelliklerin tanımlanması için bol miktarda veri sağlamıştır. Baş ve boyun SCC'lerinde en sık görülen moleküler değişiklik, *TP53* geninde somatik mutasyonların birikmesi olup, çoğunlukla kronik olarak tütün maruziyetinden kaynaklanmaktadır [1]. Ayrıca, *TP53*'ün bu tümörlerdeki aktivitesi dolaylı olarak, *TP53*'ün negatif regülatörünü kodlayan *MDM2* geninin aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonundan, *CDKN2A* geninin delesyonundan ve HPV E6-aracılı degradesyondan etkilenir. *TP53* baş ve boyun kanserlerinin %80'inde mutasyona uğramıştır [1]. Ancak HPV-pozitif tümörlerde *TP53* mutasyonları oldukça azdır. Baş ve boyun kanserlerinde % 30 homozigot delesyon ve %10-20 somatik mutasyon oranına sahip olan *CDKN2A* geni, tüm tümörlerin % 20'sinden fazlasında amplifiye olan *CCND1* ve *TP53* geninden sonra en fazla mutasyona uğrayan genlerdir. Baş boyun kanserlerinin yaklaşık %94'ünde *CCND1* veya *CDKN2A* genlerinde genetik değişikliklerinin meydana geldiği gösterilmiştir [27]. Daha yakın bir zamanda, yeni nesil dizileme teknolojileri, tümörlerde çok sayıda gen dizilimine ve böylece mutasyona uğramış yeni genlerin belirlenmesine olanak sağlamıştır. Agrawal ve arkadaşları ekzon sekans analizi ile *NOTCH1*, *IRF6* ve *TP53*'teki mutasyonları tanımlamışlardır [2]. *NOTCH1*'de tanımlanan mutasyonların neredeyse % 40'ının gen ürününü trunke edeceği tahmin edilmektedir. Bu da *NOTCH1*'in baş ve boyun kanserinde onkojen yerine tümör supresörü olarak hareket ettiğini göstermektedir [2].

Somatik mutasyonların sıklığı HPV-pozitif tümörlere kıyasla HPV-negatif tümörlerde anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen, her iki kanser grubu *NOTCH*, *HRAS* ve *PI3KCA* genlerinin mutasyon profilleri oldukça

benzerdir [28]. Gen ekspresyon profillerinin mikroarray teknolojisi ile analizi ile baş ve boyun SCC'nin dört adet alt tipi tanımlanmıştır: (1) bazal alt tip; *TP63*'ün amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu ile kuvvetli bir şekilde ilişkili olan; (2) klasik alt tip; *KEAP1* ve *NFE2L2* genlerindeki mutasyonlarla ilişkili (3) mezenkimal alt tip; *FGR1* ve *FGR2* genlerindeki mutasyonlarla karakterize edilen ve (4) atipik alt tip; HPV ile ilişkilidir ve *PIK3CA* genindeki yüksek mutasyon sıklığı ile karakterizedir [35]. Dört alt tip, yaş veya sigara içme durumu ile anlamlı bir korelasyon göstermez, fakat tümör orjin bölgesi ile ilişkili görünmektedir [29].

5. Baş Ve Boyun Kanserlerinin Genetiği

Son yıllarda baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomları hakkındaki bilgiler çarpıcı biçimde artmıştır. Bu gelişim ilk olarak 2011 yılında, yeni ve yüksek verimli dizileme teknolojileri sayesinde Baş ve boyun tümörlerinin tüm ekzom dizi analizleri sayesinde büyük bir ivme kazanmıştır. Ayrıca insan papilloma virüsü (HPV) ile orofarinks skuamöz hücreli karsinom arasındaki ilişkinin keşfedilmesiyle hastalığın molekülerine olan bakış açısında değişmiştir.

Baş ve boyun kanserleri, özellikle tütün ve alkol gibi kanserojenlere maruziyetine bağlı olarak hızlanan genetik değişikliklerin birikmesinden sonra oluşur. Bu tümörler üst aerodigestiv sistem boyunca oluşabilir (ağız boşluğu, orofarinks, gırtlak) ve genellikle sigara veya alkol kullanım öyküsüne sahip yaşlı hastalarda bulunmaktadır. Aynı zamanda, *TP53* mutasyonları ve tümörün bulunduğu bölgeye bağlı olarak, 5 yıllık sağ-kalımı % 33.8-66.8 olan kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir [30]. Son zamanlarda, insan papilloma virüsü (HPV), başlıca orofarinks ve özellikle genç, beyaz ve sigara içmeyenlerden oluşan baş ve boyun kanseri alt kümeleriyle ilişkilendirilmiştir [4]. HPV, skuamöz epiteli enfekte eden çift iplikli bir DNA virüsüdür. Özellikle HPV-16 ve HPV-18 yüksek riskli alt tiplerdir ve bunlar hem baş ve boyun kanserleri hem de rahim ağzı kanseri malignite gelişimi ile ilişkilidir. Onkogenез mekanizması, viral proteinler E6'ya (*TP53*'e bağlanan ve onu indirgeyen) ve E7'ye (hücre döngüsünün ilerlemesini inhibe eden bir tümör baskılayıcı gen olan retinoblastoma proteinini inhibe eder) bağlanır [31]. HPV ile ilişkili baş ve boyun kanserli hastalar, genel sağkalım süresinin uzaması, nüks oranının azalması ve kemo-radyasyona cevabın artması gibi iyi prognoza sahiptirler [4].

5.1. Baş Ve Boyun Kanserlerinde NGS Teknolojisi

Yeni nesil dizileme tekniği, hastalığın gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunabilecek sinyal yollarında yer alan proteinleri kodlayan genler hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Baş boyun kanserlerinde tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen mutasyonlar hakim olmasına rağmen,

NGS, küçük moleküllü inhibitörler (SMI'ler) tarafından hedef alınabilen aktifleştirici mutasyonların ortaya çıkmasına yardımcı olmuştur. Bu, tümör biyolojisini anlamak ve böylece hasta bakımı için kişiselleştirilmiş stratejiler geliştirmek için çok önemlidir.

Baş ve boyun kanseri biyolojisinin NGS tekniğiyle incelenmesi, bu tümörlerin moleküler ve etiyolojik özelliklerinin daha net anlaşılmasını sağlamıştır. HPV virüsünün varlığı veya yokluğu, iki farklı baş ve boyun kanseri formuyla sonuçlanmıştır. Bunlar etiyolojik ve moleküler açıdan farklı olmasına rağmen, anatomik konumlarındaki benzerlikler ve hücre fonksiyonlarını bozma hedefleri ile benzerdirler.

NGS ile baş ve boyun tümörlerinin ilk olarak taraması sonucunda hücre döngüsünün anahtar bileşenlerinde ve mitojenik sinyal efektörlerinde önemli mutasyonlar tanımlanmıştır. Sonraki çalışmalarda ise, özellikle *NOTCH1* ve *FXBW7*'yi içeren hücre farklılaşmasında rol alan yollardaki mutasyonlar keşfedilmiştir [2]. Kanserojenlere tekrar tekrar maruz kalmaktan kaynaklanan HPV-negatif tümörler, HPV-pozitif hastalara kıyasla mega-baz çifti başına yaklaşık iki kat daha fazla mutasyon barındırmaktadırlar. HPV-negatif tümörler, CpG bölgelerinde sigara içme malignitelerinin karakteristiği ile ilişkili olan daha yüksek transversiyon oranına sahiptir. Buna karşılık, HPV pozitif tümörlerin TCGA verilerine dayanarak TpC bölgelerine daha fazla geçişi vardır. Bundan başka, tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar HPV negatif tümörlerde daha sık ortaya çıkma eğilimindedir. Örneğin, *TP53* kaybı, HPV negatif tümörlerin neredeyse hepsinde bulunur ve tipik olarak yüksek oranda *CDK2NA* kaybı ve / veya *CCNI* kazancına sahiptirler. HPV-pozitif tümörleri, düşük mutasyon insidanslarına rağmen, bir onkojen *PIK3CA*'da daha fazla mutasyona sahiptir [32]. HPV-pozitif tümörlerin % 28'i, HPV-negatif tümörlerin ise sadece % 10'u aktive edici mutasyonlara sahiptir [33]. *PIK3CA*, baş ve boyun tümörlerinde yüksek oranda mutasyona uğrayan ve doğrudan hedeflenebilir tek onkogen olduğundan oldukça önemlidir.

Baş ve boyun'un ilk tüm ekzom dizilemesi 2011 yılında yayınlanmıştır [28]. Son zamanlarda, Kanser Genom Atlas (TCGA) Araştırma Ağı, genom dizilimi, kopya sayısı ve heterozigozite dizilerinin kaybı, tüm genom metilasyonu ve 279 baş ve boyun kanserinde RNA dizilimi ile en büyük kohortu içeren bütünleştirilmiş genomik analizler gerçekleştirmiştir [34] Gen mutasyonları HPV tümör durumuna bağlı olarak gruplandırılabilir. HPV-pozitif tümörler, HPV-negatif tümörlere kıyasla daha az mutasyon barındırmaktadır. *TP53* mutasyonları neredeyse sadece HPV negatif tümörlerde bulunurken, *PIK3CA* amplifikasyon ve mutasyonlarına sebep olan mutasyonlar HPV-pozitif tümörlerde yaygın olarak görülmüştür.

Oral skuamöz hücreli karsinomda *CDKN2A*, *CDH1*, *MGMT*, *DAPK1* dahil olmak üzere birkaç gende promotörü metilasyonu görülmektedir [35]. Bir tümör supresör gen olan *CDKN2A*: Baş ve boyun kanserleri ayrıca baş ve boyun kanserinde promotör metilasyonu ile ilgili olarak bulunan ilk genidir [36].

5.2 TP53 ve CDKN2A:

TP53 geni, “genomun koruyucusu” olarak adlandırılan *tp53* proteinini kodlar ve *TP53*, baş ve boyun kanserinde ve premalign lezyonlarda [37] en sık mutasyona uğrayan genlerden biridir [38].

TP53 proteini, DNA hasarı dahil olmak üzere hücrel strese cevap olarak sentezlenen tümör supresör göreve sahiptir [39]. Hücrenin DNA onarımını sağlamak için *TP53* sentezlenerek hücre döngüsünün durması sağlanır. Eğer hücre hasarı onarılamayacak düzeyde ise *TP53* apoptozu indükler [40]. *TP53* ifadesi, *TP53* 'ü degrades ederek etkisiz hale getiren ve *MDM2* tarafından düzenlenir [41]. Kromozomal lokus 9p21 üzerinde bulunan *CDKN2A* alternatif olarak *TP53* gen fonksiyonunu düzenler Yen, *p14RFF* ve *p16INK4A* splice proteinlerini sentezler [40].

Baş ve boyun kanserlerindeki *TP53* gen mutasyonlarının çoğunluğu (% 50-63) missense mutasyonlardır. *TP53* 'teki missense mutasyonlar, anahtar bağlama fonksiyon kaybına yol açan stabil bir proteine dönüşerek geri kalan wild-tip *TP53* proteinlerini inhibe etmektedir. Tütün maruziyeti artmış *TP53* mutasyon oranları ile ilişkilidir [42]. *TP53*'teki mutasyonlar genel sağ kalımın azalması [43], lokal nüks oranı ve tedaviye yanıtın azalması ile ilişkili bulunmuştur [44].

HPV-negatif baş ve boyun kanserinde *TP53*'ün normal işlevlerinin bozulması ya mutasyonla (HPV negatif hastalarda) veya HPV-16 E6 protein aralığıyla indirgenerek bozularak baş ve boyun kanserlerine yol açar [45]. HPV negatif tümör vakaların % 73-100'ü *TP53* mutasyonları içerir. Buna karşılık, HPV-pozitif tümörlerin, muhtemelen E6 viral proteinin *TP53*'ün parçalanmasını kolaylaştırdığı için ekstra *TP53* mutasyonlarına ihtiyaç duyulmamaktadır.

TP53 mutasyonlarının varlığı, baş ve boyun kanserlerinin erken teşhisi için bir biyo-belirteç olabilir. Nitekim invaziv karsinomlara ilerleyen hafif displastik lezyonlarda *TP53* [46]. Dahası, 420 baş ve boyun kanserli hastalarda yapılan çok merkezli *TP53* durumu çalışması, *TP53* mutasyonu olan hastaların, wild- tip *TP53*'lere kıyasla, 1.5 kat azalma sergilediklerini göstermiştir.

Son dizileme verilerine göre tümörlerin % 9-12'sinde *CDKN2A*'nın mutasyona uğradığı bulunmuştur [28]. *CDKN2A* lokusundaki heterozigozite

kaybı, premalign lezyonlar da dahil olmak üzere baş ve boyun kanserinde sıkça rastlanmaktadır [47]. P16 proteini de HPV ilişkili orofarinks kanserlerinde aşırı ekspresyon edildiğinden oldukça önemlidir [48]. Mekanizma, *Rb*'nin E7 viral proteini tarafından etkisizleştirilmesiyle ilgilidir, bu da p16.27'nin kontrol edilemeyen aşırı ekspresyonuna neden olur. *TP53* ve *RB* yolaklarının inaktive edilmesi ile bozulan hücre döngüsünün yanı sıra sınırsız bölünme potansiyeli elde etmek için telomer kısalmasının da üstesinden gelinmesi gerekmektedir. Baş ve boyun vakalarının% 80'inde Telomeraz aktivitesi veya *TERT* tespit edilebilir [37]. Keratinositlerin, telomerlerin alternatif uzamasına maruz kalabileceği ileri sürülmüştür ve bu alternatif telomer uzamasının *TERT*-bağımsız bir şekilde olabileceği öne sürülmüştür [49]. *TERT* geninin tam rolü hala belirsizdir ve bu nedenle aday bir kanser geni olarak düşünülmelidir. Baş ve boyun kanserinde *TERT*'in kromozomal lokasyonunun (5p15.33) sıklıkla amplifiye olup olmadığı bilinmemektedir. HPV pozitif tümörlerde artmış *TERT* ekspresyonunun rolü daha önemli görünmektedir [50].

5.3.EGFR:

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (*EGFR*), ErbB reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. Ligand bağlanmasından sonra (EGF veya TGF- α) aktive olmuş *EGFR*, bir dimer oluşturur ve alt yolakta yer alan diğer moleküler yolakları aktive eder. Bu moleküller yolaklar arasında hücre büyümesini, proliferasyonu ve apoptozu inhibe eden *PI3K / Akt* ve *Ras* yolakları da bulunur *PI3K*'nin aktivasyonu, fosfatidilinositol bifosfatın (*PIP2*) fosfatidilinositol trifosfata (*PIP3*) dönüşmesine neden olur. *PIP3* daha sonra *Akt*'ye bağlanıp onu fosforile ederek, apoptoz inhibisyonunu, mTOR aktivasyonunu ve *MDM2* aktivasyonunu sağlar. *PTEN*, *PIP3*'ü *PIP2*'ye defosforile ederek down streamde yer alan sinyal aktivasyonunu önler.

Baş ve boyun tümörlerin yaklaşık % 90'ında *EGFR* geninin aşırı ekspresyonu görülür. Artan *EGFR* ekspresyonu, artan lokal nüks oranı ve daha kötü genel sağ kalım ile ilişkilidir. *EGFR*'nin aşırı ekspresyonu, baş ve boyun kanserinde belirgin bir rol oynasa da; ilginç olarak, *EGFR*' de az sayıda mutasyon gözlenmiştir. *EGFR*'nin down-stream bir hedefi olan *HRAS* ise baş ve boyun tümörlerin yaklaşık % 4-5'inde mutasyona uğramaktadır [40]. Baş ve boyun kanserlerinde *EGFR* genetik değişiklikleri diğer kanser türlerinde olduğu gibi sıklıkla epitelde görülür. Akciğer kanserinin aksine, aktive edici *EGFR* nokta mutasyonları baş ve boyun kanserlerinde oldukça nadir görülür [51]. Ek olarak, *EGFR* CNV'leri veya artmış *EGFR* protein ekspresyonunun baş ve boyun kanserinde kötü prognoz ile korele olduğu gösterilmiştir [52]. Baş ve boyun kanseri hasta örneklerinde HPV E5 onkogen ekspresyonu ile *EGFR* ekspresyonu arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur [53]. Baş ve boyun kanserinde tümörlerin % 6–21'inde

PI3KCA (PI3 kinazın katalitik alt birimi) mutasyona uğramaktadır [22]. İleri evre baş ve boyun kanserleri, *PI3K* yolağı boyunca artan sayıda mutasyona sahiptir. PI3K yolu genleri, HPV ile ilişkili tümörlerde görülen ana mutasyonlardır [32].

Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat 3-kinaz (*PI3K*) / *Akt* sinyal kaskadı, baş ve boyun kanserleri de dahil olmak üzere birçok kanserde en yaygın mutasyona uğramış yoldur [54]. *PI3K* fosforilat fosfatidilinositol ve bunun fosforile türevleri düzenleyici (p85) ve bir katalitik alt birimlerden (p110) oluşmakta, hücre proliferasyonu, hayatta kalmasını, hareket kabiliyeti ve morfolojiyi kontrol eden ikinci haberciler üretir [55]. Bozulmuş *PI3K* / *Akt* sinyalleri somatik mutasyonlar, *RTK* uyarımı, özellikle epidermal büyüme faktörü reseptörü (*EGFR*) ve insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü 1 (IGF-1R) veya G-protein-bağlı reseptörler tarafından aktive edilmektedir [56]. Bu yolun onkogenleşme için çok önemli olduğu öne sürülmüştür.

5.4. PI3K:

Baş ve boyun kanserleri *PIK3CA* kodlama bölgesinde % 10-15'inde mutasyon oranına sahiptir [32]. *PIK3CA*, 3q26.3 kromozomal lokasyonda bulunur ve *PI3K* ailesinin 1A sınıfının p110a katalitik alt ünitesini kodlar [57]. *PIK3CA* mutasyonlarının %90'ı üç ana noktada toplanır: ekzon 9'da glutamik asitin lizin aminoasitine dönüşümüne sebep olan missense mutasyonlar; ekzon 20'de histidin aminoasidinin arginin a.a.'ine dönüşümünü sağlayan missense mutasyon [58]. Ek olarak yeni *PIK3CA* mutasyonu da (R115L, G363A, C971R ve R975S) bildirilmiştir. Tüm bu mutantların, eksojen olarak eksprese edildiklerinde büyüme hızlandıran yeteneğe sahip oldukları için gain of function özellik sağlarlar. Mutant *PIK3CA*'nın ekspresyonu; kanser hücrelerinin en önemli özelliklerinden olan büyüme faktörü bağımsız çoğalmasına sebep olmaktadır [59].

Oral skuamöz hücreli karsinomlarda (OSCC) kopya sayısı değişikliklerinin detaylı analizinden sonra, analiz edilen hasta tümörlerinin % 58'inde 3q kromozom amplifikasyonu göstermektedir (22/38 tümörler). Aynı zamanda, analiz edilen tümörlerin % 47'si 3p kromozomal kolda kayıp ile 3q kromozomal kolda kazanca sahiptir [29]. HPV-pozitif baş ve boyun kanseri hastalarında yapılan çalışmalar sonucunda; 3p kromozomal kolun olmadığı gözlemlenmiştir [18]. 3q kolunda, kanser ilerlemesinde yer alan diğer onkogenik aday genler arasında *SOX-2*, *TP63*, *TERC* ve *PRKCI* genleri ile 3 p geninde yer alan *FHIT*(tümör baskılayıcı) fonksiyon kaybı yer almaktadır [29]. Ayrıca HPV pozitif tümörlerde >% 55, HPV negatif tümörlerde % 31 oranında *PIK3CA* mutasyonu veya amplifikasyonu ve *PTEN* inaktivasyonuna rastlanmaktadır [60]. HPV pozitif baş ve boyun kanserlerinde *PIK3CA* mutasyonu oldukça fazladır. Dolayısıyla HPV

enfeksiyonunun en sık görüldüğü orofarinks kanserinde en yüksek oranda HPV-ilişkili *PIK3CA* mutasyonlarını da barındırmaktadır [61].

PI3K yolu içindeki mutasyonlar ayrıca genomik kararsızlıkla ilişkilidir. Baş ve boyun kanserlerinde *PI3K* yolağında bulunan ve spesifik olarak kanserle ilişkili genlerde meydana gelen mutasyonlar bu kanser türünde 2.3 kat daha fazla non-sinonim mutasyon barındırmasına sebep olur [28]. Baş ve boyun kanserindeki *PI3K* yolu mutasyonları genomik kararsızlığa sahip tümör hücrelerinin daha fazla yayılmasını da sağlamaktadır [61].

5.5.RAS:

Yapılan birçok çalışmada farklı kanser türlerinde, apoptotik yollarla fonksiyonel bağlantısı olan onkojenik *HRAS* ve *BRAF* genlerinde kolorektal kanserlerde gözleendiği gibi mutasyonlar bulmuştur [28]. Ancak baş ve boyun kanserlerinde *HRAS* mutasyonları düşük frekanslarda görülür. Tüm tümörlerin kabaca % 5'i, hot-spot noktalarında (G12, G13, Q61) GTPase aktivitesini azaltarak, *HRAS*'ın aktif durumda kalmasına izin veren mutasyonlara sahiptir [2].*HRAS*'ın *PI3K* kompleksleriyle interaksyonu *PI3* kinaz aktivasyonuna sebep olur [62]. Aktif *HRAS*, *PI3K* / *Akt* yolu ile tersi etkiyle çalışan *MEK/ERK* yolağında da sinyalizasyona sebep olarak mTOR aktivasyonu ile *PIK3CA*-inhibitor direncine katkı sağlar [63]. Baş ve boyun kanserlerinde diğer kanserlerin aksine RAS ailesi üyesi olan *HRAS* mutasyonları daha yüksek oranda görülmektedir [64]. Bu önemlidir, çünkü aktive edici mutasyonlar baş ve boyun kanserlerinde nadirdir ve *HRAS* mutasyonlarının onkojenik yapısı potansiyel hedeflemeye izin verir.

5.6.FGFR3-TACC3 füzyonları:

Tekrarlayan gen füzyon mutasyonları, önemli onkojenik potansiyeli olan önemli bir driver-mutasyon sınıfıdır. Son zamanlarda, FGFR füzyonları akciğer, mesane, beyin ve tiroid ve baş ve boyun kanserlerinde de tanımlanmıştır [65]. Önemli bir şekilde bu FGFR protein füzyon moleküllerinin, oligomerizasyona ve FGFR füzyonlarının aşırı ekspresyonundan kaynaklanan hücre proliferasyona neden olduğu tespit edilmiştir [65].

5.7. FAT1:

Hücre yüzeyinde adhezyon seviyesini arttırmak için hücre yüzey moleküllerini modifikasyonu kanser hücreleri ilerlemesi için önemli bir adımdır. Kanser hücreleri, metastaz yapabilmek ve yeni mikro- çevreye uyum sağlayabilmek için farklılaşma süreci geçirmelidirler. Her ne kadar hücre yüzeyi yapışma proteinlerini kodlayan birçok gende mutasyonlar tanımlanmış olsa da, baş ve boyun kanserleri yüksek oranda 4q35 kromozomal bölgesinde bulunan protokadherin *FAT1* genindeki mutasyonları

içermektedir. Baş ve boyun tümörlerinde *FAT1* mutasyonları ve homozigot delesyon oranları sırasıyla % 8-12 ve % 6 olduğu bildirilmiştir [28]. HPV-negatif tümörlerin % 32'sinde (n = 78/243) *FAT1* inaktivasyonu görülmektedir ve bu mutasyonlar ya fonksiyon kaybıyla ya da kromozomal delesyon sonucu ortaya çıktığı rapor edilmiştir. *FAT1*, cadherin protein süper ailesinin bir üyesidir ve beş adet EGF-benzeri tekrara sahiptir. Varsayımsal olarak, bu sadece bir yapışma molekülü olarak değil, aynı zamanda bir sinyal verme kapasitesi olarak da işlev görmesine izin verir [66]. *FAT1*, b-kadherine bağlanan ve nükleer lokalizasyonu bloke eden bir tümör baskılayıcı olarak işlev görür. *FAT1* kaybı, somatik mutasyon, homozigot silinmeler veya inaktive edici yapısal düzenlemelerle, Wnt-sinyalinin aktivasyonu ile tümör oluşumunu artırır. Spesifik olarak, *FAT1*'in kaybı, b-katenin nükleer lokalizasyonuna izin vererek *CCND1* ve *C-MYC* gibi hedef onkogenlerin ekspresyonunu aktive eder [67].

5.8. SOX2:

SOX2 uzun zamandan beri hem gelişim hem de kanserde anahtar bir transkripsiyon faktörü olarak tanınmıştır. Farklılaşmamış kök hücrelerde pluripotensin korunmasında önemli bir fonksiyona sahiptir [68]. Dolayısıyla, *SOX2* mutasyonları baş ve boyun kanseri gelişimi ve ilerlemesi üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilir. *SOX2*'nin baş ve boyun kanserlerinde doğrudan rolü henüz gösterilmemesine rağmen, çalışmalar *SOX2*'nin baş ve boyun tümörlerinin % 12'sinde çoğaldığını gösterilmiştir [60].

5.9. Notch Sinyali:

Notch, Jagged veya Delta gibi bitişik bir hücre yüzeyinde bulunan ligandlara bağlanan bir hücre yüzeyi reseptörüdür. Daha sonra preteolitik yıkım sonucu ortaya çıkan fragment hücre çekirdeğine giderek gen transkripsiyonunu etkilemektedir. Down-stream hedefler arasında ise hücre döngüsünün ilerlemesini ve hayatta kalmasını destekleyen *HES1* ve *HEY1*'i içerir [40]. Baş ve boyun tümörlerinin % 10-19'unda *NOTCH1*'i inaktive eden mutasyonlar bulunmaktadır. Bu, *NOTCH1*'in baş ve boyun kanserlerinde, tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğünü gösterir. Oral skuamöz hücreli karsinom hücre hatlarında, wil-type *NOTCH1* geninin yeniden aktivasyonun hücre çoğalmasını bloke ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, *NOTCH1* hematolojik malignitelerde onkogen olarak da işlev görmektedir. Baş ve boyun kanserli sekans analizlerindeki bazı mutasyonlar inaktif değildir; bu, *NOTCH1* geninin bu kanser türünde farklı rollerinin olabileceğini gösterir. Son veriler, baş ve boyun tümör alt gruplarında gerçekte *NOTCH2*'un down-stream aktivasyonu gösterdiği bulunmuştur [40]. Baş ve boyun kanserlerinde bozulmuş *NOTCH-1* aktivitesi, non-sense mutasyonlar sonucu C-terminal ucunda tekrarlanan ankirin bölgelerini

içermeyen trunkte protein ekspresyonuna sebep olur. Ve bu, hedef gen transkripsiyonunu aktive etme yeteneğini bozar. *NOTCH1* mutasyonları, baş ve boyun kanserlerinin yaklaşık % 15'inde bulunur [29]. Ek olarak, kopya numarası analizi (CNVs) bir dizi tümörde *NOTCH1* lokusunda heterozigote kaybını ortaya çıkarmıştır [2].

Baş ve boyun kanserlerinde, olgunlaşmamış bazal hücrelerin erken bölünmesi için primer olabilen skuamöz hücre farklılaşmasında önemli olan diğer *NOTCH* ile ilişkili genlerdeki mutasyonlar tanımlanmıştır [2].

Bunlar, *NOTCH1* ligand Jagged proteinlerini şifreleyen *JAG1* ve *JAG2*'dir ve *NOTCH1* reseptörünün aktif hale getirilmesi veya aktivasyonu ile Notch sinyalini hem inhibe etme hem de aktive etme kabiliyetine sahiptir. *NOTCH* yolağı çok önemlidir çünkü baş ve boyun tümörlerinin % 66'sı yolağının en az bir üyesinde genetik değişikliğe sahiptir. Baş ve boyun kanserlerinde *NOTCH* yolağının tümör baskılayıcı olma eğiliminde olduğu göz önüne alındığında, tamamlayıcı mutasyonların *NOTCH1*'in normal aktivitesini inhibe etmesi veya engellemesi gerekebilir. *NOTCH* yolağının üst yolağında, terminal skuamöz hücre farklılaşması için gerekli olan bu genler arasında nükleer polarite, *SYNE-1* ve *SYN*, kalsiyum algılayan mediatörler, *RIMS2* ve *PCLO* genleri bulunmaktadır ve az sayıda baş ve boyun kanseri hastasında mutasyona uğramaktadırlar [28].

5.10. Apoptotik yollar:

Apoptotik yollar *TP53* gibi iç sinyaller veya hücre yüzey reseptörleri vasıtasıyla dış sinyaller tarafından düzenlenir. DNA hasarına karşı hücrenin *TP53* cevabın oluşmasında UV radyasyonu veya kalsiyum iyonlarının akışı gibi çoklu sinyaller apoptotik sinyalizasyonu aktive edebilir. Hücre apoptoza yöneldiğinde, mitokondriden sitokrom c salınır ve kaspaz kaskadı programlanmış hücre ölümünü gerçekleştirir. *FAS* ve ölüm reseptörleri gibi hücre yüzeyi reseptörleri, kaspaz 8 veya kaspazların alt yollarında aktivasyonu ile apoptoza da tetikleyebilir [69]. Çoğunluğu SCC oral kavitede olacak şekilde baş boyun tümörlerin % 8-9'unda kaspaz 8 (*CASP8*) mutasyonları gözlenmiştir. Apoptozdan kaçış uzun zamandır kanser hücrelerinin ayırt edici özelliği olarak kabul edilmektedir. Kaspaz-8 (*CASP8*), *FADD*-ölümü benzeri reseptörle etkileşime girer ve *FADD* ve *CASP8*'in eşzamanlı mutasyonları son derece nadirdir ve OSCC tümörlerinin% 10'unda *CASP8*'in mutasyona uğradığı bildirilmiştir (n = 4/40). *TP53* mutasyonları taşıyan 6 baş ve boyun kanserli hücre hattında *CASP8*'n genotoksitesiteye karşı kemorezistans kazanmada önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Larinks kanser hücrelerinde *HRAS*-ribozim ile onkogenik *HRAS* aktivitesinin ortadan kaldırılması, efektör kaspaz-8, kaspaz-9 ve kaspaz-3 ile apoptoza aktive eder ve buda baş ve boyun kanserlerinde *HRAS* ve *CASP8* arasında doğal bir bağlantı olduğunu gösterir. Bu veriler,

HRAS mutasyonlarına sahip sekiz tümörden yedisinin de *CASP8* mutasyonları barındıran baş ve boyun kanser için TCGA'da (www.cbioportal.org) bildirilenlerle tutarlıdır. Hücre yüzeyi ölüm reseptörleri ile etkileşime giren *TRAF3*, *BIRC2* ve *FADD*'in baş ve boyun kanserinde mutasyonları bulunmuştur [34]. *TRAF3* mutasyonu özellikle HPV-pozitif tümörlerde gözlenmiştir.

5.11. Amplifikasyonlar:

Kanser hücrelerinde;*BCL2L1* (% 6) ve *MCL1* (% 3) dahil olmak üzere apoptozun önlenmesinde rol oynayan genlerde amplifikasyonlar meydana gelmektedir. *BCL2L1* ve *MCL1*, BCL protein ailesinin bir parçasıdır ve mitokondri dış zarı üzerinde kümelenerek voltaj-bağımlı iyon kanallarını düzenlenir. Bu kanallar ise apoptozun güçlü aktivatörleri olan reaktif oksijen üretimini (ROS) ve sitokrom c salınımını kontrol etmektedir. Apoptozisin baskılanması baş ve boyun kanseri patogenezinde mantıklı bir mekanizması olsa da, tüm apoptotik mutasyonların kesin rolü baş ve boyun kanserlerinde tam olarak açıklanmamıştır.

6. Baş Ve Boyun Kanserlerinde Epigenetik Mekanizmalar

6.1. DNA Metilasyonu:

DNA metilasyonu; gen transkripsiyonu, kromatin yapısını ve genomik stabiliteyi düzenleyen en önemli epigenetiklerden mekanizmalar arasında yer almaktadır. Kanser hücrelerinde; DNA hipometilasyonun, DNA tamir mekanizmaları, detoksifikasyon, hücre döngüsü düzenlenmesi ve apoptozla ilgili genlerin promotor bölgesindeki CpG adalarının hipermetilasyonuna eşlik ettiği yaygın bir fenomendir. Tümör baskılayıcı genlerin promotor bölgesinde artan metilasyon bu genlerin ekspresyonunu azaltabilir ve bu durum bazı hücrelerin büyüme avantajına yol açabilir [70]. Baş ve boyun karsinomların bir alt türü olan oral karsinomda, *CDKN2A / p16*, larenks ve hipofarinkste *CDKN2A / p16*, *CDH1*, *DAPK* ve *MGMT* ve nazofarinks karsinomunda *AIM1*, *APC*, *CDH1* ve *UCHL1* tümör baskılayıcı genlerin hipermetile olduğu tespit edilmiştir [71]. HPV-ilişkili orofarinks kanserde genom-wide DNA-metilasyon analizi sonucunda 10 adet kadherin süper ailesinin hipermetile olduğu ortaya çıkmıştır [72]. Ek olarak, 200 orofarinks kanser hastasında analiz edilen toplam 24 adet tümör baskılayıcı gen hipermetilasyonu; HPV-negatif tümörlere kıyasla HPV-pozitif hastalarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir [73]. Aynı çalışmada ayrıca, HPV-pozitif orofarinks kanserli hastalarda *CADMI* ve *TIMP3* genlerinin; HPV-negatif tümörlerde is spesifik olarak *CHFR* geninin hipermetile olarak bulunmuştur. Bir çeşitli çalışmalarda ise *HIC1*, *APC*, *MGMT*, *RAR beta* *GSTP1*, *Fas*, *MMP-1*, ve *TNF-a*'nın baş ve boyun kanserlerinde hipermetile olduğu

gösterilmiştir. İnsan genomu gibi, HPV genomu da DNA metilasyonunda değişiklikler yaparak epigenetik düzenlemeye maruz kalabilir ve çalışmalarda göz önünde bulundurulması gereken bir faktördür.

6.2. miRNA Regülasyonu

miRNA deregülasyonu, HPV-ilişkili kanserde son zamanlarda ortaya çıkan bir epigenetik mekanizmadır. Kodlanmayan RNA'ların bir alt grubu olan proteine dönüştürülmeden, 21-23 nükleotid uzunluğunda, tek iplikçikli RNA sekansları olan miRNA'lar; enflamasyon, hücre döngüsü düzenlemesi, stres yanıtı, farklılaşma, apoptoz ve hücre göç gibi oldukça önemli hücresel işlemlerde yer alan genlerin ekspresyonunu düzenlemektedirler. Çok sayıda insan kanserinde miRNA ekspresyonunda global değişiklikler gözlenmiş ve spesifik mikroRNA'ların onkojenik veya tümör baskılayıcı role sahip olduğu belirlenmiştir. Birçok tümörlerde miRNA deregülasyonu; tümör oluşumu, ilerlemesi ve metastaz ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında miRNA-21'in birçok farklı insan kanserinde sürekli olarak up-regüle edildiği bulunmuştur. miRNA-21'in baş ve boyun kanserlerinde *Ras*, *PDCD4*, *PTEN*, *REC* dahil olmak üzere çok sayıda onkojenik ve tümör baskılayıcı genleri düzenlediği gösterilmiştir ve miRNA-21'in aşırı ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [74]. Baş ve boyun kanserlerinin bir alt grubu olan orofarinks tümöründe; miR-21'in en yaygın şekilde eksprese edilen miRNA'lardan biri olduğu bildirilmiştir ve bu miRNA'nın *PTEN*, *TPM1* ve *Bcl-2* gibi bazı tümör baskılayıcı genleri hedeflediği gösterilmiştir.

mir-106b-25 gen kümesinden kaynaklanan miRNA'ların ayrıca baş ve boyun kanserlerinde aşırı eksprese edildiği bildirilmiştir. Buna karşılık, miR-375, let-7d ve miR-205 gibi miRNA'ların azalmış ekspresyonu baş ve beyin tümörlerinde de bildirilmiştir ve düşük miR-375, miR-205 ve let-7d seviyeleri düşük sağkalımı ile ilişkilidir. Her ne kadar miR-21 ve miR-375 gibi miRNA'ların ifadesi baş ve boyun kanserinde yaygın olarak değişse de, HPV-ilişkili hastalıklara daha spesifik olan diğer miRNA'ların ifadesinde de değişiklikler vardır. HPV-pozitif baş ve boyun kanseri hastalarını HPV-negatif hastalıklardan ayıran farklı bir miRNA profiline sahip olduğu tespit edilmiştir ve HPV-negatif tümörü ile HPV-pozitif tümör miRNA karşılaştırılmasından sonra 36 adet farklı miRNA belirlenmiştir. HPV-pozitif ve HPV-negatif tümörlerini karşılaştıran bir çalışmada: hsa-miR-363_st ve hsa-miR-21_st gibi miRNA'ların aşırı ekspresyonunu, hsa-miR-31_st ve hsa-miR-193b gibi miRNA'ların azalmış ekspresyonu bulunmuştur [75].

Baş ve boyun kanserlerinde etkili olan diğer miRNA'lar, *CDC73* genini down-regüle eden ve sitokin sinyal 1 (*SOCS1*)-*STAT3* yolağını baskılayan: miRNA-155, *p21 / CDKN1A* yolağını hedef alan miR-106b, miR-93 and -25; tümör baskılayıcı gen *RUNX3*'ü düzenleyen miRNA-130b; *HIF* yolağını aktive eden miR-31 [76]. Ayrıca, baş ve boyun kanserlerinde sahip Let-7,

miRNA-125a / b, -200a, 133a / b ve miRNA-100'ün tümör baskılayıcı aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Düşük ekspresyonu kötü prognozla ilişkili olan Let-7, KRAS onkogenini negatif olarak düzenler. Potansiyel tümör baskılayıcı aktiviteleri olan diğer miRNA'lar arasında miRNA-1, -153, -29s, -24, -27a, -34a, -101, -107, -124, -126, -133a, -143, -145, -138, -181a, -200c, -203, -205, -206, -218, -363, -489, -491 ve -596 yer almaktadır [76].

6.3.Histon modifikasyonları:

6.3.1. Histon Metilasyonu:

Gen ekspresyonlarının epigenetik düzenlenmesi; DNA metilasyonu, histon kovalent modifikasyonları ve nükleozomal remodeling mekanizmaların ortak etkileşimleriyle gerçekleşmektedir. Kromatin modifikasyonlarına ve nükleozom yeniden modellenmesine ek olarak DNA metiltransferazlardan başka, histon deasetilaz, histon, metil transferaz gibi enzimlere de ihtiyaç duyulmaktadır [75]. Histon modifikasyonları hücreSEL fonksiyonlarda ve kasrigonez sırasında önemli roller oynamaktadır. Normal mukozadaki *H3K4* metilasyonu oral skuamöz hücreli karsinom (OSCC) dokularına kıyasla anlamlı derecede farklıdır. *EZH2*'nin aşırı ekspresyonu, meme, prostat, mide, hepatik mesane ve oral skuamöz hücreli karsinom dahil olmak üzere çeşitli kanserlerin malignitesi ve prognozu ile ilişkilidir. *EZH2*'nin aşırı ekspresyonu OSCC'de malignitelerinde, tümör ilerlemesi kötü prognoz ile bağlantılıdır.

HPV ile ilişkili kanserlerde; değişen histon modifikasyon seviyelerinin yanı sıra histon modifiye edici enzimlerin aktivitesindeki değişiklikler de belirlenmiştir. DNA metilasyonunda olduğu gibi, epigenetik değişikliklerin birçok hedef geni transkripsiyonel olarak baskıladığı görülmektedir. DNMT3A'nın artan ekspresyonuna ek olarak, polikom baskılayıcı kompleks 2 (PRC2)'inin non-PRC2 olmayan hedeflerin promotör bölgesine HPV-pozitif baş ve boyun hücre soylarında, HPV-negatif hücrelerde olduğundan çok daha yüksek oranda metillenme eğiliminde olduğunu çalışmalarla gösterilmiştir. *PRC2* (polycomb baskılayıcı kompleks 2) ve *PRC1* (policomb baskılayıcı kompleks 1), Policomb-grup proteinlerinin iki alt sınıfıdır. HPV-pozitif rahim ağzı kanseri hücrelerinde *PRC2* kompleks proteini *EZH2*'nin doğrudan viral onko-proteinlerin hedefi olduğu gösterilmiştir. Ve burada *EZH2*'nin cep proteinlerinden E7 aracılı E2F salınımı yoluyla gerçekleştirmektedir. *PRC2*'nin ayrıca *H3K27me3* trimetilasyonuna aracılık ettiği ve DNMT'leri topladığı ve kromatin değişiklikleri ile DNA metilasyonu arasındaki bağı iletlediği gösterilmiştir.

Orofarinks kanserinde, *p16 (INK4A)* açısından pozitif olan primer tümörlerin *EZH2* katalizinin ürünü olan *H3K27me3* ile H4 monometillenmiş lizin 20'nin (H4K20me1) ekspresyonunda artmış seviyeleri gösterilmiştir. Bu değişikliklere H4 trimetillenmiş lizin 20 (H4K20me3) azalmasında eşlik

etmektedir. Tüm bunlar göz önüne alındığında; gözlenen kromatin değişikliklerinin tümör supresör genlerin, epigenetik susturma yoluyla apoptoz direncine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, *EZH2*, gelecekteki çalışmalarda HPV-pozitif orofariks kanser tedavisi için yeni bir terapötik hedef görevi görebilir.

6.3.2. Histon Asetilasyonu:

Yürütülen ilk çalışmalarda histonların ve histonları modifiye etme yeteneğine sahip olan moleküllerin tümör davranışında ve hücre fenotipe etki ettiği belirtilmiştir. Baş ve boyun kanserinde çevresel uyaranlara yanıt olarak katlanan kromatinlerinde tümör davranışına ve hücre fenotipe etkisi rapor edilmiştir. İnsan baş ve boyun numunelerinde, asetillenmiş histon 3 ve vimentinin co-ekspresyonuna sahiptir.

7. Baş Ve Boyun Kanserlerinde Tedavi Stratejileri

Baş boyun kanseri için güncel kemoterapi tedavileri yerine eşzamanlı radyasyon ile platin bazlı tedaviler (öncelikle sisplatin ve karboplatin) tedavinin temelini oluşturur [77].

7.1. EGFR'yi Hedef Alan Tedaviler

Baş ve boyun kanserleri için şu anda mevcut olan ana tedavi, bir anti-*EGFR* IgG1 antikorunu olan Cetuximab'dır. Yürütülen bir çalışmada, Cetuximab'ın radyasyonla eşzamanlı olarak uygulandığı hastalarda sadece radyasyon tedavisi gören hastalara nazaran progresyonsuz ve genel sağ kalımda belirgin bir iyileşme olduğunun gösterilmesinden sonra bu kanser türü tedavisinde kullanımı onaylanmıştır [51]. Son zamanlarda primer kemoradyasyonda Setuksimab ile eşzamanlı sisplatin ile kombine edildiğinde daha iyis sonuçlar alınamamıştır [78]. Cetuximab etki mekanizması ile ilgili sorular hala devam etmektedir. Sıklıkla görülen aşırı *EGFR* ekspresyonuna rağmen, tekrarlayan baş ve boyun kanserinde tek bir ajan olarak setuksimab'a yanıt oranları yaklaşık % 10–15'tir ve ilaç etkinliğinin *EGFR* ekspresyonuyla korele olduğu bulunmamıştır [79].

Diğer anti-*EGFR* antikorları (Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab) prelinik çalışmalarda ümit verici sonuçlar göstermiştir [80]. Faz II klinik çalışmalarında, Panitumumab genel sağ kalımda iyileşme göstermemiştir ve diğer antikorların etkinliği henüz belirlenmemiştir. (Klinik çalışmalar: NCT01054625, NCT00401401, NCT01425736). FDA, Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib ve Afatinib'de dahil *EGFR*'nin küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörlerini (TKI.43) diğer kanserlerde kullanımını onaylamıştır [80]. Klinik öncesi çalışmalarda, bu TKI tedavilerinin, özellikle *VEGF* inhibitörleriyle kombine edildiklerinde radyasyon tedavisine cevap olarak hücre ölümünü arttırdığı gösterilmiştir [81]. Klinik çalışmalarda, sonuçları

iyileştirmedikleri gösterilmiştir, ancak lapatinib HPV-negatif hastalarda progresyonsuz sağkalımı iyileştirebilir [82].

7.2.Vegf ve Diğer Tirozin Kinaz İnhibitörleri

VEGF'nin inhibisyonu, : Baş ve boyun kanserleri radyasyon tedavisine duyarlı hale getirebilir [83]. Bununla birlikte, bir *anti-VEGF* antikoru olan Bevacizumab ile yapılan tedavi iyileştirilmiş sonuçlar göstermemiştir. Klinik çalışmalarda önemli olarak, osteoradionekroz insidansının yanı sıra lokaljiyonel progresyon ile ilişkili bulunmuştur [84]. Diğer kanserler için onaylanmış çoklu kinaz hedefleri olan küçük molekülü TKI'ler arasında, vandetanib, sunitinib, sorafenib ve dasatinib bulunur [80]. Baş ve boyun kanserlerinde bu TKI'lerin klinik öncesi çalışmaları, özellikle radyasyona bağlı sitotoksitenin arttırılmasında ümit vermiştir [85].

7.3.PI3K ve mTOR İnhibitörleri

PI3K / mTOR yolu, son genomik verilerde vurgulanan: Baş ve boyun kanserlerinde başka bir potansiyel hedefdir. Küçük bir *PI3K ve mTOR* molekülü inhibitörü olan BEZ235'in prelinik çalışmaları, *PIK3CA* mutasyonlarını barındıran baş boyun hücrelerinde etkinliğini göstermiştir [32] ve HPV ile ilişkili tümörler için daha etkili olabilir [86]. Transplant immünosüpresyonu için kullanılmış Rapamisin ve Everolimus, mTOR inhibitörleri şu anda baş ve boyun kanserleri hastalarındaki klinik araştırmaları devam etmektedir (NCT00935961, NCT01283334, NCT01195922).

8.Baş Ve Boyun Kanseri İmmünolojisi

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, bağışıklık sisteminin baş ve boyun kanserlerindeki ilerlemesindeki rolü araştırmıştır [87]. Öncelikle araştırılan yolak programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1) ve onun ligandının (PD-L1) ortak bir şekilde sinyalize eden yolaktır. *PD-L1* normalde antijen üreten hücreler tarafından ekspre edilir ve solid tümörlerde aşırı ifade edilir. *PD-1* ve *PD-L1* arasındaki etkileşim, bağışıklık cevabını azaltmaktadır [88]. Günümüzde hala diğer solid tümörlerin araştırıldığı klinik deneylerde *PD-1* ve *PD-L1*'i hedef alan antikorların klinik araştırmaları devam etmektedir. Son zamanlarda, IgG4 monoklonal anti-PD-1 olan Nivolumab, ileri evre melanomda çarpıcı sonuçlar göstermiştir ve FDA tarafından gözden geçirilmektedir [89]. Özellikle HPV-pozitif baş ve boyun tümörlerinde *PD-L1* ekspresyonunun arttığını gösterilmiştir [90]. Bununla birlikte, baş-boyun tümörlerinde *PD-L1* ekspresyonu ile klinik prognoz arasındaki ilişki açıkça ilişkilendirilmemiştir[87].

Baş ve boyun kanserindeki (NCT02255097, NCT02252042) klinik çalışmalar Pembrolizumab (anti PD-1) ile başlamıştır. Halen incelenmekte

olan bir başka immün sistem modülasyonu metodu ise tadalifil gibi fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörlerinin kullanılması ile ilgilidir. *PDE5* inhibitörleri, tümöre karşı immün yanıtı azaltabilmek için miyeloid kaynaklı süpresör hücreleri (MDSC) inhibe edebilmek için cGMP'yi arttırmaktadırlar. Klinik öncesi çalışmalar tadalifil ile tedavinin tümör büyümesini azalttığını göstermiştir [91]. Baş ve boyun hasta serumlarında tadalifilinin T-düzenleyici ve MDSC'yi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir ve şu anda faz II çalışmaları bu tedavi etkinliğini kanıtlamaya yakındır.

9.Baş Ve Boyun Kanserlerinde Anjiyogenez

Çapı birkaç milimetreden fazla büyüyen tümörler, besin ve oksijen tedariki ve katabolitlerin atılabilmesi için kan damarlarına ihtiyaç duyarlar [92]. Bu nedenle tüm solid tümörler, neo-anjiyogenez indüklemek için genellikle anjiyogenik faktörler üretecek yöntemler kullanır. Bu büyüme faktörleri endotel hücrelerinin dallanmasına neden olarak tümörü besleyen yeni damarlar gelişmesini sağlar. Pek çok anjiyogenez indükleyicisi vardır, ancak vasküler endotel büyüme faktörüdür (*VEGF*) bunlar arasında en güçlü olanıdır [93].

Birçok çalışma baş ve boyun kanserlerin prognozunu *VEGF* ekspresyonuyla ilişkili olduğunu (genellikle immün boyama ile değerlendirilir) ve meta-analizde baş ve boyun kanser riskini 1.88 oranında önemli bir şekilde arttırdığı bulunmuştur [94]. Analiz ayrıca *VEGF* ekspresyonu ve lenf nodu metastazı eğilimi arasındaki önemli bağlantıya vurgulamıştır. Son zamanlarda HPV durumu diğer prognostik faktörlerinde *VEGF* ekspresyonu üzerindeki etkisinin araştırılmasını ileri sürmüştür [95].

10.Baş Ve Boyun Kanserleri İnvazyon Ve Metastaz

Baş ve boyun kanserleri tümörlerinde metastaz klasik olarak öncelikle lenf düğümlerine olur. Lenf nodu ve sayısı, boyun ve ektranodal bölgelere yayılım oranı prognos ve sağ kalımın belirleyicileridir. Metastatik yayılımın başlangıç aşamalarından ilki hücre dışı matrisin parçalanmasıdır. Hücre dışı matrisin bozulmasında yer aldığı bilinen Matris metaloproteinazların araştırıldığı birçok çalışma yapılmış olsada aralarında güçlü bir bağlantı bulunmamıştır ve MMP'leri hedef alan tedaviler çok başarılı olmamıştır [96].

Kromozom 8p üzerinde yer alan *CSMD1* geni, baş ve boyun kanserlerinde invazyon ve metastaza dahil olduğu için yoğun bir şekilde araştırılmıştır. 1996 yılında ise 8p23 bölgesinin supraglottik larinks kanserle ilişkili olduğu gösterilmiştir [97]. Ancak *CSMD1* geninin klonlanmasından sonra bu genin komplementer inaktif protein olarak bildirilen işlevi ve dolayısıyla bu proteinin baş ve boyun kanserlerindeki rolü hala araştırılmaktadır [97]. *CSMD1* proteinin ilave fonksiyonlara sahip olduğu

veya bu lokustaki diğer genlerin veya miRNA'ların baş ve boyun kanserlerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Epitelyal mezenkimal dönüşüm (EMT), ilk olarak hücrelerin bir epitelyal fenotipten mezenkimal bir fenotipe dönüştüğü embriyonik morfogenezde keşfedilen temel bir biyolojik süreçtir. Bu dönüşüm özellikle invazyon ve metastazla bağlantılı olduğundan kanser hücrelerinde de sıkça görülmektedir. Epitel hücreleri, metastatik yayılma için gerekli olan hücresel plastisiteye sahip olmadığından daha fazla mezenkimal özellik kazanarak metastatik fenotipe ulaşmak için EMT'ye maruz kalabilir. Son bulgular, nörotrofik reseptör tirozin kinaz *NTRK2*'nin ve bunun beyin kaynaklı nörotrofik ligand faktörünün (BDNF) bu süreçte baş ve boyun kanserlerinde rol oynadığını göstermektedir [98]. Ek olarak, *TGFβ* yolu EMT işleminde kilit bir oyuncu olarak tanımlanmıştır [99].

11. Baş Ve Boyun Kanserlerinde Tükürükte Dolaşan Biyobelirteçler (CtDna)

Baş boyun kanseri hastalarının genel sağ kalımı oranları gelişmiş cerrahi ve tedavi stratejilerine rağmen, on yıllardır değişmeden kalmıştır. Malesef klasik görüntüleme ve protein biyobelirteçleri gibi geleneksel kanser tarama teknikleri erken teşhis için yeterli değildir. ctDNA temel olarak apoptotik veya nekrotik tümör hücrelerden köken alır ve tümörde mevcut olan mutasyonları içerir. Somatik mutasyonlar tümöre özgüdür ve bunlar genetik değişikliklerin daha iyi değerlendirilmesine ve doğru bir diyagnoza olanak sağlamaktadır. Dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA), dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC'ler) ve ekzozomal miRNA'lar, erken evre oral kanser tespiti, tedavi planlaması ve tedaviye yanıtın izlenmesine katkı sağlayan biyobelirteçlerdir. Tükürükte bulunan ctDNA'sının plazma ctDNA'dan daha duyarlı bir biyobelirteç olduğu belirlenmiştir. Orofarynx, hipofarynx ve larinks kanserli hastalarda bu hasta gruplarının % 47'sinin tükürüğünde ctDNA bulunmuş ve bu hastaların % 70'inde baş boyun kanserini tespit etmek için değerli bir biyobelirteç olarak kullanılmıştır.

Tükürük miRNA'larının oldukça kararlı olduğu ve endojen tükürük miRNA'larının ekzozomal miRNA'lardan çok daha yavaş bir oranda bozulduğu görüldü [100]. miRNA profillemesi çalışmalarından sonra, tükürük miRNA'larının ekzozomlara paketlenildiğini ve bu durumun RNaz'lar tarafından bozulmaya karşı direnç kazandıkları anlaşılmıştır [101]. O zamandan beri, tükürük miRNA'ları, baş boyun kanserinde toplama ve tespit kolaylığı özelliklerinin olması sebebiyle bu kanser türlerinde potansiyel biyobelirteçler olarak incelenmiştir. Oral kanser hastalarından toplanan tükürükte miR-125a ve miR-200a miktarlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir [100]. Benzer şekilde, miR-139 ve miR-375'nin oral kanser hastalarından toplanan tükürükteki ekspresyonunun

da, normal kontrollerden elde edilenlere kıyasla daha az olduğu bulunmuştur [102]. Oral kanser hastalarından elde edilen tükürükte, miR-27b ve miR-31 ekspresyonlarının ise kontrollerden elde edilenlere kıyasla artış bulunmuştur [103]. Bazı tükürük miRNA baş ve boyun kanseri için varsayılan biyobelirteçler olarak hizmet etse de, bu bulguları doğrulamak ve ilgili moleküler mekanizmaları açıklamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

12.Sonuç:

Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlar üst aerodigestif sistemin mukozasından gelişir ve dünya çapında kansere bağlı ölümlerde altıncı sırada yer almaktadır. Risk faktörleri kanserojenlere, özellikle de tütüne maruz kalma, alkol tüketimi, yüksek riskli insan papilloma virüsü (HPV) tipleri ile enfeksiyon ve genetik yatkınlıklar yer almaktadır. Baş ve boyun tümörleri heterojen bir hastalıktır. En az iki genetik alt sınıf ayırt edilebilir: HPV pozitif ve HPV negatif tümörler. Ön veriler, daha fazla alt sınıflamanın takip edebileceğini de göstermektedir. Baş ve boyun kanseri hücrelerinin sınırsız çoğalma potansiyeli, muhtemelen telomeraz ters transkriptaz (*TERT*) ifadesi bağlamında hücre döngüsü düzenlemesini bozan *TP53* ve retinoblastoma (*RB*) yolaklarının kaldırılmasından kaynaklanmaktadır. Baş ve boyun kanserlerinin bir alt grubu, epidermal büyüme faktörü reseptörü (*EGFR*) sinyal yolundaki somatik değişiklikler nedeniyle büyüme faktörlerinden bağımsız olarak gelişmektedir. Baş ve boyun kanserlerinin tamamı olmasa da, somatik mutasyon veya önemli genlerdeki kromozom kaybı nedeniyle *TGFβ* yolağından kaçanlar Baş ve boyun kanserlerinde sık sık somatik mutasyonlar ve genetik değişikliklere *PI3K – PTEN – AKT* yolağının rastlanılmaktadır. Baş ve boyun kanserlerinin metastatik yayılımı başlangıçta boyundaki lenf düğümlerindedir. Ekspresyon profilleri, lenf nodu metastazını öngörür, ancak nedensel kanser genleri henüz tanımlanmamıştır. Baş ve boyun kanserlerinin biyolojik özelliklerinin anlaşılmasıyla yakın gelecekte yeni ve kişiselleştirilmiş tedaviler geliştirilecektir.

13. Referanslar:

1. Leemans, C.R., B.J. Braakhuis, and R.H. Brakenhoff, *The molecular biology of head and neck cancer*. Nature reviews cancer, 2011. **11**(1): p. 9.
2. Agrawal, N., et al., *Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1*. Science, 2011. **333**(6046): p. 1154-1157.

3. Moore, S., et al., *The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence*. Oral diseases, 2000. **6**(2): p. 65-74.
4. Ang, K.K., et al., *Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(1): p. 24-35.
5. Kutler, D.I., et al., *High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia*. Archives of otolaryngology-head & neck surgery, 2003. **129**(1): p. 106-112.
6. Hashibe, M., et al., *Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2009. **18**(2): p. 541-550.
7. Pezzuto, F., et al., *Update on head and neck cancer: current knowledge on epidemiology, risk factors, molecular features and novel therapies*. Oncology, 2015. **89**(3): p. 125-136.
8. Tonini, G., et al., *New molecular insights in tobacco-induced lung cancer*. Future Oncology, 2013. **9**(5): p. 649-655.
9. Spira, A., et al., *Effects of cigarette smoke on the human airway epithelial cell transcriptome*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2004. **101**(27): p. 10143-10148.
10. Reynolds, P.R., et al., *Receptor for advanced glycation end-products signals through Ras during tobacco smoke-induced pulmonary inflammation*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2011. **45**(2): p. 411-418.
11. Vassallo, R., et al., *Nicotine and oxidative cigarette smoke constituents induce immune-modulatory and pro-inflammatory dendritic cell responses*. Molecular immunology, 2008. **45**(12): p. 3321-3329.
12. Seitz, H.K. and F. Stickel, *Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: role of genetics in ethanol metabolism*. Genes & nutrition, 2010. **5**(2): p. 121.
13. Yu, H.-S., et al., *Formation of acetaldehyde-derived DNA adducts due to alcohol exposure*. Chemico-biological interactions, 2010. **188**(3): p. 367-375.
14. Negri, E., et al., *Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*. International journal of cancer, 2009. **124**(2): p. 394-401.

15. Druesne-Pecollo, N., et al., *Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer*. The lancet oncology, 2009. **10**(2): p. 173-180.
16. McKay, J.D., et al., *A genome-wide association study of upper aerodigestive tract cancers conducted within the INHANCE consortium*. PLoS genetics, 2011. **7**(3): p. e1001333.
17. Oganessian, G., et al., *Critical role of TRAF3 in the Toll-like receptor-dependent and-independent antiviral response*. Nature, 2006. **439**(7073): p. 208.
18. Akagi, K., et al., *Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal genomic instability*. Genome research, 2014. **24**(2): p. 185-199.
19. Brandsma, J.L. and A.L. Abramson, *Association of papillomavirus with cancers of the head and neck*. Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, 1989. **115**(5): p. 621-625.
20. Bouvard, V., et al., *A review of human carcinogens--Part B: biological agents*. The Lancet. Oncology, 2009. **10**(4): p. 321.
21. Psyrri, A., et al., *Quantitative determination of nuclear and cytoplasmic epidermal growth factor receptor expression in oropharyngeal squamous cell cancer by using automated quantitative analysis*. Clinical Cancer Research, 2005. **11**(16): p. 5856-5862.
22. Sun, W., et al., *Activation of the NOTCH pathway in head and neck cancer*. Cancer research, 2014. **74**(4): p. 1091-1104.
23. Amin, M.B. and S.B. Edge, *AJCC cancer staging manual*. 2017: Springer.
24. Tinhofer, I., et al., *Contribution of human papilloma virus to the incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck in a European population with high smoking prevalence*. European Journal of Cancer, 2015. **51**(4): p. 514-521.
25. Anderson, L.A., et al., *HPV prevalence and type-distribution in cervical cancer and premalignant lesions of the cervix: A population-based study from Northern Ireland*. Journal of medical virology, 2016. **88**(7): p. 1262-1270.
26. Marur, S., et al., *HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic*. The lancet oncology, 2010. **11**(8): p. 781-789.

27. Pickering, C., et al., *Integrative genomic characterization of oral squamous cell carcinoma identifies frequent somatic drivers*. *Cancer Discov* 3 (7): 770–781. doi: 10.1158/2159-8290. 2013, CD-12-0537.
28. Stransky, N., et al., *The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma*. *Science*, 2011. **333**(6046): p. 1157-1160.
29. Pickering, C.R., et al., *Integrative genomic characterization of oral squamous cell carcinoma identifies frequent somatic drivers*. *Cancer discovery*, 2013. **3**(7): p. 770-781.
30. Pulte, D. and H. Brenner, *Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis*. *The oncologist*, 2010. **15**(9): p. 994-1001.
31. Scheffner, M., et al., *The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53*. *Cell*, 1993. **75**(3): p. 495-505.
32. Lui, V.W., et al., *Frequent mutation of the PI3K pathway in head and neck cancer defines predictive biomarkers*. *Cancer discovery*, 2013. **3**(7): p. 761-769.
33. Nichols, A.C., et al., *High Frequency of Activating PIK3CA Mutations in Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Cancer*. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 2013. **139**(6): p. 617-622.
34. Network, C.G.A., *Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas*. *Nature*, 2015. **517**(7536): p. 576.
35. Ha, P.K. and J.A. Califano, *Promoter methylation and inactivation of tumour-suppressor genes in oral squamous-cell carcinoma*. *The lancet oncology*, 2006. **7**(1): p. 77-82.
36. Reed, A.L., et al., *High frequency of p16 (CDKN2/MTS-1/INK4A) inactivation in head and neck squamous cell carcinoma*. *Cancer research*, 1996. **56**(16): p. 3630-3633.
37. Califano, J., et al., *Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization*. *Cancer research*, 1996. **56**(11): p. 2488-2492.
38. Parfenov, M., et al., *Characterization of HPV and host genome interactions in primary head and neck cancers*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014. **111**(43): p. 15544-15549.
39. Carr, A.M., *Piecing together the p53 puzzle*. *Science*, 2000. **287**(5459): p. 1765-1766.

40. Guo, T. and J.A. Califano, *Molecular biology and immunology of head and neck cancer*. Surgical Oncology Clinics, 2015. **24**(3): p. 397-407.
41. Haupt, Y., et al., *Mdm2 promotes the rapid degradation of p53*. Nature, 1997. **387**(6630): p. 296.
42. Ronchetti, D., et al., *Association between p53 gene mutations and tobacco and alcohol exposure in laryngeal squamous cell carcinoma*. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 2004. **130**(3): p. 303-306.
43. Poeta, M.L., et al., *TP53 mutations and survival in squamous-cell carcinoma of the head and neck*. New England Journal of Medicine, 2007. **357**(25): p. 2552-2561.
44. Perrone, F., et al., *TP53 mutations and pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin and fluorouracil chemotherapy in resected oral cavity squamous cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2010. **28**(5): p. 761-766.
45. Gillison, M.L. *Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity*. in *Seminars in oncology*. 2004. Elsevier.
46. Curado, M.P. and P. Boyle, *Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma not related to tobacco or alcohol*. Current opinion in oncology, 2013. **25**(3): p. 229-234.
47. Ha, P.K., et al., *Molecular techniques and genetic alterations in head and neck cancer*. Oral oncology, 2009. **45**(4-5): p. 335-339.
48. Begum, S., et al., *Detection of human papillomavirus in cervical lymph nodes: a highly effective strategy for localizing site of tumor origin*. Clinical Cancer Research, 2003. **9**(17): p. 6469-6475.
49. Opitz, O.G., et al., *Cyclin D1 overexpression and p53 inactivation immortalize primary oral keratinocytes by a telomerase-independent mechanism*. The Journal of clinical investigation, 2001. **108**(5): p. 725-732.
50. Snijders, P.J., et al., *Telomerase activity exclusively in cervical carcinomas and a subset of cervical intraepithelial neoplasia grade III lesions: strong association with elevated messenger RNA levels of its catalytic subunit and high-risk human papillomavirus DNA*. Cancer research, 1998. **58**(17): p. 3812-3818.

51. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(6): p. 567-578.
52. Grandis, J.R. and D.J. Tweardy, *Elevated levels of transforming growth factor α and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer*. Cancer research, 1993. **53**(15): p. 3579-3584.
53. Um, S.H., et al., *Variable expression of the forgotten oncogene E5 in HPV-positive oropharyngeal cancer*. Journal of Clinical Virology, 2014. **61**(1): p. 94-100.
54. Samuels, Y., et al., *Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells*. Cancer cell, 2005. **7**(6): p. 561-573.
55. Osaki, M., M.a. Oshimura, and H. Ito, *PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer*. Apoptosis, 2004. **9**(6): p. 667-676.
56. Herzog, A., et al., *PI3K/mTOR inhibitor PF-04691502 antitumor activity is enhanced with induction of wild-type TP53 in human xenograft and murine knockout models of head and neck cancer*. Clinical Cancer Research, 2013. **19**(14): p. 3808-3819.
57. Kozaki, K.i., et al., *PIK3CA mutation is an oncogenic aberration at advanced stages of oral squamous cell carcinoma*. Cancer science, 2006. **97**(12): p. 1351-1358.
58. Holmes, D., *PI3K pathway inhibitors approach junction*. 2011, Nature Publishing Group.
59. Chang, H.W., et al., *Transformation of chicken cells by the gene encoding the catalytic subunit of PI 3-kinase*. Science, 1997. **276**(5320): p. 1848-1850.
60. Lechner, M., et al., *Targeted next-generation sequencing of head and neck squamous cell carcinoma identifies novel genetic alterations in HPV+ and HPV-tumors*. Genome medicine, 2013. **5**(5): p. 49.
61. Rizzo, G., et al., *Defining the genomic landscape of head and neck cancers through next-generation sequencing*. Oral diseases, 2015. **21**(1): p. e11-e24.
62. Vander Broek, R., et al., *The PI 3 K/A kt/m TOR axis in head and neck cancer: functions, aberrations, cross-talk, and therapies*. Oral diseases, 2015. **21**(7): p. 815-825.

63. Elkabets, M., et al., *mTORC1 inhibition is required for sensitivity to PI3K p110 α inhibitors in PIK3CA-mutant breast cancer*. Science translational medicine, 2013. **5**(196): p. 196ra99-196ra99.
64. Paterson, I., J. Eveson, and S. Prime, *Molecular changes in oral cancer may reflect aetiology and ethnic origin*. European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology, 1996. **32**(3): p. 150-153.
65. Wu, Y.-M., et al., *Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers*. Cancer discovery, 2013. **3**(6): p. 636-647.
66. Dunne, J., et al., *Molecular Cloning and Tissue Expression of FAT, the Human Homologue of the Drosophila fat Gene That Is Located on Chromosome 4q34-q35 and Encodes a Putative Adhesion Molecule*. Genomics, 1995. **30**(2): p. 207-223.
67. Morris, L.G., et al., *Recurrent somatic mutation of FAT1 in multiple human cancers leads to aberrant Wnt activation*. Nature genetics, 2013. **45**(3): p. 253.
68. Wang, C.-H., et al., *Recombinant adenovirus encoding H-ras ribozyme induces apoptosis in laryngeal cancer cells through caspase-and mitochondria-dependent pathways*. Biochemical and biophysical research communications, 2002. **298**(5): p. 805-814.
69. Weinberg, R.A., *The Biology of Cancer*. New York, USA: Garland Science. 2007, Taylor & Francis Group LLC.
70. Garinis, G.A., et al., *DNA hypermethylation: when tumour suppressor genes go silent*. Human genetics, 2002. **111**(2): p. 115-127.
71. Arantes, L., et al., *Methylation as a biomarker for head and neck cancer*. Oral oncology, 2014. **50**(6): p. 587-592.
72. Lechner, M., et al., *Identification and functional validation of HPV-mediated hypermethylation in head and neck squamous cell carcinoma*. Genome medicine, 2013. **5**(2): p. 15.
73. van Kempen, P.M., et al., *HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma is associated with TIMP 3 and CADM 1 promoter hypermethylation*. Cancer medicine, 2014. **3**(5): p. 1185-1196.
74. Li, J., et al., *MiR-21 indicates poor prognosis in tongue squamous cell carcinomas as an apoptosis inhibitor*. Clinical cancer research, 2009. **15**(12): p. 3998-4008.

75. Anayannis, N.V., N.F. Schlecht, and T.J. Belbin, *Epigenetic mechanisms of human papillomavirus-associated head and neck cancer*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2015. **139**(11): p. 1373-1378.
76. Sethi, N., et al., *MicroRNAs and head and neck cancer: reviewing the first decade of research*. European Journal of Cancer, 2014. **50**(15): p. 2619-2635.
77. Network, N.C.C., *Head and Neck Cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2*. 2016, Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network.
78. Ang, K.K., et al., *Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522*. Journal of clinical oncology, 2014. **32**(27): p. 2940.
79. Licitra, L., et al., *Evaluation of EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the efficacy of cetuximab in combination with chemotherapy in the first-line treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: EXTREME study*. Annals of Oncology, 2010. **22**(5): p. 1078-1087.
80. Du, Y., N.D. Peyser, and J.R. Grandis, *Integration of molecular targeted therapy with radiation in head and neck cancer*. Pharmacology & therapeutics, 2014. **142**(1): p. 88-98.
81. Chinnaiyan, P., et al., *Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva)*. Cancer research, 2005. **65**(8): p. 3328-3335.
82. Harrington, K., et al., *Randomised Phase II study of oral lapatinib combined with chemoradiotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: rationale for future randomised trials in human papilloma virus-negative disease*. European journal of cancer, 2013. **49**(7): p. 1609-1618.
83. Hoang, T., et al., *Enhancement of radiation response with bevacizumab*. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2012. **31**(1): p. 37.
84. Salama, J., et al., *A randomized phase II study of 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy compared with bevacizumab plus 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy for intermediate-stage and T4N0-1 head and neck cancers*. Annals of oncology, 2011. **22**(10): p. 2304-2309.

85. Yadav, A., et al., *Sorafenib enhances the antitumor effects of chemoradiation treatment by downregulating ERCC-1 and XRCC-1 DNA repair proteins*. *Molecular cancer therapeutics*, 2011. **10**(7): p. 1241-1251.
86. Sewell, A., et al., *Reverse-phase protein array profiling of oropharyngeal cancer and significance of PIK3CA mutations in HPV-associated head and neck cancer*. *Clinical cancer research*, 2014. **20**(9): p. 2300-2311.
87. Bauman, J.E. and R.L. Ferris, *Integrating novel therapeutic monoclonal antibodies into the management of head and neck cancer*. *Cancer*, 2014. **120**(5): p. 624-632.
88. Zandberg, D.P. and S.E. Strome, *The role of the PD-L1: PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Oral oncology*, 2014. **50**(7): p. 627-632.
89. Topalian, S.L., et al., *Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab*. *Journal of clinical oncology*, 2014. **32**(10): p. 1020.
90. Ukpo, O.C., W.L. Thorstad, and J.S. Lewis, *B7-H1 expression model for immune evasion in human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma*. *Head and neck pathology*, 2013. **7**(2): p. 113-121.
91. Serafini, P., et al., *Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function*. *Journal of Experimental Medicine*, 2006. **203**(12): p. 2691-2702.
92. Folkman, J. *Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis*. in *Seminars in oncology*. 2002. Elsevier.
93. Kerbel, R.S., *Tumor angiogenesis*. *New England Journal of Medicine*, 2008. **358**(19): p. 2039-2049.
94. Kyzas, P.A., I.W. Cunha, and J.P. Ioannidis, *Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunohistochemical expression in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis*. *Clinical Cancer Research*, 2005. **11**(4): p. 1434-1440.
95. Fei, J., et al., *Prognostic significance of vascular endothelial growth factor in squamous cell carcinomas of the tonsil in relation to human papillomavirus status and epidermal growth factor receptor*. *Annals of surgical oncology*, 2009. **16**(10): p. 2908-2917.

96. Rosenthal, E.L. and L.M. Matrisian, *Matrix metalloproteases in head and neck cancer*. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 2006. **28**(7): p. 639-648.
97. Scholnick, S.B., et al., *Chromosome 8 allelic loss and the outcome of patients with squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx*. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1996. **88**(22): p. 1676-1682.
98. Cohen, J., et al., *Attenuated transforming growth factor β signaling promotes nuclear factor- κ B activation in head and neck cancer*. *Cancer research*, 2009. **69**(8): p. 3415-3424.
99. Ikushima, H. and K. Miyazono, *TGF β signalling: a complex web in cancer progression*. *Nature reviews cancer*, 2010. **10**(6): p. 415.
100. Park, N.J., et al., *Salivary microRNA: discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection*. *Clinical Cancer Research*, 2009. **15**(17): p. 5473-5477.
101. Michael, A., et al., *Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers*. *Oral diseases*, 2010. **16**(1): p. 34-38.
102. Wiklund, E.D., et al., *MicroRNA alterations and associated aberrant DNA methylation patterns across multiple sample types in oral squamous cell carcinoma*. *PLoS One*, 2011. **6**(11): p. e27840.
103. Momen-Heravi, F., et al., *Genomewide study of salivary microRNAs for detection of oral cancer*. *Journal of dental research*, 2014. **93**(7_suppl): p. 86S-93S.



Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 07



Yaşlı İstismarı (Çiğdem Eren Değer, Belgin Yıldırım)

Yaşlı İstismarı

Çiğdem Eren Değer¹, Belgin Yıldırım²

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, c.eren19@windowslive.com

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, byildirim@adu.edu.tr

1.Giriş

Yaşlı istismarı tanımı 1970'li yıllarda ilk olarak bahsedilmeye başlandığında ve otoritelerinin konuya dikkat etmesi gerektiği vurgulandığında "granny battering" olarak kayıtlara geçirilmiştir (Burston,1975). Tanım yaşlıya karşı fiziksel istismara dikkat çekse de zamanla yaşlı istismarının sadece fiziksel boyutla sınırlı olmadığı, psikolojik, ekonomik ve cinsel istismar gibi çok boyutlu olduğu görülmüştür (Panel, 2003).

Hayatlarının destek ve özen gerektiren bir dilimine erişen yaşlıların sayısındaki artış, ailelere ve topluma bir yük getirmektedir. Uzayan ömür, kronik hastalıkların yönetiminde meydana gelen iyileşmeler, bakım destek teknolojilerindeki gelişmeler insanların daha iyi bakılmasının önünü açarken, bakım vericiler için uyum gösterilmesi gereken bu süreç artan stres, ihmal ve istismara sebep olabilmektedir (Toronto, 2002).

Dünya Sağlık Örgütü; yaşlı istismarını, güven beklentisinin olduğu herhangi bir ilişkide meydana gelen, yaşlı bir kişiye (60 yaş ve üzeri) zarar veya sıkıntı veren tek veya tekrarlanan bir eylem veya uygun eylem eksikliğidir. Fiziksel, cinsel, psikolojik/duygusal istismarı içerir; maddi suiistimal, terk edilme, ihmal ve ciddi saygı kaybı şekillerinde kendini gösterebilir şeklinde tanımlamıştır(WHO, 2002).

Yaşlı istismarını tanımlamanın, boyutlarını anlamamanın ve tespit etmenin önünde önemli engeller bulunmaktadır. Toplumsal yapı gereği; aile ilişkisi veya gizli bir sorun olarak mahrem kapsamında görmek her türlü istismarın tespitinin önündeki engellerin başında gelmektedir (Daly, 2011). Farkındalık eksikliği, ailevi ve sosyal boyutta gizli tutulma, konuşulmama, göz önüne çıkmasını engelleme istismarın yaygınlığını anlamamızı engellemektedir(Csh ve ark., 2017).

Bunun yanında bakımı kurumsal ortamlarda devam eden yaşlıların istismarının bu ortamlara sınırlı erişim ve denetim sorunları nedeniyle tespitinin zor olması, bu önemli sosyal sorunun boyutlarını anlamamızın önündeki en büyük engellerdir.

Bu çalışmanın amacı yaşlı istismarı kavramını tanımlamak, istismar çeşitlerini ve risk faktörlerini irdelemek ve dünyada ve ülkemizde yaşlı istismar verilerini incelemektir. Ayrıca yaşlı istismarını azaltmak ve önlemek amacıyla yapılabilecek çalışmalara da değinmektedir.

2.Yaşlanma

Yaşlanma, tüm canlılar için ilerleyici ve işlev kaybına neden olan kaçınılmaz bir süreçtir. Yaşlılık dönemi; organizmada hem bedensel, hem ruhsal hem de sosyal açıdan gerilemelerin yaşandığı, sağlık sorunlarının artış gösterdiği, sosyal açıdan ilişkilerin zayıfladığı bir dönem olma özelliği taşımaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşlılığı, bireyin uyum kapasitesinin giderek azalması olarak tanımlamaktadır. Takvim yaşımıza göre yaşlılık için yaş sınırı; 65 tir. Yaşlılık dönemlerini 3 bölümde ele alabiliriz (geriatri.dergisi.org).

- 65-75 yaş arası erken
- 75-85 yaş arası orta
- 85 yaş ve ötesi ise ileri yaşlılık dönemi olarak ele alınır.

Demografik yapıdaki değişim ile birlikte toplumlarda nüfus yapısı değişmekte ve yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı da artmaktadır. “2012 yılında ülkemizde, yaşlı nüfusun 5,7 milyon ve toplam nüfusa oranı % 7,5 iken, 2023 yılında sayının 8,6 milyon olduğu ve nüfusa oranının % 10,2’ye yükseleceği, 2050 yılında 19,5 milyon ve oranın % 20,8’e çıkacağı, hatta 2075 yılında bu sayının daha da artarak 24,7 milyon ve toplam nüfus içindeki payının da % 27,7’ye yükseleceği tahmin edilmektedir.” Yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte daha çok yaşlanmaya bağlı görülen hastalıklarda da artış olmaktadır (sbu.saglik.gov.tr).

3.Yaşlı İstismarı

DSÖ Toronto Deklerasyonu yaşlı istismarını “Güven duygusu içinde olan herhangi bir ilişkide yaşlıya zarar veren veya strese sokan bir seferlik ya da tekrarlayan uygunsuz davranışlarda bulunulması” olarak tanımlamaktadır” (Yeşil ve diğerleri, 2016).

Yaşlı istismarı, özellikle diğer şiddet türleriyle karşılaştırıldığında, gerek tespitinin zor olması, gerekse verilerin yetersiz olması açısından küresel bir halk sağlığı önceliğidir. İnsan hakları ihlali olan yaşlı istismarı, küçük çiziklerden ve çürüklerden, kırık kemiklere ve sakatlığa neden olan kafa yaralanmaları gibi çeşitli fiziksel yaralanmalara ve depresyon, anksiyete de dahil olmak üzere ciddi, bazen uzun süreli psikolojik sonuçlara yol

açabilir. Yaşlı insanların kemik yapıları daha kırılğan olduğu için istismar ciddi sorunlar ortaya çıkarabilir hatta ölüme neden olabilir

Ölüm, fiziksel yaralanma ve sakatlığın ötesinde şiddet; sinir ve bağışıklık sistemini bozan strese yol açabilir. Sonuç olarak, şiddete maruz kalan bu kişiler yaşam boyu çok çeşitli acil durumla ve davranışsal, fiziksel ve zihinsel sağlık sorunları açısından artan oranda risk altındadırlar. Şiddetin toplumsal boyuttaki yıkıcılığını da göz ardı etmemek gerekmektedir. Şiddetin sonuçları sadece mağdurları etkilemenin ötesine geçerek tüm topluluk ve toplumların sosyal ve ekonomik gelişimini yavaşlatır.

3.1. Yaşlı İstismarı Epidemiyolojisi

DSÖ'ye göre yaşlı istismarının yaygınlığı kültür özellikleri, nüfus, ortam, istismar tanımı ve metodolojik yöntemler den kaynaklı farklılıklardan etkilenerek %1 ile %35 arasında değişmektedir. Yaşlı istismarı bilgi formunun 2017 yılı haziran ayı bildirimine göre dünya genelinde geçen yıl yaşlıların %16'sı istismar türlerinden en az birine maruz kalmıştır.

DSÖ'nün güncel verilerine göre; 60 yaş ve üzerindeki her 6 kişiden 1'i geçtiğimiz yıl içinde toplumun herhangi bir katmanında istismara maruz kaldığı, huzurevleri ve uzun süreli bakım tesisleri gibi kurumlarda yaşlı istismarı oranları yüksektir ve her üç çalışandan ikisinin istismara neden olduğu, COVID-19 salgını sırasında yaşlı istismarı oranları arttığı, yaşlı istismarı ciddi fiziksel yaralanmalara ve uzun süreli psikolojik sonuçlara yol açtığı, 60 yaş ve üzeri bireylerin küresel nüfusu, 2015'te 900 milyondan 2050'de yaklaşık 2 milyara çıkarak iki katından fazla artacağından, yaşlı istismarının da artacağını bildirmektedir (<https://www.who.int>).

Yaşlı istismarının yaygınlığını tespit etmenin önünde pek çok engel bulunmaktadır. Yaşlı bireyin bilişsel bozuklukları ve hafızasına ait bozukluklar yaşadığı olayları anlamlandırma ve net şekilde hatırlamalarını engelleyebilir (Dong, 2013). Yaşlının faile olan bağımlılığı da önemli bir faktördür. Yaşlılar faile çok bağımlıysa, korkudan istismara uğradıklarını kabul etmeye isteksiz olabilirler. Sağlık çalışanları özellikle aile hekimleri, geriatrisiler ve hemşireler yaşlı hastalarının istismara açık olmaları konusunda duyarlı ve uyanık olmalıdır. Yaşlı istismarı, hemşirelerin olayları ihbar ederek müdahale etmesini ve mağdura destek sağlanmasını gerektiren karmaşık bir konudur (Rosalina, 2019) .

3.2. Yaşlı İstismar Türleri

Yaşlı istismarı türlerini ve etkilerini bilmek, gerek istismarı tespit etmek gerekse müdahale etme konusunda bizlere yardımcı olacaktır. Yaşlı istismarı dendiği zaman, fiziksel, psikolojik, cinsel ve ekonomik istismardan bahsedebiliriz.

3.2.1. Fiziksel İstismar

Yaşlı bireyin sağlığını ve onurunu hiçe sayacak şekilde fiziksel güç kullanılması olarak tanımlanır. Bu şekilde istismar genelde yaşlıların bakımından sorumlu olan kişiler tarafından bilinçli olarak yapılır ve çok farklı şekillerde gerçekleşebilir. Tekmeleme, ısırma, tokat ve sarsma vb. hertürlü fiziksel darbe şeklinde olabileceği gibi hayati tehlike oluşturacak boyutta da olabilir (Kılıç ve Şelimen, 2017).

3.2.2. Psikolojik (Duygusal) İstismar

Yaşlıların güvendiği veya bakımını üstlenen kişi tarafından gerekli sevgi ve şefkatin gösterilmemesi, duygusal ihtiyaçlarının karşılanmaması, aşağılanması, hakaret edilmesi, küçük görülmesi, yaşlıya sözlü olarak saldırıda bulunulması duygusal istismar kapsamındadır (Wang, 2006). Duygusal istismar sonrası yaşlı bireyde kendine güvende azalma, çekingen davranışlar, iletişim bozukluğu ve hatta depresyon görülebilmektedir.

3.2.3. Cinsel İstismar

İstismar türleri arasında utanma nedeniyle en çok gizlenen istismar cinsel istismardır. Cinsel istismar açısından genelde mağdur olanlar kadınlardır. Cinsel istismara uğramış kişilerde genellikle uyku ve yeme bozuklukları, saldırgan davranışlar ve depresyon görülebilmektedir (Fadıoğlu ve Şenuzun,2012).

3.2.4. Ekonomik İstismar

Yaşlı bireyin onayı olmadan maddi değeri olan eşyaların alınmasıdır. Yaşlı kişinin bankadan para çekme düzeninde değişiklik, mal varlığında azalma, değerli eşyalarının sebepsiz kaybolması gibi durumlar ekonomik istismar belirtileri arasındadır (Gülen ve ark.,2013).

3.3.Yaşlı İstismarı İle İlgili Risk Faktörleri

Yaşlı bir kişinin kötüye kullanılması olasılığını arttıracak risk faktörleri bireysel, ilişki, toplum ve sosyo-kültürel düzeylerde tanımlanabilir.

Yaşlıların fiziksel ve ruhsal durumunun güçsüz olması, istismar yapan kişinin ruhsal bozukluğunun olması, alkol ve madde kullanımı gibi kötü alışkanlıklarının olması, istismar riskini arttıran bireysel faktörlerdir. İstismar riskini arttıracak diğer faktörler, yaşlıların cinsiyetidir. Kadınlarda hem cinsel istismar açısından, hem de kalıcı ve şiddetli istismar ve yaralanma biçimleri için daha yüksek risk altındadırlar.

Bir suçlunun yaşlı kişiye olan bağımlılığı(genellikle finansal) da kötüye kullanma riskini artırır. Bazı durumlarda, yaşlı kişinin daha fazla bakıma

bağımlı hale gelmesiyle birlikte, kötü aile ilişkilerinin varlığı nedeniyle yaşlı akrabalara bakmak daha büyük bir yük haline gelir ve bu da kötüye kullanma riskini artırır.

Yaşlı istismarı riskini arttıran sosyo-kültürel faktörler şunlardır:

- Yaşlı insanların, zayıf ve bağımlı olarak tasvir edilmesi
- Bir ailenin kuşakları arasındaki bağların aşınması
- Ailelerdeki güç ve maddi malların dağıtımını etkileyen miras ve toprak hakları sistemleri
- Genç çiftlerin göçü, yaşlı bireyleri yaşadığı yerde yalnız bırakmak
- Bakım için ödenecek fon eksikliği.

Bakım merkezleri ve kurumlarda muhtemel istismar olduğu yerler:

- Yaşlılar için hizmet veren bakım tesisleri ve sağlık kurumları için standartların yetersiz olması
- Personelin yetersiz eğitildiği, ücretlendirildiği ve aşırı çalıştığı yerler
- Fiziksel ortamın yetersiz olduğu yerler
- Sosyal politikalar

3.4. Yaşlı İstismarını Önleme

Öncelikle bu sosyal sorunun her yönüyle ele alınabilmesi ve mücadele edilebilmesi için geniş, tarafsız araştırmalara ihtiyaç olduğu kesindir. İnsanlık durumunun doğal bir parçası olmadığını kabul etmek, öngörülebilir ve önlenebilir olduğunu kabul ederek bilgi ve stratejiler üretmek amaçlanmalıdır.

Yaşlılara yönelik kötü muameleyi önlemek ve sonuçlarını hafifletmek için birçok strateji uygulanmaktadır. Kötüye kullanımı azaltmak için çoğunlukla gelişmiş ülkelerde uygulanmakta olan müdahaleler şunlardır:

- Kamuda görevli personel için bilinçlendirme kampanyaları
- Okul tabanlı nesiller arası programlar
- Bakıcılar için stres yönetimi ve geçici bakım konularında destek müdahaleleri
- Yaşlı bakımı için standartları tanımlamak
- Kendi kendine yardım grupları.
- Demans bakımı

Bir çok sektörün disiplinlerarası işbirliği ile yaşlı istismarı önlenebilir.

- Sosyal refah sektörü (yasal, mali ve konut desteği sağlanması yoluyla)
- Eğitim sektörü (halk eğitimi ve bilinçlendirme kampanyaları aracılığıyla)
- Sağlık sektörü (birinci basamak sağlık çalışanlarının mağdurlarının tespit ve tedavisi yoluyla)

Mayıs 2016'da Dünya Sağlık Meclisi, Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri ile uyum içinde olan yaşlılara yönelik istismarla ilgili ülkelerde koordine eylemler için rehberlik sağlayan yaşlanma ve sağlık üzerine bir Küresel Strateji ve Eylem planı benimsemiştir. Bu eylem planına göre; ulusal ve uluslararası düzenlemelerde yaşlı hakları olarak sayılan siyasi ve sosyal yaşama katılma, eğitim ve kültür, herkesle eşit muamele görme, ayrımcılığa maruz kalmama, çalışma hayatında engellerin kalkması, isteğe bağlı olarak gelir getirici faaliyetlerde bulunma, aile, konut ve barınma hakkı, güvenli ve sağlıklı bir çevrede yaşama, sosyal yardım desteklerden yararlanma gibi tüm haklar yaşlıların da hakkıdır (www.who.int).

4. Dünyada ve Türkiye'de Yaşlı İstismarı

DSÖ tarafından rapor edilen; 12 düşük ve orta gelirli ülke de dahil olmak üzere, farklı bölgelerden gelen 28 ülkede 52 çalışmanın kanıtlarına dayanan 2017 araştırması, geçen yıl boyunca, 60 yaş ve üstündeki insanların % 15.7'sinin en az bir istismar şekline maruz kaldığını tespit etmiştir. Bu araştırmaya göre, yaşlı istismarının 24'ünde sadece 1'in bildirdiği muhtemeldir çünkü yaşlılar genellikle aile, arkadaş veya yetkililere yönelik istismar vakalarını bildirmekten korkmaktadır. Youngjie'nin çalışmasına göre; psikolojik istismar:% 11,6, finansal kötüye kullanım:% 6,8, ihmal:% 4,2, fiziksel istismar:% 2,6, cinsel istismar:% 0,9 (Youngjie, 2017).

Bakım evleri ve sağlık kurumlarında istismar konusunda veriler yetersizdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde evde bakım hemşiresi tarafından yapılan bir çalışmada istismar oranların yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Anket yapılan tüm bakım personeli arasında; bir önceki yılda bir yaşlı hastanın en az 1 fiziksel istismar vakasına % 36 tanıklık ettiği, yaşlı bir hastaya en az 1 fiziksel istismar eyleminde bulunma % 10, hastaların % 40'ı psikolojik istismara maruz bırakıldığını bildirmektedir. Ayrıca onurlarından mahrum bırakma(örneğin, onları kirli çamaşırlarda bırakarak), kasıtlı olarak yetersiz bakım sağlanması (bası yaraları geliştirmelerine izin vermek gibi), tıbbi tedavilerinin aksaması ve duygusal istismarda bildirilen bulgular arasındadır.

Küresel olarak, kaynak kısıtlamalarından dolayı ihtiyaçların tam olarak karşılanamayan ve popülasyonları hızla yaşlanan birçok ülke olduğu için yaşlı istismar vakalarının sayısının artması öngörülmektedir. İstismara uğrayan yaşlı sayısı sabit kalırsa, nüfusun yaşlanması nedeniyle bu oran hızla artacak ve 2050 yılına kadar 320 milyon istismar mağduru olması beklenmektedir.

Oh ve arkadaşlarının 2006 yılında yaşlı istismarını tespit etmek için Kore’de yaptıkları çalışmada, 15250 katılımcıdan %8.7 sinin fiziksel istismara, %16.7 sinin’sinin duygusal istismara, %11.9 unun ekonomik istismara maruz kaldığı belirlenmiştir (Oh ve diğerleri, 2006).

2007 yılında Sauza ve arkadaşları tarafından Brezilya’da yaşlılara uygulanan şiddet kayıtları incelendiğinde; 424 kayıttan, 284’ünde (% 67) yaşlıların terk edildiği belirtilmiştir. Şiddet türlerine bakıldığında % 38 ile ihmal, % 19 ile sözel şiddet ve % 16 ile de fiziksel şiddete uğrama bulunmaktadır (Sauza ve diğerleri, 2007).

Fraga ve diğerleri tarafından 2014 yılında Avrupa’nın yedi ülkesinde istismar oranlarını belirlemek amacıyla yapılan çalışmada 4467 yaşlı araştırmaya katılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre;; istismar oranları Almanya’da %30,4, Yunanistan’da %15,6, İtalya’da %12,7, Litvanya’da %26,2, Portekiz’de %27,6, İsveç’te %30,8 olduğu tespit edilmiştir (Fraga ve diğerleri, 2014).

Ülkemizde Artan’ın 1996 yılında yaptığı araştırma Türkiye’de yaşlı istismarı konusunda yapılan ilk bilimsel çalışmadır. İstanbul’da bir huzurevinde yapılan araştırmaya 113 yaşlı ve yaşlı yakını katılmıştır. Çalışmaya katılan yaşlıların %26’sının fiziksel istismara maruz kaldığı saptanmıştır.

Yine 2013 yılında Artan tarafından, 93 yaşlı üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise aile içinde herhangi bir şekilde ihmal ya da istismara maruz kalanların sayısına bakıldığında 1996 yılında yapılan ilk çalışma ile benzer sonuçlar içerdiği bulunmuştur. Bu çalışmaya göre; yaşlıların % 62,40 ı istismara uğramıştır. Yaşlılara yönelik istismarda bulunanların kim ya da kimlerden oluştuğuna baktığımızda ilk sırada erkek çocukların (% 25.00), gelinlerin (% 21.59), eşlerin (% 19.32), kız çocuklarının (% 15.91) olduğu ve son sırada torunların (% 2.27) yer aldığı görülmüştür.

Sözen ve diğerlerinin (1999), yaptığı bir diğer çalışmada yaşlıların %17,5’inin fiziksel istismara maruz kaldığı, %46’sının ise psikolojik istismara uğradığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, cinsel istismara maruz kalan yaşlıların da olduğu bildirilmiştir (Artan, 2013).

Ankara, Yenimahalle ilçesinde (2005), 65 yaş üzeri 275 kişininin, aile içi yaşlı istismarı sıklığı ve buna etki eden etmenleri saptamak amacıyla katıldığı

bir araştırma yapılmıştır. Söz konusu araştırma neticesinde; ele alınan yaşlı kişilerden %18.2'sinde aile içi yaşlı istismarı saptanmıştır. Duygusal, ihmal, ekonomi ve fiziksel yönlerden ele alınan araştırmada, istismarın % 40,5'ni duygusal, % 29.7'sini ihmal, % 20.3'ünü ekonomik ve % 9.5'ni fiziksel istismar oluşturmaktadır (İlhan, 2005).

Bununla birlikte 2005-2009 yılları arasında gerçekleştirilen 1.Türkiye Gerontoloji Araştırması sonucuna göre 7,3 milyon yaşlıdan yaklaşık 200.000'nin istismar ve ihmale maruz kaldığı tespit edilmiştir (Tufan, 2011).

Yine Aydın merkezli araştırmada, 756 yaşlı araştırmaya konu edilmiş ve son bir yıl içinde %8,1'inin psikolojik, %7,6'sının ihmal, %3,5'inin ekonomik, %2,9'unun fiziksel, %0,4'ünün de cinsel istismara maruz kaldığı belirtilmiştir. Çalışma detaylarına bakıldığında kadınlarda, geniş aile bireylerinde, sosyal güvencesiz kişilerde, fiziki engeli bulunanların psikolojin istismara daha fazla maruz kaldığı tespit edilmiştir. 75 yaş ve üstü yaşlıların ekonomik açıdan daha fazla istismara uğradığı saptanmıştır (Ergin, 2012).

Huzurevlerinde Kılıç ve Şelimen'in 360 yaşlı katılımcı ile gerçekleştirdikleri çalışmada %6,4'ünün fiziksel, %1,3'ünün cinsel istismara, maruz kaldığı görülmüştür. Uygulanan şiddetin faillerine bakıldığında, yaşlılara şiddet uygulayanların %39,13'ünün kişinin oğlu, %17,39'unun kişinin damadı, %17,39'unun kişinin gelini, %17,39'unun ise akraba olmayan diğer kişiler ve %8,69'unun da kişinin kızı olduğu belirlenmiştir. Yaşlıların uğradığı fiziksel istismarın, %21,73 hırpalanma, %17,3 sopa ile dayak, %17,3 şiddetli dövülmek ve itilmek, %17,3 herhangi bir yerinin sıkılarak acı verilmesi, %13 tokatlanmak, %13 ise sert bir cisim fırlatılması şeklinde tespit edilmiştir. Yaşlıların uğradığı cinsel istismar neticesi, %40'nın içine kapandığını, %20'sinin korktuğunu, %20'sinin üzüldüğünü ve %20'sinin ise nefret duygusu hissettiği ortaya konulmuştur (Kılıç ve Şelimen, 2017).

253 yaşlının katıldığı Kendirli ve diğerlerinin gerçekleştirdiği bir çalışmada, katılanların %2,4'ü fiziksel, %22,1'i duygusal, %5,1'i ekonomik, %0,4'ü ise cinsel istismara uğradığı yönünde tespit edilmiştir. Yapılan çalışmada ayrıca, eğitim durumu yüksek olanların 2,6 kat, genel sağlık algısı orta/kötü olanların 2,1 kat ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı olanların 2,3 kat daha fazla istismara uğradığı gözlemlenmiştir (Kendirli ve diğerleri, 2017).

İlhan(2006), çalışmasında yaşlıların %18.2'sinin aile içi yaşlı istismarına uğradığı tespit edilmiştir. İstismarın %40.5'inin duygusal istismar, %29.7'sinin ihmal, %20.3'ünün ekonomik istismar ve %9.5'inin fiziksel istismar olduğu ortaya konmuştur.

Bu konuda çalışmaların az olması, meydana gelen durumun gizlenmek istenmesi, duyulması halinde daha fazla istismara maruz kalacağı yönünde duyulan korku veya utanma nedeniyle vakaların tespitini ve araştırma verilerinin elde edilmesini güçleştirmektedir.

5. Sonuç

Sonuç olarak; şiddet hangi yaş grubunda uygulanırsa uygulansın sonucu yıkıcı olan bir durumdur. Şiddetin gizlenmesi ya da tespitinin zor olması nedeniyle şiddet oranlarında artış gözlenmektedir. Bu nedenle şiddetin önlenmesi için yasal düzenlemeler, resmi ve gönüllü kuruluşlarla işbirliği yapıp programlar hazırlanması, eğitim kurumları ile iletişime geçilerek gerekli eğitimlerin verilmesi, yaşlı bireylerin bakımıyla ilgilenen kişilere gerek maddi, gerekse psikolojik desteğin sağlanması gibi birçok çalışma yapılabilir.

6. Kaynaklar

1. Artan, T. (2013). Huzurevinde Kalmakta Olan Yaşlılarda Aile İçi İstismar. *Toplum ve Sosyal Hizmet Dergisi*, 24, s:109-122.
2. Beyaztaş, F., Özen, B. ve Bütün, C. (2014). Fiziksel Çocuk İstismarının İncelenmesi (The Evaluation of the Physical Child Abuse). *Medicine Science*, 3(2), s:1315-1331.
3. Burston, GR. (1975). Letter: Granny-Battering. *Br Med J*, 3, s:592.
4. Csh, Ho., Wong, SY., Chiu, MM. ve Rcm, H. (2017). Global Prevalence of Elder Abuse: A Metaanalysis and Meta-regression, *East Asian Arch Psychiatry*, 27, s:43-55.
5. Daly, JM. ve Merchant, ML.(2011). Jogerst GJ. Elder Abuse Research: a Systematic Review. *J Elder Abuse Negl*, 23, s:348-65.
6. Souza, JA., Freitas, MC. ve Queiroz, TA.(2007). Violence Against The Aged: Documental Analysisi, *Rev Bras Enferm*, 60(3) s:72-268
7. Dong, X. ve Simon, MA. (2013). Association Between Reported Elder Abuse and Rates of Admission to Skilled uNrsing Facilities: Findings From a Longitudinal Population-Based Cohort Study, *Gerontology*, 59, s:46-472.
8. Ergin, F. (2012). Aydın Merkezinde Yaşlı İstismar/İhmal Prevalansı ve İlişkili Faktörler. 15.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Kitabı; 2-6 Ekim, Bursa, s.1079-1081.
9. Fadıoğlu, Ç. ve Şenuzun, AF. (2012). Yaşlıda İstismar ve İhmale Yaklaşım, *Ege Tıp Dergisi*, 51, s:69-77.

10. Fraga, S., Lindert, J., Barros, H., ve diğerleri. (2014). Elder abuse and socioeconomic inequalities: a multilevel study in European countries, *Prev Med*, 61, s:7-42.
11. Gülen, M., Aktürk, A., Acehan, S., ve diğerleri. (2013). Yaşlı İstismarı ve İhmali, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 22, s:393-407.
12. İlhan, F. (2005). Ankara İli Yenimahalle İlçesi Anadolu Mahallesinde Aile İçi Yaşlı İstismarının Saptanması. Yüksek Lisans Tezi, <https://tez.yok.gov.tr> adresinden edinilmiştir.
13. Kendirli, B., Keskin, H. ve Uçku, R.(2017). Yaşlılarda İstismar Varlığı ve Etkileyen Etmenler, 19. Halk Sağlığı Kongresi Kitabı, Antalya, s:348.
14. Kılıç, Ü. ve Şelimen, D. (2017). Yaşlıları Huzurevi Yaşamını Seçmeye Zorlayan Nedenlerin Belirlenmesi, *JAREN*, 3, s:73-82.
15. Panel To Review Risk And Prevalence Of Elder Abuse And Neglect. US National Research Council; 2003. <https://www.nap.edu/initiative/panel-to-review-risk-and-prevalence-of-elder-abuse-and-neglect> adresinden edinilmiştir.
16. Polat, O.(2014). *Klinik Adli Tıp*, 7. baskı, Seçkin yayınları, s:112-117.
17. Rosalina Aparecida Partezani Rodriguesa,*,1, Luipa Michele Silvab,2, Fernanda Laporti Seredynskyja,3, Jack Roberto Silva Fhona,2, Alisson Fernandes Bolinac,2, Karen Miyamura,3, Dieyeni Yuki Kobayasia,3 Analysis of violence against older adults in police reports
18. Oh, J., Kim, HS., Martins, D., ve Kim, H. (2006). A study of elder abuse in Korea. *Int J Nurs Stud*, 43(2), s: 14-203.
19. Wang JJ. Psychological abuse and its characteristic correlates among elderly Taiwanese. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006;42:307-318.
20. World Health Organization. The Toronto declaration on the global prevention of elder abuse. Geneva: World Health Organization; 2002.
21. Yeşil, P , Taşcı, S , Öztunç, G . (2016). Yaşlı İstismarı ve İhmali . Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi , 6 (2) , 128-134
22. Yongjie Yon, Christopher R Mikton, Zachary D Gassoumis, Kathleen H Wilber, Elder abuse prevalence in community settings: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Glob Health* 2017; 5: e147–56
23. <https://www.who.int/news-rra/m/fact-3heet3/detail/eIder-abuse> (13 Haziran 2021 tarihinde erişildi).

24. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/508> (10 Haziran.2021 tarihinde erişildi)



Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 08



Varicose Veins (Ozlem Balcioglu, Ulvan Ozad)

Varicose Veins

Ozlem Balcioglu¹, Ulvan Ozad²

¹*Department of Cardiovascular Surgery, Near East University Hospital, Near East University, Nicosia, Turkish Republic of Northern Cyprus, Mersin 10 Turkey, ozlem.balcioglu@neu.edu.tr*

²*Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Near East University Hospital, Near East University, Nicosia, Turkish Republic of Northern Cyprus, Mersin 10 Turkey, ulvanozad@gmail.com*

Varicose veins are defined as enlargement and twisting of superficial veins.¹ They are typically observed in the subcutaneous layer of legs.² They could be listed as a type of chronic venous diseases. Venous network of the lower leg involves superficial veins connected to deep veins via perforators. Generally, varicose veins arise from greater or lesser saphenous veins. However, cases of varicose veins arising from branch vessels also exist.²

There is a prodigious range of signs and symptoms that would arise from varicose veins. Although diagnosis is a straightforward process, there is an extensive classification criteria. Currently, varicose veins are easily treatable as numerous traditional and novel treatment modalities are available and there is extensive research for lowering the complication profile of these treatments.

1. Signs, Symptoms and Causes

The major mechanisms leading to varicose vein formation could be listed as venous hypertension, valvular incompetence, vein wall structural alterations, shear stress modifications and inflammation.²

A great range of signs and symptoms such as dryness, redness, aching, telangiectasia, ankle swelling, burning sensation, stasis dermatitis, muscle cramps on sudden movement, restless leg syndrome, lipodermatosclerosis and atrophie blanche could manifest, depending on the staging of varicose veins.³ The typical presentation of varicose veins is cord-like blue or purple veins that possess a kinky and bulging appearance on the legs.

Majority of varicose veins are benign in nature. However, severe cases would be affected from the poor circulation of the affected region and would result in important complications such as superficial thrombophlebitis, venous ulcers and even carcinoma.^{3,4}

Varicose veins are more frequently observed in female gender. It is known that hereditary causes are a great risk factor.⁵

Other risk factors could be listed as old age (age related wear and tear of vein valves), obesity (increased pressure on veins due to increased bodyweight), post-menopausal state (altered hormonal balance), pregnancy (enlarged veins due to increased blood volume), injury to legs, abdominal straining (increased pressure on leg veins) and frequent prolonged standing periods (decreased upwards venous blood flow due to gravity).⁶ Other rare risk factors would involve arteriovenous malformations, post-phlebotic obstruction cases and even incontinence.⁷

Vein reflux resulting in venous hypertension is an important cause of varicose vein formation, originating commonly from inferior epigastric, circumferential femoral, ovarian or internal iliac veins.^{8,9} Failure to treat the vein reflux could result in recurrence of varicose veins even if the site of complaint was previously treated.¹⁰ Correspondingly, incompetent perforator veins are also known to cause formation and recurrence of varicose veins.¹¹

Hyperhomocysteinaemia is another important cause as degradation of homocysteine would degrade the cysteine disulfide bridges and lysine in protein structure, and result in inhibiting the formation of elastin, collagen and proteoglycans which are the key constituents of arterial vessels.²⁵

A very common cause of varicose vein formation is chronic alcohol overuse as one of the side effects of chronic consumption of alcohol is vasodilation and this would contribute to formation of varicose veins in such cases.^{12, 26}

If untreated, varicose veins could lead to formation of painful venous ulcers, especially around the ankle; blood clots manifesting as painful and swollen legs; or, minor bleeding at the site of varicose veins.

2. Diagnosis

Diagnosis of varicose veins is essentially by clinical examination and imaging techniques. Diagnosis of existence of the condition could be simply made by a physical examination and a set of clinical questions; however, further investigations are necessary for classification and decision on the treatment modality that would be implemented. Trendelenburg test is a clinical examination extensively used to locate the venous reflux site and the saphenofemoral junction situation.

In the past, imaging techniques were used if there was deep venous insufficiency suspicion, if varicose veins involved the saphenopopliteal junction or if it was a recurrent case. However, nowadays venous duplex ultrasonography of lower limbs is extensively used in routine practice.¹³ Functioning of the vein valves and presence of a blood clot could be controlled by ultrasonography.

In 1994, the American Venous Forum has set the CEAP criteria for classification of varicose veins. CEAP stands for clinical, etiological, anatomical and pathophysiological.¹⁴ The criteria for CEAP classification is presented in Table 1.^{14, 27, 28, 29, 30}

Table 1: CEAP classification of varicose veins^{14, 27, 28, 29, 30}

| Clinical (C) | Etiological (E) | Anatomical (A) | Patophysiological (P) |
|--|-----------------|---|--------------------------------|
| C0: No signs (visible or palpable) | Ep: primary | As: superficial venous system | Pr: reflux |
| C1: telangiectasias and reticular veins | Ec: congenital | -As ₁ : telangiectasia or reticular vein | Po: obstruction |
| C2: varicose veins | Es: secondary | -As ₂ : greater saphenous vein proximal to knee | Pr/o: reflux/obstruction |
| C3: oedema | En: iatrogenic | -As ₃ : greater saphenous vein inferior to knee | Pn: iatrogenic pathophysiology |
| C4: secondary skin alterations -C4a: pigmentation and/or eczema -C4b: lipodermatosclerosis and or atrophie blanche | | -As ₄ : lesser saphenous vein | |
| | | -As ₅ : non-saphenous vein | |
| | | -Ad: deep venous system | |
| C5: ulcer that is healed | | -Ad ₆ : inferior vena cava | |
| C6: open ulcer | | -Ad ₇ : common iliac vein | |
| A: asymptomatic | | -Ad ₈ : internal iliac vein | |
| B: symptomatic | | -Ad ₉ : external iliac vein | |
| | | -Ad ₁₀ : pelvic region | |
| | | -Ad ₁₁ : common femoral vein | |
| | | -Ad ₁₂ : deep femoral vein | |
| | | -Ad ₁₃ : femoral vein | |
| | | -Ad ₁₄ : popliteal vein | |
| | | -Ad ₁₅ : anterior tibial, posterior tibial and/or peroneal veins | |
| | | -Ad ₁₆ : muscular (soleus and/or gastrocnemius) | |
| | | -Ap: perforating veins | |
| | | -Ap ₁₇ : thigh perforators | |
| | | -Ap ₁₈ : twin perforators | |
| | | An: unidentified anatomical location | |

3. Treatment

Treatment selection involves consideration of the cause, location, symptomatic presentation and severity of varicose veins.² Methods of treatment could involve active or conservative measures; or, a combination of these.

Conservative treatments involve numerous measures. Lifestyle modifications are important for ensuring the long-term recurrence prevention and a durable treatment. Weight loss is crucial as obesity is one for the major risk factors for varicose veins. Physical activity such as walking would improve the circulation and improve the muscle pumping function of calves.² Leg elevation would provide a temporary relief to symptoms. Also, smoking cessation should be advised to all varicose vein patients as this would have positive impacts on vessel structures and circulation.

Compression stockings with different pressure gradients are used for swelling relief and to improve the microcirculation in the affected area.¹⁶ This constitutes the first line of treatment for varicose veins. However, peripheral arterial disease is a major contraindication to compression stockings and the diagnosis of peripheral arterial disease should be eliminated prior to compression stocking use. Intermittent pneumatic compression device has also been found useful in swelling reduction and improvement of microcirculation.¹⁷

Topical gels could be used to assist the symptomatic relief of pain, inflammation, dryness and itching. Anti-inflammatory medications could be used for management of superficial thrombophlebitis in short term. However, as bleeding-related complications increase in long term use of anti-inflammatory medications, thrombectomy or sclerotherapy of the vein should be considered as a long term treatment choice.¹⁷

Active treatment methods involve non-surgical and surgical treatment modalities. Currently, new treatment modalities such as foam sclerotherapy, radiofrequency ablation and endovenous laser treatment are frequently used for the varicose formations that especially involve the greater saphenous vein.¹⁵

Endovenous thermal ablation is a commonly performed treatment for varicose veins and could be performed by means of steam, laser or radiofrequency.²³ In radiofrequency ablation, a small surgical cut is made to access the site of complaint, a catheter is inserted with assistance of ultrasound imaging, a probe is placed through catheter and the radiofrequency energy is used to heat the vein walls until they collapse and blood is redirected to collateral veins.³ A similar technique is employed for endovenous laser treatment. Instead of a radiofrequency probe, a laser is

inserted to catheter to deliver short energy spurts to heat the vein.³ Foam sclerotherapy is a 150-years old non-surgical method that is widely used in varicose vein treatment.¹³ In this method, a sclerosant agent such as sodium tetradecyl sulphate (STS), polidocanol, hypertonic saline or chromated glycerin is injected into the vein, with ultrasound imaging assistance, in order to shrink it. STS could be mixed with oxygen, carbondioxide or air to form a foam which enables treatment of more veins in a single session. However, there are great controversies in application of sclerotherapy with foam.^{21, 22} Previous deep vein thrombosis is a contraindication for this treatment.³ Medical adhesive use is another non-surgical treatment method where a medical super glue solution such as cyanoacrylate is injected to the affected vein under ultrasound guidance in order to seal the vein and direct the blood flow to unaffected veins.²⁴

If treatment methods like endothermal ablation or sclerotherapy could not be applied, surgery would be considered. Ligation and stripping is a surgical procedure that involves partial or complete removal of the great or lesser saphenous vein.¹⁸ In a routine operation, two incisions are made, one at femoral and one at a more inferior (usually popliteal) regions, The vein is tied and sealed at the femoral site and a catheter is placed from the inferior site to pull out the vein.³ Numerous possible complications could happen in this procedure such as deep vein thrombosis, pulmonary embolism and wound-site related complications like wound infection.¹⁸

Other less common surgical methods such as conservative hemodynamic correction of venous insufficiency, cryosurgery and transilluminated powered phlebectomy could be used in some cases.^{19, 20}

4. References

1. Varicose Veins (2019), *National Heart, Lung and Blood Institute*, Online Source, Accessed at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/varicose-veins> [02/10/2021 11:30].
2. Piazza G (2014), Varicose Veins, Clinician Update, *Circulation*, 130:582-587.
3. Varicose Veins (2020), *NHS*, Online Source, Accessed at: <https://www.nhs.uk/conditions/varicose-veins/treatment/> [02/10/2021 11:39].
4. Goldman M (1995) *Sclerotherapy, Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins*. Hardcover Text, 2nd Ed.

5. Ng M, Andrew T, Spector T, Jeffery S (2005) Linkage to the FOXC2 Region of Chromosome 16 for Varicose Veins in Otherwise Healthy, Unselected Sibling Pairs, *Journal of Medical Genetics*, 42(3): 235-239.
6. Griesmann K (2011) Myth or Fact: Crossing Your Legs Causes Varicose Veins, *Duke University Health System*, Online Source, Accessed at: https://web.archive.org/web/20140305174414/http://www.dukehealth.org/health_library/health_articles/myth-or-fact-crossing-your-legs-causes-varicose-veins [04/10/2021 10:30].
7. Franceschi, C (1996) Physiopathologie Hémodynamique de l'Insuffisance veineuse, *Chirurgie des Veines des Membres Inférieurs*, AERCV editions, 23 rue Royale 75008 Paris France.
8. Hobbs JT (2005) Varicose Veins Arising From the Pelvis due to Ovarian Vein Incompetence, *International Journal of Clinical Practice*, 59 (10):1195–1203.
9. Giannoukas AD, Dacie JE, Lumley JS (2000) Recurrent Varicose Veins of Both Lower Limbs Due to Bilateral Ovarian Vein Incompetence, *Annals of Vascular Surgery*, 14(4):397–400.
10. Whiteley AM, Taylor DC, Dos Santos SJ, Whiteley MS (2014) Pelvic Venous Reflux is a Major Contributory Cause of Recurrent Varicose Veins in More Than a Quarter of Women, *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2(4):390–396.
11. Rutherford EE, Kianifard B, Cook SJ, Holdstock JM, Whiteley MS (2001). Incompetent Perforating Veins are Associated with Recurrent Varicose Veins, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 21(5):458–460.
12. Ayala C (2003) *Pathophysiology for the Boards and Wards*, Fourth Edition, Blackwell.
13. Blomgren L, Johansson G, Emanuelsson L, Dahlberg-Åkerman A, Thermaenius P, Bergqvist D (2011) Late Follow-up of a Randomized Trial of Routine Duplex Imaging Before Varicose Vein Surgery, *British Journal of Surgery*, 98(8): 1112-1116.
14. Eklof B (2004) Revision of the CEAP Classification for Chronic Venous Disorders, *Journal of Vascular Surgery*, 40(6):1248.
15. Nesbitt C, Bedenis R, Bhattacharya V, Stansby G (2014), Endovenous Ablation (Radiofrequency and Laser) and Foam Sclerotherapy Versus Open Surgery for Great Saphenous Vein Varices, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7):CD005624.

16. Davy A and Stemmer R (1989), Phlebology '89, Montrouge, France, John Libbey Eurotext.
17. Campbell B (2006) Varicose veins and their management, *BMJ*, 333(7562): 287-292.
18. van Rij AM, Chai J, Hill GB, Christie RA (2004), Incidence of Deep Vein Thrombosis After Varicose Vein Surgery, *British Journal of Surgery*, 91(12):1582-1585.
19. Bellmunt-Montoya S, Escribano JM, Dilme J, Martinez-Zapata MJ (2015) CHIVA Method for the Treatment of Chronic Venous Insufficiency, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6): CD009648.
20. Shouten R, Mollen RM, Kuijpers HC (2006), A Comparison Between Cryosurgery and Conventional Stripping in Varicose Vein Surgery: Perioperative Features and Complications, *Annals of Vascular Surgery*, 20(3):306–311.
21. Way LW, Doherty GM (2002), Lange's Current Surgical Diagnosis & Treatment, 11th ed., McGraw-Hill.
22. Tisi PV, Beverley C, Rees A, (2006), Cochrane Database of Systematic Reviews, Chapter: Injection Sclerotherapy for Varicose Veins, *Cochrane Database of Systemic Reviews* (4):CD001732.
23. Malskat WS, Stokbroekx MA, van der Geld CW, Nijsten TE, van den Bos RR (2014), Temperature Profiles of 980- and 1,470-nm Endovenous Laser Ablation, Endovenous Radiofrequency Ablation and Endovenous Steam Ablation, *Lasers Medical Science*, 29(2):423–429.
24. Yassine Z, (2021), Medical Super Glue, *the Vein Institute*.
25. Christoph W, Amit K, Andras L, Oliver O (2020), Cysteines and Disulfide Bonds as Structure-Forming Units: Insights from Different Domains of Life and the Potential for Characterization by NMR, *Frontiers in Chemistry*, 8:280.
26. Ahti T (2010), Risk Factors of Varicose Veins, *University of Tampree*, Finland.
27. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P (2009), Updated Terminology of Chronic Venous Disorders: the VEIN-TERM Transatlantic Interdisciplinary Consensus Document, *Journal of Vascular Surgery*, 49(2):498.

28. Moneta G (2014) Classification of Lower Extremity Chronic Venous Disorders. UpToDate, Online Source, Accessed at: <https://www.elenaconde.com/en/ceap-classification-of-chronic-venous-disorders-lets-all-speak-the-same-language/> [02/10/2021 13:45].
29. Meissner MH (2005) Lower Extremity Venous Anatomy, *Seminars in Interventional Radiology*, 22:147–156.
30. Conde E (2019), CEAP Classification of Venous Disorders, Online Source, Accessed at: <https://www.elenaconde.com/en/ceap-classification-of-chronic-venous-disorders-lets-all-speak-the-same-language/> [03/10/2021 11:47].

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 09



Image-Guided Ablation Therapies (Hasan Gündoğdu)

Image-Guided Ablation Therapies

Hasan Gündoğdu

*Recep Tayyip Erdoğan University, Faculty of Medicine, Department of Radiology,
Rize, Turkey
E-mail: drhasangundogdu@gmail.com*

1. Introduction

There is currently no standard treatment for all cancers. The most appropriate treatment option for the patient depends on many factors. Recent advances in cancer research have provided a better understanding of the nature of the disease. In this way, the best results for the patient are tried to be obtained by combining the existing treatment methods (1).

The potential curative treatment of tumors is surgical resection. Depending on the stage of the tumor, chemotherapy, radiotherapy or a combined treatment approach may be required. Especially in some tumors such as liver tumors, chemotherapy and radiotherapy remain in the background in treatment algorithms due to low response rates and high side-effect profiles. Local tumor ablation methods are an important treatment option in the patient group where surgery is not possible due to existing comorbid diseases, limited organ function, tumor localization or advanced stage. Ablation methods are mostly used in liver, kidney, thyroid, lung, bone, pancreas, prostate and adrenal tumors (2).

Basic ablation methods; can be grouped as heat, chemical and electrical energy. Depending on the organ, lesion location and ablation method used, ultrasonography (US), computerized tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) are performed under CT guidance (3).

Heat ablation methods are radio frequency ablation (RFA), microwave ablation (MWA), high intensity focused ultrasound (HIFU), laser ablation, and cryoablation, which acts with cooling. Irreversible electroporation (IRE) is an ablation method that has been used in recent years and is applied with electric current energy (4).

2. Ablation Methods

2.1 Radiofrequency ablation

RFA is a safe and effective thermal ablation method that has developed in parallel with the development of technology in the last 25 years and is frequently used in today's practice. RFA is the treatment of soft tissue tumors by heat coagulation necrosis using radiofrequency energy. Electrocautery and diathermy came into use after radiofrequency (RF) waves were found to increase temperature in body tissues in the early 1900s. Rossi and McGahan defined RFA as a local tumor treatment method in the early nineties (5).

The main purpose of radiofrequency ablation is to provide irreversible tissue damage by using high frequency variable current. An alternative electric field is created in the tissue with an energy of 50-200 W and 375-500 kHz. The tissue ions try to follow the direction of the alternating electric current. Since the tissue has more resistance than the electrode, ion agitation occurs prominently in the tissue around the electrode. This causes frictional heat and sudden coagulation occurs in the tissue with the damage of the mitochondria and cytosomal enzymes of the cells. In order to create irreversible complete damage to the tumor tissue, the target volume must reach cytotoxic temperatures (55°C and above) and this thermal event must be maintained for a minimum of 4-6 minutes (1). During the RFA process, a closed electrical circuit is created and electromagnetic energy accumulation occurs in the tissue. This accumulation of energy creates heat-related damage to the tissue. The patient is part of the closed circuit. Closed circuit; The RF generator includes the RF probe and the large grounding electrode. The heat applied to the tissue can be monitored on the outdoor unit monitor and can be increased or decreased as required during the process. After reaching the appropriate temperature, the ablation process is continued in direct proportion to the size of the tissue to be ablated. One of the most important factors affecting the success of all ablation methods is the destruction of all living tumor tissue. This condition is called complete ablation. Ideally, an additional 0.5-1 cm thick ablation area should be created around the 360° circumference of the tumor. This additional zone of ablation can provide eradication of microscopic invasions and satellite nodules that may be in the tumor periphery. The planned ablation zone should be larger than the tumor size (6).

US, CT or both modalities can be used as a guiding method during RFA. In recent years, thanks to devices that can match MR images with real-time US images, especially small-sized lesions can be made visible under US guidance. With this method, the target hepatocellular carcinoma focus can be more easily selected in a patient with multiple cirrhotic nodules in the liver. US is a low-cost, easily accessible, and X-ray-free modality and is the most

appropriate guide imaging method used during the ablation procedure. However, US provides a great deal of information about how much of the tissue to be ablated is ablated. In cases where the ablation area does not cover the entire target lesion, the ultrasound-guided area thought to be residual can be ablated again in the same session. However, air particles emerging with heat may cause deterioration of the ultrasound image towards the end of the process. In case of insufficient US, it is used as a guide in CT. CT can also be used in conjunction with ultrasound. After it is decided that adequate ablation has been performed, the RFA probe is withdrawn at a certain speed under ultrasound guidance, while ablation is continued at low energy, and the access tract where the lesion is reached is ablated. In this way, complications related to bleeding or tumor transplantation that may occur after the procedure can be greatly reduced (7).

Complications related to RFA are around 7% on average. The most common complication is bleeding, but the rate of bleeding requiring transfusion is <1%. Tract ablation can protect from bleeding. In addition, liver damage, abscess (1%), pneumothorax (<1%), biliary tract damage (<1%). Patients with a history of biliary stenting or biliary surgery are at higher risk of liver abscess (8). RFA should be performed with prophylactic antibiotics. RFA complication rates are comparable to surgical resection complication rates (9-22%) (9). The increase in temperature at the grounding electrode level can cause skin burns. Since the procedures are performed under intravenous sedation, complications that may occur due to anesthesia can be seen (10). Another complication is regional recurrence or residual tumor due to insufficient ablation. Early diagnosis of these conditions is important for regional control of the disease. Even if the tumor size is small, the capacity of RFA to achieve complete tumor ablation is dependent on tumor localization. The risk of incomplete ablation and local tumor progression is higher in the RFA procedure applied to subcapsular tumors and tumors adjacent to the gallbladder (11). Histological studies in liver transplant patients show that complete tumor necrosis rates of RFA applied to tumors adjacent to a vessel larger than 3 mm decrease below 50% as a result of perfusion-related tissue cooling. It causes a significant increase in serious complications in the treatment of tumors in unpreferred localizations (12).

2.2 Microwave ablation

Microwave radiation generally refers to the electromagnetic spectrum region with a frequency of 900 to 2450 MHz. Electromagnetic radiation also has an electric charge, and the "wave" representation is the electric charge in which the wave alternates between positive and negative. Under US or CT guidance, a 14.5-gauge microwave antenna is placed directly on the tumor.

When the antenna is connected to the microwave generator with a coaxial cable, an electromagnetic microwave is emitted from the exposed, uninsulated part of the antenna. This magnetic field causes agitation or rapid oscillation in the water molecules in the tissue around the probe. In this situation, heat is generated due to friction and cell death occurs with coagulation necrosis (13).

The generators are capable of producing at least 60 W of power at a frequency of 915 MHz. Due to the unique characteristics of the electromagnetic wave, the device does not need to be grounded, thereby easing the problem of grounding pad burns. Intratumoral temperatures can be measured with a separately inserted thermocouple. Microwave energy can be transmitted by all tissue types, including high-impedance tissues such as bone and lung. It is less sensitive to the heat sink effect that occurs in the vicinity of the large vessel, and less distortion occurs in the ablation zone. This effect is a major problem with other thermal ablation techniques and may result in incomplete ablation. Higher intratumoral temperatures can be achieved with microwave ablation. In this way, a larger and more homogeneous ablation volume can be obtained and the ablation process can be completed in a shorter time (14).

In vivo studies have shown that a larger and more predictable zone of ablation is possible with microwave ablation than with RFA. In the ablated and resection study performed in patients with lung tumors, the mean ablation zone was observed to be larger than the normal tumor in pathology specimens of the lungs that underwent MWA prior to elective lobar resection (15).

The focused thermoablative properties of MWA allow localized tumor destruction while preserving unaffected renal parenchyma. Its ability to treat renal cell carcinoma while preserving kidney function makes MWA attractive for the treatment of solitary renal masses. MWA may be a potential alternative to surgery in patients with adrenal tumors, as it has less morbidity and mortality and does not require hospitalization (16).

2.3 Cryoablation

Cryoablation is the oldest described thermal ablation technique. It was first suggested by Cooper in 1963 for use in liver tumors. Unlike other thermal ablation methods, cryoablation is a method that freezes and destroys the tissue (17). With cryoablation, the tissues are destroyed by cooling them down to -140 degrees. To obtain these coldnesses, a phenomenon called the Joule-Thompson (J-T) effect is used. The J-T effect is based on the formation of coldness as a result of the sudden drop in pressure of a gas in a very high pressure environment passing through a thin hole. Argon gas is used today to

create the J-T effect. This gas, which is stored in special tubes at an average pressure of 300 Atm, is transmitted to the cryoablation probes through special metal pipes. When argon gas passes from the inner thin needle to the outer thick needle with very high pressure, the pressure drops suddenly and a coldness of up to -140 degrees is obtained with the effect of J-T (18).

At minus 20-30°C, irreversible tissue damage occurs as a result of protein denaturation, cell membrane rupture, ischemic hypoxia and direct freezing. Low temperatures cause cell membrane damage and protein denaturation by forming intracellular and extracellular crystals. Crystals formed in the extracellular matrix create an osmotic gradient and cause intracellular dehydration and death (19).

In cryoablation, there are cooling, melting and recooling phases, each lasting around 10 minutes. In the central ablation zone, it can create a freezing effect that reaches -160°C. Following the freezing cycle, a melting cycle is created by passing helium gas through the cryoprobe. Sequential freezing and thawing cycles cause ischemia as a result of the formation of ice crystals, dehydration and vascular thrombosis in the cell, resulting in coagulation necrosis in the central regions close to the probe and apoptosis in more peripheral regions (17).

Percutaneous cryoablation is performed under local anesthesia and light sedation. In cryoablation, a needle is placed in the central part of the lesion with imaging methods. An elliptical iceball occurs around the needle with a diameter of 2-3 cm and can be easily seen with US, CT and MRI. The area within a few mm of this ice ball corresponds to the histological ablation area. By increasing the number of needles, both the coldness formed increases and the ice balls formed around each needle can combine to form a single and large ice ball. Thus, the size and shape of the ablation area can be modified according to the number and placement of needles (20).

Due to the natural anesthetic effect of the cold, the pain is less during and after the procedure. This is important in patients where general anesthesia and deep sedation are risky, in situations where the patient needs to be awake, such as lung ablation, and in cases where ablation will be performed in office conditions (21).

While lesions larger than 3 cm in diameter cannot be treated in RFA and MWA, the ablation area can be enlarged by increasing the number of probes in cryoablation and complete ablation can be achieved even in lesions larger than 5 cm. The ice ball formed during cryoablation can be clearly seen on US, CT and MRI. In this way, it can be seen whether the ablation area completely covers the tumor and it is easier to protect critical structures such as skin, nerves, stomach, intestine, ureter and bladder from ablation (18).

After cryoablation, substances released from tumor cells enter the circulation and form an immune reaction against cancer cells. This normally weak reaction can have a pronounced abscopal effect on other tumors in the body if used in conjunction with cryoablation immunotherapy. This effect was found to be higher in cryoablation than in other ablation methods (23).

Cryoablation is a more expensive method and the cost of the procedure increases with the size of the lesion because more probes and Argon gas will need to be used. Cryoablation takes an average of 30 minutes after the needles are inserted and takes longer than other ablation methods. This can be a problem, especially in patients who need to treat multiple lesions in the same session. In addition, bleeding complications are slightly higher in cryoablation than in RFA and MWA. Therefore, it should be used with caution in patients with excessive hypervascular masses and those with a bleeding tendency (17).

The most classic uses of cryoablation are prostate cancer and RCC. In recent years, it has been applied with increasing frequency in lung cancers and especially in pulmonary metastases, since it can be performed under local anesthesia and while the patient can hold their breath and has fewer side effects. In addition, it has started to be preferred more than other ablation methods in pancreatic cancers due to its more pronounced pain-relieving effect and the absence of major complications other than delay in gastric emptying (23,24).

Cryoablation is an extremely successful method in soft tissue tumors close to the skin, as it causes less damage to the collagen tissue and the ice ball can be easily seen with ultrasound during the procedure. For the same reasons, cryoablation in breast masses, which is a superficial soft tissue, shows great promise. In recent years, it has also been extremely successful in the treatment of early-stage breast cancer (25).

Although very successful results have been obtained with cryoablation in hepatocellular carcinoma and colon cancer metastases, there are some factors that limit the use of cryoablation in the liver. Since the liver is an organ with good perfusion, the cold sink effect is relatively high. Therefore, it may be necessary to use more cryoablation probes to treat a tumor of a certain size. This both increases the cost and may increase the risk of major complications such as bleeding. After cryoablation of the liver, it may rarely cause a fatal picture called cryoshock, which is characterized by hypotension, DIC and multi-organ failure. Cryoshock is more common after ablation of tumors >5 cm in diameter. While methods such as radiofrequency and microwave ablation by heating the tissue are very cheap, successful and short-term in the liver, cryoablation is more expensive and long-term (22).

2.4 High intensity focused ultrasoundography

HIFU is the term used to describe the application of focused beams of high power ultrasound for therapeutic benefit. With this technique, ablation is created by focusing on a specific area in the body (26).

HIFU procedures can be performed under US or MRI guidance. The US beam can be focused by lenses or reflectors, or more recently with phased array transducers, in which each element in the transducer is fed with a separate electrical signal, thus allowing electrical beam generation and orientation. The effects of HIFU on tissues are both thermal and mechanical. The pressure fluctuations induced within the tissue cause a shearing action that determines the fractional heating: mechanical energy is thus converted into heat, which causes hyperthermia. Within seconds, the tissue is heated above the protein denaturation threshold and coagulation necrosis begins. The mechanical effects of US also contribute to focal damage and consist of stable cavitation and radiation force. Tissue fusion and blistering when the temperature rises above 95° formation begins and the effects of US on structures around the focal point are less predictable, so the temperature must be lower than 95° to avoid damaging the surrounding tissues (27). The accumulation of energy in the tissue volume is called sonication. The volume of ablation depends on the acoustic pressure, exposure time, and tissue properties. To destroy larger structures, multiple sonications should be performed with an interval between treatments that protect the surrounding tissues from heat build up and destruction. However, US is limited in localizing the lesions and does not provide precise information about the temperature of the tissues. MR offers the double advantage of imaging and real-time temperature monitoring. However, MR provides a wider field of view, better tissue contrast and anatomical resolution compared to US imaging. Another advantage of MR is the possibility to assess the extent of the non-perfused area at the end of treatment, which is associated with the area of coagulation necrosis (28).

HIFU ablation in prostate cancer patients; Being non-invasive, not requiring ionizing radiation, and having a very low treatment-related complication burden are potential key advantages over radical treatments. However, due to the lack of large randomized trials, its true role in the management of localized or recurrent prostate cancer has yet to be determined (29).

2.5 Irreversible electroporation

Electroporation is a condition associated with an increase in cell membrane permeability when microsecond to millisecond electric fields are applied throughout the cell. It was first reported in the early seventies. The

increase in membrane permeability is likely related to the formation of nanoscale defects or pores in the cell membrane, leading to the term 'electroporation' (30,31).

IRE is a new tissue ablation technique in which micro to millisecond electrical pulses are delivered to unwanted tissue to induce cell necrosis through irreversible cell membrane permeability. IRE only affects the cell membrane and does not affect any other structures in the tissue. IRE is the ablation method that has recently come into use but has received the most attention. Instead of heat ablation, electrical pulses are delivered to the tissue for a few micromilliseconds, resulting in impaired cell membrane permeability and cell death. Meanwhile, no damage occurs to the molecules present in the cell and to the extracellular matrix. With sufficient electrical dose, the cell membrane is irreversibly disrupted, resulting in cell death (32).

The IRE process is performed by placing at least two 19-gauge monopolar electrodes in parallel at intervals of one or 2 cm and connecting them to the electroporation generator (Nanoknife, Angiodynamics). The energy transfer is ECG triggered and the amount is 2250-3000 V (pulse length 50-100 microsec; pulse repetition 50-100) throughout the T wave. While initial studies used very high voltage pulses, a recent study has shown that repeating low voltage pulses several hundred times produces the same result (33).

The current IRE generator generates potentially dangerous electrical harmonics. The disadvantages are that it can trigger muscle contraction or cardiac arrhythmia. General anesthesia and complete muscle relaxation are required in IRE application. It is also necessary to place several needles parallel to each other to create a medium-sized ablation zone. The lack of coagulation effect of the probes theoretically increases the risk of bleeding. Unlike existing thermal ablation methods such as microwave ablation, laser ablation, and cryoablation, RFA can induce tissue death in IRE without thermal energy. Since there is no heat sink effect, it will pave the way for ablation of tumors on the vessel surface, while the absence of heat energy will reduce the effects of very sensitive tissues such as nerves, biliary tract, prostate, renal cortex, pancreas and gastrointestinal system adjacent to the ablation zone. It has been shown in large series that it causes very limited damage to nerves and tissues containing dense collagen (34).

Exceeding the target median overall survival with CT-guided percutaneous IRE has been reported in patients with locally advanced pancreatic cancer or local recurrence (35).

2.6 Chemical ablation

Chemical ablation is the ablation technique using alcohol or acetic acid and is the oldest ablation method used in clinical use. This technique was first described by Sugiura et al. in 1983 (36). The safety, simplicity, and effectiveness of chemical ablation have led to its widespread use over the past two decades (37).

The most commonly used agent is 96% ethyl alcohol, the second most commonly used agent is 50% acetic acid. Ethyl alcohol causes coagulation necrosis as a result of cell dehydration, protein denaturation and chemical occlusion of small tumor vessels. Required repetitive application and high recurrence rates are the most important disadvantages. It is the most widely used technique in the world for the treatment of small hepatocellular cancer (HCC). Since a homogeneous distribution cannot be achieved in tumors larger than 3 cm, its effectiveness is low. In the treatment of small HCCs less than 2 cm in diameter, 90-100% complete ablation occurs, in tumors less than 3 cm in diameter 75%, in tumors less than 5 cm in diameter 50% complete ablation. In Child A cirrhotic patients who can achieve complete ablation, 5-year survival is over 50% (38).

In areas where hepatocellular cancer is endemic, it is the ablation method that should be chosen in cases where RFA cannot be reached economically. Local recurrence can be observed in approximately half of the patients with hepatocellular cancer greater than 3 cm in diameter. For this reason, needles that can be injected with ethyl alcohol from multiple points opened in the form of umbrellas have been developed. In this way, a high complete response can be obtained without reaching serious complication rates (39).

Chemical ablation is often performed percutaneously in the form of alcohol injection with a 20-22 gauge end-hole (Chiba) - conical type multisidehole needle under the guidance of real-time US or CT using local anesthesia or conscious sedation. MR guidance can be used for small tumors that are not visible on CT or US. Generally, prophylactic antibiotics are not routinely administered and do not require hospitalization. It is applied once or twice a week for 4-6 weeks. If the tumor contains fibrous septa or capsule, ethyl alcohol cannot penetrate easily. It has limited effect on extra capsular spread. Acetic acid may penetrate the tumor capsule and stems better. It has higher local control rates. Alcohol ablation using normal ethanol volumes is generally well tolerated and local pain, transient fever and intoxication are rare. Major complications are almost never seen (40).

2.7 Laser ablation

Laser ablation (LA) is accepted as an alternative to surgical resection for the treatment of tumors. The first application of laser in surgery was made in

1961 by Salon et al. In the 1980s, the first preclinical and clinical tests of lasers as ablative tools for brain cancer, liver, pancreatic and prostate cancer took place. Many different lasers have been proposed for use in surgery (41,42).

LA is performed using a laser and a medium that carries the laser light within the tissue. Consisting of a power source, a laser medium, and reflective mirrors, the laser provides a monochromatic light whose wavelength defines the laser's properties and interaction with biological tissue. The laser medium is usually a small diameter (0.2-0.8 mm) flexible optical fiber that carries the laser light into deep organs. Laser-tissue interaction can be described by three phenomena: scattering, reflection and absorption. The light absorbed by the tissue is converted into heat. Long-term exposure of tumor cells to temperatures ranging from 45 °C to 55 °C or short-term exposure to temperatures above 60 °C causes irreversible cell damage (43).

Laser tip is placed within the lesion in the area to be treated under US or CT guidance, and after the tip positions are confirmed by biplane US or CT images, ablation is performed with a continuous wave neodymium yttrium-aluminum garnet laser operating at a wavelength of 1.064 mm (44).

LA requires fewer treatment sessions than alcohol ablation for complete treatment of lesions in patients with hepatocellular cancer (45).

3. Conclusion

Ablation methods are increasingly used alone or in combination with chemotherapy or radiotherapy in the treatment of oncological diseases. The most commonly used ablation method in clinical practice is RFA (4).

Microwave ablation may be a better alternative to RFA in the treatment of lung lesions. In comparative studies performed with surgical resection of liver and kidney tumors with RFA or MWA, complication rates were observed to be lower, while survival rates were similar (8).

In the treatment of locally advanced pancreatic cancer, cryoablation and IRE treatments prolong survival and do not pose a significant clinical problem (46). IRE and cryoablation are increasingly used. HIFU is a promising ablation method, especially for prostate cancer .

4. References

1. Acunaş B. *Turkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* 2013;6(1):1-6.
2. Uçar A. *Turkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* 2013;6(1):15-22.

3. Clasen S, Pereira PL. Magnetic resonance guidance for radiofrequency ablation of liver tumors. *J Magn Reson Imaging* 2008;27(2): 421-33.
4. Webb H, Lubner MG, Hinshaw JL. Thermal ablation. *Semin Roentgenol* 2011;46(2):133-41.
5. Geyik S, Akhan O, Abbasoglu O, Akinci D, Ozkan OS, Hamaloglu E, et al. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors. *Diagn Interv Radiol* 2006;12:195-200.
6. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234(3):961-7.
7. Ünal E, Akhan O. Radyofrekans ablasyon. *Karaciğerin Primer ve Sekonder Tümörlerinde Löko-Rejyonel Tedavi Seçenekleri; Endikasyon, Tedavi ve Takip. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2020:29-35.*
8. Gervais DA, Goldberg SN, Brown DB, Soulen MC, Millward SF, Rajan DK. Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(7 Suppl):S342-7.
9. Koffron AJ, Aufferberg G, Kung R, Abecassis M. Evaluation of 300 minimally invasive liver resections at a single institution: less is more. *Ann Surg* 2007;246(3):385-92.
10. Kim SW, Rhim H, Park M, Kim H, Kim YS, Choi D, Lim HK. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas adjacent to the gallbladder with internally cooled electrodes: assessment of safety and therapeutic efficacy. *Korean J Radiol* 2009;10(4): 366-76.
11. Komorizono Y, Oketani M, Sako K, Yamasaki N, Shibata T, Maeda M, et al. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 2003;97(5):1253-62.
12. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 2005; 234(3): 954-60.

13. Wright AS, Lee FT Jr, Mahvi DM. Hepatic microwave ablation with multiple antennae results in synergistically larger zones of coagulation necrosis. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(3):275-83.
14. Vogl TJ, Nour-Eldin NE, Hammerstingl RM, Panahi B, Naguib NN. Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms – Review Article. *Rofo* 2017;189(11):1055-66.
15. Skinner MG, Iizuka MN, Kolios MC, Sherar MD. A theoretical comparison of energy sources-microwave, ultrasound, and laser-for interstitial thermal therapy. *Phys Med Biol* 1998;43(12):3535-47.
16. Maciolek KA, Abel EJ, Best SL, Enamekhoo H, Averill SL, Ziemlewicz TJ, Wells SA. Percutaneous microwave ablation for local control of metastatic renal cell carcinoma. *Abdominal Radiology* 2018; 43(9):2446-54.
17. Aghayev A, Tatli S. The use of cryoablation in treating liver tumors. *Expert Rev Med Devices*. 2014;11:41-52.
18. Callstrom MR, Kurup AN. Percutaneous ablation for bone and soft tissue metastases—why cryoablation? *Skeletal Radiol*. 2009;38:835-9.
19. Mazur P. The role of intracellular freezing in the death of cells cooled at supraoptimal rates. *Cryobiology* 1977;14(3):251-72.
20. Tarkowski R, Rzaca M. Cryosurgery in the treatment of women with breast cancer-a review. *Gland Surg*. 2014;3:88-93.
21. Yılmaz S, Özdoğan M, Cevener M, Ozluk A, Kargi A, Kendiroglu F. Use of cryoablation beyond the prostate. *Insights Imaging*. 2016;7(2):223-32.
22. Yu H, Burke CT. Comparison of percutaneous ablation technologies in the treatment of malignant liver tumors. *Semin Intervent Radiol*. 2014;31:129-37.
23. Zargar H, Atwell TD, Cadeddu JA et al. Cryoablation for Small Renal Masses: Selection Criteria, Complications, and Functional and Oncologic Results. *Eur Urol*. 2016;69(1):116- 28.
24. Niu L, He L, Zhou L. Percutaneous ultrasonography and computed tomography guided pancreatic cryoablation: feasibility and safety assessment. *Cryobiology*. 2012;65:301-7.

25. Niu L, Wu B, Xu K. Cryosurgery for breast fibroadenomas. *Gland Surg* 2012;1:128-31.
26. Kennedy JR, Ter Jaar GR, Cranston D: High intensity focused ultrasound: surgery of the future? *Br J Radiol* 2003;76(909):590-9.
27. Kim YS, Rhim H, Choi MJ, Lim HK, Choi D. High intensity focused ultrasound therapy: an overview for radiologists. *Korean J Radiol* 2008;9(4):291- 302.
28. Siedek F, Yeo SY, Heijman E, Grinstein O, Bratke G, Heneweer C, Grüll H. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU): Technical Background and Overview of Current Clinical Applications. *Rofo* 2019; 191(6):522-530.
29. Napoli A, Alfieri G, Scipione R, Leonardi A, Fierro D, Panebianco V, Catalano C. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer. *Expert Review of Medical Devices* 2020; 17(5):427-33.
30. Neumann E. and Rosenheck K. Permeability Changes Induced by Electric Impulses in Vesicular Membranes. *J Membrane Biol* 1972;10:279-90.
31. Weaver JC. Electroporation of Cells and Tissues. *IEEE Transactions on Plasma Science* 2000;28:24-33.
32. Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible Electroporation: A New Ablation Modality Clinical Implications. *Technology in Cancer Research & Treatment* 2007; 6(1):37–48.
33. Lee EW, Chen C, Prieto VE, Dry SM, Loh CT, Kee ST. Advanced hepatic ablation technique for creating complete cell death: irreversible electroporation. *Radiology* 2010;255(2):426–33.
34. Lee EW, Thai S, Kee ST. Irreversible electroporation: a novel image-guided cancer therapy. *Gut Liver* 2010;4 (Suppl 1):99-104.
35. Ruarus AH, Vroomen LGPH, Geboers B, van Veldhuisen E, Puijk RS, Nieuwenhuizen S, et al. Percutaneous Irreversible Electroporation in Locally Advanced and Recurrent Pancreatic Cancer (PANFIRE-2): A Multicenter, Prospective, Single-Arm, Phase II Study. *Radiology* 2019;294(1):212-220.
36. Sugiura N, Tanaka K, Ohto M, Okuda K, Hirooka N, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma by percutaneous injection of ethanol into tumor with real-time ultrasound monitoring. *ActaHepatol Jpn* 1983;24:920-22.

37. Clark TWI. Chemical Ablation of Liver Cancer. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 2007;10(1):58–63.
38. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005;43(3):458-64.
39. Khan KN, Yatsuhashi H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000;32(2): 269-78.
40. Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, Ohyama K, Horie Y, Suou T, et al. Predictive factors for intrahepatic recurrence after percutaneous ethanol injection therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;88(3):529-37.
41. Salon LR, Aronson R, Gould G. Physiological implications of laser beams. *Science* 1961;134:1506–08.
42. Muschter R, Hofstetter A. Interstitial laser therapy outcomes in benign prostatic hyperplasia. *J. endourol* 1995;9:129–35.
43. Izzo, F. Other Thermal Ablation Techniques: Microwave and Interstitial Laser Ablation of Liver Tumors. *Ann. Surg. Oncol* 2003;10:491–7.
44. Pacella CM, Bizzarri G, Magnolfi F, Cecconi P, Caspani B, Anelli V, et al. Laser Thermal Ablation in the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma: Results in 74 Patients. *Radiology* 2001;221(3):712–20.
45. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 97:101–8.
46. Martin RC 2nd, McFarland K, Ellis S, Velanovich V. Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2012; 215(3):361-9.

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 10



Çocuklarda Hipoglisemiye Yaklaşım (Hande Turan)

Çocuklarda Hipoglisemiye Yaklaşım

Hande Turan

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, E-mail:
dr.handeerdogan@gmail.com*

1. Giriş

Vücudun normal çalışması için enerjiye ihtiyacı vardır ve sadece uygun yakıtlardan enerji sağlanır. Glukoz glikojen, yağ ve proteinden oluşan enerji deposunun ana kaynağıdır ve yakıt kullanımında ana rol oynar (1). Glukoz regülasyonu ile ilgili ön maddeler, metabolik yollar ve hormonlardaki anormallikler sonucu kan glukoz düzeyi düşerse hipoglisemi ortaya çıkar.

Glukoz beynin enerji metabolizması için gereklidir. Beyinde glukoz sentezlenemediği ve sadece birkaç dakika yetecek kadar glikojen deposu bulunduğu için, beynin hayatta kalması sürekli glukoz desteğine bağımlıdır (2). Hızlı beyin gelişimi ve farklılaşmasının yaşandığı bebekte tekrarlayan hipoglisemiler uzun dönemde nörolojik sekeller, zekâ geriliği ve nöbetlere neden olur. Kalıcı beyin etkilerini engellemek için hipogliseminin önlenmesi, hemen tanınması ve etkin tedavisi şarttır (3).

1.1. Hipoglisemi tanımı

Hipoglisemi, plazma glukoz konsantrasyonunda semptom yaratacak kadar düşme ile karakterize durumdur. Klasik tanımı Whipple triadı ile tanımlanır (4). Whipple triadı; Tipik hipoglisemi semptomlarının olması, kan şekerinin 50 mg/dl'nin altında olması ve kan şekerinin normal sınırlara yükseltilmesiyle semptomların düzelmesi olarak tarif edilmektedir. Bunun yanında dolaşımdaki bilirubin düzeyinin yüksekliği, kapiller dolaşımın yavaşlaması, cildin alkol ile dezenfeksiyonu ya da kan örneğinin beklemiş olması gibi durumların da yalancı kan şekeri düşüklüğüne neden olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

1.2. Hipogliseminin nedenleri

Hipoglisemi en sık yenidoğan döneminde görülür. Yenidoğan hipoglisemileri geçici veya dirençli olabilir. Yenidoğanda hipoglisemiye sebep olabilecek geçici ve kalıcı sebepler tablo 1'de gösterilmiştir. Yenidoğanda ilk 48 saatte olan kan şekeri düşüklüğü adaptasyon sürecinin bir parçası olabilir. Çocuk ve adolesanlarda ise hipoglisemiye yol açan çok sayıda neden vardır (tablo 2). Endokrin veya metabolik hastalıklara bağlı oluşan hipoglisemiler dirençlidir ve uzun süreli takip ve tedavi gerektirir. Öte

yandan hipoglisemi uzun süreli açlıkta (ketotik), bazı ilaçların kullanımı, sistemik hastalıkların seyri sırasında ortaya çıkabileceği gibi istemli olarak da yaratılabilir (5).

1.3. Hipoglisemi Semptomları

Hipogliseminin klinik özellikleri iki gruba ayrılabilir. İlk grup otonom sinir sisteminin etkinleşmesi ve epinefrin salınımına eşlik eden semptomları içerir ve genellikle kan glukozunun hızlı düşmesiyle gözlenirler. İkinci grup ise beyin glukoz kullanımında azalmaya (noroglikopeni) bağlı görülen semptomlar olup yavaş gelişen, uzun süreli ve daha ağır hipoglisemilere eşlik eder (6). Bu bulgular Tablo 3 'de gösterilmiştir. Yenidoğan ve süt çocukluğunda ise jitters, taşikardi, pallor, hipotermi, letarji, iritabilite, beslenmenin azalması, siyanoz, takipne, apne atakları, zayıf sesli ağlama, göz devirme, ağız şapırdatma, seğirme ve kasılmalar görülebilir (1,5,6).

2. Hipoglisemi Tanı

2.1. Anamnez

Hipoglisemili bir çocuğun öyküsü (perinatal öykü dahil), akut olayın ayrıntılarının yanı sıra önceki epizodların ayrıntılarını ve aile öyküsünün araştırılmasını içermelidir.

Başvuru yaşı tanı esnasında yol gösterici olabilmektedir. Yenidoğan dönemi ve süt çocuğunda hiperinsülinizm, glukoneogenez bozuklukları, doğuştan metabolizma hastalıkları ve panhipopitüitarizm neden olabilirken; okul çağındaki çocuklar ve ergenlerde insülinoma, ketotik hipoglisemi, yapay hipoglisemi neden olabilmektedir.

Akut olayın ayrıntıları dikkatli bir şekilde araştırılmalı ve beslenme öyküsü, eşzamanlı hastalık ve ilaç maruziyetini içermelidir. Bu bilgi olası nedenlerin ayırıcı tanısını daraltmaya yardımcı olur.

Açlık süresi yine ayırıcı tanıda yol göstericidir. Semptomların başlamasından önceki kısa süreli açlık (birkaç saat), hiperinsülinizm veya glikojen depolama bozukluğu tip I veya III'ü düşündürür. Daha uzun bir açlık süresi (gece) glikojen depolama bozukluğunu (tip 0, VI veya IX), bir hormon eksikliğini, bir glukoneogenez bozukluğunu veya idiyopatik ketotik hipoglisemiyi düşündürür (7,8)

Hipoglisemi ataklarının belirli gıdaların alımından sonra atakların tetiklenip tetiklenmediği de öyküde sorgulanmalıdır. Süt ürünleri veya fruktoz alımından sonraki semptomlar galaktozemi veya kalıtsal fruktoz intoleransını gösterebilir. Öyküde oral hipoglisemik ajanlar (sülfonilüreler veya meglitinidler), etanol veya beta blokerler gibi hipoglisemiye neden olan maddelere olası maruziyeti sorgulamalıdır.

Kapsamlı bir perinatal öykü çok önemlidir ve doğum ağırlığını, gebelik yaşını ve çocuğun doğumda veya yenidoğan döneminde hipoglisemi olup olmadığını ve ne tür bir tedavi uygulandığı sorulmalıdır. Gestasyonel yaşa göre büyük doğma öyküsü, konjenital hiperinsülinizm veya Beckwith-Wiedemann sendromunu düşündürür. IUGR veya SGA doğmak, perinatal strese bağlı hiperinsülinizmin nedeni olabilir (9).

Ailede hipoglisemi öyküsü veya monogenik diyabet formu olan aile üyeleri, ailesel hiperinsülinemik bozukluk olasılığını düşündürür. Ailede Reye sendromu öyküsü, açıklanamayan bebek ölümleri veya açıklanamayan hipoglisemik ataklar, doğuştan gelen bir metabolizma bozukluğuna, özellikle bir yağ asidi oksidasyon kusuruna işaret eder.

2.2. Fiziki Muayene

Kapsamlı bir muayene, önemli tanısal ipuçları sağlayabilir. Çocuğun kilosu ve boyu ölçülmeli ve büyüme çizelgesine işaretlenmeli ve büyüme eğrileri değerlendirilmelidir. Kısa boy veya düşük lineer büyüme, büyüme hormonu eksikliğini veya glikojen depolama bozukluğunu gösterebilir. Uzun boy, Beckwith-Wiedemann sendromu veya Sotos sendromu gibi aşırı büyüme sendromu ile ilişkili olabilir. Yetersiz kilo alımı, bir glikojen depo hastalığını, glukoneogenez bozukluğu, hipopituitarizm, ACTH eksikliği veya birincil adrenal yetmezlikten de kaynaklanabilir. Yaşına göre düşük kilolu çocuklar aynı zamanda idiyopatik ketotik hipoglisemi riski altında olabilir. Erkek çocuklarda orta hat defektleri (örneğin, tek bir santral kesici diş, optik sinir hipoplazisi, yarı dudak veya damak, göbük fıtığı) ve mikrofallus veya inmemiş testisler hipopituitarizmi ve/veya büyüme hormonu eksikliğini gösterebilir. Hepatomegali, glikojen depo bozukluklarının ortak özelliğidir. Makroglossi, karın duvarı kusurları veya hemihipertrofi, Beckwith-Wiedemann sendromunu gösterebilir(10). Hiperventilasyon, doğuştan gelen bir metabolizma veya yutma hatasından kaynaklanan metabolik asidoz için bir ipucu olabilir. Hiperpigmentasyon primer adrenal yetmezliği düşündürür.

2.3. Laboratuvar Testleri

Yenidoğan döneminde kalıcı bir hipoglisemi bozukluğundan şüphelenilenlerin değerlendirilmesi önerilmektedir. Tanısal değerlendirme, bebek en az 48 saat olduğunda yapılmalıdır (Şekil 1).

Hipoglisemi ile başvuran çocuklar için değerlendirme, metabolik yakıtları ve karşı düzenleyici hormonları ölçmek için hipoglisemi anında "kritik bir kan ve idrar numunesi" almayı gerektirir. Bu kritik numuneler, hipoglisemi sırasında (plazma glukozu <50 mg/dL) ya da kontrollü açlık testi sırasında alınmalıdır(11)). Alınması gereken testler tablo 4'da gösterilmiştir. Düşük ketonlar ve düşük yağasitleri, insülin aracılı bir hipoglisemik

bozukluğu düşündürür. İnsülin aracılı bozukluklar ayrıca glukagona pozitif glisemik yanıt ve asidoz olmamasıyla da karakterize edilir.

İnsülin aracılı hipoglisemilerin en yaygını doğumsal hiperinsülinizmindedir ve tanısı için, insülin fazlalığına ilişkin kanıtların gösterilmesi gerekir:

Hipoglisemi anında (plazma glukozu <50 mg/dL) saptanabilir insülin seviyesi olduğunda, saptanabilir herhangi bir insülin miktarı anormaldir. Ancak, insülin tahlillerinin sınırlamaları ve değişken duyarlılığı göz önüne alındığında, hiperinsülinizm tanısını koymak için saptanabilir bir insülin düzeyi gerekli değildir ve diğer kriterlerin de dikkate alınması gerekir (12). Benzer şekilde, ≥ 0.5 ng/mL'lik bir C-peptid konsantrasyonu, azalan glukoz konsantrasyonlarına yanıt olarak insülin sekresyonunun uygun şekilde baskılanmadığının kanıtıdır.

İnsülin, lipolizi ve ketogenezi baskılayarak hipoglisemi anında uygunsuz şekilde düşük keton ve yağ asidi seviyelerine neden olur. Glukagon uygulamasından sonra glukozda 30 mg/dL'den fazla bir artış hiperinsülinemi ile uyumludur. İnsülin, hepatik glikojenolizi baskılar, bu da hipoglisemi sırasında karaciğerde uygun olmayan şekilde yüksek glikojen rezervlerine yol açar (12).

İnsülin seviyesi ve C-peptid seviyeleri, bu nedenlerin bazılarını ayırt etmeye yardımcı olabilir: Saptanamayan C-peptid ile saptanabilir insülin seviyesi ekzojen insülin uygulamasını düşündürürken tespit edilebilir insülin ve C-peptid seviyeleri hiperinsülinizm, sülfonilüre alımı (kazara veya kasıtlı) veya insülinoma ile tutarlıdır (13).

3. Yenidoğan Ve İnfantta Hipoglisemi

Hipoglisemi, kalıcı beyin hasarına sebep olabilme riski nedeniyle, yenidoğanın en önemli ve en sık metabolik sorunlarından birisidir (14). Doğumla birlikte anneden geçen glukozun kesilmesi, acilen endojen glukozun dolaşıma verilmesi ihtiyacını doğurur. Hormonlar, reseptörler ve enzim aktivitelerindeki değişiklikler bu geçişi kolaylaştırır. Doğumdan sonraki dakikalar ve saatler içinde glukagon artar, insülin düzeyi düşer ve epinefrin salgısında dramatik bir artış olur ayrıca alfa adrenerjik etkiyle büyüme hormonu salgısını artırır ve büyüme hormonu seviyesi doğumda anlamlı olarak yükselir(2,14). Tüm bu değişiklikler glikojenoliz ve glukoneogenez yoluyla endojen glukoz üretimini artırırken, lipoliz ve ketogenezi de uyarır. Böylece, doğumdan sonraki 1 saatte en düşük değerine ulaşan kan glukozu, 2–4 saatler arasında kendiliğinden plato seviyelerine çıkar (2,14,15).

2018 yılında yayınlanan Türk Neonatoloji ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri uzlaşma raporunda da belirtildiği gibi (16) hipoglisemi riski taşıyan yenidoğanlar (düşük doğum ağırlıklı ya da diabetik anne bebeği vb), doğum sonrası hemen beslenmeli ve beslenme sonrası 30. dakikadan itibaren 2-3 saat aralıklarla kan glukozuna bakılmalıdır. Hipoglisemi eşik değerleri, ilk 24 saat için semptomu olanlarda 40 mg/dL, asemptomatik olanlarda ilk 4 saatte 25 mg/dL, 4-24 saat aralığında 35 mg/dL, 24 saatten sonra 50 mg/dL, 48 saatten sonra ise 60 mg/dL olarak kabul edilebilir (14,16). Tedavi ile ulaşılmaması hedeflenen düzeyler, beslenme öncesi postnatal ilk 48 saatte 50 mg/dL, 48 saatten sonra riskli olanlarda 60 mg/dL, kalıcı hipoglisemili olgularda ise 70 mg/dL'nin üstü olarak kabul edilebilir (Şekil 1). Kan glukozu eşik değerinin altında olan ve beslenme ile yükseltilemeyen durumlarda, semptom varsa 2 ml/kg %10 dekstroz puşelendikten sonra yada asemptomatik olanlarda doğrudan 6-8 mg/kg/dk glukoz infüzyonu başlanmalıdır. İstenen kan şekeri düzeyi sağlanamadığında glukoz hızında 2 mg/kg/dk olarak artışlar yapılmalı ve beslenme ile kan şekeri stabil hale gelmesi durumunda glukoz infüzyon hızında 3-5 mg/kg/dk'ye ininceye kadar 2 mg/kg/dk'lık azaltmalar yapılmalıdır ve infüzyon hızı 3-5 mg/kg/dk sonlandırılmalıdır (16).

3.1. Konjenital Hiperinsülinizm

Doğumsal hiperinsülinizm yenidoğanlar ve bebeklerde dirençli ve tekrarlayan hipogliseminin en sık ve tedavisi en güç nedenidir (17). Yenidoğan döneminin inatçı hipoglisemi ve hipoglisemiye bağlı gelişen beyin hasarının en sık nedeni konjenital hiperinsülinizmdir. Pankreas beta hücresinde glukoz uyarısına bağlı insülin sekresyon yolu GLUT2 aracılığıyla glukozun hücre içine alınmasıyla başlar. Glukokinaz glukozu fosfatlayarak glikolizi başlatır. Glikoliz hücre içi ATP/ADP oranını artırır. ATP plazma zarındaki ATP-bağımlı potasyum (KATP) kanalını inhibe eder. Beta hücresi KATP kanalı iki alt birimden oluşur: K⁺-seçici por

oluşturan alt birim [Kir6.2 (K-inward rectifier 6.2)] ve düzenleyici alt birim [SUR1 (sülfonilüre reseptörü 1)]. Dört adet Kir6.2 alt birimi merkezde bir delik oluşturur ve dört adet SUR1 ile eşleşir. Dinlenme halinde iken, KATP kanal açıktır ve glukoz uyarısıyla artan hücre içi ATP, KATP kanalını kapatarak hücre zarını depolarize eder. Depolarizasyon voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanallarını açar. Hücre içi Ca⁺⁺ yoğunluğunun artması depo granüllerini tetikleyerek insülinin hücre dışına salgılanmasını sağlar (17).

Bugüne kadar, 11 gende doğumsal hiperinsülinizme yol açan otozomal resesif veya dominant kalıtmı mutasyonlar tanımlanmıştır (18). Görülme sıklığı toplumlara göre 1/2500-1/50000'dir. En sık ve ciddi mutasyonlar beta hücresinin K-ATP kanalının KİR6.2 ve SUR1 subunitelerinde (KCNJ11 ve ABCC8) aktive edici mutasyonlarıdır. Hiperinsülinemik tanı kriterleri tablo

4'te belirtilmiştir. Bu mutasyonlar genelde diazoksit yanıtıdır ve komplet KATP defekti olanlar cerrahi gerektirir(17,18).

GDH ve SCHAD l sine artmış insülin cevabı ile karakterizedir ve diazoksit tedavisine yanıtlıdır (17).

Glukokinaz geninde aktive edici mutasyonlar insülin yanıtı için gereken glukoz eŐiŐini düşürür ve diazoksitin supresif etkisini geçersiz kılar yani diazoksit yanıtıdır

Daha nadir formlar olan MCT1 eksikliği anaerobik egzersizde lactat ve privat artınca insulın salınmasına izin verir ve HK1 eksikliğinde daha düşük glukoz düzeylerinde beta h resinden insülin salınır (18).

4. Ketotik Hipoglisemi

Erken  ocukluk döneminde en sık nedendir. Bu durum genellikle hayatın ikinci veya  c nc  yılında tekrarlayan sabah hipoglisemi atakları ile başlar Klasik  yk  akşam yemeğini yeterince ya da hiç t k tmemiŐ bir çocuğun ertesini sabah uykudan g cl kle kalkması ve öğleye kadar geçen zamanda letarji ve konv lziyondan bilinç kaybına kadar değişen n roglíkopenik semptomlar geliŐtirmesidir. Hipogliseminin belgelendiği zamanda, kan ve idrar keton düzeyleri yüksek ve plazma ins lind zeyi düşük, tipik olarak 2 mIU/mL'nin altında bulunur. Ketotik hipoglisemili çocuklarda gecelik açlığı takiben sabah alanin düzeyleri düşüktür ve uzayan açlıkta daha da düŐür (19). Ketonlar alternatif yakıt kaynağıdır. Ketotik hipoglisemisi olan çocuklar çocuklar eriŐkinlerle karşılaştırıldığında açlığa daha az dayanabilirler ve 30-36 saatten sonra daha fazla kan Şeker düzeylerini koruyamazlar. Ketotik hipogliseminin 8-9 yaşa kadar düzelmesi de kas kitlesinin artması sonucunda endojen substrat desteğinin artmasıyla a klanabilir (5).

5. Metabolik Hastalıklara EŞlik Eden Hipoglisemiler

Hipoglisemi nedeni olarak metabolik hastalık araŐtırılırken hipogliseminin zamanlaması, hepatomegali eşlik edip-etmediği, keton üretimi, laktik asidoz eşlik etme durumu, hipoglisemi sırasında glukogano yanıt ve hastalıklara özel bulgular açısından değerlendirme yapılmalıdır.

Kısa açlık (2-3 saat) ile tetiklenen hipoglisemi glikojen depo hastalığı tip 0, I ve III ; 8-24 saat açlık sonrası oluşan hipoglisemi ise glukoneojenez, yağ asidi oksidasyon, keton sentez ve solunum zincir defektlerini düşündürür (yeni kitap, 1662).  ng r lemez ya da yemek sonrası 2-5 saatte meydana gelen hipoglisemi hiperinsülinizm ya da dıŐardan insülin uygulamasını (munchhausen by Proxy) düşündürmektedir. Hipoglisemiyi tetikleyen açlık değilse sebep bulunmalıdır; örneğin ilaçlar ; galaktoz (galaktozemi) , sükroz (s kraz-izomaltaz eksikliği), früktoz (fruktoz intoleransı), protein (kısa

zincirli hidroksiaçildehidrogenaz eksikliği-SCHAD) yada egzersiz (monokarboksilat taşıyıcı-1- MCT-1 eksikliği) olabilir (8).

Karaciğer yetersizliği yapmadan kalıcı hepatomegali ya da hipoglisemi glikojen depo hastalığı tip I ve III'de görülür. Früktoz 1,6 bifosfat az eksikliği ve yağ asidi oksidasyon defektlerinde hepatomegali hipoglisemi atağı sırasında çıkar. Yağ asidi oksidasyon defekti, früktoz intoleransı ve glukoneojenez bozukluklarında hepatosteatoz görülebilir. Tirozinemi tip 1 ise hepatik fibroz, siroz ve hipoglisemi ile seyrederek (5,8).

Ketonüri yeniden doğan döneminde her zaman patolojik iken çocukluk ve adolesan dönemde katabolizma artışının sonucu (açlık, kusma, ketojenik diyet, enfeksiyon vb) olabilir. Kan düzeyi 6 mmol/L 'yi geçerse metabolik asidoza eden olur ve fizyolojik kabul edilemez. Hipoglisemiye ketonüri eşlik etmiyorsa hiperinsülinizm , yağ asidi oksidasyon bozukluğu veya keton sentez defekti düşündürür (8).

6. Tedavi

Tedavide amaç kan glukozunu güvenli sınırlara yükseltmek ve hipoglisemi ataklarını önlemektir. Riskli yeniden doğanları önceden belirleyip, gerekli önlemleri almak tedavinin başarısını artırır. Hipoglisemi nedeninin ortadan kaldırılması her zaman olanaklı değildir. Hipoglisemi acil bir durumdur ve acil tedavi gerektirir.

Tedaviye başlamadan önce tanı için hemen kritik kan örneği alınmalıdır. Tedavide amaç kan glukozunu yeniden güvenilir düzeylere yükseltmek ve orada kalmasını sağlamaktır.

6.1. Glukoz Tedavisi

Bilinç açık ve koopere ise olgularda (bebekler için 0.2 g/kg) hızlı etkili karbonhidrat ağızdan verilmelidir. Bu miktar yaklaşık 100 ml meyve suyu veya 4-6 küp şeker ile sağlanabilir. Çocuğun glukozunun oral müdahaleye yanıt vermemesi durumunda intravenöz (İV) yoldan tedavi verilmesi önerilir.

Çocuğun bilinci kapalıysa veya oral karbonhidrat alması güvenli değilse, İV dekstroz uygulanmalıdır: 2 mL/kg dekstroz %10 (0,2 g dekstroz/kg vücut ağırlığı) verilmelidir. 15 ila 20 dakika sonra kan şekeri yükselmezse, tekrar bolus uygulanmalıdır. Daha yüksek konsantrasyonlarda dekstroz önerilmez, çünkü sıklıkla hiperglisemiye ve ardından da daha derin hipoglisemiye neden olur.

İlk bolustan sonra, tekrarlayan hipoglisemiye önlemek için dekstroz infüzyonu başlatılmalıdır. Bebeklere 5-6 mg/kg/dakikalık daha büyük çocuklara 2-3 mg/kg/dakikalık infüzyon hızı ile tedaviye başlanmalıdır. Hastanın plazma glukoz konsantrasyonu en az 70 mg/dL olana kadar her 15

ila 20 dakikada glukoz infüzyonu 0,5-1 mg/kg/dakika artırılmalıdır. Hiperinsulinizmde glukoz gereksinimi yüksektir, infüzyon hızı 12-20 mg/kg/dakika'ya kadar çıkabilir. Yüksek doz dekstroza infüzyonlarında, %12.5 dekstroza daha yoğun glukoz solüsyonu verilmek zorunda kalırsa damar harabiyetini önlemek için santral venler kullanılmalıdır.

6.2. Acil Tedavi

Bilinci kapalı çocukta İV erişim sağlanamazsa, plazma glukozunu için glukagon kullanılabilir. 0.2mg/kg İV, intramusküler (IM) olarak uygulanabilir, önerilen doz intramusküler olarak 0,5 mg (<25 kg) veya 1 mg'dır (>25 kg). Glukagon, yalnızca insülin aracılı hipoglisemide (hiperinsülinizm, gizli insülin uygulaması veya sülfonilüre alımı) etkilidir, bu etkiden tanı esnasında da yararlanır

Glukoz infüzyonu ile kan şekerinin hedef aralığa yükseltilememesi durumunda steroidler de kullanılabilir. İnsülin etkisini inhibe eder, glukoneogenezi artırır, glukoz kullanımını azaltır. Hidrokortizon İV olarak 5 mg/kg/gün (3-4 dozda), prednizolon ise İV yada peroral olarak 2 mg/kg/gün (3 dozda) dozunda kullanılabilir.

6.3. Uzun Dönem Tedavi

İnsülin salınımını baskılayan ilaçlar kullanılmaktadır.

Diazoksit ATP'ye duyarlı potasyum kanal aktivatörüdür sülfanilüre reseptörlerini etkiler, pankreasta insülin salınımını azaltır. Önerilen dozu 5-15 mg/kg/gün'dür. Su ve tuz tutulumu yapar, ayrıca uzun süreli kullanımda hipertrikozise yol açar. Düz kaslarda relaksasyona yol açarak hipotansiyona yapar Aort koarktasyonu, aort anevrizması, feokromositoma, konjestif kalp yetersizliği hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Somatostatin analogları (Okreotid) somatostatin reseptörlerine bağlanarak insülin salınımını baskılar. Önerilen dozu 5-15 mcg/kg/gündür ve subkutan olarak uygulanır. Hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilir. Bulantı, karın ağrısı, ishal yapabilir. TSH sekresyonunu baskıladığı için hipotiroidiye yol açabilir. Kardiyak aritmi, safra taşı, böbrek yetmezliği vakalarında dikkatli kullanılmalıdır (20).

Ca Kanal Blokerleri kalsiyum kanallarını inhibe ederek hücre içine kalsiyum girmesini, hücrenin depolarize olmasını ve insülin ekzositozunu engellerler. Önerilen doz 0.2- 0.5 mg/kg/gündür (max: 3 mg/kg/gün). Ciddi yan etkisi yoktur, ancak kan basıncının yakından izlenmesi gerekir (20).

6.4. Beslenme Planı

Hastanın açlık toleransına göre beslenme sıklığı düzenlenir ve protein sensitivitesi açısından değerlendirilip saptanırsa diyetini buna göre ayarlanmalıdır. Yüksek kalorili ve karbonhidrat içeren solüsyonlar ile beslenme denenebilir. Kontrol edilemeyen hipoglisemilerde sürekli ve mide içi bolus beslenme planlanabilir.

Çiğ mısır nişastası 2-4 g/kg/gün dozunda 1 yaş ve sonrasında kullanılabilir. Daha küçük çocuklarda pankreas amilaz aktivitesi tam gelişmediği için yeterli oranlarda sindirilemez. Bu dozda verilen çiğ mısır nişastası kan glukoz düzeni 4-6 saat aralıkla normal düzeylerde tutabilir. Bebeklerde formül mamanın içerisinde daha büyük çocuklarda ise öğünlerde ya da öğün aralarında su veya içeceklerle tüketilmesi önerilmektedir (8).

7. Hipoglisemi tanısında Kullanılan Test Protokolleri

7.1. Açlık Testi Protokolü

Güvenlik için, tanısal açlık testi öncesinde yağ asidi oksidasyon bozukluğu olasılığı dışlanmalıdır. Yağ asidi oksidasyon bozuklukları olan hastalarda, uzun süreli aç kalma ile yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilir.

Açlık testi, yalnızca yakın gözetim ve yatan hasta ortamında gerçekleştirilmelidir. Test esnasında kritik numunenin alınması ve acil durumlarda müdahale için bir damar yolu açık bulunmalıdır.

Test tipik olarak akşam yemeğinden sonra başlar. Kan şekeri 70 mg/dL'nin üzerinde iken her üç saatte bir, 60 ila 70 mg/dL olduğunda saatte bir ve 50-60 arasında her 30 dakikada bir parmak ucundan glukoz ve keton bakılmalıdır.

Plazma glukozu 50 mg/dL'nin altına düşünce veya kan keton düzeyi 2,5 mmol/L üzerinde ise veya çocuk nöroglikopeni semptomları geliştirirse veya açlıkta belirli bir süreye ulaşıldı ise (hastanın klinik durumu ve merkezlere göre değişmekle beraber 1-12 aylık ise 24 saat, >1 yaşında ise 36 saat, ergenler için 48 saat) kritik numune alınıp, glukagon stimülasyon testi ile test sonlandırılır (21,22)

7.2. Glukagon Testi

Glukagona verilen glisemik yanıt, karaciğer glikojen rezervlerinin bir indeksini sağlar. 30 mg/dL'nin üzerinde bir glisemik yanıt aşırı glikojen rezervini gösterir ve hiperinsülinizm veya insülin fazlalığı kanıtı sağlar (22).

Bu test, glukoz <50 mg/dL olduğunda 1 mg glukagon intravenöz veya subkutan olarak verilerek ve maksimum 40 dakika boyunca her 10 dakikada bir plazma glukozu izlenerek yapılır.

Glukagon uygulamasını takiben ilk 20 dakika içinde plazma glukozu 20 mg/dL'den daha az artarsa, test sonlandırılmalı ve çocuk beslenmelidir. Glukagon uygulamasından sonra 40 dakika içinde plazma glukozu ≥ 30 mg/dL artarsa, bu uygun olmayan bir glisemik yanıt olarak kabul edilir ve hiperinsülinemik hipoglisemiyi destekler.

8. İzlem

Uzun dönem izleminde olguların büyümeleri takip edilmelidir. Beynin hayatta kalması sürekli glukoz desteğine bağlıdır (2). Hızlı beyin gelişimi ve farklılaşmasının yaşandığı bebekte tekrarlayan hipoglisemiler uzun dönemde nörolojik sekeller, zekâ geriliği ve nöbetlere neden olur bu nedenle olguların nörolojik açıdan izlemi gereklidir.

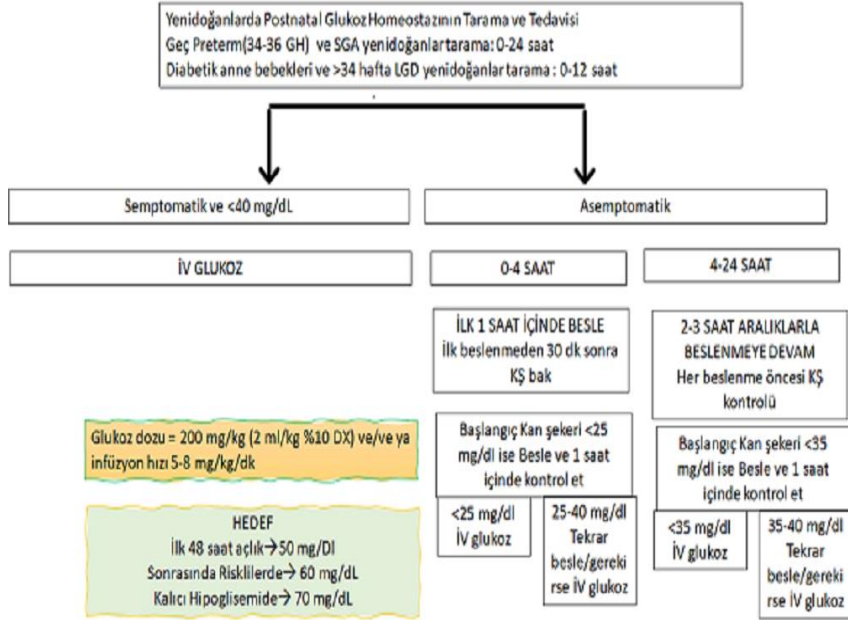
İlaç yan etkileri açısından da hastalar uzun dönemde dikkatle takip edilmelidir. Diazoksit su ve tuz tutulumuna yol açar, uzun süreli kullanımda hipertrikozise neden olur. Bazı antikonvülzanlarla yarışmaya girerek etkilerini azaltabilir. Düz kaslarda relaksasyona yol açıp hipotansiyona yapar, bu nedenle diğer antihipertansiflerle birlikte dikkatle kullanılmalıdır. Somatostatin analogları TSH sekresyonunu baskıladığı için hipotiroidiye yol açabilir ve kardiyak aritmi, safra taşı, böbrek yetmezliği vakalarında dikkatli kullanılmalıdır (2).

İzlemde olgulara belli aralıklarla açlık toleransı testi yapılarak ve doz ayarlaması için yeniden değerlendirme yapılmalıdır.

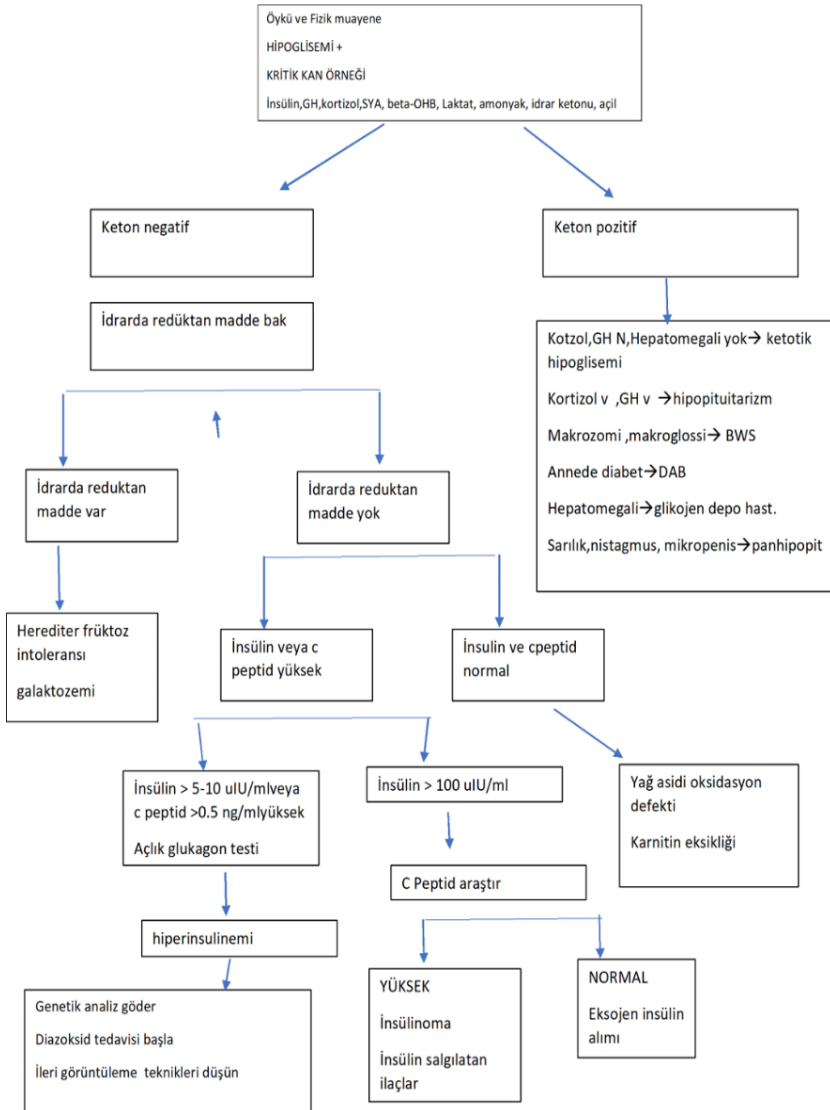
Pankreotektomi yapılan olgular da operasyona bağlı komplikasyonlar açısından değerlendirilmelidir, total pankreotektomi olan olgularda diyabet ve egzokrin pankreas yetmezliği gelişebilir.

Hipogliseminin sebebi insülinoma ise takipte relaps ve rekürrens açısından yıllık görüntülemeler tekrarlamalıdır.

9. Şekiller



Şekil 1: Yenidoğanlarda Hipoglisemiye yaklaşım algoritması
Türk Neonatoloji ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri uzlaş
raporu 2018 (16)



Şekil 2: Çocuklarda Hipoglisemiye Yaklaşım Algoritması

10. Tablolar

Tablo 1: Yenidoğanda Hipoglisemi Nedenleri

| Yenidoğanda Geçici Nedenler | Yenidoğanda Kalıcı edenler |
|---|---|
| <p>Glukoz üretiminde azalma</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preterm 2. SGA 3. Fetal distres 4. SepsisKKH/Konjestif kalp yet. | <p>Metabolik Hastalıklar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Karaciğerde glüköz yapım ve salgılanmasında bozukluk Glikojen depo hastalıkları 2. Alterne yakıt eksikliği Yağ asidi oksidasyon defektleri 3. Aminoasit metabolizma bozuklukları <p>Hormon eksiklikleri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. panhipopituitarizm, 2. büyüme hormonu eks, 3. hipotrioidi, 4. adrenal yetersizlik |
| <p>Glukoz kullanımının artması</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Hiperinsülinemi b. Diabetik anne bebeği c. Eritroblastosis fetalis, d. Umbilikal artere yanlış kateter yerleştirilmesi e. Kan değişimi f. Anneye β-sempatomimetik verilmesi | <p>Glukoz kullanımının artması</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperinsülinemi Konjenital hiperinsülinizm, 2. Beckwith-Wiedemann sendromu, 3. Ekzojen insülin uygulaması |

Tablo 2:Çocuklarda Hipoglisemi Nedenleri

| |
|---|
| <p>ÜRETİM AZLIĞI YA DA SUBSTRAT AZLIĞI</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ketotik hipoglisemi, 2. Hormon eksikliği 3. Karaciğer hastalığı, 4. ilaçlar, 5. enzim eksikliği (geç başlangıçlı) 6. KKH ve /veya konjestif kalp hastalığı |
| <p>GLUKOZ KULLANIM FAZLALIĞI</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adacık tümörleri, 2. Anti-diyabetik ilaç veya insülin kullanımı, 3. Pankreas dışı tümörler |

Tablo 3: Hipoglisemi araştırması esnasında yapılması önerilen tetkikler

| 1. Basamak testler | 2.Basamak testler | İleri Değerlendirme |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Kan glukozu • İnsülin • C-peptid • Kortizol • BH • Laktat • Amonyak • Beta-hidroksibutirat • Kapsamlı metabolik panel • Serbest yağ asitleri • İdrarda Keton ve Redüktan madde | <ul style="list-style-type: none"> • Tiroid hormonları • ACTH • Glukagon • Epinefrin • C-peptid • Glukagon testi • IGFBP-1 • Pirüvat • Karnitin • Kan ve idrar Aminoasit* • Gliserol asetoasetat • Organik asitler* • Asil karnitin | <ul style="list-style-type: none"> • Görüntüleme *USG, BT, MRI *Transhepatik pankreatik selektif venöz kan örneği alınması *18Fluoro-L-Dopa PET • Moleküler analiz |

Tablo 4: Hiperinsülinemik Hipoglisemi Tanı Kriterleri

| |
|---|
| Plazma glukozu ≤ 50 mg/dL iken Glukoz infüzyon hızı ≥ 8 mg/kg/dk |
| Saptanabilir serum insulin /C peptid (>2 μ U/ml) Baskılı/düşük serum ketonları (<2 mmol/L) Baskılı/düşük serum yağ asitleri Baskılı Dalı Zincirli aminoasitler |
| <i>Destekleyici Kanıtlar(tanı kuşkusu olduğunda)</i> Glukagona pozitif glisemik yanıt (>30 mg/dL) Oktreotide pozitif glisemik yanıt Düşük serum IGFBP-1 düzeyleri |

11. Referanslar

1. Wolfsdorf J, Weinstein D. Hypoglycemia in children. In: F L, editor. Pediatric Endocrinology. fifth. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 291–327.
2. Wolfsdorf J, Stanley CA. Hypoglycemia in toddler and Child. In: Sperling M, editor. Sperling Pediatric Endocrinology. fifth. Pennsylvania: Elsevier; 2019. p. 904–29.
3. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigne C, Barbier V, et al. Neurologic Outcomes of 90 Neonates and Infants With Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia. PEDIATRICS [Internet]. 2001 Mar 1;107(3):476–9. Available from: <http://pediatrics.aapublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.107.3.476>
4. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. J Internat Chir. 1938;3:237–76.
5. Hacıhamdioğlu B. Hipoglisemiye tanısal yaklaşım ve tedavi. In: Darendeliler F, editor. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. 1. İstanbul; 2021. p. 1674–87.
6. Shah P, Emma F, Ritika K. Disorders Associated with Hypoglycaemia in Children. In: Dattani M, Brook CGD, editors. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. seventh. oxford; 2020. p. 671–93.
7. White K, Truong L, Aaron K, Mushtaq N, Thornton PS. The Incidence and Etiology of Previously Undiagnosed Hypoglycemic Disorders in the Emergency Department. Pediatric emergency care [Internet]. 2020 Jul;36(7):322–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30365409>

8. Önal H. metabolik hastalıklara eşlik eden hipoglisemiler. In: Darendeliler F, editor. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. 1. istanbul: vizyon basımevi; 2021. p. 1660–8.
9. Collins JE, Leonard J V. Hyperinsulinism in asphyxiated and small-for-dates infants with hypoglycaemia. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1984 Aug 11;2(8398):311–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6146862>
10. Kalish JM, Boodhansingh KE, Bhatti TR, Ganguly A, Conlin LK, Becker SA, et al. Congenital hyperinsulinism in children with paternal 11p uniparental isodisomy and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Journal of medical genetics* [Internet]. 2016 Jan;53(1):53–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26545876>
11. Morris AA, Thekekara A, Wilks Z, Clayton PT, Leonard J V, Aynsley-Green A. Evaluation of fasts for investigating hypoglycaemia or suspected metabolic disease. *Archives of disease in childhood* [Internet]. 1996 Aug;75(2):115–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8869190>
12. De León DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* [Internet]. 2013 Dec;27(6):763–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275188>
13. Green RP, Hollander AS, Thevis M, Thomas A, Dietzen DJ. Detection of surreptitious administration of analog insulin to an 8-week-old infant. *Pediatrics* [Internet]. 2010 May;125(5):e1236–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385635>
14. Aygün C. Yenidoğan hipoglisemisi. In: Darendeliler F, editor. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. 1. 2021. p. 1596–604.
15. Heck LJ, Erenberg A. Serum glucose levels in term neonates during the first 48 hours of life. *The Journal of Pediatrics* [Internet]. 1987 Jan;110(1):119–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347687803037>
16. Aliefendioglu D, Coban A, Hatipoglu N, Ecevit A, Engin Arisoy A, Yesiltepe G, et al. Approach to hypoglycemia in the newborn: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. *Türk Pediatri Arşivi* [Internet]. 2019 Feb 22;53(sup1):224–33. Available from: <http://turkarchpediatr.org/en/management-of-hypoglycemia-in-newborn-turkish-neonatal-and-pediatric-endocrinology-and-diabetes-societies-consensus-report-13208>

17. Demirbilek H. konjenital hiperinsülinizm. In: Darendeliler F, editor. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. İstanbul; 2021. p. 1605–46.
18. Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* [Internet]. 2018 Jan 15;69–87. Available from: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_16630/JCRPE-9-2-En.pdf
19. Kaplowitz P, Sekizkardes H. Clinical and laboratory characteristics and follow up of 62 cases of ketotic hypoglycemia: a retrospective study. *International Journal of Pediatric Endocrinology* [Internet]. 2019 Dec 2;2019(1):3. Available from: <https://ijpeonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13633-019-0066-9>
20. Shanbag P, Pathak A, Vaidya M, Shahid SK. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy successful therapy with nifedipine. *The Indian Journal of Pediatrics* [Internet]. 2002 Mar;69(3):271–2. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02734240>
21. van Veen MR, van Hasselt PM, de Sain-van der Velden MGM, Verhoeven N, Hofstede FC, de Koning TJ, et al. Metabolic profiles in children during fasting. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Apr;127(4):e1021-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422093>
22. Chaussain JL, Georges P, Calzada L, Job JC. Glycemic response to 24-hour fast in normal children: III. Influence of age. *The Journal of pediatrics* [Internet]. 1977 Nov;91(5):711–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/909008>

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 11



**Genetics of Severity and Mortality in COVID-19 Pandemic
(Lutfiye Karcioğlu Batur)**

Genetics of Severity and Mortality in COVID-19 Pandemic

Lutfiye Karcioğlu Batur

Biruni Üniversitesi, lbatur@biruni.edu.tr

1. Introduction

Viruses are pathogenic entities in humans and animals that have genetic material but no cellular organelles and are able to reproduce only by infecting living cells. The first study on viruses started with the discovery of a non-bacterial agent that causes a disease in tobacco plants at the end of the 1800s, and Tobacco mosaic virus was discovered as the first virus isolated (Uzunoğulları and Gümüş, 2017). To date, more than 4000 viruses have been discovered, all of which have caused a number of diseases in the human body. Influenza, Chickenpox, Ebola, Herpes, Bird Flu viruses are a few of them, and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) from the Coronavirus family is one of the newest members of viruses. SARS-CoV-2 has become a global threat that influenced the health systems around the world for the last two years, (Uzunoğulları and Gümüş, 2017; Özkoçak et al., 2020). This chapter focus on the novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) resulted from SARS-CoV-2 infection and the key genetic components of the COVID-19 pathogenesis to reveal the genetic variations associated with the COVID-19 severity and mortality and the possible molecular targets for the treatment of this life-threatening disease.

2. Coronaviruses

The Coronavirus (CoV) family is a group of viruses consisting of enveloped and single-stranded RNA viruses with crown-shaped spike protrusions around the envelope observed under an electron microscope (He et al., 2020; Singhal, 2020). This image of the virus caused it to be identified with the name corona, which means crown in Latin (Ak, 2020). Coronaviruses are disease-causing agents for humans and animals, which can mutate rapidly and result in the common cold to the symptoms of severe diseases including the severe respiratory failure. Coronaviruses cannot stay alive outside the human body but remain active for several hours in inanimate environments depending on variables such as the room humidity, room temperature and the material of which the surface is made (Til, 2020).

Although the Coronaviruses have been underestimated since they were known as the infectious agents to cause mild diseases until 21st century, some of the 7 types of coronaviruses have been detected in humans which have led to the regional or national epidemics resulting in serious diseases. In

addition to the 229E (HCoV-229E), OC43 (HCoV-OC43), NL63, HKU1 species that cause the milder respiratory diseases including the influenza, SARS-CoV and subsequent Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), which produces much more serious acute respiratory syndrome, have been the viruses that released pandemics in the history of mankind (He et al., 2020).

SARS-CoV, which spread around the world since 2003 infected approximately 8000 people within 6 months due to this viral infection and 10% of these cases could not overcome the disease and resulted in death (Özkoçak et al., 2020, Singhal, 2020). In a similar manner, MERS-CoV, which affected the Saudi Arabia in 2012, showed a mortality rate of around 35% (Çalışkan, 2018). It is estimated that the Coronaviruses with such serious consequences are transmitted from the animals to humans (Özkoçak et al., 2020). SARS-CoV-2, the 7th and last member of the Coronavirus family, was claimed to be transmitted from the bats (Özkoçak et al., 2020). The reason for the rapid spread of the disease and its effect on all populations in a short time is that the disease factor is not known exactly at the beginning. The World Health Organization (WHO) defined this disease as COVID-19 in February 2020, which causes a pneumonia due to the severe damage to the lungs after the common symptoms of fever, cough, and difficulty in breathing, and announced a "pandemic" in March 2020, since the SARS-CoV-2 infection thoroughly affected the whole world (Til, 2020).

3. COVID-19 Mechanism of Action

The spikes surrounding the Coronaviruses give the viruses a crown-like appearance due to their S-proteins. These proteins allow the viruses to penetrate the cell by binding to the receptor, allowing the virus to transfer into the cells (Du et al., 2009). Previous studies have shown that SARS-CoVs including the novel SARS-CoV-2 uses the human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a cell receptor to bind by S-protein which facilitate the entry of the virus into the cell (Zhou et al., 2020). Viral RNA, which is transferred through the membrane is transcribed, multiplied and is released from the cell (He et al., 2020). ACE2 receptors are found on the membranes of many different cells, mostly located in the alveolar membranes, therefore, COVID-19 primarily targets and infects the lower respiratory tract, causing the pneumonia cases and affecting many other organs (Ak, 2020).

4. How is COVID-19 Transmitted?

Not known exactly how it emerged, COVID-19 showed 70% similarity with the SARS-CoV in comparison to the structures of previously defined CoV species, and it was reported that the SARS-CoV-2 virus may have been

transmitted to humans through bats in the same way (Zhou et al., 2020; Singhal, 2020). It is transmitted from person to person via droplets (coughing, sneezing, etc.), or by the contact with body fluids. These disease-carrying droplets can spread to an area of a distance 1-2 meter and cling to certain surfaces. The virus can survive for a long time in optimal weather conditions, but the contaminated surfaces can be cleaned in a very short time with disinfectants such as hydrogen peroxide (Singhal, 2020).

Touching the mouth, eyes and nose after a contact with the contaminated surface causes the virus to spread throughout the body (Til, 2020). Although the infectious COVID-19 mostly presents with a high fever, cough, and other progressing respiratory tract symptoms, there are also individuals with a mild disease or asymptomatic who survived. However, the elder patients and the patients with chronic diseases manifest highly severe symptoms, unfortunately resulting in death. Especially the patients with cardiovascular disease, diabetes mellitus and hypertension are in the risk group of SARS-CoV-2 infection (Til, 2020).

Up to date, the data on COVID-19 found that the incubation period for COVID-19, which is the time between exposure to the virus (becoming infected) and symptom onset, is on average 5-6 days, however, can be up to 14 days. However, the symptoms differ from person to person, so the exact incubation period is not known. During this period, also known as the “presymptomatic” period, some infected persons can be contagious. Therefore, transmission from a pre-symptomatic case can occur before symptom onset. It is possible that the transmission of the disease starts 2 days before the severe symptoms and ends with the end of the symptoms (Til, 2020). It is important to recognize that pre-symptomatic transmission still requires the virus to be spread via infectious droplets or through touching contaminated surfaces (Kimball et al. 2020).

5. The COVID-19 Pandemic and Impacts on the World

The epidemic, which started with the emergence of pneumonia cases with unknown cause in the city of Wuhan, China, spread throughout China in a short time and the number of cases increased rapidly. On January 7, 2020, a national isolation was initiated, and on January 11, 2020, the first case of COVID-19 was recorded, which resulted in first death related with the virus (Ak, 2020). Due to the incidence and rapid increase in the cases in Thailand, then Japan and South Korea after China, several measures were taken including international travel bans. However, within a few weeks, COVID-19 spread to more than a hundred countries and continued to spread rapidly, resulting in the thousands of cases and hundreds of deaths (Samanci, 2020). The inability to find a definitive treatment for the disease has caused its rapid unrestrainable spread through the world (Aslan et al., 2020). According to WHO's data, over 230 million cases and over 4,8 million deaths due to

COVID-19 have been reported (<https://covid19.who.int/info/> Access Date: 4th October 2021).

It has been reported that the young individuals with normal health conditions recover much more easily than the elderly cases of COVID-19. The attenuation of the immune system, regression of metabolism, the vitamin and mineral losses and emerging chronic diseases depending on the age are the main reasons why the elderly population show severe clinical symptoms and worse progression of disease (Altın, 2020). The chronic diseases that directly affect the lungs, including the asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cause the body to be more susceptible to the SARS-CoV-2 infection (Altın, 2020; Til, 2020). Similarly, the other comorbidities including the cardiovascular diseases, diabetes mellitus, hypertension, and malignities are among the risk factors for the viral infection (Altın, 2020). In a study conducted on COVID-19 patients in China, it was found that individuals with chronic diseases such as diabetes mellitus and hypertension exhibit much more serious clinical picture compared to other patients (Guan et al., 2020). In addition, the smoking, which weakens the immune defense against the viral infections, causes the negative pictures in the course of COVID-19 disease (Sönmez et al., 2020).

6. COVID-19 Severity and Genetic Predisposition

The COVID-19 disease surprisingly affects each population with different severity due to the genetic background and other factors including the age, sex, comorbidities, viral dose, socioeconomic factors, etc. Some studies have shown that the severity of the COVID-19 disease may depend on the genetic variations (Upadhyai et al. 2021). There are increasing number of studies which suggest that variability in the host genetic constitution may modulate the population-scale an even inter-individual differences in COVID-19 severity and clinical outcomes. Several reports focus on the population-specific variation of the coding variants of *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)* which is the SARS-CoV-2 receptor for host cell entry (Benetti et al. 2020; Srivastava et al. 2020). Two genetic susceptibility loci associated with respiratory failure including the ABO locus in chromosome 9 and a gene cluster at chromosome 3 were found in COVID-19 (Zeberg et al. 2021). As an example, Shelton et al. (2021) reported a strong association between ABO locus on chromosome 9 and another gene-rich locus on chromosome 3 that includes Leucine zipper transcription factor-like 1 (LZTFL1) and Solute Carrier Family 6 Member 20 (SLC6A20) with the severity of COVID-19 (Shelton et al. 2021). SCL6A20 and LZTFL1 are the putative SARS-COV-2 coreceptors located on the locus on chromosome 3p21. In a study combining individual-level clinical and genomic data from 17 cohorts in nine countries, the major genetic risk factor for severe COVID-19 on chromosome 3 was strongly associated with COVID-19 related mortality and clinical

complications such as respiratory failure and venous thromboembolism (Nakanishi et al. 2021). The chemokine receptors CCR1, CCR2 and CCR3 (Chua et al. 2020; Khalil et al. 2021; Liao et al. 2020), CCR9 (Yao et al. 2021), CXCR6 (Payne et al. 2021) and XCR1, have been suggested to involve in SARS-CoV-2 infection, implicated in the biology of the variations in COVID-19 severity of this genetic risk.

Genome-wide studies have identified potential genomic loci correlated with the severity of COVID-19. These studies identified a single nucleotide variant (SNV) each in Tyrosine Kinase 2 (TYK2) and Dipeptidyl Peptidase 9 (DPP9) genes on chromosome 19 which were considered to be associated with host-driven inflammatory lung injury linked to life-threatening COVID-19 (Pairo-Castineira et al. 2021; Initiative C, 2021). Other genes including 2'-5'-Oligoadenylate Synthetase (OAS) gene cluster on chromosome 12 (OAS1, OAS2 and OAS3), and a single nucleotide polymorphism (SNP) in the interferon receptor gene Interferon Alpha and Beta receptor subunit 2 (IFNAR2) on chromosome 21 have been associated with innate antiviral defenses (Pairo-Castineira et al. 2021; Initiative C, 2021). Protein Phosphatase 1 Regulatory Subunit 15A (PPP1R15A) was also found to be associated with the severity of COVID-19 (Initiative C, 2021). A very recent study mapped 621 SNVs on 265 genes expressing the proteins in the heteromeric G-protein signalling pathway which were associated with COVID-19 severity in several studies (Upadhyai et al. 2021). This study also reported considerable discrepancies in genetic variants of the genes functioning in the immune response pathways between asymptomatic and severe COVID-19 patients, including the interferon (IFN), interleukin (IL) and other cytokine signaling pathways (Ramasamy et al. 2021). Notably, the hyperproduction of proinflammatory cytokines, such as IL-1 preferentially targeting lung tissue, has been linked to necessitating ICU admission in COVID-19 patients (Costela-Ruiz et al. 2020).

7. Mortality in COVID-19 and Genetic Predisposition

The host gene variability has been associated with COVID-19 prognosis and mortality. Most well-known polymorphism associated with the mortality in COVID-19 belongs to ACE, namely a genetic deletion/insertion (D/I) polymorphism in intron 16. D/I polymorphism has specific patterns of distribution in the European and Asian countries and this variability is considered to involve in the varied prevalence and mortality rates of COVID-19 among nations. About 38% of the prevalence variability was explained by the relative frequency of the ACE gene alleles (Delanghe et al. 2020). Patients with certain genotypes of this gene were shown to have severe lung infections and high mortality (Al-Eitan and Alahmad, 2021).

Another host gene variation which may be responsible for the high mortality in COVID-19 patients is HLA class II. The presentation of SARS-CoV-2 antigen peptides to specific CD8+ T cells might be altered in patients with specific HLA phenotypes, due to low binding of viral antigen peptides, resulting in variations in the antigen presentation system (Amoroso et al. 2021).

Certain deletion polymorphisms in the oxidative stress metabolism genes including Glutathione S-transferase (GST) result in a lack of appropriate enzyme activity, which elevates the risk of pulmonary fibrosis. Since the alveolar fibrosis is one of the most serious complications of COVID-19 disease, GST genes are suggested as a predictor of morbidity and mortality in COVID-19 in different populations (Saadat, 2020).

The variations in predisposition to and mortality from COVID-19 might be explained by the presence of vitamin D deficiency due to the variations in vitamin D metabolism. This metabolism includes vitamin D binding protein which is encoded by GC gene whose polymorphisms seriously affect the immune system in COVID-19 patients (Speeckaert et al. 2021). Karcioğlu Batur and Hekim investigated the role of two GC gene polymorphisms, rs7041 and rs4588 in the prevalence and mortality rate of COVID-19, and defined a genetic predisposition to viral infection in vitamin D deficiency and also found a significant correlation between the rs7041 polymorphism, the prevalence of COVID-19, and mortality rates. However, no significant correlation was found between the prevalence (per million) and mortality (per million) at the rs4588 locus (Karcioğlu Batur and Hekim, 2021).

8. Conclusion

It should be emphasized that the recent literature has indicated a conserved set of genetic variations and risk factors which are causative and predictive of both COVID-19 severity and mortality. However, the majority of reports on the issue were published in the prospective trials and very few of them are the genetic association studies of patients with COVID-19. It is necessary to investigate and determine the genetic determinants of predisposition, severity and prognosis and mortality of the COVID-19 using the genetic data from patients with this infection. These data might help in the identification of optimal therapeutical targets for the treatment of COVID-19 patients.

9. Referanslar

Ak, Ö. From the Common Cold to the Deadly Epidemic! Global Nightmare. *Journal of Science and Technology*, 2020; 13-27.

- Al-Eitan LN, Alahmad SZ. Pharmacogenomics of genetic polymorphism within the genes responsible for SARS-CoV-2 susceptibility and the drug-metabolising genes used in treatment. *Rev Med Virol.* 2021 Jul;31(4):e2194. doi: 10.1002/rmv.2194.
- Altın, Z. Seniors in the Covid-19 Pandemic, *Journal of Tepecik Training and Research Hospital*, 2020; 30, 49-57.
- Amoroso A., Magistroni P., Vespasiano F., Bella A., Bellino S., Puoti F., et al., Italian Network of Regional Transplant Coordinating Centers. HLA and ABO polymorphisms may influence SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity. *Transplantation.* 2021;105(1):193–200.
- Aslan M., Uslu H., Köse O., Cevrioğlu S., Özden S., COVID-19 and Pregnancy. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 2020; 4, 10-13.
- Benetti E., Tita R., Spiga O., Ciolfi A., Birolo G., Bruselles A., Doddato G., Giliberti A., Marconi C., Musacchia F., et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020;28:1602–1614. doi: 10.1038/s41431-020-0691-z.
- Chua RL, Lukassen S, Trump S, Hennig BP, Wendisch D, Pott F, et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat Biotechnol.* 2020 Aug;38(8):970-979. doi: 10.1038/s41587-020-0602-4.
- Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M., Ruiz C., Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:62–75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001.
- Du, L., He, Y., Zhou, Y., Liu, S., Zheng, B. J., & Jiang, S. The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*, 2009; 7(3), 226-236.
- Guan, W. J., Liang, W. H., Zhao, Y., Liang, H. R., Chen, Z. S., Li, Y. M., ... & He, J. X. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*, 2020; 55(5).
- He, F., Deng, Y., & Li, W. Coronavirus disease 2019: What we know?. *Journal of medical virology*, 2020; 92(7), 719-725.
- Initiative C.-H.G. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature.* 2021 doi: 10.1038/s41586-021-03767-x.

- Karcioglu Batur L, Hekim N. The role of DBP gene polymorphisms in the prevalence of new coronavirus disease 2019 infection and mortality rate. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1409-1413.
- Khalil BA, Elemam NM, Maghazachi AA. Chemokines and chemokine receptors during COVID-19 infection. *Comput. Struct. Biotechnol. J*. 2021;19:976–988.
- Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. *MMWR*, 3 April 2020; 69(13):377–381.
- Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jun;26(6):842-844. doi: 10.1038/s41591-020-0901-9.
- Nakanishi T, Pigazzini S, Degenhardt F, Cordioli M, Butler-Laporte G, Maya-Miles D, et al. Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. *J Clin Invest*. 2021 Oct 1:e152386. doi: 10.1172/JCI152386.
- Özkoçak, V., Koç, F., & Gültekin, T. Pandemilere Antropolojik Bakış: Koronavirüs (Covid-19) Örneği. *Electronic Turkish Studies*, 2020; 15(2).
- Pairo-Castineira E., Clohisey S., Klaric L., Bretherick A.D., Rawlik K., Pasko D., Walker S., Parkinson N., Fourman M.H., Russell C.D., et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. 2021;591:92–98. doi: 10.1038/s41586-020-03065-y.
- Payne DJ, Dalal S, Leach R, Parker R, Griffin S, McKimmie CS, et al. The CXCR6/CXCL16 axis links inflamm-aging to disease severity in 13 COVID-19 patients [Internet]. *bioRxiv* 2021;2021.01.25.428125.
- Ramasamy S., Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. *Clin. Microbiol. Rev*. 2021;34 doi: 10.1128/CMR.00299-20.
- Saadat M. An evidence for correlation between the glutathione S-transferase T1 (GSTT1) polymorphism and outcome of COVID-19. *Clin. Chim. Acta*. 2020 Sep;508:213–216.
- Shelton J.F., Shastri A.J., Ye C., Weldon C.H., Filshtein-Sonmez T., Coker D., Symons A., Esparza-Gordillo J., The 23andMe COVID-19 Team. Aslibekyan S., et al. Trans-ancestry analysis reveals genetic and nongenetic associations with COVID-19 susceptibility and severity. *Nat. Genet*. 2021;53:801–808. doi: 10.1038/s41588-021-00854-7.

- Singhal, T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The indian journal of pediatrics*, 2020; 87(4), 281-286.
- Speeckaert M.M., De Buyzere M.L., Delanghe J.R. Vitamin D binding protein polymorphism and COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021 Feb;93(2):705–707.
- Srivastava A., Pandey R.K., Singh P.P., Kumar P., Rasalkar A.A., Tamang R., van Driem G., Shrivastava P., Chaubey G. Most frequent South Asian haplotypes of ACE2 share identity by descent with East Eurasian populations. *PLoS ONE.* 2020;15:e0238255. doi: 10.1371/journal.pone.0238255.
- Sönmez, Ö., Taşdemir, Z. A., Kara, H. V., & Akçay, Ş. COVID-19 and Tobacco, turkish respiratory research association, UNION Monthly Summary Bulletin, 2020; 8.
- Til A. Things to Know About Novel Corona Disease (COVID-19). *Lakes Region Monthly Journal of Economy and Culture.* 2020; 8(85):53-57
- Upadhyai P, Suresh G, Parit R, Das R. Genomic and Ancestral Variation Underlies the Severity of COVID-19 Clinical Manifestation in Individuals of European Descent. *Life (Basel).* 2021;11(9):921. Published 2021 Sep 5. doi:10.3390/life11090921
- Uzunoğulları, N., & Gümüş, M. Historical development and current status of virus taxonomy. *Bahçe*, 2017; 46(2), 51-57.
- Yao, Y., Ye, F., Li, K. et al. Genome and epigenome editing identify CCR9 and SLC6A20 as target genes at the 3p21.31 locus associated with severe COVID-19. *Sig Transduct Target Ther* 6, 85 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00519-1>.
- Zeberg H., Pääbo S. A genomic region associated with protection against severe COVID-19 is inherited from Neandertals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021;118:e2026309118. doi: 10.1073/pnas.2026309118.
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Shi, Z. L. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BioRxiv.* 2020.



Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 12



İnfantil Spazm (Mahmut Aslan)

İnfanıl Spazm

Mahmut Aslan

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr_mahmut_21@hotmail.com

1. Giriş:

İlk olarak 1841 yılında Dr. West tarafından tanımlanmıştır. West Sendromu olarak da adlandırılan İnfantil spazm (İS) süt çocukluğu döneminin en sık izlenen epileptik ensefalopati grubudur. 1841 yılında Dr. West ilk olarak kendi oğlundaki spazm şeklindeki nöbetleri izleyerek tanımlamıştır. İS hem epileptik sendromu hem de semiyolojik nöbet tipini tanımlamak için kullanılır. İS karakteristik nöbetler (spasm), psikomotor gerilik ve elektroensefalografide (EEG) hipsaritmi bulgusu ile infant döneminin en çok bilinen epileptik sendromudur (1). Yıllık insidansı 1/3000 canlı doğum olarak bildirilmek ile birlikte sıklıkla 4-8. aylarda ilk olarak görülmektedir (2). Cinsiyetler arasında belirgin farklılık olmamak ile birlikte erkeklerde görece daha fazla izlenmektedir. Patofizyolojisi henüz netlik kazanmamıştır. Tipik nöbetleri spazm şeklinde olup boyun gövde ve iki taraf ekstremite lerin fleksör veya ekstansör kas gruplarını tutan, çoğu 0,5-2 sn süren ani kasılmalar şeklinde gözlenir. Halen beyin gelişimi devam etmekte olan infantlarda spasmlar ile beyin ciddi şekilde etkilenebilir. Beynin etkilenme derecesi ve yerine göre hastalarda tedaviye dirençli epilepsi, duyu sal ve psikiyatrik problemler, mental-motor gerilikler görülebilmektedir. Etiyolojisi çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Etiyolojik olarak idiyopatik, kriptomjenik ve semptomatik olmak üzere üç gruba ayrılır. İdiyopatik grup etiyo lojide patoloji saptanmayan ve normal gelişim olan çocukları kapsar. Kriptomjenik grup etiyo lojik olarak altta bir patolojini yattığı düşünölen fakat tanımlanmayan gruptur. Semptomatik grup ise etiyo lojik nedenin ortaya konulduğu gruptur. Hastaların ortalama %75'i semptomatik gruptandır. Gelişmiş ölkelerde en sık prenatal nedenler etiyo lojide suçlanırken, gelişmekte olan ölkelerde perinatal ve postnatal nedenler suçlanmaktadır. İdiyopatik İS grubunda hastalığın ilk dönemlerinde nöromotor gelişme genellikle yaş ile uyumludur. Kriptomjenik ve semptomatik grupta ise genelde nöromotor gelişme geriliği görölmektedir (1,3).

1.1. Tarihe:

İS İlk kez 1841'de Dr. West tarafından tanımlanmıştır. İS süt çocukluğu döneminin sık görölen epileptik ensefalopati tablosudur. Dr. West nöbet

tipini tanımlamasına karşın, sendromun tanımlanması yıllar sonra olmuştur. Vazquez ve Turner tarafından 1951’de sendromun bir triad oluşturduğunu bildirmiştir. Bu triadı fleksör spasmlar, mental-motor retardasyon, karakteristik EEG bulguları. 1952’de ise Gibbs ve Gibbs, karakteristik EEG bulgusunu “hipsaritmi” olarak adlandırmışlardır (4). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) belirli aralıklarla epileptik nöbetleri sınıflamaktadır. 1989 yılında yaptığı sınıflamada infantil spazmı jeneralize epilepsi ve epileptik sendromlar içerisinde sınıflamıştır. Bu grupta ise semptomatik veya kriptojenik olarak iki grupta sınıflandırmıştır (5,6). ILAE 2017 yılında ise İS bilinmeyen başlangıçlı motor nöbetler grubunda sınıflandırmış ve etiyolojik sınıflamaya yer vermemiştir (7).

1.2. Epidemiyoloji:

İnsidansı birçok ülkede birbirine yakın olup tahmini 1/3000 olarak bildirilmektedir (2). İS infant döneminde başlayan epilepsilerin ise %25’ini, tüm çocukluk çağı epilepsilerinin ise %2’sini oluşturur. Spazmlar genellikle ilk 4-8. aylarda ilk olarak başlar (8). Hastaların çoğunda üç yaşından önce başlar. Cinsiyet arasında ciddi fark olmamak ile birlikte görece erkek çocuklarda daha fazla görülmektedir (9).

1.3. Patofizyoloji:

Hastalığın patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Fakat kabul gören hipotezler vardır. Esasen infantil spasmların beyin korteksi ile beyin sapı yapıları arasındaki bozulmuş etkileşimleri yansıttığına ve SSS matürasyon düzeyinin önemli olduğuna, beyin matürasyonu geri olan bebelerde beyinde hasar meydana getiren herhangi bir olayın sendroma neden olabileceğine inanılmaktadır. Bazı patofizyolojik hipotezlere göre beyin sapındaki kolinerjik bölgelerin inaktivasyonu, noradrenerjik ve serotonerjik yolların hiperaktivitesi sorumlu tutulmaktadır (2). Nöropeptid ve piridoksinin ve metabolik yollarında fonksiyonel bozukluklar ile birlikte GABA, glutamat gibi aminoasitler patofizyolojide sorumlu tutulmaktadır (8). Bazı araştırmacılar göre beyni ontogenezinde rol alan genlerin mutasyonların beyin gelişiminde önemli etkilenmelere yol açtığı düşünülmektedir (10).

1.4. Sınıflama:

İS idiopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak üç sınıfa ayrılır. İdiopatik grup etiyolojide patoloji saptanmayan ve normak gelişim olan çocukları kapsar. Kriptojenik grup etiyolojik olarak altta bir patolojini yattığı düşünülen fakat tanır konulmayan gruptur. Semptomatik grup ise etiyolojik nedenin orataya konulduğu gruptur.

Tablo 1: İnfantil spasmin başlıca nedenleri

| |
|---|
| 1. Nörokutanöz sendromlar - Tuberoskleroz - Nörofibrinomatosis - İncontinentia pigmenti - Ito hipomelanozis - Linear nevus sebaceus |
| 2. Beyin malformasyonları - Kortikal displaziler - Aicardi Gutierrese sendromları - Agiri-pakigiri - Hemimegaensefali - Holoprozoensefali - Diğer migrasyon anomalileri |
| 3. Metabolik ve dejeneratif hastalıklar - FKU - Nonketotik hiperglisinemi - Organik asidemiler - Mitokondriyal hastalıklar - Biotin ve pridoksin eksiklikleri - Konjenital glikozisyon bozuklukları - PEHO sendromu |
| 4. Enfeksiyon hastalıkları |
| 5. Fetal enfeksiyonlar |
| 6. Hipoksik iskemik sekeller |
| 7. Travma ve beyın kanaması sekelleri |
| 8. Beyin tümörleri |

2. Klinik Bulgular:

İS'da en sık motor nöbet tipi spazmlardır. Motor nöbetler spazm şeklinde karakteristik olarak boyun, gövde ve ekstremitelerde kasların bilateral, simetrik, kısa süreli kontraksiyonları ile oluşur. Bu spazmların amplitüdü miyoklonik nöbetlerden daha yavaştır. Aynı zamanda spazmların amplitüdü tonik nöbetlerden daha hızlıdır (8). İS'da spazmlar ekstansör, fleksör ve mikst spazmlar (fleksör+ekstansör) şeklinde olmak üzere üç grupta sınıflanmıştır. Spazmlar ile birlikte bazı otonomik ve başka klinik bulgular tanımlanmıştır. Solukluk, kalp hızında değişiklikler, terleme, ciltte kızarıklık, siyanoz gibi otonomik değişiklikler eşlik edebilir. Solunumsal aritmiler, ağlama, gülme,

değişik sesler çıkarma, yüz buruşturma, gülümseme, ağız ve dilde otomatizmalar, nistagmus, gözkerde çeşitli hareketler gibi bulgular görülebilmektedir (8). Hastalarda, spazmlar ile birlikte veya spazmlardan bağımsız olarak diğer jeneralize motor, fokal motor, davranış duraksaması şeklinde farklı nöbetler görülebilir. Hatta bu farklı nöbet tiplerinden tonik nöbetler sıklıkla görülür ve spazmlar ile sıklıkla karışabilir. Tonik nöbet-spazm nöbet tipini bazen birbirinden ayırmak güç olabilir ve klinik bulgular karışabilir. Tonik nöbetler ile spazmların klinik ve EEG özellikleri de oldukça benzerlik gösterebilir. En önemli iktal fark tonik nöbetlerin daha uzun sürmesidir. Aynı zamanda fazik kontraksiyonların spazmlarda daha çok izlenir (8).

2.1. Elektroensefalografi Bulguları:

İnfanıl spazmın karakteristik EEG bulgusu hipsaritmi paternidir ve tanı kriterleri arasında yer almaktadır. Hipsaritmi paterni ilk kez 1952'de Gibbs ve Gibbs tarafından tanımlanmıştır (2). Uyanık halde hipsaritmi paterni diffüz düzensiz yüksek voltajlı yavaş dalga aktivitesine karışan multifokal diken dalgalar ve çoklu diken dalgalar ile karakterizedir. Non-REM uykuda diken ve çoklu diken dalgaların amplitüdü artar ve daha senkron hale gelir. Hipsaritmi paterni infanıl spazmın patognomik EEG bulgusu olması ile birlikte, hipsaritmi paterni olmadan da spazmlar görülebilmektedir. Hipsaritmi paterni hastaların %7-75'inde bildirilmiştir (11). Hastalarda fokal ve asimetrik hipsaritmiyi de içeren multipl hipsaritmi varyasyonları da görülebilir. Bu değişik varyasyonlar İS özgü tipik bulgular değildir (2). İdiyopatik gruptaki olguların bir bölümünde klinik semptomların başlangıcında ilk EEG bulguları normal olabilir veya sınırda anormallik izlenebilir. Bu grup hastalarda 1-2 hafta sonra EEG tekrarı önerilmektedir (12). İnfanıl spazmı bir çok farklı tipte iktal patern tanımlanmıştır. Bu grup EEG paternleri modifiye hipsaritmi veya hipsaritmi varyantları olarak tanımlanmıştır. 5 farklı patern tanımlanmıştır (13).

- 1- Artmış interhemiferik senkronizasyon gösteren hipsaritmi
- 2- Asimetrik/Unilateral hipsaritmi
- 3- Sabit anormal deşarj odağı ile birlikte hipsaritmi
- 4- Az sayıda diken/keksin aktivitesi olan hipsaritmi
- 5- Epizodik yaygın, fokal voltaj supresyonu gösteren hipsaritmi (13).

2.2 Tanı:

Ayrıntılı öykü ve öz-soygeçmiş sorgulaması, detaylı fizik ve nörolojik muayene infanıl spasm tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Tuberoskleroza, nörofibrinomatosis gibi nörokutan hastalıkları saptamak adına ayrıntılı cilt

muayenesi yapılmalıdır. TORCH sekellerini ve metabolik hastalıkları gözden kaçırmamak için ayrıntılı göz muayenesi yapılmalıdır. İnteriktal dönemde yapılan uyku ve uyanıklık EEG tanının doğrulanması için çok yardımcı olmak ile birlikte iktal EEG bulguları altın standarttır. Rutin EEG'de hipsaritmi paterni veya diğer spesifik EEG bulguları saptanamaz ise iktal dönemi saptamak için uzun süreli video EEG monitorizasyonu önerilmektedir. Yapısal beyin anomalliklerini göstermek için kraniyal MRG mutlaka yapılmalıdır. Hastaların yaklaşık %70-80'inde nörogörüntülemelerde anormal bulgular izlenmektedir. Özellikle kortikosteroid veya ACTH tedavisi verilecek hastalara nörogörüntüleme yapılması tedaviye başlamadan önce önerilmektedir. Çünkü steroid ve ACTH tedavileri önceden varolan serebral atrofiden kolay ayırt edilemeyecek şekilde BOS alanlarında genişlemeye yol açabilir. Tedaviye başlamadan önce tüm hastaların rutin hemogram, elektrolitler ve diğer biyokimya gibi laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Etiyolojiyi saptamaya yönelik nörometabolik ve nörodejeneratif hastalıkları gözden kaçırmamak gerekir. Bu hastalıkları saptamaya yönelik amonyak, laktat, pirüvat, idrarkan aminoasitleri, idrar organit asit tetkikleri yapılmalıdır. Kraniyal MRG'de spesifik hastalığa yönelik lizozomal tarama, çok uzun zincirli yağ asitleri bakılmalıdır. Nonketotik hiperglisinemi yada nörotransmiter defekti olan hastalara lomber ponksiyon yapılmalı ve BOS'tan aminoasit ve rutin biyokimya tetkikleri çalışılmalıdır. Genetik biliminin gelişmesi ile birlikte epilepsi gen paneli ve tüm egzozon sekanslama da artık çalışılmaktadır (8).

İnfanıl spazmlı hastaların yaklaşık %60'ı semptomatik grupta iken, %40'ında etiyojji saptanamaktadır. Radyagnostik yöntemlerdeki ve genetikte gelişmeler ile birlikte tanı konulabilen hasta sayısı günden güne giderek artmaktadır (14).

2.3. Tedavi:

İS uzun zamandan beri tanımlanmasına rağmen net bir tedavi protokolü yoktur. İlk olarak 1958'de ACTH tedavisinin spazmları ve hipsaritmiyi düzelttiği ispatlanmıştır. ACTH ve kortikosteroidler ile karşılaştırılmalı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Fakat iki tedavinin birbirlerine üstünlükleri net olarak gösterilememiştir (15). Tedavide ilk seçenek ilaçlar ACTH, vigabatrin ve steroidlerdir. İkinci seçenek tedaviler ise benzodiazepinler, levetiresetam, lamotrijin, valproik asit, zonisamid, topiramattır. Teadvi protokolleri merkezden merkeze göre değişmek ile birlikte ACTH 150 IU/m²/g, 40-60 IU/m²/g gibi dozlarla başlanabilir. Steroid uygulaması da tedavi merkezlerine göre değişkenlik göstermek ile birlikte 0,04 mg/kg/doz olarak kullanılmaktadır. Özellikle tuberosklerozlu hastalarda vigabatrin ilk seçenek ilaçtır ve 60-100 mg/kg/gün önerilmektedir. Alternatif tedavi seçeneği olarak ketojenik diyet ile ilgili çalışmalar yapılmıştır ve yüz güldürücü sonuçlar

alınmıştır (16). Özellikle beyinde fokal kortikal lezyon varlığında elektrofizyolojik çalışmalar ve nörogörüntüleme yöntemleri ile analiz edildikten sonra çeşitli cerrahi yöntemlerde tedavi seçenekleri arasındadır (17).

2.4. Prognoz ve Mortalite:

İnfanıl spazmda prognoz ve mortalite altta yatan etiyojolojiye göre değişmektedir. Özellikle tedaviye spasmlar sonrasında ilk 1 ay içinde başlanması prognosa yönelik olumlu ciddi katkı sağlamaktadır. İdiyopatik etiyojijili hastalarda prognoz semptomatik ve kriptojenik gruba göre daha olumlu syretmektedir. İdiyopatik infanıl spazmlı hastalarda bu oran %28-50 arasında normal nöromotor gelişim izlenmektedir. Semptomatik hastalarda ise bu oran %14 civarındadır. Hastaların %70'inde ağır mental-motor retardasyon izlenmektedir. İnfanıl spazmlı hastalarda otizm spektrum bozukluğu ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu sık görülen psikiyatrik durumlardandır. İnfanıl spazmda ölüm oranı ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişmektedir. En sık ölüm nedeni pnömoni olmakla birlikte nöbetlere bağlı ölümker ise nadir bildirilmiştir (18).

3. Kaynaklar:

1. Hrachovy RA, Frost JD. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms /West syndrome). *J Clin Neurophysiol*, 2003; 6: 408-25.
2. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al. Swaiman's Pediatric Neurology 5th ed. Elsevier Health Sciences. 2012: 781-89.
3. Ohtsuka Y, Kobayashi K, Ogino T, et al. Spasms in clusters in epilepsies other than typical West syndrome. *Brain and Development*, 2001; 23: 473-81.
4. Eling P, Renier WO, Pomper J, et al. The mystery of the Doctor's son, or the riddle of West syndrome. *Neurology*, 2002; 58.6: 953-955.
5. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 1989; 30: 389-399.
6. Engel J. Report of the ILAE classification Core Group. *Epilepsia*, 2006;47: 1558-68.
7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017;58.4: 512-521.

8. Hrachovy RA, Frost Jr JD. Severe encephalopathic epilepsy infants: Infantile spasms (West syndrome). In: Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE, editors. *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy* 3rd ed. New York: Demos;2008: 249-68.
9. Pellock JM, Hrachovy RA, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a US consensus report. *Epilepsia*, 2010; 51.10: 2175-2189.
10. Frost JD Jr, Hrachovy RA. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. *J Clin Neurophysiol*, 2005; 22: 25.
11. Alva-Moncayo E, Diaz-Leal MC, Olmos-Garcia de Alba G. Electroencephalographic discoveries in children with infantile massive spasms in Mexico. *Rev Neurol*, 2002;34: 928–32.
12. Nelson GR. Management of infantile spasms. *Translational pediatrics*, 2015; 4.4: 260.
13. Glauser TA, Kao A. Infantile Spasm (West Syndrome). *Medscape*. Updated: Dec 27, 2017.
14. Stafstrom CE, Holmes GL. Infantile spasms: criteria for an animal model. *International Review of Neurobiology*, 2002; 49: 391.
15. Fois A. Infantile spasms: review of the literature and personal experience. *Italian journal of pediatrics*, 2010; 36.1: 15.
16. Taghdiri MM, Nemati H. Infantile spasm: a review article. *Iranian journal of child neurology*, 2014; 8.3: 1.
17. Fenichel GM. Klinik Çocuk Nörolojisi Belirti ve Bulgular Yaklaşımı 5. Baskı, Çev. Ed: Vildan Baytok. Adana, Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 42-43.
18. Riikonen R, Sillanpää M, Saarinen M, et al. Infantile spasms: Long-term mortality of the patients. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2017; 21: 186.

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 13



**Çocukluk Döneminde Damgalama (Kübranur Varlıklöz,
Ayşegül Ulutaş Keskinliç)**

Çocukluk Döneminde Damgalama

Öğr. Gör. Kübranur Varlıklöz¹, Doç. Dr. Ayşegül Ulutaş Keskinlç²

¹*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Vezirköprü MYO Çocuk Bakımı ve Gençlik Hizmetleri Bölümü,*

E-mail: kubranur.varliklioz@omu.edu.tr

²*İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü,*

E-mail: aysegul.ulutas@inonu.edu.tr

1. Giriş

Erken çocukluk dönemi yaşamın ilk sekiz yılını kapsar ve çocuklar gelişim alanlarında kat edecekleri mesafenin yarısını bu dönemde alır. Erken çocukluk döneminin önemi yapılan çalışmalarla da her zaman vurgulanmıştır. Bu hassas ve önemli dönemde çocuk bilişsel, fiziksel, sosyal ve duygusal gelişim alanlarında oldukça hızlı ilerlerken, doğuştan gelen veya çevresel birçok faktöre de fazlasıyla açıktır (1). Bebekler dünyaya geldikten sonra yavaş yavaş kendileri hakkında bir anlayış geliştirir ve zamanla sosyal ilişkiler kurmaya doğru giden bu gelişim aslında doğuştan gelen bir eğilimdir. Fakat yaşamın ilk yıllarında meydana gelen ve genellikle geçici olduğu düşünülen birçok rahatsızlığın ilk yıl sonrasında da devam ettiği ve risk oluşturduğu, yaşamın ilerleyen yıllarını da olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu olumsuz durumlar sosyoekonomik, kültürel ve toplumsal dezavantajlar, çocuğun iyi olma halini etkileyecek kronik hastalıklar, nörolojik ya da fiziksel engel durumları ile psikiyatrik hastalıkları kapsayabilmektedir (2).

Sosyoekonomik faktörler, dezavantajlı sosyal sınıflara dahil olmak, yetersizlik, ebeveynin eğitim seviyesinin düşüklüğü, okuryazarlığın önemli olmadığı bir kültürle ilişkili dinsel inançlar, azınlık statüsünde yer almak, düşük gelir çocuğun psikolojik gelişimi, okul başarısına negatif etki edeceği gibi sosyal olarak da dışlanmalarına neden olabilir. Çocuğun gelişimi için bu faktörlerin birleşiminden söz etmek daha doğru olacaktır (3). Avrupa Birliği istatistiklerine göre 0-5 yaş arasındaki çocukların yaklaşık %26'sı sosyal dışlanma riskiyle karşı karşıyadır, bu oran tüm ülkelerde ise %10 veya daha üzerindedir. Danimarka %10 oranıyla bu durumdan en az etkilenen ülkedir. Diğer taraftan Bulgaristan'da %51.4 ile Romanya'da %47.4 oranıyla her iki çocuktan biri sosyal dışlanma yaşamaktadır (4). Doğuştan veya sonradan ortaya çıkan zihinsel ya da fiziksel engellilik, otizm, görme veya işitme engeli, duygusal ve davranışsal problemler, özel yeteneklilik, üstün zekalılık, öğrenme güçlüğü, kronik veya süregelen hastalıklar da çocukların dezavantajlı olmalarına neden olup onların doğal ihtiyaç ve haklarına zarar

verebilmektedir. Bu gibi gelişimi farklı olan bireyler için ‘özürlü, engelli vb.’ gibi tanımlar kullanılabilse de günümüzde artık tüm dünyada bu bireylerin etiketlenmeden tanımlanması yapılmakta (özel gereksinimli bireyler, farklı gelişim gösteren çocuklar vb. gibi) ve bu kullanımlar önem taşımaktadır (5). Fakat yine de bu çocuklar dünyanın en çok damgalanan ve dışlanan çocukları arasındadır. Bu damgalama ve dışlama ise bu çocuklarla ilgili sınırlı bilgiden kaynaklanıp, özel gereksinimli çocukların ailelerini de kapsamaktadır. Bu çocuklar ve aileleri okul ve toplum içinde ötekileştirilmektedir. Bu ayrımcılık ve damgalama çocukların sağlıklarını ve eğitimlerini olumsuz olarak etkileyerek, düşük öz saygı, başkalarıyla sınırlı etkileşim ve şiddete maruz kalma olasılıklarını artırır. Sosyal izolasyon, güçsüzlük ve damgalama çocuğu evinde veya bakıma muhtaçsa kaldığı kurum ya da bakım merkezlerinde şiddet ve istismara daha açık hale getirir (6).

2. Damgalama

Damga kelimesinin tanımı yara izi, leke, kişiyi niteleyen bir utanç ya da aşağılama işaretidir. Bir diğer adıyla stigma bir kişi ya da grubun utanması gereken bir durumundan veya normal dışı oluşundan ya da herhangi bir özelliğinden kaynaklanan farklılığından ötürü suçlayıcı, kurban edici bir tavır ve yaklaşıma maruz kalmasıdır. Damgalama ilişkilerde ayrımcılık ya da kabul edilmezliğe neden olur. Ayrımcılık kişinin bu damgalama ve önyargılar nedeniyle kendi hak ve çıkarlarından yoksun bırakılmasıdır. Böylece damga; kişinin damgalanmasına neden olan hastalığı veya farklılığı kadar tehlikeli olabilmektedir (7).

Damgalamadan nasibini alan hastalıkların başında psikiyatrik bozukluklar gelmektedir. Damga aslında sokaktaki insana ihtiyacı olan basit tanımlamayı sağlamakta ve düşmanca tavırları için bir sebep oluşturmaktadır. Kişisel birtakım çatışmaları varsa bunu yansıtmasına olanak tanır. Günlük konuşmada akıl hastası ya da ruh hastası vb. söylemler her zaman o kişiyi aşağılayan, küçük düşüren bir anlamda kullanılır. Uygarlığın ilk dönemlerinden beri bu damgalama vardır (8). Örneğin; insanlık tarihinin en eski hastalıklarından biri olan cüzzam ilk damgalanan hastalıklardan biridir ve Tanrının insanoğluna verdiği bir kötülük olarak görülmüştür (9).

Bir kişinin damgalanmayı fark etmesi, algılaması ve içselleştirebilmesi için belli bir bilişsel kapasitenin olgunlaşmış olması gerektiğinden epilepsi, Alzheimer gibi bazı kronik hastalıklara, kaygı bozuklukları, depresyon, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklara sahip kişilerin damgalanmayı algılaması ile ilgili yapılan çalışmalar çoğunlukla ya yaşı büyük yetişkinlerle ya da bu hastalıklara sahip çocukların aileleriyle yapılmaktadır (10). İnsanların damgalandıklarını algılamaları ise, özellikle özel gereksinimi olan bireylerin damgalamanın farkında olması onları olumsuz etkileyerek benlik saygılarını

azaltır. Cunningham ve Glenn (2004) zihinsel engelli gençlerde farklılıkların ve damgalanmanın farkındalığıyla ilgili yaptıkları araştırmada 77 Down Sendromlu genç ve aileleriyle karma yöntemlerle görüşmüştür. Araştırmanın sonucunda 8 yaşından daha büyük çocuklar Down Sendromluluğu ve engellilik ile ilgili sosyal kategoriler oluşturmuş, çoğu erkek %13 genç Down Sendromlu olmaya olumsuz bir duygusal tepki göstermiş, katılımcıların yarısının bir engeli olduğunun farkında oldukları, katılımcıların dörtte birinin de engeli ile ilgili damgalandıklarının farkında oldukları görülmüştür. Bazı katılımcıların bu damgalanma deneyimlerini üzücü olarak tanımladıkları görülmüştür (11).

3. Damgalamanın Çocuk ve Aileler Üzerindeki Olumsuz Etkileri

Bir kişinin tutumu çocukluk döneminden başlayıp yetişkinlik yıllarına dek uzayan bir süreçte oluşur. Bu tutumların oluşmasında en önemli faktör ebeveynlerdir. Ebeveynin tutumu çocuğunun da tutumunu etkiler (12). Örneğin damgalanma korkusuyla çoğu ergen psikolojik yardım almayı hastalıklarının kronikleşmesine neden olabilirler. Dikeç, Bilaç ve Uzunoğlu'nun 2020 yılında yaptıkları ve katılımcı ebeveynlerin çoğunun evli, kadın, ilkökul mezunu olduğu çalışmada ergenler ve ebeveynlerinin içselleştirilmiş damgalama (toplumun damgalayıcı söylemlerinin birey tarafından benimsenmesi) düzeylerinin benzer olduğu görülmüştür. Çalışmadaki ergenler en fazla DEHB tanılı bireyler olsa da ebeveynlerinin içselleştirilmiş damgalama düzeyleri en yüksek olan grup madde kullanım bozukluğu olan ergenlerdir. Madde kötüye kullanım bozukluğu en çok damgalanan hasta gruplarından. Özellikle aileler çocuklarına iyi bir ebeveyn olamayıp, onlara sahip çıkamadıklarını düşünerek kendilerini damgalarlar (13).

Özel gereksinimli çocuğa sahip aileler de damgalanmadan dolayı sosyal izolasyon yaşamaktadır. Cunningham, Gleen ve Fitzpatrick 2000 yılında yaptıkları çalışmalarında anne babaların Down Sendromu ile ilgili konuşmaktan çekinerek bu konu hakkında diğer insanlarla konuşmak istemediklerini belirtirler (14). Aileler kendilerine ve çocuklarına olan bakışlardan da rahatsızlık duyduklarını belirtir. 1997'de özel gereksinimli çocuğa sahip annelerle ilgili bir panelde bir anne bu durumu insanların gözlerinin hep üzerlerinde olduğu, film seyrediyor gibi izlendiklerini, insanların bunu kötü bir niyetle yapmasa bile olumsuz etkilendiklerini belirterek ifade etmiştir (15). Holroyd'un 2003 yılında yaptığı çalışmada Çinli annelerden biri tanınabilir şekilde dışarı çıktıklarında insanların alay etme riskini göze aldıklarını, zihinsel engelli çocuğunun gözlerinin önünde 'idiot' olarak damgalandığını söyleyerek şunları ifade etmiştir: "Oğlum restoranlarda başkalarının içeceklerini içtiğinde insanlar onu ve beni azarlıyor. Çocuğumu terbiye etmediğimi söyleyerek ona idiot diyorlar.

Onlara neler yaşadığını açıklamaya çalışırken çok üzülüyorum. Kendimi ifade edebildiğimde ise bazıları beni affedecek belki ama çoğu da görmezden gelip geçecek.” (16). Sarı, Baser ve Turan’ın 2006 yılında okul öncesi ve ergenlik döneminde Down Sendromlu çocukları olan ailelerle yaptıkları çalışmada anneler çocuklarına çevredeki diğer çocuklar tarafından ‘deli’ muamelesinde bulunduğunu ifade ederek bu durum karşısında öfkelenip, yetersizlik ve utanma duygularını yaşadıklarını belirtmişlerdir. Tüm bu durumlar ailelerin sosyal ilişkilerini sınırlandırmaktadır (17). Yapılan bir araştırmada Asperger Sendromlu çocuklara sahip anneler en çok çocuklarına yönelik olmakla birlikte damgalamanın, sosyal farklılıklar daha belirgin olduğundan en fazla okulda olduğunu, boşanmış bekar annelerin daha çok damgalanmış hissettikleri, bazı annelerin çocuğunun tanı almasının ardından artık çocuğunun davranışlarını bir sebebe dayandırarak diğer insanlara anlatabilecekleri için kendini daha az damgalanmış ve rahatlamış hissettikleri fakat çocuklarının da hayat boyu bununla mücadele etmek zorunda oldukları için üzüldükleri belirtilmiştir (18). Werner ve Shulman’ın (2013) çalışmasında otizm spektrum bozukluğu, zihinsel engelli ve fiziksel engelli çocukların ailelerinde öznel iyi oluş ve damgalanma arasındaki ilişki incelenmiştir. Araştırmanın sonuçlarına göre ailelerde öznel iyi oluşun ortalamanın altında olup özellikle otizmlili bireylerin ailesinde bu daha düşük çıkmıştır. Damgalanma ve tanı arasında da ilişki bulunarak en fazla damgalanan ailelerin otizmlili çocuğa sahip olanlar olduğu görülmüştür (19). Uz ve Kaya’nın 2018 yılında yaptıkları otizmlili çocuklar ve ailelerine yönelik damgalamayla ilgili çalışmalarında anneler çocuklarının davranışlarından ötürü incitici bakış ve sözlere maruz kaldıklarını, bazılarının gülerken bazılarının da çocuklarına acıyarak baktıklarını, hatta ‘deli’ diyerek çocuklarına bağırmanın bile olduğunu ifade etmiş ve anneler kendilerinin de eşi, yakın çevresi ve diğer insanlar tarafından çocuğuyla konuşmadığından, ilgilenmediğinden, kendi başına bıraktığından, düzgün yetiştiremediğinden dolayı çocuğun otizmlili olduğu şeklinde damgalandıklarını ifade etmişlerdir. Bu şekilde damgalanan annelerin bazılarının sonrasında da bu söylemlerin haklı olduğu ve suçun kendinden kaynaklandığını düşünüp çocuğunun durumunu erken fark edememesinden dolayı tüm bu damgalamaları içselleştirdikleri görülmüştür (20). Öz, Yüksel ve Nasıroğlu’nun (2020) otizmlili çocukların annelerinde depresyon belirtileri ve damgalanma algısını inceledikleri çalışmada eğitim düzeyi arttıkça annedeki içselleştirilmiş damgalamanın azaldığı, damgalanma algısı arttıkça depresyonun arttığı, yaşam kalitesinin ise düştüğü belirlenmiştir (21). Özel gereksinimli çocukların da bir potansiyeli olduğunu bilmek gerekir. Engeli ile alay etmek, çevresine uyum sağlamaması ile ilgili damgalamak bu çocukların çevresi ile olan etkileşimini kesmesine ve akademik başarılarının daha düşük olmasına neden olur (22).

Özel gereksinimli çocukların fiziksel görünümünde bir farklılık ya da anomali olmasa bile özellikle nöro-gelişimsel bozuklukları olan çocuklar da damgalanmaya maruz kalabilir. Örneğin DEHB'li ve Otizmliler çocukların toplum içinde, okul ortamında belirgin davranış farklılıkları ve problemleri onların damgalanma potansiyellerini artırmaktadır (23). Aynı şekilde Down Sendromlu çocukların da dışarıdan fark edilebilen birtakım farklılıkları bu çocukların ve ailelerinin dışlanması ve etiketlenmesine neden olmaktadır (24). Prudent ve arkadaşları (2005) DEHB'li olanların bakımını etkileyen kültürel sorunları inceledikleri vaka çalışmalarında damgalamanın, dil ve kültürel farklılıkların, devlet kurumlarıyla ilgili endişelerin, doktorların önyargılarının, göçmen ailelerin önündeki engellerin, yanlış bilgilendirme ve yanlış kültürel inanışların çocuğun okula ilgisini olumsuz etkilediğini, tedavisine de engel oluşturduğunu belirtmişlerdir (25). Bir başka çalışmada DEHB'li çocuk ve ergenlerde içselleştirilmiş damgalanma arttıkça benlik saygısı ve umudun azaldığı görülmüştür (26). Liao, Lei ve Li (2019) çalışmalarında otizmliler çocukların ebeveynlerinin çocuklarındaki otizm davranışları ve semptomlarının şiddetine bağlı olarak çeşitli damgalamalar algılamış ve yaşamışlardır (27). Huiracocha ve arkadaşlarının (2017) yaptığı çalışmada okul öncesi dönemde ve Down sendromlu olan çocuklara sahip ebeveynlerin oldukça fazla düzeyde damgalanma ve dışlanma hissettikleri bulunmuştur. Ebeveynler yaşadıkları bu damgalamanın sosyal destek, sağlık ve eğitim hizmetlerinden mahrum kalmalarına neden olarak buna yönelik gerekli yasal düzenlemelerin de gerçekleştirilmediğini belirtmişlerdir (28). Zihinsel ve gelişimsel engelli çocukların anneleri, ailelerinden, arkadaşlarından ve toplum tarafından sıklıkla ve yüksek düzeyde yaşadıkları bu damgalanma onların psikolojik iyi olma hali, sosyal çevreleri ve hatta çocuğuyla olan ilişkilerini de olumsuz etkilemektedir (29).

Çocuk suçluluğunda neden olan faktörlerden biri de damgalamadır. Bir çocuğun suçlu davranışı tekrar etmesi onun damgalanarak artık kendini suçlu olarak görüp öyle davranmasıyla ilişkilidir. İşlediği suçun ardından etiketlenen çocuk, suçlu bir kişiliğe dönüşerek suçlu kültür etrafında yeniden sosyalleşir (30). Etiketleme teorisi kişinin çocukken işlemiş olduğu suçtan ötürü onun suçlu bir kariyere itilmesini iddia eder. Kişi etiketlenmesinden dolayı toplumdaki soyutlanarak kendi gibi damgalanmış kişilerden oluşan topluluklara yönelir. Suça karıştığı iddia edilen çocuk henüz cezası kesinleşmemişken etiketlenmeye başlar. Bu durumun en çok yaşandığı yerlerden biri de medyadır. Yapılan bir çalışmada suça itilmiş çocuk hakimlerin haberleri izleyerek onları tutukladığını, haberlere bakınca kendinin bile kendisinden korktuğunu, kendini canı, terörist olarak gördüğünü ifade etmiştir (31). Yine 13 yaşında bir çocuk cinayetle ilgili yakalanmış basında da deli, tinerci gibi ifadelerle etiketlenip, çok tehlikeli olduğu vurgulanarak çocuk, suçlu ilan edilmiştir. Soruşturma sona erdiğinde ise çocuğun suçlu olmadığı ortaya çıksa da çocuk ve ailesi mağdur edilerek,

babası işten çıkarılmıştır (32). Çocukları bu şekilde etiketleyen medya organları onları bir tehdit unsuru olarak göstermektedir. Hatta görsel basında bu tip durumlarda etiketlemelere bir de terör kelimesi eklenip (tinerci çocuk terörü vb. gibi) çocuklar daha da mağdur edilebilmektedir. Bu da suça itilmiş çocuklara karşı toplumun önyargılarının oluşmasına neden olmaktadır (33). Örki'nin (2018) aylık tirajı en yüksek olan 3 gazetede yer alan çocuk haberlerini incelediği çalışmasında çocukların genellikle suçun mağduru olarak ifade edildiği fakat erkek çocuklarında şüpheli olarak haberlerde yer alma sayısının daha fazla olduğu, haberlerde liseli, katil, maganda, serseri gibi direkt etiketleyici ifadelerin kullanıldığını, suça itilmiş çocuğun mahalle ve okul adlarının da verilmesiyle mekânsal etiketlemenin de yapıldığı, suçu kesinleşmediği halde katil, suçlu, öldürdü, çaldı gibi doğrudan suçlayıcı etiketlerin de uygulandığı görülmüştür (31).

Bir çocuğun ihmal ve istismara uğramasının ardından da etiketlenmesinin önüne geçmek gerekir. Aksi taktirde çocuğun ikincil bir travma yaşayabilme ihtimali artar. Sınıf öğretmeni çocukta fiziksel birtakım morluklar veya açıklanamayan bir davranışı fark ederse bu durumu çocuğun gizlilik hakkını da gözeterek onun damgalanmasının önüne geçmelidir. Özellikle çocuğun okulda diğer akranları tarafından etiketlenmesi onun intihar girişimlerine kadar yol açabilir (34). Bu gibi çocukların olumsuz benlik algısının kırılması için ortak çalışmalarda bulunulabilir, damgalanmasının önüne geçilmelidir (35). Okul ve öğretmenler çocukların hayatında önemli rol oynar, öğretmenin damgalama eğilimi yüksek olan çocuğun hayatında ve kişiliğinde daha ağır sonuçlar oluşabilir. Kizzie'nin (2009) özel öğrenme güçlüğü olan Afrikalı Amerikalı ergenlerin akademik başarısını etkileyen faktörleri incelediği çalışmada öğrenme güçlükleri olduğu halde Afrikalı Amerikalı ergenlerin diğer öğrencilere göre psikolojik ihtiyaçlarını karşılama yeterlilikleri daha fazla olduğu halde olumsuz okul deneyimleri, öğrenme güçlüğü etiketi ve diğer damgalamaların öğrencilerin okul başarısını ve çeşitli faaliyetlere katılımını engellediği görülmüştür (36). Yaman ve Güngör'ün (2014) öğretmenlerin damgalama eğilimlerini inceledikleri çalışmalarında erkek öğretmenlerin ayrımcılık, dışlama, etiketleme ve psikolojik sağlığa yönelik damgalamalarının daha fazla olduğu, önlisans mezunu öğretmenlerin lisansüstü mezunu olan öğretmenlere göre damgalama eğilimlerinin daha fazla olduğu, 11 yıl ve üstü kıdemli öğretmenlerin psikolojik rahatsızlığı olan öğrencileri daha fazla damgaladığı 1-5 yıl arasında kıdemli öğretmenlerin ise daha önyargılı oldukları görülmüştür (37). Gül ve arkadaşlarının (2016) özgül öğrenme güçlüğü hakkında öğretmenlerin damgalama ve yanlış bilgileri ile ilgili yaptıkları çalışmalarında erkek öğretmenlerin özgül öğrenme güçlüğüne daha çok dikkat eksikliğine kadın öğretmenlerin ailesel ve genetik faktörlere bağladığı, öğretmenlerden bazılarının bu çocukların farklı sınıfta eğitim almaları gerektiğini bazılarının

ise kendi çocuklarının bu çocuklarla aynı sınıfta okumasını istemediklerini belirttikleri görülmüştür (38).

Korunma gereksinimleri olan çocukların devlet tarafından sağlık, barınma, yeme gibi temel ihtiyaçları karşılanırsa bile bu çocuklar bebeklikten başlayarak ömür boyu yurt/yuva çocuğu gibi etiketlere maruz kalmaktadırlar (39). Kurumda çalışanların ‘Ekmek elden su gölden’ vb. gibi söylemlerde bulunup, çocukları hep aynı kıyafetleri giydirip aynı saç kesimini yaptırması etiketlemelere örnektir. Okulda sınıf öğretmeni ‘yuvalılar’ şeklinde ayrıştırıcı bir etiketleme yapar, veliler ise öğretmenden çocuğunun yuvalı çocuklarla aynı sırada oturmamasını isteyerek etiketleme yapar. Yazılı ve görsel medya ise reyting için bu çocukları rencide edecek birçok vurgu yapar. Toplum ise özellikle koruyucu aile olmak isteyen kişilere ‘başına bela mı alacaksın’, ‘büyüyüp seni dövsün de gör’ gibi sözler diyerek bu çocukları etiketlemektedir. İş dünyasında da özellikle özel sektörde yurt çocuklarının istihdamında büyük çekinceler söz konusudur, kamuda bile alt pozisyonlarda istihdamları sağlanmaktadır. Bununla beraber yurtda yetişen çocuklar birbirini de etiketlemektedir ‘Yurtda büyüyen biriyle evlenmek istemem’ vb. gibi (40). Altıntaş’ın (2018) Suriyeli çocukların maruz kaldığı etiketlemelerle ilgili çalışmasında bu çocukların özellikle okullarda etiketleme, önyargı, zorbalık, ayrımcılık, ötekileştirilme gibi kabul görmeyen bir tavırla karşılaştıkları, bu yüzden bu çocukların daha fazla istismar ve kötü muameleyle karşılaştıkları belirtilmiştir. Bu sebepler bu çocukları çocuk işçiliği, suç örgütleri, çeteleşmek, çocuk yaşta evlilik, terör gruplarına katılmak gibi birçok istenmedik duruma itmektir. Çalışmaya katılan öğretmenler Türk öğrencilerin bu çocuklara ‘Suriyeli’ diye seslenerek onları etiketlediklerini, bazı çocukların ise birbirlerine hakaret etme amacı ile bu şekilde seslendiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca Türk çocukların Suriyeli çocuklarla aynı sırada oturmak istemediklerini, Suriyeli çocukların ‘Öğretmenim Suriyeli olmak suç mu?’ şeklinde sorular yönelterek hep bir eziklik yaşadıklarını söylemişlerdir (41). Yapılan bir araştırmada Birleşik Krallıkta Güney Asya topluluklarındaki gençler toplum tarafından hem ırkçılığa maruz kaldıklarını hem de engellerinden dolayı ayrımcılık ve yaşadıkları çifte damgalamanın üzerlerinde ağır ve derin bir etkisi olduğunu belirtmişlerdir (42).

Damgalanmanın çocuk ve aileler üzerindeki etkileri özellikle son 30 yılda merak konusu olmuştur. Damgalanmanın olumsuz etkilerinin merak edildiği bir diğer konu da yeme bozukluğudur. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde yeme problemleri yaşayan çocukların damgalanmışlık algıları literatürde araştırılmış bir konu değildir. Bu yüzden bu konuyu araştırdıklarını belirten Pekciçi, Akın ve Akpınar (2019) çalışmalarında yeme sorunu tanısı alan ve başka sağlık problemi olmayan çocukların ebeveynlerinin üçte birinin bu sorundan dolayı kendilerini damgalanmış

hissettiklerini belirlemişlerdir. Yeme bozukluğuna sahip kız çocukları olan ebeveynler daha fazla kendilerini damgalanmış hissetmişlerdir. Bu durum kız çocuklarına kıyasla erkek çocuklarındaki yeme bozukluğunun daha kabul edilebilir bir durum olabileceği şeklinde açıklanmıştır (43). Gorlick ve arkadaşları (2021) aşırı kilolu ve obez çocukların annelerinde damgalanmayı araştırdıkları çalışmalarında 34 anneye yarı yapılandırılmış görüşmeler yaparak annelerin genelinin çocuklarının kilosuyla ilgili olumsuz yorumların olduğunu söylediklerini belirtmişlerdir. Anneler bu yorumların genellikle ebeveynliklerinin eleştirilmesi olduğu söylemişlerdir. Pek çok anne çocuklarının aşırı kilo problemiyle ilgili doktora gittiklerinde de damgalamalara maruz kaldıklarını belirtmiş, neredeyse annelerin tümü çocuklarının durumu için suçluluk ve üzüntü duyduklarını, daha iyi bir ebeveyn olmadıkları için pişmanlık duyduklarını belirtmişlerdir (44). Medyada da çocuklardaki obezite ile ilgili damgalamalar yapılmaktadır ve düzenlenmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada ebeveynler farklı vücut büyüklükleri olan çocukların medyada damgalayıcı ifadelerle etiketlenmemesi, olumlu gösterilmesi ile ilgili yapılacak düzenlemeleri gerekli bulmuş ve desteklemişlerdir (45). Pont ve arkadaşlarına göre obez insanlara yönelik bu damgalayıcı ifadelerde kişiyi kilo vermeye itecek algısı vardır fakat bu yanlış bir düşünce olup tam tersine obez bireylerin daha çok yemesine, sosyal yalnızlığına, sağlık hizmetlerinden kaçınmasına, fiziksel aktivitenin azalmasıyla kilo alımının daha da artmasına neden olur. Özellikle damgalayıcı tavır ve tutumlar ergenlerin yaşam kalitesini önemli ölçüde bozar (46).

İnsanların yüzyılın en büyük zorluklarından biriyle karşı karşıya kaldığı COVID-19 salgını dünya çapında bir pandemi olarak ilan edilmiştir. Bu salgın korku, kaygı, endişe, öfke, çaresizlik gibi duyguları yoğun yaşamaya sebep olmakla beraber tüm bu olumsuz etkilerin hepsinden daha zararlı olan ve göz ardı edilemeyecek kadar büyüyen salgınla ilişkili damgalanmaları da artırmıştır. Enfekte olan ve hastalığı geçirip sağ kalan insanların yaşadıkları damgalanmalar onlarda sosyal reddedilme ve izolasyon, güvensizlik, içselleştirilmiş utanç yaşamalarına sebep olmuştur (47). Yapılan bir çalışmada Kuzeydoğu Hindistan halkının Çinlilerin özelliklerine benzeyen tipik mongoloid özelliklere sahip olmalarından kaynaklı süregelen bir ırksal damgalanmaları varken COVID-19 salgınıyla beraber yaşadıkları ağır mücadelenin katlandığı belirtilmiştir. Bu halk salgın yüzünden daha da çok ötekileştirilmiş, evlerinden kovulmuş, dövülmüş, işlerinden atılmış, sağlık imkanları yeterli sunulmamış ve daha birçok haklarından mahrum bırakılmışlardır. Ölülerinin cenazesini yakma geleneğine sahip Hintliler salgınla beraber bu geleneklerini yerine getirmek bir yana, salgın sebebiyle ölen yakınlarını reddederek, cenazelerine dahi sahip çıkmamışlardır (48). Salgın öncesinde ve salgın zamanında Wuhan'da bulunan öğrencilerin geri döndüklerinde yaşadıkları damgalamayla ilgili yapılan çalışmada araştırmaya

katılan öğrencilerin %40'ının damgalanma yaşadığı ve damgalanmanın biçiminin sırasıyla sosyal kaçınma, kişisel bilgilerin sızdırılması, argo ifadelerle maruz kalma şeklinde gerçekleştiği, daha çok toplum, yakın arkadaş ile akraba ve sosyal medyanın damgaladığı görülmüştür (49). Hastalıklardan kaynaklanan damgalanmalar literatürde fazlasıyla yer bulsa da çocuk ve ergenlerin salgın hastalıklar yüzünden yaşadığı damgalamalarla ilgili veriler daha sınırlı kalmıştır. Çocuk ve ergenlerdeki karantinaların psikolojik yükünü araştıran ilk sistematik derleme makalesinde COVID-19 salgını öncesinde ve sırasında yaşanan bulaşıcı hastalıklarla ilgili yapılan 10 çalışma incelenmiştir. COVID-19 salgını öncesinde yaşanan bulaşıcı hastalıklarla (Kuş Gribi, Ebola, Sars, İnfluenza Virüsleri) ilgili yapılan 7 çalışmada çocukların hastalıklar yüzünden alındıkları karantina süreçlerinde izolasyon, sosyal dışlanma, damgalanma ve korku yaşadığı belirlenmiştir. COVID-19 salgını nedeniyle yaşanan karantinaların çocuklar üzerindeki etkisinin araştırıldığı 3 çalışma da ise çocukların artan ekran bağımlılığı, sinirlilik, huzursuzluk, kaygı, bağımlılık, dikkatsizlik yaşadıkları görülmüştür. Çocuklarda ve ergenlerde eve hapsedilmenin, izolasyonun, damgalanmaların psikolojik etkileri çok daha ağırdır. Küçük çocuklar davranışlarında gerilemeler yaşayabilirken, büyük çocuklar daha endişeli, huzursuz ve içe kapanık olabilirler (50). Çocukların bu süreci en iyi şekilde atlatabilmelerinde sorumluluk başta ebeveynlerde olmak üzere okul ve öğretmenlere de görev düşmektedir. Bu damgalamaların özellikle çocuklar üzerindeki yıkıcı etkileri topluma aktarılmalı, insanlar bilinçlendirilmelidir.

4. Sonuç

Bir çocuğun, ergenin veya yetişkinin çeşitli sebeplerden dolayı, sadece fiziksel veya davranışsal olarak farklı olmasından, geçirdiği bulaşıcı hastalıktan kaynaklı veya kendi kültürü, yaşadığı coğrafya, sosyal ve ekonomik anlamda birtakım dezavantajlılıklarının olması, neredeyse her toplumda yaşanan sadece farklı ırk, etnik köken, inanca sahip olmasından dolayı yaşayacağı ötekileştirilme, etiketleme, damgalamalar bu kişileri hayatları boyunca birçok haklarından mahrum bırakır. Küçük yaşta olan çocuklar ile bilişsel olarak bu olumsuz yargıları anlayabilecek olgunlaşmayı gerçekleştirememiş çocuklar kendileri damgalamaları algılayamasalar bile aileleri, onlara bakım veren kişiler bu durumun oldukça farkında olup bütün suçu kendi ebeveynliğinde/bakımında arayarak yapılan damgalamaları içselleştirirler. Yapılan çalışmalar daha çok damgalamaların nedenleri ve sonuçları üzerine yoğunlaşmış olsa da birçok olanaklardan mahrum bırakılan çocuklar ve ailelere yönelik bu damgalamaları önleyici ve çözüm yolları üreten çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. Referanslar

1. Tunçeli Hİ, Zembat R. Erken Çocukluk Döneminde Gelişimin Değerlendirilmesi ve Önemi. *Eğitim Kuram ve Uygulama Araştırmaları Dergisi* 2017, 3(3): 01-12.
2. Klitzing KV, Döhnert M, Kroll M, Grube M. Mental Disorders in Early Childhood. *Deutsches Aerzteblatt Online. Deutsches Ärzteblatt International / Dtsch Arztebl Int* 2015, 112: 375–86.
3. Avrupa Komisyonu/EACEA P9 Eurydice. Avrupa'da Erken Çocukluk Eğitimi ve Bakımı: Sosyal ve Kültürel Eşitsizliklerle İlgilenmek. *EURYDICE EACEA Eğitim, Görsel İşitsel & Kültür İdari Ajansı* 2009: 3-6. http://sgb.meb.gov.tr/eurydice/kitaplar/Avrupada_Erken_cocukluk_Egitimi_ve_Bakimi.pdf 6 Mayıs 2021.
4. Avrupa Komisyonu /EACEA/Eurydice/Eurostat. Avrupa'da Erken Çocukluk Eğitimi ve Bakımı 2014, *Lüksemburg: Publications Office of the European Union*. http://sgb.meb.gov.tr/eurydice/kitaplar/Avrupada_Erken_Cocukluk_Egitimi_Temel_Verileri/Avrupa_da_Erken_Cocukluk_Egitimi_Temel_Verileri_2014.pdf 6 Mayıs 2021.
5. Baykoç Dönmez N. Özel Gereksinimli Çocuklar ve Özel Eğitim. İçinde: Baykoç N (editör). *Özel Gereksinimli Çocuklar ve Özel Eğitim*, 1. Baskı. Ankara, Eğiten Kitap Yayınevi, 2011: 15-20.
6. WHO. Early Childhood Development and Disability: A discussion paper 2012. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75355/9789241504065_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y 6 Mayıs 2021.
7. Avcil C, Bulut H, Hızlı Sayar G. Psikiyatrik Hastalıklar ve Damgalama. *Üsküdar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 2016, 2(2): 175- 202.
8. Üçok A. Şizofreni Hastası Neden Damgalanır? *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2003, 3-8.
9. Gary FA. Stigma, barrier to mental health care among ethnic minorities. *Issues In Mental Health Nursing* 2006, 979-999.
10. Ayyıldız E, Aydemir N. Erken Çocuklukta Stigma. İçinde: Görgü E, Sezer T (editörler). *Erken Çocuklukta Güncel Konular*. 1. Baskı, Ankara, Nobel Yayınevi, 2020: 191-205.

11. Cunningham C, Glenn S. Self awareness in young adult with Down syndrome: I.Awareness of Down syndrome and disability. *International Journal of Disability Development and Education* 2004, 51(4): 335–361.
12. Tilahun D, Hanlon C, Fekadu A, Tekola B, Baheretibeb Y, Hoekstra RA. Stigma, explanatory models and unmet needs of caregivers of children with developmental disorders in a low-income African country: a cross-sectional facility-based survey. *BMC Health Serv Res* 2016, 16: 152.
13. Dikeç G, Bilaç Ö, Uzunoğlu G. Kim Daha Çok Damgalıyor? Ruhsal Bozukluğu Olan Ergenler mi Yoksa Ebeveynleri mi? *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2020, 10(1): 8-14.
14. Cunningham CC, Glenn S, Fitzpatrick H. Parents telling their offspring about Down Syndrome and disability, *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities* 2000, 13: 47-61.
15. Yıldırım Sarı H. Zihinsel Engelli Çocuğu Olan Ailelerde Aile Yüklenmesi, *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2007, 11 (2): 1-7.
16. Holroyd EE. Chinese Cultural Influences on Parental Caregiving Obligations Toward Children With Disabilities. *Qualitative Health Research* 2003, 13(1): 4–19.
17. Sarı HY, Baser G, Turan JM. Experiences of mothers of children with Down Syndrome, *Paediatric Nursing* 2006, 18(4): 29-32.
18. Gill J, Liamputtong P. Being the Mother of a Child With Asperger's Syndrome: Women's Experiences of Stigma. *Health Care For Women International* 2011, 32(8): 708-22.
19. Werner S, Shulman C. Subjective well-being among family caregivers of individuals with developmental disabilities: The role of affiliate stigma and psychosocial moderating variables. *Research in Developmental Disabilities* 2013, 34(11): 4103-4114.
20. Uz S, Kaya K. Otizmli Çocuklara ve Ailelerine Yönelik Damgalama. *Journal of History Culture and Art Research* 2018, 7(1): 663-683.
21. Öz B, Yüksel T, Nasıroğlu S. Otizm Spektrum Bozukluğu Tanısı Alan Çocukların Annelerinde Görülen Depresyon-Anksiyete Belirtileri ve Damgalanma Algısı. *Arch Neuropsychiatry* 2020, 57: 50–55.
22. Hadre PL, Reeve J. A motivational model of rural students' intentions to persist in, versus drop out of, high school. *Journal of Educational Psychology* 2003, 95: 347-356.

23. Mitter N, Ali A, Scior K. Stigma experienced by family members of people with intellectual and developmental disabilities: Multidimensional construct. *BJPsych Open* 2018, 4(5): 332-338.
24. Persons D. Stigma, Learning and Inheritance: An Ecocultural Study of Adaptation and Resource use among Families of Children with Down Syndrome in Thailand. *Disability CBR & Inclusive Development* 2017, 28(2): 117-128.
25. Prudent N, Johnson P, Carroll J, Culpepper L. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Presentation And Management In The Haitian American Child. *Primary Care Companion Journal Of Clinical Psychiatry* 2005, 7: 190-197.
26. Çağlayan İD. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Almış Çocuk ve Ergenlerde İçselleştirilmiş Damgalanmanın Benlik Saygısı, Umut ve Depresyon ile İlişkisi. Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2019.
27. Liao X, Lei X, Li Y. Stigma among parents of children with autism: a literature review. *Asian Journal of Psychiatry* 2019, 45(1).
28. Huiracocha L, Almeida C, Huiracocha K, Arteaga J, Arteaga A, Blume S. Parenting children with down syndrome: societal influences. *J Child Health Care* 2017, 21(4): 488-497.
29. McLean S, Halstead EJ. Resilience and stigma in mothers of children with emotional and behavioural difficulties. *Research in Developmental Disabilities* 2021, 108(7): 103818.
30. Kamer VK. Çocukların Suça Sürüklenmesine Neden Olan Faktörler ile İlgili Sosyolojik Teoriler. *TAAAD* 2013, 4(12).
31. Örki H. Suça İtilmiş Çocukların Yazılı Basında Temsili. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi* 2018, 11(56): 411-426.
32. Göksu T, Karakaya M. Polisin Sapma Davranışlarının Etiketleme Kuramı Açısından Değerlendirilmesi. *Polis Bilimleri Dergisi* 2009, 11(4): 27-43.
33. Durna T, Kubilay Ç. Basımın Şiddeti: Siyasal Gösterilerde “Polise Taş Atan Çocuklar” Örneği. *Ankara Üniversitesi SBF Dergisi* 2010, 65(3): 52-85.
34. Crosson-Tower C. The role of educators in preventing and responding to child abuse and neglect. Fairfax, VA: *Caliber Associates* 2003, 36.

35. Koçtürk N. Çocuk İhmalini ve İstismarını Önlemede Okul Çalışanlarının Sorumlulukları. *MSKU Eğitim Fakültesi Dergisi* 2018, 5(1): 38-47.
36. Kizzie KT. It's Just a Disability or Is It? Stigma, Psychological Needs, and Educational Outcomes in African American Adolescents with Learning- Related Disabilities. Unpublished Doctoral Dissertation, University of Michigan, 2009.
37. Yaman E, Güngör H. Damgalama Eğilimine İlişkin Öğretmen Görüşleri. *Adıyaman Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2014, 7(18): 823-851.
38. Gül H, Yürümez E, Gül A, Kılıç HT, Günay Ay M. Öğretmenlerin Özgül Öğrenme Güçlüğü ile İlgili Bilgi Düzeyleri ve Damgalama: Çok Merkezli Bir Çalışma. *Ortadoğu Medical Journal* 2016, 8(2): 76-82.
39. Turgut Aş, Özkan Y. Kurum Bakımından Ayrılmış Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri ile Kurum Bakımı Sonrası Yaşadıkları Sorunlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Türkiye Sosyal Araştırmalar Dergisi* 2019, 24(3): 748-763.
40. Hayat Sende Derneği. Kurum Bakımından Topluma Geçişte Gençler Çalıştayı, 1.Baskı, Ankara, Hayat Sende Derneği, 2014: 10-11.
41. Altıntaş ME. DKAB Öğretmenlerine Göre Suriyeli Çocukların Devlet Okullarında Karşılaştıkları Sorunlar (Nitel Bir Araştırma). *Turkish Journal of Religious Studies* 2018, 18(2): 469-499.
42. Azmi S, Hatton C, Emerson E, Caine A. Listening to adolescents and adults with intellectual disability from South Asian communities. *Journal of Applied Research in Intellectual Disability* 1997, 10: 250–263.
43. Bingöler Pekcici EB, Özalp Akın E, Akpınar F. Yeme Sorunu Tanısı Alan Çocukların Ailelerinin Damgalanmışlık (Stigma) Algısı. *Türkiye Çocuk Hast Derg-Turkish J Pediatr Dis* 2019, 2: 101-106.
44. Gorlick JC, Gorman CV, Weeks HM, Pearlman AT, Schvey NA, Bauer KW. "I Feel Like Less of a Mom": Experiences of Weight Stigma by Association among Mothers of Children with Overweight and Obesity. *Child Obes* 2021, 17(1): 68-75.
45. Suh Y, Puhl R, Liu S, Milici FF. Parental support for policy actions to reduce weight stigma toward youth in schools and children's television programs: trends from 2011 to 2013. *Child Obes* 2014, 10(6): 533-41.

46. Pont SJ, Puhl R, Cook SR, Slusser W. Stigma Experienced by Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics* 2017, 140(6): e20173034.
- Yuan Y, Zhao YJ, Zhang Q, Zhang L, Cheung T, Jackson T, Jiang GQ, Xiang Y. COVID-19-related stigma and its sociodemographic correlates: a comparative study. *Global Health* 2021, 17(1): 54.
47. Bhanot D, Singh T, Verma SK, Sharad S. Stigma and Discrimination During COVID-19 Pandemic. *Front Public Health* 2020, 8: 577018.
48. Li H, Zheng L, Le H, Zhuo L, Wu Q, Ma G, Tao H. The Mediating Role of Internalized Stigma and Shame on the Relationship between COVID-19 Related Discrimination and Mental Health Outcomes among Back-to-School Students in Wuhan. *Int J Environ Res Public Health* 2020, 17(24): 9237.
49. Imran N, Aamer I, Sharif MI, Bodla ZH, Naveed S. Psychological burden of quarantine in children and adolescents: A rapid systematic review and proposed solutions. *Pak J Med Sci* 2020, 36(5): 1106–1116

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 14



**The Use of Silver Compounds in Dentistry (Semanur
Özüdoğru)**

The Use of Silver Compounds in Dentistry

Semanur Özüdoğru

*Department of Pedodontics, Faculty of Dentistry, University of Kafkas, Kars,
Turkey dtsema@hotmail.com*

1. Introduction

From past to present, silver has existed available in many treatments in the field of health including dentistry. In the 1800s, antimicrobial and antirheumatic properties were discovered. Silver components were used in medicine for tetanus and rheumatic drugs as well as for the treatment of cold and gonorrhoea.^{1,2} In the following years, with the discovery of antibiotics, studies on the use of silver in medicine were suspended.³ However, with the emergence of antibiotic resistance and the inability to prevent it, the interest in silver and its compounds has increased and studies on combined use have become the focus of attention. Silver compounds including silver nitrate (AgNO_3) and silver sulfadiazine have been utilized as topical antibacterial agents with the aim of controlling skin infections which are confronted in incidents such as burns and chronic ulcers.^{2,4}

Using silver compounds in the field of dentistry dates back to previous times owing to their antibacterial and antimicrobial properties.^{5,6} Silver amalgam and dental casting alloys are utilized in dentistry for a long time. In this respect, silver nitrate, being a silver compound, was used as an anti-caries, cavity sterilizing and dentin desensitizing agent.^{7,8} In the 1960s, combined agent studies were carried out, which put forward that compounds with fluoride would be more effective. AgNO_3 , AgF and $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F}$ as well as other silver particulate additives were investigated and utilized for management of caries.^{6,9} Various clinical studies have been conducted upon silver in caries management. Applying silver fluoride (AgF) compounds clinically, however, is limited as a result of the associated black staining.¹⁰ In order to eliminate this disadvantage, studies are carried out on silver nanoparticles (NPs) and silver diamine fluoride ($\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F}$) compound, which are new compounds and used as anti-caries and dentin desensitizing agents today.^{11,12} Moreover, silver compounds and NPs are focused on for different types of dental applications which involve restorative material, endodontic retrograde cement, dental implants and caries preventive solution.¹²⁻¹⁴

2. Mechanism of Action of Silver Compounds

The field of dentistry has benefitted from silver compounds for a long period of time. However, it should be kept in mind that the nature of silver in the content of silver compounds is not clarified.^{2,15} It is expected that silver ions (Ag^+) possess antibacterial effects, however metallic silver (Ag or Ag^0) is not as effective as silver ions. Nevertheless, it is possible for metallic silver to have an interaction with exposure to moisture in the oral environment and as a result release silver ions.¹⁶ Thus, it is of great significance to be aware of the issues such as metallic silver's ionization capacity and silver compounds' solubility. The essential point for the antibacterial effect on pathogenic organisms involves release of silver ions.¹⁷ Silver ions have been put forward to have three essential antibacterial effects including impact of destructing the cell wall structure, denature cytoplasmic enzyme and inhibit microbial DNA replication.² First of all, it is possible for silver ions to bind with disulfide (S_2^{2-}) in membrane proteins, which in turn allows simple penetration through membranes.¹⁸ Silver ions has also been stated to bind with negatively charged peptidoglycans electrostatically in the bacterial cell wall and disrupt membrane transport processes, which results in cellular disruption and loss of viability.¹⁹ The second point is that silver ions can bind and it is likely that such interactions can inhibit cystine enzyme activities, disrupt metabolic functions, and finally cause the death of microbes. Furthermore, silver compounds have been stated to oxidize thiol groups, thereby reducing the acidogenicity of dental plaque.^{18,19} Thirdly, it is also possible for silver ions to bind to guanine, which is a significant component of DNA, which in turn deactivates the replication skill of bacteria.²⁰ AgNO_3 , AgF and $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F}$ and other silver particle additions have long been known to have antibacterial effect.²¹ When bacteria killed by silver ions come together with live bacteria, silver is reactivated. Thus, dead bacteria effectively kill other live bacteria with the "zombie effect". This reservoir effect contributes to explanation of the long-term antimicrobial effects of silver deposited in cavity bacteria and dentin proteins.^{22,23}

3. Biocompatibility, Side Effects, Safety

Silver is considered to be a biocompatible material. Traditionally, silver ions were thought to have low cell toxicity.²⁴ In spite of the fact that the American Conference of State Industrial Hygienists has set occupational exposure limits called the Permissible Exposure Limit of 0.01 mg/m³, 0.1 mg/m³, respectively for soluble silver compounds and metallic silver, currently no such limiting value for silver exposure in medical and dental practices.²⁵ However, some side effects related to silver have been reported. In this respect, it has been suggested that excessive use of silver accumulates in the skin, kidneys, liver, spleen, cornea, gums, mucous membranes, and

nails.²⁶ As a result of this accumulation, fatty degeneration and changes in blood cells occur in the liver and kidneys caused by long-term low dose intake of silver compounds.²⁷ In addition, being exposed to excessive amount of silver compounds for a long time causes irreversible pigmentation in the light-exposed parts of the body, skin and eyes.²⁸ In the mouth, they have side effects such as mild, temporary increase in erythema on the gums near the teeth and small irritating white lesions on the mucosa.²⁹ Although it has been reported that silver accumulates in several organs and tissues, little data exist on toxic effects and silver allergy. It is reported that intraoral side effects are temporary and disappear without intervention within 48 hours.³⁰ Black staining as a result of contact with carious tissue is stated to be the most obvious disadvantage of silver compounds in dentistry.¹¹ The oxidation of ionized silver to metallic silver causes this discoloration and therefore this deficiency has the potential to limit the clinical application of silver compounds in terms of aesthetics challenged patients.³¹

4. Silver Compounds

4.1. Silver Nitrat

AgNO₃ was the first silver compound utilized for stopping caries with a usage in dentistry dating back to the 1840s.⁵ Mechanism of chemical reactions taking place between silver or its compound derivatives and main dental components is in the form of $\text{Ca}_{10}\text{PO}_{(4)_6}(\text{OH})_2 + \text{AgNO}_3 \rightarrow \text{Ca}(\text{NO}_3)_2 + \text{Ag}_3\text{PO}_4 + \text{Ag}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$. A simple technique for producing metallic silver called Howe's ammonia solution of silver nitrate (AgNH₃NO₃) was reported in 1917.³³ Silver nitrate can easily penetrate into the affected dentin and exert an antibacterial effect. When the mechanism of silver nitrate is examined, it is realized that it not only reaches the intact and carious dentin, but also penetrates into the vital or non-vital dentin.³⁴ It is also said that silver nitrate possesses a mild, self-limiting, localized effect on the pulp. Nonetheless, it has been shown to have less harmful effects when applied directly to the pulp, as it provides hemostasis of blood cells.³⁵

4.2. Silver Fluoride

AgF is a compound with bacterial inhibition potential. The mechanism of action on teeth is similar to silver compounds such as AgNO₃, AgF, and electronically created silver ions (silver cations produced by electric current with silver electrodes). The main product that acts as an inhibitor is the silver ion, not the other anions. Different fluoride contents of AgF are lethal to streptococcus mutans to varying degrees.^{36,37}

4.3. Silver Diammine Fluoride

Silver diamine fluoride (SDF) is an alkaline, colorless and topically applicable solution containing fluoride and silver ions.¹⁰ From 1970s to the present, SDF has been a therapeutic agent, which also uses bacteria and biofilm molds to inhibit bacterial growth.^{32,38} The mechanism of action on the tooth, representing the reaction between SDF and hydroxyapatite, is as follows; $\text{Ca}_{10}\text{PO}_4(\text{OH})_2 + \text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F} \rightarrow \text{CaF}_2 + \text{Ag}_3\text{PO}_4 + \text{NH}_4\text{OH}$.³⁹ In this respect, the solution of silver diamine fluoride ($\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F}$) is utilized as a caries stopper. Fluoride and silver ions have a synergistical interaction so as to form fluorapatite. The initial step involves the formation of calcium fluoride (CaF_2) and silver phosphate (Ag_3PO_4), followed by the second reaction which includes dissociation of calcium and fluoride subsequently.^{39,40}

The efficacy of SDF has been confirmed by in vitro and clinical studies in such a way as to diminish the solubility of dental tissue against chemical acid challenge and thereby facilitating enamel remineralization.⁴¹ In addition, SDF has antibacterial activity against cariogenic strains of *S. mutans*. Along with its superior antibacterial activity, SDF has also an effective antimicrobial activity especially against *Actinomyces* and *E. faecalis* biofilm.⁴²⁻⁴⁴

The mechanism of action of SDF is reduction of growth of cariogenic bacteria, protection of collagen intact, inhibition of demineralization and promotion of remineralization of enamel and dentin. Matrix metalloproteinases (MMPs), which are an important factor in the enzymatic degradation of collagen, are inhibited by SDF by inhibiting the proteolytic activities of MMP-2,8,9. Moreover, the liberation of hydroxy proline, being one of the results of collagen degradation, is comparatively less in the event that dentin is treated with SDF.⁴⁵ During application of SDF, it potentially causes browning or darkening of enamel or dentin. Potassium iodide (KI) can diminish dark staining after SDF application by means of reacting with free silver ions with the aim of forming a yellow silver iodide precipitate.^{44,46}

SDF shows its effectiveness at very different concentrations. The most effective concentration accepted for now has been determined as 38%.⁴⁷ In 2010, Hiraishi et al. examined the quantitative reductions in *E. faecalis* biofilms to measure the antimicrobial activity of 3.8% (38% SDF, 1:10 dilute solution) SDF irrigant and observed 40 μm penetration of silver into dentinal tubules after the smear layer was removed.⁴⁸ The presence of silver deposits suggests that it is possible for SDF to reduce biofilms formed in dentinal tubules. Therefore, it has been shown that SDF can be effective both for irrigation and as a medicament.³⁹

The possible toxicity of SDF is directly related to the fluoride concentration of 44,800 ppm. In addition, the silver ions in its content are biologically active. Therefore, it exhibits the properties of silver ions with possible side effects. Since 38% SDF contains a high concentration of fluoride, it may be a concern of due to causing fluorosis in young children. The severity of fluorosis depends on the fluoride concentration in the plasma.⁴⁹ Although there are no studies on this in children, serum silver and fluoride concentrations were measured in adults after topical SDF application in one study and the results showed that the exposure to fluoride was below the oral reference dose suggested by the US Environmental Protection Agency. Researchers concluded that the occasional dose of SDF was well below the concentrations associated with toxicity.⁵⁰

4.4. Silver Nanoparticles

Recently, the use of nanotechnology in dentistry has drawn great attention, which include formulating silver nanoparticles (AgNPs) owing antimicrobial properties against a wide range of microorganisms, and new methods utilised so as to prevent and treat caries, to control plaque-associated biofilms, and to remineralize primary dental caries.^{51,52} AgNPs is recognised to possess antimicrobial activity against gram-negative bacteria. The mechanism of silver nanoparticles is that denaturation and oxidation causing rupture of inner cell organelles for the cell wall is mainly induced by silver, resulting in bacterial death.⁵³

5. Clinical Applications

Studies and clinical reports which have been published on the issue so far indicate that SDF is used widely in dentistry. Superficial SDF application is a method which is simple, fast and safe treatment.^{43,47}

It can be effective in terms of preventing new caries development and stopping caries which are available. Furthermore, it shows its effectiveness in the treatment of different areas such as dentin sensitivity and root canal disinfection, arrest of caries in young children, socially vulnerable and uncooperative children. It can also be helpful in terms of controlling root caries in the elderly, controlling pit and fissure caries in the first permanent molars, as well as managing dentinal hypersensitivity.^{32,37,46,48} Antimicrobial root canal irrigant or inter-appointment dressing can protect tooth hard tissues against caries and fractures. With the further development of protocols and the widespread use of caries, it will be possible to obtain results at the social level in the medical management of caries.^{20,48}

Indications for caries treatment with SDF are patients with high caries risk and lesions, who require multiple appointments, patients with treatable

carious lesions extending dentine in both anterior and posterior primary teeth, patients with behavioral problems who need to get dental treatment under general anesthesia patients as well as patients with limited or no access to dental care services.⁵⁴

Contraindications for caries treatment with SDF are spontaneous or severe pain due to caries on the tooth to be treated and carious lesions near the dental pulp confirmed by clinical and radiographic finding, the patient or parent's not accepting the discoloration resulting from SDF as well as individuals with silver allergy.^{23,54}

6. Conclusion

The field of dentistry and medicine have benefited from silver compounds for more than a century. Through laboratory and clinical studies, they have been found to be effective agents in terms of preventing and stopping caries, especially in primary and permanent teeth. Despite the fact that the discoloration effect is undoubtedly a major drawback for many patients, this kind of silver treatment is a method which is simple and low-cost for the treatment of caries, particularly in certain populations including the patients with restricted resources and opportunities in developing countries or regions, or the elderly who have limited access to dental care or to services at hospital.^{54,55}

7. References

1. Spadaro, J. A., Webster, D. A., & Becker, R. O. (1979). Silver polymethyl methacrylate antibacterial bone cement. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, (143), 266-270.
2. Peng, J. Y., Botelho, M. G., & Matinlinna, J. P. (2012). Silver compounds used in dentistry for caries management: a review. *Journal of dentistry*, 40(7), 531-541. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2012.03.009>
3. Klasen H. J. (2000). Historical review of the use of silver in the treatment of burns. I. Early uses. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*, 26(2), 117–130. [https://doi.org/10.1016/s0305-4179\(99\)00108-4](https://doi.org/10.1016/s0305-4179(99)00108-4)
4. Moyer, C. A., Brentano, L., Gravens, D. L., Margraf, H. W., & Monafo, W. W., Jr (1965). Treatment of large human burns with 0.5 per cent silver nitrate solution. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 90, 812–867. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1965.01320120014002>

5. Stebbins, E. A. (1891). What value has argenti nitras as a therapeutic agent in dentistry?. *Int Dent J*, *12*, 661-670.
6. Crystal, Y. O., & Niederman, R. (2019). Evidence-based dentistry update on silver diamine fluoride. *Dental Clinics*, *63*(1), 45-68. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2018.08.011>
7. James, P. M. C., & Parfitt, G. J. (1954). A clinical note on the use of silver nitrate in the prevention of fissure caries in newly erupted first permanent molars. *Br. Dent. J*, *96*, 35-36.
8. Everett, F. G., Hall, W. B., & Phatak, N. M. (1966). Treatment of hypersensitive dentin. *Journal of oral therapeutics and pharmacology*, *2*(4), 300-310.
9. Nishino, M. (1969). Studies on the topical application of ammoniacal silver fluoride for the arrestment of dental caries. *J Osaka Univ Dent Sch*, *14*, 1-14.
10. Contreras, V., Toro, M. J., Elías-Boneta, A. R., & Encarnación-Burgos, A. (2017). Effectiveness of silver diamine fluoride in caries prevention and arrest: a systematic literature review. *General dentistry*, *65*(3), 22–29.
11. Hamama, H. H., Yiu, C. K., & Burrow, M. F. (2015). Effect of silver diamine fluoride and potassium iodide on residual bacteria in dental tubules. *Australian dental journal*, *60*(1), 80–87. <https://doi.org/10.1111/adj.12276>
12. García-Contreras, R., Argueta-Figueroa, L., Mejía-Rubalcava, C., Jiménez-Martínez, R., Cuevas-Guajardo, S., Sánchez-Reyna, P. A., & Mendieta-Zeron, H. (2011). Perspectives for the use of silver nanoparticles in dental practice. *International dental journal*, *61*(6), 297–301. <https://doi.org/10.1111/j.1875-595X.2011.00072.x>
13. Sheikh, F. A., Barakat, N. A., Kanjwal, M. A., Nirmala, R., Lee, J. H., Kim, H., & Kim, H. Y. (2010). Electrospun titanium dioxide nanofibers containing hydroxyapatite and silver nanoparticles as future implant materials. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, *21*(9), 2551-2559. <https://doi.org/10.1007/s10856-010-4102-9>
14. Swift Jr, E. J. (1989). In vitro caries-inhibitory properties of a silver cermet. *Journal of dental research*, *68*(6), 1088-1093. <https://doi.org/10.1177/00220345890680060601>
15. Shah, S., Bhaskar, V., Venkatraghavan, K., Choudhary, P., & Trivedi, K. (2014). Silver diamine fluoride: a review and current applications. *Journal of Advanced Oral Research*, *5*(1), 25-35.

16. Lansdown A, Silver I. Its antibacterial properties and mechanism of action. *Journal of Wound Care* 2002;11:125–30. <https://doi.org/10.12968/jowc.2002.11.4.26389>
17. Lansdown, A. B. (2006). Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Biofunctional textiles and the skin*, 33, 17-34. <https://doi.org/10.1159/000093928>
18. Seifo, N., Robertson, M., MacLean, J., Blain, K., Grosse, S., Milne, R., ... & Innes, N. (2020). The use of silver diamine fluoride (SDF) in dental practice. *British Dental Journal*, 228(2), 75-81. <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1203-9>
19. Mei, M. L., Lo, E. C., & Chu, C. H. (2016). Clinical use of silver diamine fluoride in dental treatment. *Compend Contin Educ Dent*, 37(2), 93-98.
20. Russell, A. D., & Hugo, W. B. (1994). 7 antimicrobial activity and action of silver. *Progress in medicinal chemistry*, 31, 351-370. [https://doi.org/10.1016/s0079-6468\(08\)70024-9](https://doi.org/10.1016/s0079-6468(08)70024-9)
21. Jain, M., Jain, V., & Agarwal, N. (2018). A review on application of silver diamine fluoride in dentistry. *Int J Oral Health Dent*, 4, 58-62.
22. Horst, J. A., Ellenikiotis, H., Milgrom, P. M., & UCSF Silver Caries Arrest Committee. (2016). UCSF protocol for caries arrest using silver diamine fluoride: rationale, indications, and consent. *Journal of the California Dental Association*, 44(1), 16.
23. Ballikaya, E., & Çehreli, Z. C. (2020). Gümüş Diamin Florürün Çürük Yönetimindeki Yeri. *Türkiye Klinikleri. Dishekimligi Bilimleri Dergisi*, 26(2).
24. Atiyeh, B. S., Costagliola, M., Hayek, S. N., & Dibo, S. A. (2007). Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. *burns*, 33(2), 139-148. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.06.010>
25. Drake, P. L., & Hazelwood, K. J. (2005). Exposure-related health effects of silver and silver compounds: a review. *The Annals of occupational hygiene*, 49(7), 575-585. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mei019>
26. Rosenman, K. D., Moss, A., & Kon, S. (1979). Argyria: clinical implications of exposure to silver nitrate and silver oxide. *Journal of occupational medicine.: official publication of the Industrial Medical Association*, 21(6), 430-435.

27. Wan, A. T., Conyers, R. A., Coombs, C. J., & Masterton, J. P. (1991). Determination of silver in blood, urine, and tissues of volunteers and burn patients. *Clinical chemistry*, 37(10), 1683-1687.
28. Shelley, W. B., Shelley, E. D., & Burmeister, V. (1987). Argyria: the intradermal "photograph," a manifestation of passive photosensitivity. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 16(1), 211-217. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(87\)80065-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(87)80065-8)
29. Duangthip, D., Fung, M. H. T., Wong, M. C. M., Chu, C. H., & Lo, E. C. M. (2018). Adverse effects of silver diamine fluoride treatment among preschool children. *Journal of dental research*, 97(4), 395-401. <https://doi.org/10.1177/0022034517746678>
30. Llodra, J. C., Rodriguez, A., Ferrer, B., Menardia, V., Ramos, T., & Morato, M. (2005). Efficacy of silver diamine fluoride for caries reduction in primary teeth and first permanent molars of schoolchildren: 36-month clinical trial. *Journal of dental research*, 84(8), 721-724. <https://doi.org/10.1177/154405910508400807>
31. Crystal, Y. O., Janal, M. N., Hamilton, D. S., & Niederman, R. (2017). Parental perceptions and acceptance of silver diamine fluoride staining. *The Journal of the American Dental Association*, 148(7), 510-518. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.03.013>
32. Yamaga, R. (1972). Diamine silver fluoride and its clinical application. *J Osaka Univ Dent Sch*, 12, 1-20.
33. Howe, P. R. (1917). A method of sterilizing and at the same time impregnating with a metal affected dentinal tissue. *Dent Cosmos*, 59, 891-904.
34. Zander, H. A., & Burrill, D. Y. (1943). The penetration of silver nitrate solution into dentin. *Journal of Dental Research*, 22(2), 85-89.
35. Englander, H. R., James, V. E., & Massler, M. (1958). Histologic effects of silver nitrate on human dentin and pulp. *The Journal of the American Dental Association*, 57(5), 621-630. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1958.0258>
36. Thibodeau, E. A., Handelman, S. L., & Marquis, R. E. (1978). Inhibition and killing of oral bacteria by silver ions generated with low intensity direct current. *Journal of dental research*, 57(9-10), 922-926. <https://doi.org/10.1177/00220345780570091901>

37. Knight, G. M., McIntyre, J. M., Craig, G. G., Zilm, P. S., & Gully, N. J. (2009). Inability to form a biofilm of *Streptococcus mutans* on silver fluoride-and potassium iodide-treated demineralized dentin. *Quintessence International*, 40(2).
38. Sorkhdini, P., Crystal, Y. O., Tang, Q., & Lippert, F. (2021). The effect of silver diamine fluoride in preventing in vitro primary coronal caries under pH-cycling conditions. *Archives of Oral Biology*, 121, 104950. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104950>
39. Zhao, I. S., Gao, S. S., Hiraishi, N., Burrow, M. F., Duangthip, D., Mei, M. L., Lo, E. C., & Chu, C. H. (2018). Mechanisms of silver diamine fluoride on arresting caries: a literature review. *International dental journal*, 68(2), 67–76. <https://doi.org/10.1111/idj.12320>
40. Rølla, G., & Saxegaard, E. (1990). Critical evaluation of the composition and use of topical fluorides, with emphasis on the role of calcium fluoride in caries inhibition. *Journal of dental research*, 69(2_suppl), 780-785. <https://doi.org/10.1177/00220345900690S150>
41. Yu, O. Y., Mei, M. L., Zhao, I. S., Li, Q. L., Lo, E. C. M., & Chu, C. H. (2018). Remineralisation of enamel with silver diamine fluoride and sodium fluoride. *Dental Materials*, 34(12), e344-e352. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.10.007>
42. Chu, C. H., Mei, L. E. I., Seneviratne, C. J., & Lo, E. C. M. (2012). Effects of silver diamine fluoride on dentine carious lesions induced by *Streptococcus mutans* and *Actinomyces naeslundii* biofilms. *International journal of paediatric dentistry*, 22(1), 2-10.. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2011.01149.x>
43. Minavi, B., Youssefi, A., Quock, R., Letra, A., Silva, R., Kirkpatrick, T. C., Tribble, G., & van der Hoeven, R. (2021). Evaluating the substantivity of silver diamine fluoride in a dentin model. *Clinical and experimental dental research*, 7(4), 628–633. <https://doi.org/10.1002/cre2.376>
44. Abdullah, N., Al Marzooq, F., Mohamad, S., Abd Rahman, N., Rani, K., Chi Ngo, H., & Samaranayake, L. P. (2020). The antibacterial efficacy of silver diamine fluoride (SDF) is not modulated by potassium iodide (KI) supplements: A study on in-situ plaque biofilms using viability real-time PCR with propidium monoazide. *PloS one*, 15(11), e0241519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241519>

45. Mei, M. L., Ito, L., Cao, Y., Li, Q. L., Chu, C. H., & Lo, E. C. (2014). The inhibitory effects of silver diamine fluorides on cysteine cathepsins. *Journal of dentistry*, 42(3), 329–335. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2013.11.018>
46. Tolba, Z. O., Hamza, H. S., Moheb, D. M., Hassanein, H. E., & El Sayed, H. M. (2019). Effectiveness of two concentrations 12% versus 38% of silver diamine fluoride in arresting cavitated dentin caries among children: A systematic review. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 67(1), 1-7.
47. Burgess, J. O., & Vaghela, P. M. (2018). Silver Diamine Fluoride: A Successful Anticariogenic Solution with Limits. *Advances in dental research*, 29(1), 131–134. <https://doi.org/10.1177/0022034517740123>
48. Hiraishi, N., Yiu, C. K., King, N. M., Tagami, J., & Tay, F. R. (2010). Antimicrobial efficacy of 3.8% silver diamine fluoride and its effect on root dentin. *Journal of endodontics*, 36(6), 1026–1029. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.02.029>
49. DenBesten, P., & Li, W. (2011). Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis. *Fluoride and the oral environment*, 22, 81-96. <https://doi.org/10.1159/000327028>
50. Vasquez, E., Zegarra, G., Chirinos, E., Castillo, J. L., Taves, D. R., Watson, G. E., ... & Milgrom, P. (2012). Short term serum pharmacokinetics of diammine silver fluoride after oral application. *BMC Oral Health*, 12(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-12-60>
51. Rai, M., Yadav, A., & Gade, A. (2009). Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology advances*, 27(1), 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.09.002>
52. Hernández-Sierra, J. F., Galicia-Cruz, O., Angélica, S. A., Ruiz, F., Pierdant-Pérez, M., & Pozos-Guillén, A. J. (2011). In vitro cytotoxicity of silver nanoparticles on human periodontal fibroblasts. *The Journal of clinical pediatric dentistry*, 36(1), 37–41. <https://doi.org/10.17796/jcpd.36.1.d677647166398886>
53. Butrón Téllez Girón, C., Hernández Sierra, J. F., DeAlba-Montero, I., Urbano Peña, M., & Ruiz, F. (2020). Therapeutic Use of Silver Nanoparticles in the Prevention and Arrest of Dental Caries. *Bioinorganic chemistry and applications*, 2020, 8882930. <https://doi.org/10.1155/2020/8882930>

54. Crystal, Y. O., Marghalani, A. A., Ureles, S. D., Wright, J. T., Sulyanto, R., Divaris, K., ... & Graham, L. (2017). Use of silver diamine fluoride for dental caries management in children and adolescents, including those with special health care needs. *Pediatric dentistry*, 39(5), 135E-145E.
55. Weintraub, J. A., Birken, S. A., Burgette, J. M., Lewis, T. A., & White, B. A. (2019). Use of the consolidated framework for implementation research to assess determinants of silver diamine fluoride implementation in safety net dental clinics. *Journal of public health dentistry*, 79(4), 298-306. <https://doi.org/10.1111/jphd.12324>

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 15



Akciğer Kanseri ve Sağkalımı Etkileyen Faktörler (Suphi Aydın)

Akciğer Kanseri ve Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Suphi Aydın

*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği,
dr_suphi@hotmail.com*

1. Giriş

Akciğer kanseri hem insidansı hem de mortalitesi bakımından oldukça yüksek oranlara sahip bir kanser türüdür (1). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Türkiye birleşik veri tabanlı istatistiklerine göre (2016) erkeklerde birinci, kadınlarda beşinci sık rastlanan kanser türüdür. Dünyada ise erkeklerde birinci, kadınlarda ise üçüncü sırada karşımıza çıkar (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerinde kansere bağlı ölümler arasında ilk sırada yer alır (1).

Akciğer kanserleri başlangıçta halsizlik, öksürük gibi spesifik olmayan semptomlar verdiğinden erken evrelerde tanı koymak zordur (3) ve hastaların ancak %10'una bu evrede tanı konulabilmektedir. Hastaların çoğuna genelde evre III ve IV'te tanı konulabilmesi nedeniyle 5 yıllık sağkalımı %5'in altında seyretmektedir (4). Tanı konulmuş hastaların tamamı değerlendirildiğinde ise ortalama sağkalım 1 yıl bulunmuştur (1).

Akciğer kanserleri histolojik olarak küçük hücreli akciğer kanserleri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak iki ana başlıkta sınıflandırılır. %85'ini KHDAK'leri oluşturur ve en çok görülen alt tipi ise adenokarsinom (AK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK)'dir (5).

Akciğer kanseri gelişiminde; sigara kullanımı, hava kirliliği, mesleki (başlıca asbest) ve kimyasal maruziyet, genetik yatkınlık, kanser öyküsü ve beslenme şekli bilinen faktörlerden bazılarıdır (6).

Bireye ve tümöre bağlı olan değişkenler sağkalımı ve tedavi planını belirler (7). Tümör boyut (T), lenf nodu metastazı (N) ve uzak metastazın (M) göz önüne alındığı TNM evrelemesi KHDAK olgularında en önemli prognostik faktördür (8). Bununla birlikte ileri yaş, komorbid hastalık, LDH yüksekliği prognozu olumsuz etkilediği bilinen diğer faktörlerdir (7).

Akciğer kanserleri hem lenfatik hem de hematojen yolla metastaz yapabilir. Öncelikli olarak metastaz yaptığı yerler beyin, kemik doku ve böbrek üstü bezleridir. Diğer organ metastazları genelde daha geç evrelerde ortaya çıkar (3). Akciğer kanserinde metastaz varlığı, sağkalımı etkileyen en önemli kötü prognostik faktörlerden biridir (9).

2. Akciğer Kanserinde Histopatolojik Sınıflandırma

Akciğer kanserinde histopatolojik sınıflandırma DSÖ'ye göre 4 ana başlık altında toplanır. Bu sınıflandırma SHK, AK, büyük hücreli karsinom (BHK) ve KHAK'dir. KHAK sınıflandırmadaki diğer karsinomlar ile karşılaştırıldığında aralarında belirgin farklılıklar mevcuttur. Klinisyenler tarafından bu nedenle akciğer kanserleri, KHAK ve KHDAK olarak iki grupta sınıflandırılmıştır (10).

Akciğer kanserinde histopatolojik sınıflandırma DSÖ'ye göre 4 ana başlık altında toplanır (Tablo 1). Bu sınıflandırma SHK, AK, BHK ve KHAK'dir. KHAK sınıflandırmadaki diğer karsinomlar ile karşılaştırıldığında aralarında belirgin farklılıklar mevcuttur. Klinisyenler tarafından bu nedenle akciğer kanserleri, KHAK ve KHDAK olarak iki grupta sınıflandırılmıştır (10).

Tablo 1. Akciğer kanserinde histopatolojik sınıflandırma (WHO/IASLC 1999)

| |
|---|
| <p>1. Skuamöz hücreli karsinom</p> <ul style="list-style-type: none"> . Papiller . Berrak hücreli (clearcell) . Küçük hücreli (smallcell) . Basaloid <p>2. Küçük hücreli karsinom</p> <p>2.1 Kombine küçük hücreli</p> <p>3. Adenokarsinom</p> <p>3.1 Asiner</p> <p>3.2 Papiller</p> <p>3.3 Bronşioalveoler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nonmüsinöz (clara hücreli/tip 2 pnömosit tip) • Müsinöz (goblet hücreli tip) • Mikst (müsinöz ve nonmüsinöz) <p>3.4 Solid (müsinöz formasyonlu)</p> <p>3.5 Mikst</p> <p>3.6 Diğer</p> <ul style="list-style-type: none"> • İyi diferansiyefetal • Müsinöz (kolloid) • Müsinözistik • Berrak hücreli (clearcell) <p>4. Büyük hücreli karsinom</p> <p>4.1 Nöroendokrinkarsinom</p> <p>4.2 Basaloid</p> <p>4.3 Lenfoepityomaya benzer</p> <p>4.4 Berrak hücreli (clearcell)</p> <p>4.5 Rabdoid tip</p> |
|---|

<https://docplayer.biz.tr/6203577-Akciger-kanserleri-atila-akkoclu.html>

2.1. Skuamöz Hücreli Karsinom

Erkeklerde en sık rastlanan akciğer kanseri türüdür (%41.45) (11). Bronş epitelinde skuamöz metaplazi/displazinin ilerlemesiyle oluşan, sigara ile alakalı, çoğunlukla (2/3) santral yerleşimli tümörlerdir. Periferik yerleşimli olanlarda nodüler büyüme, santral yerleşimli olanlarda nekroz ve kavitasyon gözlenebilir. Histopatolojik olarak skuamoid hücrelerin yaptığı, ortası keratinize solid hücre adaları içeren (keratin incileri-globkorne), tek hücre keratinizasyonuna sahip ve hücreler arası bağlantılar (desmozom) SHK'lerin en tipik özellikleridir (12). Morfolojik olarak 4 varyantı vardır; Şeffaf hücreli, küçük hücreli, papiller, bazaloid varyantlar (13).

2.2. Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu

KHAK, hızla ilerleyen, kötü prognozlu bir kanserdir. Tüm akciğer kanserlerinin %14'ünü oluşturan, çoğu hastalarda sigara ile bağlantılı, tanı anında genellikle ileri evrede tespit edilebilen akciğer kanseri türüdür (12). Kökenini bronş mukozasında, nöroendokrin orijinli K tipi granüler hücrelerden alır (10). Hücreleri yüksek mitotik aktivite gösterir. Çoğu hastada nekrozla birlikte seyreder. Tümör hücrelerindeki birikmiş DNA bazofilik bir görünüm sağlar (12). Saf veya kombine KHK tiplerinde vardır. Tümörün içinde en az %10 BHK komponent varsa "Kombine küçük ve büyük hücreli karsinom" ismi verilir. Ayrıca tümör içerisinde AK veya SHK komponentleri bulunduğu ise "Kombine KHK ve SHK" tanısı konulur (14).

2.3. Adenokarsinom

En yaygın akciğer kanseri olup, akciğer kanserlerinin %40'mı, KHK'nin %60'mı ve cerrahi olarak rezeke edilen vakaların %70'ini oluşturur (15). Sigara ile ilişkisi zayıftır, skar zemininden gelişebilir ve oluşan tümör terminal bronşiyal epitelden köken alır. İnsidansında son yıllarda artış izlenmektedir. Genellikle periferik yerleşimli bir kitledir. Histolojik olarak asiner, papiller, lepitik, mikropapiller ve solid tip olarak ayrılır (10). AK hastaları üzerinde yapılan bir araştırmada hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %61,5, ortalama sağkalım süresi 85,9±5,1 ay olarak bulunmuştur. Erkeklerde 5 yıllık sağkalım istatistiksel olarak daha kötü olduğu tespit edilmiştir (16).

2.4. Büyük Hücreli Karsinom

BHK tüm akciğer kanserlerinin %3'ünü oluşturur. BHK'nin skuamöz veya glandüler hücrelerden ayrımı ışık mikroskobu ile yapılır (17). Sigara ile yakın ilişkilidir (10). Genellikle periferik yerleşimlidir ve nekrotik görünüme sahiptir (17). Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, lenfoepitelyoma benzeri

karsinom, şeffaf hücreli karsinom, bazaloid karsinom, rabdoid fenotipli BHK ve ayrılaşmamış BHK olarak alt tipleri mevcuttur (18).

3. Akciğer Kanserinde Semptomlar

Akciğer kanseri erken evrelerde genellikle asemptomatik seyreder, ileri evrelerde semptom vermeye başlar ve bu sebeplerden ötürü tanıda gecikmelere neden olur. Tanının geç koyulmasında bunun yanında akciğerler ve bronşlar gibi yapıların ağrı duyusunun olmaması gibi faktörler de etkilidir (19). Akciğer bol miktarda kanlanmaya sahip bir organ olması sebebiyle akciğer kanserinde hematogen yayılım sık görülür (20). Bu nedenden dolayı akciğer kanserinde tümörün bölgesel veya lokal invazyonu ya da diğer organlara metastaz yapıp yapmamasına göre değişen semptomlar izlenir (19).

Öksürük: Akciğer kanserinde görülen en yaygın semptomdur (19). Kansere bağlı pulmoner komplikasyonlar (plevral sıvı, obstrüktif pnömoni, atelektazi) santral yerleşimli tümörlerde hava yollarının tümörle irritasyonu ve direkt invazyonu gibi sebepler öksürüğe sebep olabilir (21).

Hemoptizi: Tümörün oluşturduğu lokal etkilerden veya tümörün direkt etkisinden ötürü görülebilir (22). Obstrüktif lezyona ikincil olarak gelişen enfeksiyonlar da hemoptiziye sebep olabilir (23).

Dispne: Kansere bağlı olarak hava yolu obstrüksiyonu, atelektazi, plevral tümör, göğüs duvarı invazyonu, malign plevral efüzyon gibi nedenlerle ortaya çıkabilmektedir (24).

Kaşeksi: Akciğer kanserinde kilo kaybına neden olan metabolik değişimler veya normal anabolik aktivitenin bozulması neticesinde gözlenebilir. Bunun yanında kansere bağlı olarak ağrı, gastrointestinal sistem bozuklukları, tat ile koku değişimi, yorgunluk gibi faktörler de kilo kaybına sebebiyet verebilmektedir (25).

Vena Kava Süperior Sendromu: Vena kava süperiora invazyon veya bası sonucu gerçekleşen bu anomali sonucunda göğüs ön duvarında venöz yapıların belirginleşmesi, baş ağrısı, supraklaviküler dolgunluk gibi semptomlar gözlenebilmektedir (20).

Kemik Ağrısı: Akciğer kanserine bağlı görülen metastaz bölgeleri arasında kemik önemli bir yer tutmaktadır. Kemikteki metastazdan ötürü kemikte şiddetli ağrılar gözlenebilir (20).

Paraneoplastik Sendromlar: Bazı akciğer tümörlerinde tümör hücrelerinin salgıladığı hormon ve hormon benzeri maddeler mevcuttur (10). Bunlara bağlı olarak jinekomasti, kemik metastazı olmadan oluşan hiperkalsemi, ektopik adrenokortikotropik hormon salgılanması sonucu oluşan “Cushing Sendromu” gibi bulgular görülebilmektedir (20).

Çomak Parmak: Akciğer kanseri hastalarında farklı serilerde % 29-37 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir. Bu semptomun patofizyolojisinde, kan oksijen seviyelerinde düşüş ve plazma büyüme hormonu seviyelerinde artışın rol aldığı ileri sürülmektedir (26).

Ses Kısıklığı: Sıklıkla sol akciğer yerleşimli tümörlerde gözlenen, rekürren laringeal sinirin etkilenmesine bağlı gelişen bir semptomdur (19).

4. Tanı Yöntemleri

Akciğer kanserinde tanı yöntemleri invaziv ve noninvaziv olmak üzere ikiye ayrılır.

4.1. Noninvaziv Tanı Yöntemleri

Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET – FDG): Tümör hücrelerinin radyoaktif 18F işaretli fluoro-deoksi-D-glukozu tutmasını esas alan bir yöntemdir. Akciğer kanserini saptamadaki değeri ve uzak metastaz odaklarına duyarlılığı yüksektir. FDG tutulumunu ölçmek için SUVmax değeri kullanılmaktadır (27). SUVmax değerinin yüksekliği tümör hücrelerinin aktifliğini gösterir (28). Yapılan bir çalışmada SUVmax değerinin AK'de tümörün diferansiyasyonu için belirleyici faktör olduğu belirtilmiştir (29). Bu yöntem beyin metastazlarını değerlendirmede, tümör büyüklüğü ve komşuluğunu saptamada yetersizdir (30). Bu tanısal yöntemin duyarlılığı %95, özgüllüğü %85 kadardır (31).

Balgam Sitolojisi: Akciğer kanserinde tümör hücreleri bronş lümenine dökülerek balgamla çıkarılır. Özellikle santral yerleşimli tümörlerde tanısal değeri daha yüksektir. Akciğer kanseri şüphesi olan bir hastada tanı için en kolay elde edilebilen materyaldir (32). Akciğer kanseri tanısındaki duyarlılığı %58, özgüllüğü %98 olarak bulunmuştur (33).

Akciğer Grafisi: İki yönlü akciğer grafisi akciğer kanserinde radyolojik olarak seçilecek ilk yöntemdir. Grafide görülen tümörün belirsiz kenarlı olması, anatomik yapılarla süperpoze lezyon olması, hiler büyüme ve infiltratif lezyonlar direkt bulgulardır. Tedaviye cevap vermeyen pnömoni, tek taraflı hava hapsi, plevral efüzyon gibi bulgular da indirekt bulguları oluşturur (30).

Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (BT): Akciğer kanserinin evrelemesinde ve tanısında önemli bir yöntemdir. Tümörün mediasten ve diğer organlara olan metastazlarını göstermektedir (30). PET ile kombine olarak kullanılması tümörü saptama oranını ve tümörün atelektazi veya konsolidasyondan ayrımında başarı oranını artırır (34,35).

Toraks Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Normal doku yoğunluk farkını ve tümörü ayırt etmede güçlüdür. Tümörün yumuşak doku ve kemik

metastazlarını göstermede etkilidir (3). Rutin olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir (30). Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda beyin metastazlarının saptanmasında MRG' nin anlamlı bir üstünlüğü mevcuttur (36).

4.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri

Bronkoskopi: Akciğer kanserli hastada bronkoskopi aracılığıyla tümörün yaygınlığı, lokalizasyonu, evrelemesi belirlenebilir. Bronkoskop, rijid ve fileksibl olmak üzere iki çeşittir. Bronkoskopi sırasında bronş lavajı, forceps biyopsisi, fırçalama, transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) gibi çeşitli teknikler kullanılmaktadır (32).

Bronş Lavajı: Bronkoskopi esnasında bronş içine 20-50 ml serum fizyolojik verildikten sonra bronş içindeki sıvının alınması işlemidir (32). Kanama riski bulunan veya herhangi bir nedenden dolayı biyopsi almanın sakıncalı olduğu durumlarda kullanılabilen tek bronkoskopik yöntemdir (37).

Forceps Biyopsi: Bronkoskopik işlemler içinde forceps biyopsi tanı açısından en yüksek orana sahiptir. Bu yöntem için AK'ler, KHAK ve SHK'den daha düşük tanı oranına sahiptir (32).

Transbronşiyal İğne Aspirasyonu (TBİA): Bu işlemde 18-22 gauge iğneler kullanılır. Bu işlem genel olarak hiler ve mediastinal lenf nodu ile uygun lokalizasyondaki submukozal tümör tanılarında tercih edilir (32).

Otofloresans Bronkoskopi (OFB): Özellikle premalign lezyonlar için geliştirilmiş bir yöntemdir. Dokuların normal ya da anormal olmasından kaynaklanan farklı floresans yansıtması prensibiyle çalışır (32). Bu yöntemin duyarlılığını %91, özgüllüğünü %26 gösteren çalışmalar mevcuttur (38). OFB genel olarak şu durumlarda kullanılır:

1. Balgam sitolojisinde pozitifliğe karşın radyolojik olarak şüpheli lezyon bulunamamış olması ya da balgam sitolojisinde negatifliğe karşın radyolojik olarak şüpheli lezyon bulunması
2. Solunum şikayetleri olan hastalar
3. Malignite açısından yüksek risk grubundaki hastalar (32).

Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi: Tomografi eşliğinde göğüs duvarında iğneyle girilerek kitleden örnek alınması işlemidir. Periferik lezyonlar için sık kullanılan bir yöntemdir. Malign lezyonlarda olduğu kadar benign lezyonlarda etkili değildir (32).

Torasentez ve Plevral Biyopsi: Torasentez, solunum seslerinin alınmadığı ve matitenin en iyi alındığı alandan plevra boşluğuna dik olarak heparinle yıkanmış 22 nolu iğneyle girilerek sıvı alınması işlemidir. Plevral sıvının eşlik ettiği akciğer kanser tetkiklerinde etkili bir tanı yöntemidir (32).

Torasentezin plevral metastazları tespitmede duyarlılığı %43, özgülüğü %63 civarındadır (39).

5. Akciğer Kanserinde Tedavi

Akciğer kanserinde; tümörün histopatolojik tipi, hastanın yaşı, cinsiyeti, tıbbi geçmişi, komorbid hastalıkları, pulmoner fonksiyonlar, görüntüleme ve laboratuvar değerlendirmesinden elde edilen veriler tedaviye yön veren koşullardır. Bu koşullar haricinde dikkate alınması gereken en önemli aşama evrelemedir. Evre arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Bu durumda erken evre hastalıklar sıklıkla agresif tedavi ile kürablardır (40).

5.1. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Hastalar öncelikle cerrahi açıdan değerlendirilir. Operabilite kriterlerine uyan evre I ve II hastalarda, temel tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur ve bu tedavi yaklaşımında ortalama 5 yıllık sağkalım %60-80'dir. Cerrahi rezeksiyon, tümör yükünü azaltarak radyoterapi (RT) ve KT etkinliğini artırabilir. Cerrahi yöntemlerden biri olan lobektomi, erken evre KHDAK rezeksiyonu için altın standart olmuştur (40). Pnömonektomi, segmentektomi, wedge rezeksiyonu, sleeve lobektomi, bilobektomi ise diğer cerrahi yöntemlerdir (10). Segmentektomi ve wedge rezeksiyonu pulmoner rezervi kısıtlı olgularda yapılmaktadır. Yeterli pulmoner rezervi olan hastalar için önerilen cerrahi rezeksiyon yöntemi wedge rezeksiyonu veya segmentektomiden çok lobektomidir. Lobektomi ile çıkarılamayan daha proksimal lezyonlar için pnömonektomi veya sleeve rezeksiyon gerekebilir. Lobektomi ve wedge rezeksiyonu ise hastanede daha kısa kalış süresi ve daha az komplikasyon oluşturma gibi yararlarından dolayı tercih edilebilir. Son yıllarda kullanılan video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), daha az operatif morbidite ve daha hızlı iyileşme sağlayabilir. VATS, uygulanabilir olgular için ideal bir seçenek olabilir (41). Ancak komorbiditeleri nedeniyle operasyonu kaldıramayacak ya da cerrahi kabul etmeyen hastalarda stereotaktik radyoterapi (SRT), fotodinamik tedavi (FTD), radyofrekans ablasyon (RFA), brakiterapi, elektrokoter ve kiryoterapi uygulanabilir (10).

Rezeksiyona uygun olmayan, lokal ileri evre olarak adlandırılan evre IIIA ve IIIB hastalarda seçkin tedavi yöntemi kemoradyoterapidir. Bu hasta grubuna standart dozlarda platin bazlı ikili ajanlarla eş zamanlı kemoradyoterapi önerilir. Evre III hasta grubu oldukça heterojendir ve uygunluk varsa tedaviye cerrahi eklenebilir (40).

Evre IV hastalarda tedavi seçimi metastaz sayısı, metastaz bölgesi, hastalığın yaygınlığı, histolojik tip ve tümörde saptanan mutasyonlara göre kişiselleştirilir (40). Evre IV vakalarda ana tedavi yöntemi sistemik tedavidir. Sistemik tedavi ile birlikte gerektiğinde semptom bazlı palyatif amaçlı RT ya

da uygunluk varsa cerrahi tedavi uygulanabilir. Evre IV olgulara uygulanan KT ve moleküler hedef tedavideki asıl amaç hastanın hayat kalitesini kötüleştirmeden sağkalımı uzatmaktır (1). Ancak burada önemli nokta metastazdır. Örneğin; beyin, kemik metastazlarında ve primer tümörün yarattığı bası, hemoptizi gibi durumların giderilmesinde palyatif RT kullanılabilir (40).

5.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavi

KHAK'li vakalarda tedavi planı hastalığın sınırlı veya yaygın evrede olmasına göre yapılır (10). KHAK'li hastalarda cerrahi uygulama çok nadirdir ve standart bir cerrahi tedavi yoktur (41). Periferik yerleşimli tümörü olan ve lenf nodu tutulumu olmayan TNM evre 1 hastalarda cerrahi rezeksiyon yapılabilir (42). 30 yıldan uzun süredir KHAK tedavisinde kombinasyon tedavisi temeldir. Son 20 yıldır, platin bazlı KT, morbiditedeki yükselişin yanı sıra artmış genel yanıt oranları ve daha uzun sağkalım sağlar (42).

Toraksa sınırlı hastalıkta tedavi küratif ve tedavi seçenekleri platin bazlı KT (sisplatin+etopozid kombinasyonu), RT ve profilaktik beyin ışınlamasıdır (41). Sınırlı hastalıkta KT'ye eş zamanlı RT uygulanması, hem lokal kontrolü sağlamakta hem de yaşam süresini uzatmaktadır (42). KT uygulanan KHAK'li hastalarda ilaçlar kan beyin bariyerini geçemediği için beyin metastazları sık görülmektedir. Bu nedenle sınırlı evre küçük hücreli olgulardan KT ile tam yanıt sağlananlarda koruyucu beyin RT'si yapılırsa beyin metastazı oranı belirgin olarak azalır (15). Yaygın hastalıkta ise palyatif tedavi uygulanır ve sistemik KT, konsolidatif RT seçilmelidir (40).

6. Akciğer Kanseri Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Akciğer kanserinde evre, histopatolojik tip, tümör lokalizasyonu ve boyutu, metastaz, sigara kullanımı, ek hastalık, tedavi yöntemi, ECOG performans skoru, yaş, kilo kaybı, cinsiyet, laboratuvar parametreleri, pulmoner fonksiyonlar, çevresel faktörler ve genetik gibi faktörlerin sağkalıma etkileri araştırılmıştır.

6.1. Evre

Akciğer kanserlerinin uzun dönem sağkalımında multipl faktör etkilidir. En önemli faktörler; tümör boyutu (T), lenf nodu metastazı (N) ve uzak metastaz (M) ile belirlenen tümör evresidir. Cerrahi sonuçlar patolojik ve klinik evre ile beraber değerlendirilmelidir (43). TNM sınıflandırması KHDAK'nin takibinde ve operasyon kararında önemlidir. TNM evreleme sistemi KHDAK hastalarında prognozu belirlemede en önemli prognostik faktördür (44). Yapılan araştırmalar ileri evre akciğer kanserinde 5 yıllık sağkalımın %5'in altında olduğu belirtilmiştir (4) iken erken evrede tespit

edilen akciğer kanserinde ise 5 yıllık sağkalım oranı %70'ler civarında bulunmuştur (1).

6.2. Histopatolojik Tip

Son yıllarda yapılan çalışmalarda histopatolojik alt tipin sağkalıma etkisi üzerine çeşitli sonuçlar ortaya konulmuştur. Akciğer kanseriyle ilgili yapılan bazı çalışmalarda hücre tipine göre yaşam süresini SHK'da 10 ± 1.7 ay, KHAK'de $11 \pm 1,6$ ay, AK'lerde 16 ± 2 ay bulunmuştur (14). KHAK'lerinde ise prognozu diğer akciğer kanserlerine göre daha kötü ve sağkalımı daha düşüktür (45).

6.3. Tümör Lokalizasyonu ve Boyutu

Tümör lokalizasyonu ve boyutu ile ilgili akciğer kanserli olgularda yapılan bir çalışmada, sağkalım süresi ile tümör boyutu (46), tümörün sol veya sağ akciğere, üst veya alt loba yerleşiminin prognoz üzerinde etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Tümörün loblara yerleşiminin dışında periferik veya santral yerleşimli olmasının da prognoz üzerinde etkisinin olmadığı belirtilmiştir (8). Fakat tümör boyutunun büyük olması prognozu kötü etkilediği ve sağkalım süresini anlamlı azalttığı tespit edilmiştir (47).

6.4. Metastaz

Akciğer kanserleri, kan ve lenfatik yollarla metastaz yapar. Rezeke edilen akciğer kanserinde dokunun histopatolojik incelemesinde, düşük evreli kanserlerde dahi vasküler invazyon sıklıkla görülür. Bu durum sağkalım üzerinde olumsuz etki oluşturmakla birlikte, nüks oranının artmasında da bir etkendir. Akciğer kanserinde kemik, beyin ve böbrek üstü bezleri metastazın sık olduğu bölgelerdir (48).

Akciğer kanserinde, karaciğer, beyin gibi uzak organ metastazlarının olması, birden fazla organ metastazı bulunması kötü prognozla ilişkisidir ve sağkalım süresini kısaltır (15,9).

6.5. Sigara Kullanımı

Akciğer kanserinde sigara en önemli etyolojik faktör olup, sigara kullanımı ile kanser ilişkisi çok açık biçimde ortaya konmuştur. Hiç sigara içmemiş olanlarda akciğer kanseri görülme oranı yaklaşık %10'dur ve kadın/erkek oranı 3/1'dir (49).

6.6. Ek Hastalık

Akciğer kanseri hastalarında ileri yaş ve sigara kullanımına bağlı komorbiditelerde sık görülmektedir. Akciğer kanseri hastalarında rastlanan en sık komorbiditeler KOAH, hipertansiyon, diyabet ve kalp

yetmezliğidir(17). 65 yaş ve üzeri kişilerin yaklaşık %80'inde en az bir komorbid hastalık bulunmaktadır. İleri yaş akciğer kanseri hastalarında yapılan araştırmalarda en az bir komorbid hastalığa sahip olma oranı %87.4'dür. Komorbidite derecesi arttıka sağkalım süresi kısaldığı vurgulanıştır (50).

6.7. Tedavi

Günümüzde yeni tanısal tekniklerin kullanılabilmesine, cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere ve cerrahi-dışı tekniklerdeki gelişmelere rağmen dünya genelinde akciğer kanseri için 5 yıllık sağkalım oranları %10-15'i geçmemektedir (51).

Erken evre KHDAK'lerinde primer tedavi cerrahi olmasına rağmen, cerrahi tedavi tümörün evresi, hastada yaşam beklentisi, hastanın performans durumu ve komorbiditenin varlığı gibi faktörlerle birlikte değerlendirilip karar verilmeli ve öncelikle minimal invaziv yöntemler tercih edilmelidir. Rezeke edilemeyen lokal ileri evre KHDAK'lerinde standart tedavi yöntemi kemoradyoterapidir. Yaşlı hastalarda fizyolojik değişikliklerin ve organ fonksiyon bozukluklarının ilaç farmakokinetiğinde değişiklere neden olabileceği ve buna bağlı ilaç yan etkilerinin artabileceğide dikkate alınmalıdır (52).

6.8. ECOG Performans Skoru

Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Skoru (The Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score- (ECOG PS)) 0-4 arasında puanlandırılır ve 0 – Aseptomatik 1- Semptomatik fakat tamamen ayakta 2- Semptomatik, %50'den daha az yatakta 3- Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta 4 – Yatalak olarak tariflenir.

Yapılan çalışmalarda, akciğer kanseri hastalarında performans skoru 0-1 olanlarda medyan sağkalım süresi 15,9 ay, performans skoru ileri evre olan hastalarda ise medyan sağkalım süresi 6,1 ay olarak bulunmuştur (11).

Çeşitli çalışmalar KHDAK'de ECOG performans skoru 3-4 olan hastaların ölüm hızlarını, ECOG performans skoru 0-2 olan hastalara göre 2.94 kat daha fazla olduğunu (9) ve kötü performans durumu (ECOG 3-4) varlığında prognozunda kötü olduğunu ortaya koymuştur (15).

6.9. Yaş

70 yaş üstü hastalarda genç hastalara oranla daha kötü prognoza sahip olduğu savunan çalışmalar olmakla birlikte (53). İleri yaş faktörünün sağkalıma etkisinin olmadığını savunan çalışmalarda mevcuttur. Ancak ortak görüş, yaşlı hastalarda operasyona bağlı gelişebilecek akut risk oranlarının

daha yüksektir ve bu hastalarda da genç hastalarda olduğu gibi operasyon sağkalım oranlarını önemli oranda artırmaktadır (54).

6.10. Kilo Kaybı

Akciğer kanserinde literatürde 150'den fazla prognostik faktör belirtilmiştir. Bunlar arasında sağkalımda rol alan en önemli faktörlerin arasında başvuru anındaki evre, hastanın performansı, kilo kaybı gelmektedir (55). KHDAK'li hastalarda sıkça görülen kilo kaybı uzak metastaz olmaksızın bu hastaların yatkın olduğu kanser anoreksi ve kaşeksi sendromunun metabolik düzensizliklerine de bağlı olabilir. Kilo kaybı akciğer kanserli hastalarda bağımsız kötü prognostik faktördür (10,11). Sıklıkla ileri evre kanserli hastalarda kilo kaybı semptom olarak karşımıza çıksa da tümör çapı, evresi ve tümör yükü ile direkt ilişkisi gösterilememiştir (56).

6.11. Cinsiyet

Literatürde akciğer kanseri ile ilgili araştırmalarda, kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre prognozunun daha iyi olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Kadın cinsiyette sağkalımın erkek cinsiyete göre neden daha uzun olduğu hala netlik kazanmamış bir konudur (57).

6.12. Laboratuvar Parametreler

KHDAK'lerinde sağkalımın LDH seviyesi yüksek olan olgularda daha kısa olduğunu (7) ürik asit, LDH, kalsiyum değerleri yüksekliğinin ve hematokrit, hemoglobin, nötrofil, kreatinin klirensi, total protein, potasyum, albumin değerleri düşüklüğünün sağkalımı kötü etkilediğini gösteren çalışmalar, LDH düzeylerindeki yüksekliğin kötü prognostik faktör olduğunu savunan çalışmalar (15) olmasına rağmen bu konularda hala tartışmalar devam etmektedir.

6.13. Pulmoner Fonksiyonlar

Akciğer kanseri nedeniyle cerrahi planlanan hastalarında, hastanın postoperatif pulmoner riski belirlememize yardımcı olacak bazı preoperatif testler yapılması gereklidir. Bu testler, rutin spirometriden, radyonüklid kantitatif akciğer sintigrafisine ve/veya egzersiz testlerine kadar değişmektedir. FEV1'in 1.2 litrenin altında veya FVC'nin %35 altında olması, MVV'nin 28 litre/dak. altında olması, FVC'nin 1.7 litre altında olması, RV'nin 3.3 litreden fazla olması, TLC'nin 7.9 litreden fazla olması ve RV/TLC oranının %47'den büyük olması gibi durumlar akciğer rezeksiyonu için yüksek risk olarak tespit edilmiştir. Postoperatif tahmini FEV1 değeri 0,8 litre altında veya %35'in altında ise, ergometrik egzersiz testinde, maksimal

oksijen uptake (VO₂-max) 10 ml/kg altında ise kötü prognostik faktördür ve inoperable olarak kabul edilir (58).

6.14. Çevresel Faktörler ve Genetik

Bunun dışında çevresel faktörler (radyoizotoplar, hardal gazı, asbestoz, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nikel, krom, kadmiyum, inorganik arsenik, klormetileter, formaldehit), radyoaktivite, genetik faktörler, yaş, ırk, ve diyet muhtemelen etyopatogeneizde rol oynamaktadır (59).

EGFR mutasyonu, ALK genini içeren bir dizi kromozomal değişiklikler, ROS1 rearranjmanı, RET genini içeren bir dizi kromozomal değişiklikler, KRAS onkogen mutasyonu, BRAF Mutasyonu, MET mutasyonu, ERBB2 amplifikasyonu gibi moleküler patolojiler akciğeri gelişimine yol açmaktadır (60).

7. Kaynaklar

1. Türk Toraks Derneği (2016). Akciğer Kanseri Yol Haritası. <http://takd.org.tr/AkcigerYolHaritasiTRbasimVERSIYONU.pdf>
2. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Savaş Daire Başkanlığı. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser_db/istatistik/Trkiye_Kanser_statistikleri_2016.pdf
3. Coşkun HS, Dabak N, Akciğer Kanseri Kemik Metastazları. TOTBİD Dergisi 2019; 18:578–584
4. Dindar Çelik F, Çakır E, Gülbağcı B, ve ark. Akciğer Kanseri Tanılı Hastalarımızın Genel Karakteristik Özellikleri: Sakarya Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği 2017-2018 Yılı Akciğer Kanseri İstatistikleri, 2017-2018 Lung Cancer Statistics. Journal of Human Rhythm 2020;6(1):8-14.
5. Salehi-Rad R, Li R, Paul MK, et al. TheBiology of Lung Cancer: Development of More Effective Methods for Prevention, Diagnosis, and Treatment. Clin Chest Med. 2020 Mar;41(1):25-38
6. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. Clin Chest Med. 2020 Mar;41(1):1-24.
7. Kaçan T, Babacan NA, Şeker MM, ve ark. Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastaların Sağkalımını Etkileyen Faktörler. Cumhuriyet MedicalJournal, 2013, 35.3: 332-338.
8. Günal N, Gülbahar G, Öztürk EB, ve ark. Akciğer Kanseri Prognostik Faktörler. Turk J ClinLab 2016; 7: 39-47.

9. Özden AH, Bayız H, Berktaş B, ve ark. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olan Hastalarda Prognostik Faktörlerin Sağkalıma Etkisi. Solunum Hastalıkları 2008; 19: 59-66
10. Akkoçlu Atilla. Akciğer kanserleri. Türk Toraks Derneği 2006. <https://www.toraks.org.tr/SunuMerkezi/?s=2A2426383>
11. Kefeli U, Öven Ustaalioglu BB, Yıldırım ME, et al. Akciğer Kanserinde Sağkalımı Etkileyen Klinikopatolojik Özellikler. Clinicopathological Factors Related to Survival in Lung Cancer. Marmara Medical Journal 2015:21-6.
12. Yener NE, Apa DD. Akciğer Kanserinde Morfolojik Tanı ve Sınıflama. Türk Radyoloji Seminerleri 2014; 2: 281-9.
13. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010; 127: 2893-917.
14. Travis WD. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. Mod Pathol 2012; 25: 512-30.
15. Zheng M. (2016). Classification And Pathology of Lung Cancer. Surgical Oncology Clinics, 25(3), 447-468.
16. Yıldız D, Kaya ÖK, Mestan H, et al. Rezeksiyon Uygulanan T1N0 Akciğer Adenokarsinom Olgularında Prognostik Faktörler. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 33(2), 75-81.
17. Travis WD. Pathology of Lung Cancer. Clin Chest Med. 2011 Dec;32(4):669-92
18. Sholl LM. Large-cell carcinoma of the lung: a diagnostic category redefined by immunohistochemistry and genomics. Curr Opin Pulm Med 2014; 20: 324- 31.
19. Candaş F & Yücel O. Akciğer Kanserinde Semptom Bulgu ve Klinik. <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-2611.pdf>
20. Alar T, Şahin EM. Akciğer Kanseri: Birinci Basamakta Tanı, Tedavi ve Korunma. https://www.smyrnatip.dergisi.com/dosyalar_upload/belgeler/Akc%20Ca.%20yakla%C5%9F%C4%B1m1347910327.pdf
21. Kömürçüoğlu BE. Akciğer Kanserinde Öksürük. [https:// www. Solunum.org.tr/TusadData/Book/472/1762016115414-09_Bolum_08 _Ok-suruk.pdf](https://www.Solunum.org.tr/TusadData/Book/472/1762016115414-09_Bolum_08_Ok-suruk.pdf)

22. Dalar L. Akciğer Kanserinde Hemoptizi. https://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/472/1762016115455-10_Bolum_09_Hemoptizi.pdf
23. Metin B, Yıldırım Ş, İntepe YS, et al. Hemoptizi ve Genel Yaklaşım. *Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni* 2014; 5(4).
24. Biber Ç. Akciğer Kanserinde Nefes Darlığı. https://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/472/1762016115348-08_Bolum_07_Nefes.pdf 24.01.2021
25. Yılmaz Ü. Akciğer Kanserlerinde Anoreksi, Kaşeksi ve Beslenme. https://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/472/176201612649-27_Bolum_26_Anoreksi.pdf
26. Adışen E, Gürer MA. Akciğer Kanserine ve Tedavisine Bağlı Dermatolojik Sorunlar. https://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/472/176201612510-24_Bolum_23_Dermatolojik.pdf
27. Gambhir SS. Molecular Imaging of Cancer With Positron Emission Tomography. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2(9), 683-693.
28. Suzuki H, Kato K, Fujimoto Y, ve ark. 18 F-FDG-PET/CT Predicts Survival in Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Annals of Nuclear Medicine* 2013; 27(3), 297-302.
29. Duan XY, Wang W, Li M, et al. Predictive Significance of Standardized Take Value Parameters of FDG-PET in Patients With Non-small Cell Lung Carcinoma. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2015; 48(3), 267-272.
30. Yıldızhan A. Akciğer Kanserinde Tanı Yöntemleri. *Göğüs Cerrahisi Cep Kitabı. Journal of Clinical and Analytical Medicine* Mayıs 2012; 206-210. <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-1044.pdf>
31. Dewan NA, Gupta NC, Redepening LS, et al. Diagnostic Efficacy of PET-FDG Imaging in Solitary Pulmonary Nodules. Potential Role in Evaluation and Management. *Chest*. 1993 Oct;104(4):997-1002.
32. Aydın G. Akciğer Kanserlerinde Tanı Yöntemi. *Sempozyum Dizisi No:58 Kasım 2007*;141-152.
33. Felten MK, Knoll L, Schikowsky C, et al. Is It Useful to Combine Sputum Cytology and Low-Dose Spiral Computed Tomography for Early Detection of Lung Cancer in Formerly Asbestos-Exposed Power Industry Workers? *Journal of Occupational Medicine Toxicology* 2014 Apr; 9:14

34. Ceylan N, Doğan S, Kocaelebi K, Savaş R, akan A, ağrici U. Contrast Enhanced CT Versus Integrated PET-CT in Pre-operative Nodal Staging of Non-small Cell Lung Cancer. *Diagnostic and Interventional Radiology* 2012 Sep-Oct;18(5):435-440.
35. Karakaş E, Kalemci S, Demir Y, et al. Kk Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde PET/BT ve Sadece BT Tetkiklerinin Operasyon ncesi Tümör Evrelemesindeki Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2011;12(1):23-31.
36. Özgül MA, Uysal MA, Kadakal F, et al. Kk Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Beyin Metastazı Tanısında Bilgisayarlı Beyin Tomografisi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Yönteminin Karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006;54(3):229-234.
37. Dursun E, Yılmaz S, Keleş A. Akciğer Malignitelerinde Bronş Lavajı Sitolojisinin Tanısal Duyarlılığı. *Dicle Tıp Dergisi* 2020;47(4):940-946.
38. Lam B, Wong MP, Fung SL, et al. The Clinical Value Of Autofluorescence Bronchoscopy For The Diagnosis Of Lung Cancer. *European Respiratory Journal* 2006;28(5):915-919.
39. Martn Daz E, Arnau Obrer A, Martorell Cebollada M, et al. La toracocentesis en la evaluacin del cncer de pulmn conderramepleural [Thoracocentesis For The Assessment of lung cancer with pleural effusion]. *ArchBronconeumol*. 2002 Oct;38(10):479-84. Spanish.
40. Yılmaz U. Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları. *Nuclear Medicine Seminary*, (2018). 4:32- 38.
41. Yıldıırım Z. Akciğer Kanseri Prognoz ve İzlem. <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-1956.pdf>
42. Aydınner A, Can G. Akciğer Kanserinde Tedavi ve Bakım (2010). http://adnanaydiner.com/pdf/h14_akciger_kanser_kitap.pdf
43. Bulzebruck H, Krysa S, Bauer E, Probst G, Drings P, Vogt-Moykopf I. Validation of the TNM classification for lung cancer. Fast results of a prospective study of 1086 patients with surgical treatment. *Eur J Cardiovasc Sur* 1991; 5: 356-62.
44. Madri JA, Carter D. Scar cancers of the lung: origin and significance. *Hum Pathol* 1984; 15: 625-31.
45. Torun E, Fidan A, Cağlayan B, et al. Kk Hücreli Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler. *Tberkloz ve Toraks Dergisi* 2008; 56(1): 22-9.

46. Kasapoğlu US, GÜngör S, Arınç S, et al. Seksen Yaş Üzerindeki Akciğer Kanseri Olguları ve Sağkalımı Etkileyen Faktörler. *TuberkToraks*. 65(2). S: 97-105.
47. Sakao Y, Nakazono T, Sakuragi T, Natsuaki M, Itoh T. Predictive factors for survival in surgically resected clinical IA peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1157-61.
48. Popper HH. Progression and metastasis of lung cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2016;35(1):75–91.
49. Belani CP, Marts S, Schiller J, Socinski MA. Women and lung cancer: Epidemiology, tumor biology, and emerging trends in clinical research. *Lung Cancer* 2007; 55: 15-23. doi:10.1016/j.lungcan.2006.09.008.
50. Özgün MA, Karagöz B, Bilgi O, Kandemir GE, Türken O. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde komorbiditenin prognostik önemi ve diğer prognostik faktörlerle ilişkisi. *UHOD* 2009; 2:63-8.
51. Tanoue LT, Henschke CI, Shields TW, et al. General Thoracic Surgery. *Carcinoma of the lung*, T. W. Shields (editör), 6. baskı, 2. Cilt, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 1425-587.
52. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, Faivre-Finn C, Veronesi G, Jaklitsch M, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol* 2014; 25:1270-83.
53. Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, et al. Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 70: 1168-71.
54. Tanoue LT, Henschke CI, Shields TW, et al. General Thoracic Surgery. *Carcinoma of the lung*, T. W. Shields (editör), 6. baskı, 2. Cilt, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 1425-587.
55. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 122:1037-57.
56. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, et al. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 1996; 15:67- 77.

57. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest* 2006; 130:1796-802.
58. Akkoca, Ö. Göğüs Cerrahisinde Preoperatif Değerlendirme, Eds.: Ökten İ, Güngör A.: Göğüs Cerrahisi. İnci baskı, Ankara, Sim Matbaacılık, 2003, S.95-200.
59. Ilgazlı A, Özaydın N, Çağlayan B ve ark. Akciğer kanseri: 96 olgu nedeniyle. 20. Yıl Akciğer Günleri Kongre Kitabı
60. Bozkurtlar E, Kaya H. Molecular Pathology of Lung Cancer. *Nucl Med Semin* 2018; 4:26-31. DOI:10.4274/nts.2018.004

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 16



**Çocuklarda Yoganın Fiziksel, Zihinsel ve Ruhsal Gelişime
Katkısının İncelenmesi (Şeyma Nur Önal)**

Çocuklarda Yoganın Fiziksel, Zihinsel ve Ruhsal Gelişime Katkısının İncelenmesi

Şeyma Nur Önal

Bartın Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Fizyoterapi Programı, Bartın
seymanurelskma@gmail.com

1. Giriş

Yoga kelime anlamına bakıldığında birleştirici ve bütünleştirici demektir. Yoga zihin, ruh ve bedeni birleştirmeyi, sağlıklı olmayı ve zihinsel olarak rahatlamayı amaçlayan bir felsefedir. Enerji beden bütünlüğü sağlanarak geçmişin kötü anlarından ve geleceğin endişelerinden arınarak içinde bulunduğumuz an'a dönülür. Yoganın kökeni eski Hindistan'dadır ve orijinal biçiminde ruhsal, ahlaki ve fiziksel uygulama parametrelerinden oluşur (1, 2).

Yoganın, sağlıklı olan insanlara da akut veya kronik sağlık sorunları olan insanlara da yaşamları boyu fayda sağladığı gösterilmiştir (3-6). Fiziksel, zihinsel ve ruhsal olarak farklı unsurları barındırması dolayısıyla yoga hem bilişsel terapilerde hem de sağlıklı yaşam için egzersiz programları olarak sıklıkla uygulanmaya başlanmıştır. Böylece dünya çapında giderek daha fazla kabul görmektedir.

2. Yoganın Unsurları, Etkileri ve Mekanizması

2.1. Yoganın Unsurları

Yoganın üç temel unsuru vardır. Bunlar sana adı verilen bedensel duruşlar veya pozlar, pranayama adı verilen nefes pratikleri ve odaklanmayı sağlayan meditasyon bölümleridir (7). Yoga pratiklerinde sürenin ve enerjinin geneli asana duruşlarında harcanır. Duruşlar basitten karmaşığa, kısa süreden uzun süre durmaya, gözler açıktan kapalıya doğru zorlaşabilmektedir.

2.1. Yoganın Genel Etkileri

Yoganın depresyonu hafifletmede, vücudun antioksidan savunmasını geliştirmde, faydalı EEG sinyallerine yol açmada ve kan kimyasında iyileşmeyi sağlamada etkin olabileceği belirtilmiştir (8). EEG'de hem alfa hem de beta dalgalarının eşzamanlı olarak aktivitesini yükselterek, aynı anda odaklanma ve gevşemeyi işaret ederek, beyin fonksiyonunu geliştirdiği

bildirilmiştir (9). Kan laktat düzeyinde bir düşüş, antioksidan enzimler süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyonda artış gibi olumlu etkiler göstermiştir (10). Yoga ve farmakolojik ajan karşılaştırma çalışmalarında depresyon, melankoli üzerinde en az ilaçlar kadar etkili olabileceği ve potansiyel bir alternatif olabileceği gösterilmiştir (8, 11). Yoganın genel beyin dalgası aktivitesini arttırdığı, amigdala ve frontal korteks aktivasyonundaki artışlarla birlikte gri-gri maddedeki artışlar olduğu belirtildi. Yoga pratiği, klinik ve sağlıklı yaşlanan bir popülasyon için etkili bir yardımcı tedavi olabilir (12).

Nöromüsküler hastalıklarda postüral kontrolün geliştirilmesini, esnekliğin artırılmasını, anksiyete ve depresyonun önlenmesini sağlayabilir (3). Kas iskelet sistemi ağrılarında etkilidir (6). Aynı zamanda yoga diyastolik kan basıncı, üst vücut ve gövde dinamik kas gücü ve dayanıklılığı, esneklik, algılanan stres ve sağlık algısında önemli gelişmeler sağlamaktadır (7). Kanser hastalarında uygulanan yoganın fiziksel ve psikolojik semptomları iyileştirdiği, çocuk hastalarda da çalışmalar henüz az da olsa faydaları olduğu gösterilmiştir (13). Otizmlili bireylerde motor ve taklit becerilerinin gelişmesini sağlar (14).

Yoga nefes egzersizlerinin yoğun olarak kullanıldığı pratiklerde anksiyete, hayata uyum, stres ve enerji, depresyon, iyimserlik parametreleri değerlendirilmiştir. Mevcut bulgular bireylerin yoga ve pranayama nefes egzersizlerine dayalı bir program uygulayarak sağlıklarını iyileştirebileceklerini göstermektedir (15, 16).

2.2. Yoganın Olası Etki Mekanizmaları

Yoganın bilişsel davranışsal yönünün (örneğin meditasyon, yoga asanaları, pranayama nefesi, kalori kısıtlaması) insan fizyolojisi üzerindeki düzenleyici etkilerinin altında yatan mekanizmalar şu şekilde sınıflandırılabilir: 1) Hümorale, 2) Sinir sistemi aktivitesi, 3) Hücresele, 4) Biyoelektromanyetizma.

Yoganın sağlık üzerine etkisini açıklamak için belirlenen başlıklardan sadece bir tanesi etkin olabileceği gibi birkaç tanesi de etkin olabilir. Yoga hastalık veya yaralanmaya bağlı düzensizliklerden sonra fizyolojik düzen noktalarının normale dönmesini teşvik edebilir. Moleküler ve hücresele etkileşimle pozitif-negatif geri bildirim döngülerini düzenleyerek homeostatik dengeyi sağlayabilir. İç ve dış streslerden kaynaklı hücresele ve moleküler iletişim ağlarındaki anormal “gürültü”yü söndürebilir (17).

Yogadaki pranayama nefes teknikleri, temel olarak hiperventilasyonu azaltarak (son nefesi tutma/duraklatma, sık burun nefesi ve aşırı solunumu en aza indirerek) ekspirasyon fazını uzamasını ve abdominal/diyafragmatik solunumun kullanılmasını sağlamaktadır (18). Zihinsel konsantrasyonu

sağlaması, 1:2 oranında inspirasyon/ekspirasyon oranını düzenlemesi, solunum paternini değiştirmesi, sempatik aktiviteyi azaltarak ve parasempatik aktiviteyi artırarak ventriküler performansı etkin bir şekilde modüle etmesi, hava yolu düz kası dinamikleri üzerinde etkili olması, gevşeme terapileri ile hastaların anksiyete ve stresle ilişkili semptomlarla başa çıkmalarına yardımcı olması, strese bağlı aktive olan mast hücre aktivasyonunu azaltması, hızlı hava sirkülasyonu ile hava yolu mukozasında sürtünmeye neden olan hiperventilasyon, öksürük, astım ataklarının hafifletilmesini sağlaması gibi mekanizmalar stresi azaltmada ve diğer faydalarını açıklamaya yardımcı olabilir (19, 20).

3. Çocuk Yogası

Çocuk yogası çocukların benliğini, doğayı, hayvanları ve çevreyi farkındalıkla kavrayabilmesini ve duyarlı insan olabilmelerini sağlayan felsefe bilimidir. Bu felsefeye göre evrenin bilgisi içimizde vardır. Yoga bizi kendi özümüze döndürerek bu bilgiye ulaşmamızı sağlar. İnsanın büyüdüğüçe değişen yapısı ve çevresel şartları dolayısıyla kaybolan doğa ve çevre duyarlılığını yapılan yoga pratikleri ile diri tutulmaya çalışır.

Çocuk yogası okul öncesi (3-6 yaş) ve okul dönemi (7-12 yaş) çocuklarına doğru nefes alıp vermeyi, hayal güçlerini kullanarak hem yoga duruşlarını uygulamayı hem de var olan beden esnekliklerini korumayı ve doğru duruşu öğretmeyi amaçlar (21). Bu yaş grubunda çocuklar, enerjik ve oldukça esnekler. Denge ve koordinasyonları yeni gelişmeye başlamıştır. Bedenlerini yeni tanıyan çocuklar asanalar ile özgüvenlerini ve farkındalıklarını geliştirirler. Çocuk yogası oyunlar, hikayeler, duruşlar, nefes çalışmaları, doğadaki canlıların taklitleri, hafıza oyunları gibi kompozisyonlardan oluşur. Ayrıca seans içerisinde yapılan pranayama nefes çalışmaları ile gevşerler (22). Rahatlama egzersizleri, hareketli pozlar, anlatılan hikayeler aracılığı ile çocukların yaratıcılıklarını geliştirmeyi hedefler. Çocuk yogası müzik dinleme, şarkı söyleme, ritim oyunları, resim çizme gibi aktivitelerle sanatsal bir yöne de hizmet eder.

Yoga protokolleri uygulama grubunun özelliklerine, amaca, zamana ve yere göre değişebilmektedir. Örneğin, astımlı hastalarda solunum fonksiyonları üzerine bir etki elde etmek için her yoga seansında 30-45 dakika süren, 11 pranayama tekniği solunum fonksiyon sonuçlarını ortaya çıkarmak için 2-6 ay boyunca haftada 2-5 kez yapılabilir (23).

3.1. Çocuklarda Yoga Seansı Nasıl Olur?

Seanslarda bir tema belirlenir ve drama yapılarak canlandırma yapılır. Tema ile ilişkili hayvan nefesleri, doğa sesleri veya taklitler kullanılır. Asana duruşlarında uzun süre beklenilmez ve bunlar akıcıdır. Asana duruşunun

tamamen doğru yapılması beklenmez. Çocuk yogasında derin meditasyon yoktur. Odaklanma ve konsantrasyon için dikkat ve hafıza oyunları oynanır. Örneğin gözler kapalı olarak herhangi bir şeyin hayal edildiği 2-3 dk'lık bir uygulama odaklanma için yeterlidir. Çocuklarda ayırım ve rekabet ortamının oluşmaması için kazanan veya kaybeden olmadan eğlenerek oyun oynanması sağlanır. Bireysel ve grup dinamikleri ile hem kendilerini tanırlar hem de grupla hareket etmeyi öğrenirler. Isınma ve soğuma bölümleri olmalıdır. Yoga eğitimini tamamlamış uzman kişilerce uygulanmalıdır (21,22).

Okul öncesi çocuklarda genellikle 2-3 dk odaklanma farkındalık, 10 dk asana duruşları, 2-3 dk pranayama nefes çalışması ile toplamda 15-20 dk süren oyunlarla hikayelerle desteklenmiş bir yoga seansı yapılmaktadır. Okul dönemi çocuklarında 3-5 dk odaklanma farkındalık, 15-20 dk asana duruşları, 3-5 dk nefes teknikleri ve şarkı söyleme, 5 dk gevşeme yapılarak toplamda 30-45 dk süren bir yoga seansı yeterlidir (21).

Örneğin 'Orman Yürüyüşü' temasının işlendiği bir yoga seansında 3-5 asana, 1-2 pranayama ve 1,5-2 dk'lık odaklanma bölümü hazırlanabilir. Orman yürüyüşü temasında ağaç, kaya, dağ asana duruşları yapılabilir. Aslan nefesi, goril nefesi yapılarak pranayama nefes tekniği kullanılabilir. Nefese ve doğadaki seslere odaklanma çalışması yapılabilir.

4. Çocuklarda Yoganın Genel Etkileri

Günümüzde yoganın en temel ve bilinen yönleri, zihinde odaklanmayı, genel rahatlamayı ve sağlığı geliştirmeyi amaçlayan farklı asana duruşları ve pranayama nefes egzersizleridir. Farklı yoga biçimlerinin depresyon, kaygı ve stres düzeyinde azalma ve genel zindekte artma gibi yararlı etkileri olduğunu bildirmiştir (2, 16). Psikiyatrik vakalar üzerinde, sınav kaygısıyla başa çıkmada, mental sağlığın iyileştirilmesinde etkili bir yöntemdir. (24-26).

4.1. Çocuklarda Yoganın Fiziksel Gelişime Katkısı

Yoga, sağlıklı çocuklarda denge ve esnekliği geliştirmek için okul temelli bir ortamda da faydalı bir egzersiz şekli olarak kullanılabilir (27). Çocuk ve ergen obezitesi üzerinde etkili olabilir (28). Yoga ve/veya pranayamanın astım veya diğer solunum rahatsızlıkları olan çocuklarda sağlığa faydalı olabileceği farklı mekanizmalar öne sürülmüştür (18). Ayrıca yeme bozuklukları üzerine faydası da olabilir (29). Görme bozukluğu olan çocuklarda fiziksel uygunluğu ve kardiyorespiratuar sistemi geliştirmek için faydalı olabilir. Ayrıca aktivite ve katılımı artırmada etkili olduğu gözlenmiştir (30). Çocuklar ve ergenler ile yapılan yoga, kavrama gücü ve reaksiyon süresine önemli katkılar sağlayabilir (31).

4.2. Çocuklarda Yoganın Zihinsel Gelişime Katkısı

Yoga, çocuklarda seçilen görsel dikkat ve görsel motor işleme parametrelerini geliştirir ve dikkatsizlik, hiperaktivite davranışlarını azaltır. Küçük çocuklar arasında öğrenme ve akademik başarı ile ilgili bilişsel ve davranışsal faktörleri geliştirebilecek, etkili bir egzersizi temsil eder (32). Hemofili olan çocuklarda yaşam kalitesini artırıp ve okula devamsızlığı azalttığı belirtilmiştir (33).

4.3. Çocuklarda Yoganın Ruhsal Gelişime Katkısı

Yoganın, çocuklarda anksiyete ve depresyona iyi geldiği belirtilmiştir (34, 35). Travmaya bağlı stres bozukluklarının tedavisinde kullanılabilir (4). Otizm spectrum bozukluğuna sahip çocuklarda sınıf temelli olarak günlük rutinde yapıldığında sınıf davranışları üzerinde önemli etkisi olduğu kaydedilmiştir (36). Sağlıklı çocukların duygusal durumlarını düzenlediği belirtilmiştir (37). Çocukluk çağı astımının tedavisinde solunum egzersizi ve yoga/pranayama, astım kontrolü, anksiyete depresyon parametrelerinde iyileşme gösterebilmektedir (38, 39).

Tablo1: Çocuklarda Yoganın Fiziksel, Zihinsel ve Ruhsal Faydaları

Fiziksel Faydaları

- Fiziksel sağlığı iyileşmesine katkı sağlar.
- Esnekliği korur ve/veya artırır.
- Omurga sağlığını korur ve/veya geliştirir.
- Denge ve koordinasyonu geliştirir.
- Kas kuvvetini ve dayanıklılığını artırır.
- Nefes kontrolünü geliştirir.
- Kaba ve ince motor beceriyi geliştirir.
- Postür bozukluklarını önler.
- Vücut farkındalığını geliştirir.
- El kavrama gücünü artırır.
- Kardiyovasküler sistemi geliştirir.
- Kilo kontrolü sağlar ve obeziteyi önler.
- Diyafragmatik solunumu geliştirir.

Zihinsel Faydaları

- Konsantrasyonu güçlendirir.
- Hafızayı güçlendirir.
- Hayal gücünü geliştirir.
- Zihinsel esneklik ve zindelik sağlar.
- Mental sağlığı geliştirir.
- Hiperaktiviteyi dengeler.
- Görsel işleme ve taklit yeteneğini geliştirir.

Ruhsal Faydaları

- Stres kontrolüne yardımcı olur.
- Travma sonrası bunalımı engeller.
- Birleştirici özelliğe sahip doğası ile rahatlatır.
- Farkındalık düzeyini geliştirir.
- Anksiyete ve depresyonu önler.
- Sınav kaygısıyla başa çıkmada etkilidir.
- Çevre ve doğaya duyarlılığı artırır.
- Davranışı ve uyumu geliştirir.
- Yeme bozukluklarında faydalı olabilir.

5. Sonuç

Yoga birleştirici ve bütünleştirici, doğaya karşı duyarlı, zihinsel sakinlik ve dinginliği temel alan bir felsefedir. Asana duruşları, pranayama nefes teknikleri ve konsantrasyon unsurlarından oluşur. Çocuk yogası, yoganın genel unsurları ile birlikte hikayeler, hayvan sesleri, doğa temaları, oyunlar ile çocukların yapısına uygun hale getirilmiştir. Düzenli yapılan yoganın çocuklarda fiziksel, zihinsel ve ruhsal birçok yararı bulunmaktadır.

6. Referanslar

1. Mehta M. How to use Yoga: A Step-by-step Guide to the Iyengar Method of Yoga, for Relaxation, Health and Well-being: Rodmell Press; 1998.
2. Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, Richardson J. Yoga for depression: the research evidence. *Journal of affective disorders*. 2005;89(1-3):13-24.
3. Green E, Huynh A, Broussard L, Zunker B, Matthews J, Hilton CL, et al. Systematic Review of Yoga and Balance: Effect on Adults With Neuromuscular Impairment. *Am J Occup Ther*. 2019;73(1):7301205150p1-p11.
4. Culver KA, Whetten K, Boyd DL, O'Donnell K. Yoga to Reduce Trauma-Related Distress and Emotional and Behavioral Difficulties Among Children Living in Orphanages in Haiti: A Pilot Study. *J Altern Complement Med*. 2015;21(9):539-45.
5. Mooventhan A, Nivethitha L. Evidence based effects of yoga in neurological disorders. *J Clin Neurosci*. 2017;43:61-7.

6. Wieland LS, Skoetz N, Pilkington K, Vempati R, D'Adamo CR, Berman BM. Yoga treatment for chronic non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):Cd010671.
7. Cowen VS, Adams TB. Physical and perceptual benefits of yoga asana practice: results of a pilot study. *Journal of Bodywork and Movement Therapies.* 2005;9(3):211-9.
8. Janakiramaiah N, Gangadhar BN, Naga Venkatesha Murthy PJ, Harish MG, Subbakrishna DK, Vedamurthachar A. Antidepressant efficacy of Sudarshan Kriya Yoga (SKY) in melancholia: a randomized comparison with electroconvulsive therapy (ECT) and imipramine. *J Affect Disord.* 2000;57(1-3):255-9.
9. Bhatia M, Kumar A, Kumar N, Pandey RM, Kochupillai V. Electrophysiologic evaluation of Sudarshan Kriya: an EEG, BAER, P300 study. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2003;47(2):157-63.
10. Sharma H, Sen S, Singh A, Bhardwaj NK, Kochupillai V, Singh N. Sudarshan Kriya practitioners exhibit better antioxidant status and lower blood lactate levels. *Biol Psychol.* 2003;63(3):281-91.
11. Naga Venkatesha Murthy PJ, Janakiramaiah N, Gangadhar BN, Subbakrishna DK. P300 amplitude and antidepressant response to Sudarshan Kriya Yoga (SKY). *J Affect Disord.* 1998;50(1):45-8.
12. Desai R, Tailor A, Bhatt T. Effects of yoga on brain waves and structural activation: A review. *Complement Ther Clin Pract.* 2015;21(2):112-8.
13. Danhauer SC, Addington EL, Sohl SJ, Chaoul A, Cohen L. Review of yoga therapy during cancer treatment. *Support Care Cancer.* 2017;25(4):1357-72.
14. Kaur M, Bhat A. Creative Yoga Intervention Improves Motor and Imitation Skills of Children With Autism Spectrum Disorder. *Phys Ther.* 2019;99(11):1520-34.
15. Kjellgren A, Bood SÅ, Axelsson K, Norlander T, Saatcioglu F. Wellness through a comprehensive Yogic breathing program—A controlled pilot trial. *BMC complementary and alternative medicine.* 2007;7(1):1-8.
16. Parshad O. Role of yoga in stress management. *The West Indian Medical Journal.* 2004;53(3):191-4.
17. Kuntsevich V, Bushell WC, Theise ND. Mechanisms of yogic practices in health, aging, and disease. *Mt Sinai J Med.* 2010;77(5):559-69.

18. Sankar J, Das RR. Asthma - A Disease of How We Breathe: Role of Breathing Exercises and Pranayam. *Indian journal of pediatrics*. 2018;85(10):905-10.
19. Holloway EA. The role of the physiotherapist in the treatment of hyperventilation. *Behavioral and psychological approaches to breathing disorders*: Springer; 1994. p. 157-75.
20. Tahan F, Gungor HE, Bicici E. Is yoga training beneficial for exercise-induced bronchoconstriction? *Alternative therapies in health and medicine*. 2014;20(2):18.
21. Kaley-Isley LC, Peterson J, Fischer C, Peterson E. Yoga as a complementary therapy for children and adolescents: a guide for clinicians. *Psychiatry (Edgmont)*. 2010;7(8):20-32.
22. <https://www.nefessyoga.com/seanslar> Son Erişim Tarihi: 25.09.2021
23. Putranti DP, Pulo EO, Arita C, Wicaksana AL. Effects of yoga on pulmonary functions among asthmatic patients: A protocol synthesis. *Enferm Clin*. 2020;30 Suppl 3:136-42.
24. Lavey R, Sherman T, Mueser KT, Osborne DD, Currier M, Wolfe R. The effects of yoga on mood in psychiatric inpatients. *Psychiatric rehabilitation journal*. 2005;28(4):399.
25. Malathi A, Damodaran A. Stress due to exams in medical students-a role of Yoga. *Indian journal of physiology and pharmacology*. 1999;43:218-24.
26. US RAY SM, Purkayastha S, ASNANI V, Tomer O, PRASHAD R, THAKUR L, et al. Effect of yogic exercises on physical and mental health of young fellowship course trainees. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2001;45(1):37-53.
27. Donahoe-Fillmore B, Grant E. The effects of yoga practice on balance, strength, coordination and flexibility in healthy children aged 10-12 years. *J Bodyw Mov Ther*. 2019;23(4):708-12.
28. Dai CL, Sharma M, Chen CC, Yesilyurt E, Godbey S. Yoga as an Alternative Therapy for Weight Management in Child and Adolescent Obesity: A Systematic Review and Implications for Research. *Altern Ther Health Med*. 2021;27(1):48-55.
29. Carei TR, Fyfe-Johnson AL, Breuner CC, Brown MA. Randomized controlled clinical trial of yoga in the treatment of eating disorders. *J Adolesc Health*. 2010;46(4):346-51.

30. Mohanty S, Pradhan B, Hankey A. Yoga Practices as an Alternative Training for Physical Fitness in Children With Visual Impairment. *Adapt Phys Activ Q.* 2019;36(4):431-46.
31. Dash M, Telles S. Yoga training and motor speed based on a finger tapping task. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1999;43(4):458-62.
32. Jarraya S, Wagner M, Jarraya M, Engel FA. 12 Weeks of Kindergarten-Based Yoga Practice Increases Visual Attention, Visual-Motor Precision and Decreases Behavior of Inattention and Hyperactivity in 5-Year-Old Children. *Front Psychol.* 2019;10:796.
33. Beheshtipoor N, Bagheri S, Hashemi F, Zare N, Karimi M. The effect of yoga on the quality of life in the children and adolescents with haemophilia. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2015;3(2):150-5.
34. James-Palmer A, Anderson EZ, Zucker L, Kofman Y, Daneault JF. Yoga as an Intervention for the Reduction of Symptoms of Anxiety and Depression in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2020;8:78.
35. Weaver LL, Darragh AR. Systematic Review of Yoga Interventions for Anxiety Reduction Among Children and Adolescents. *Am J Occup Ther.* 2015;69(6):6906180070p1-9.
36. Koenig KP, Buckley-Reen A, Garg S. Efficacy of the Get Ready to Learn yoga program among children with autism spectrum disorders: a pretest-posttest control group design. *Am J Occup Ther.* 2012;66(5):538-46.
37. Haden SC, Daly L, Hagins M. A Randomised Controlled Trial Comparing the Impact of Yoga and Physical Education on the Emotional and Behavioural Functioning of Middle School Children. *Focus Altern Complement Ther.* 2014;19(3):148-55.
38. Das RR, Sankar J, Kabra SK. Role of Breathing Exercises and Yoga/Pranayama in Childhood Asthma: A Systematic Review. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(3):175-83.
39. Lack S, Brown R, Kinser PA. An Integrative Review of Yoga and Mindfulness-Based Approaches for Children and Adolescents with Asthma. *Journal of pediatric nursing.* 2020;52:76-81.

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 17



**Çocukluk Çağı Astımı COVID-19 Hastalığı İçin Risk
Faktörü Müdür? (Şeyma Nur Önal)**

Çocukluk Çağı Astımı COVID-19 Hastalığı İçin Risk Faktörü Müdür?

Şeyma Nur Önal

¹*Bartın Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Fizyoterapi Programı, Bartın
seymanurelskma@gmail.com*

1.Giriş

COVID-19 olarak bilinen Koronavirüs Hastalığı 2019, Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinden tüm dünyaya yayılmaya başlamıştır. Beta Koronavirüs ailesinin bir üyesi olan SARS-CoV-2 solunum yollarını şiddetli şekilde etkileyen viral bir enfeksiyona neden olmaktadır. Hızlı yayılan özelliği ile salgına dönüşmüş ve 11 Mart 2020'de bu salgın Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir pandemi olarak ilan edilmiştir (1).

COVID-19 hastalığı herkesi farklı şekilde etkilemektedir. Virüsle enfekte olan kişiler ortalama 5-6 gün içinde semptomlar kendini göstermeye başlamaktadır. Bununla birlikte, bu süre 14 güne kadar uzayabilir. Çoğu kişi hafif ile orta şiddette semptomlar göstermektedir. Görülen semptomların çoğu ateş, kuru öksürük, yorgunluk olmakta daha az olarak ağrı, boğaz yanması, ishal, gözlerde kızarıklık ve tat koku kaybıdır. Ciddi semptomlar solunum güçlüğü ve nefes darlığıdır. Bu şekildeki ciddi vakalarda akut solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoni görülmektedir (2, 3).

COVID-19 pandemisi sürecinde şiddetli astımı olan hastaların yönetimi oldukça zordur. Sağlık profesyonelleri ve araştırmacılar henüz COVID-19'un kronik hastalıkları olan insanları nasıl ve ne derecede etkilediğini tamamen açıklayabilmiş değildir. Bu hastalıklardan biri de şiddetli astımdır (4). Eylül 2020 döneminde COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastalarda kronik bir solunum yolu hastalığı olan astımın eşlik ettiği yetişkinler 18-49 yaş aralığında %23, 50-64 yaş arasında %13,2, 65 yaş üzerinde ise %12,9 oranındaydı. Bu nedenle Amerikan Astım Alerji ve İmmünoloji Akademisi (AAAAI) 18-49 yaş arası yetişkinlerde, astımlı bireylerde COVID-19'un hastaneye yatış için risk faktörü olabileceğini bildirmiştir.(5, 6)

COVID-19 için risk faktörü hususu daha çok ağır astım ya da kontrolsüz astım için söylenmektedir (7). Pandeminin başlangıç dönemlerinde akut solunum yolu hastalığı oluşturabileceği kaygısıyla eldeki veriler henüz belirsizse de astım, COVID-19 morbiditesi için bir risk faktörü olarak listelenmiştir (8). Virüslerin astım alevlenmelerini tetiklediği gerçeğinin

yanında, astım teorik olarak COVID-19 gibi solunum yollarını etkileyen viral bir hastalığın risk faktörü olarak tahmin edilmiştir (8).

COVID-19 solunum yollarını etkileyen ve akciğerlerde tutulum sergileyen bir hastalık olması sebebiyle kronik bir akciğer hastalığı olan astımlı bireylerin oldukça etkileneceği düşünülmüştür. Ülkemizde Mart 2020’de COVID-19 hastalığı için risk grubunda olan ileri yaş grubu ve kronik hastalıklara sahip bireyler için yayımlanan sokağa çıkma yasağı genelgesinde ‘astım’ bu kronik hastalıklardan biri sayılmıştır (9).

2. Çocukluk Çağı Astımı

Astım, solunum yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanır. Çocukluk çağı astımı, küçük çocuklarda oldukça yaygın bir hastalıktır. Kronik inflamasyon, hava yolunun olağandışı duyarlılığı (virüs, alerjenik etkiler ve egzersiz gibi bazı tetikleyicilere karşı fazlaca bir hava yolu daralması yanıtı) görülmektedir. Tekrarlayan hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve/veya zamanla yoğunlukları değişebilen öksürük nöbetleri vardır. Herhangi bir etken düz kasın ani kasılmasını tetiklediği geri döndürülebilir, yaygın ama aynı zamanda değişken hava akımı obstrüksiyonu ile karakterizedir (10, 11).

2.1. Çocukluk Çağı Astımında Sınıflandırma

Astım benzeri semptomlar sıklıkla okul öncesi yaş grubunda görülmektedir. Astım farklı fenotiplerde olabilmektedir (12). Astım fenotipleri rehberlere ve yayınlara göre değişiklik gösterebilmektedir (13).

Okul öncesi dönemi çocukları için hışıltı fenotipleri zamana göre 3 yaşından önce başlayıp biterse “geçici astım”, 3 yaşta başlar ve 6 yaşa kadar devam ederse “persistan astım” 3 yaştan sonra başlarsa ve devam ederse “geç başlangıçlı astım” olarak tanımlanır. Semptoma dayalı olarak epizodik, çoklu tetikleyici olabilir. Şiddete bakıldığında “hafif, ağır atopik, ağır non-atopik” olarak belirlenebilir (13). Okul dönemi çocuklarında astım, hücrel inflamasyon türüne göre eozinofilik tip, nötrofilik tip, mikst-granulositik tip (eozinofilik ve nötrofilik birlikte) ve “düşük miktarda granülositli (pausigranulositik)” (eozinofil ve nötrofiller artmıyor) olarak sınıflandırılmaktadır (14).

Çocukluk çağı astımında en sık görülen astım fenotipi alerjik astım olmaktadır. Genellikle çocukluk çağında başlar, alerjen küçük parçacıklara duyarlılığı ile karakterizedir. Özgeçmiş ve soygeçmiş hikayelerinde atopik dermatit, alerjik rinit ve gıda alerjisi bulunması olasıdır. Havayolu inflamasyonu eozinofiliktir. İnhal steroid tedavisine yanıtları olumludur. Alerjik olmayan astım erişkinlere oranla azdır. Bu hastalarda inflamasyon

eozinofilik dışında nötrofilik olabilmektedir. İn hale steroid e yanıt daha az olabilmektedir (15).

Çocukluk çağında ağır astım nadir görölmektedir. Astımlı çocukların yaklaşık %2-5'i ağır astımlı olmaktadır. Sık atak geçirirler ve yaşam kaliteleri oldukça etkilenmiştir. Sağlık harcamaları da yüksektir (16). Ağır astımda güncel ve uygun tedavi verilse ve astımı tetikleyen risk faktörleri açıklansa da kontrol altına alınamayabilir. Yüksek doz tedavide alt basamak tedaviye inildiğinde hastalar tolere edemez ve semptomlar kötüleşir (13).

3. Çocuklarda COVID-19 Hastalığı Tanısı ve Klinik Sınıflaması

COVID-19 pandemisinin ilk dönemlerinde çocuklarda COVID-19 tanısı belirlenirken bölgenin risk haritasına bakılarak hastalığa yakalanma olasılığı yüksek, orta ve düşük olarak nitelendirilmiştir. Şüpheli vakalara yüksek riskli olarak belirlenen çocuklarda: (1) Ateş, solunum, sindirim semptomları (örn., kusma, mide bulantısı ve ishal) veya yorgunluk; (2) laboratuvar testi beyaz kan hücresi sayımı normal/az veya lenfosit sayısı ile C-reaktif protein seviyesinde artış; (3) anormal göğüs görüntüsü sonucu bulgularından 2 tanesinin olması ile karar verilmiştir. Orta veya düşük riskli bir vaka için grip ve diğer genel solunum yolu enfeksiyonları kriterleri dışlandıktan sonra benzer tanı kriterleri uygulanmıştır. Sonuç olarak burun ve faringeal numuneleri veya kan numuneleri, gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RTPCR) testi kullanılmıştır (17). Şiddetli akut solunum sendromuna neden olan COVID-19'un semptom başlangıcından sonraki ilk günlerdeki (SARS-CoV-2 RNA) test analizinde çocuklar ve yetişkinler arasında viral yük benzerdir (18).

COVID-19 vakalarının yaklaşık %8'inin 18 yaşından küçük çocuklar arasında olduğu belirtilmiştir. Çocuklarda genel ölüm oranlarına bakıldığında %0.1'den çok daha az orana sahiptir. Yetişkinlerin aksine, enfekte çocukların çoğu daha hafif bir seyir izlemekte ve genel olarak daha iyi sonuçlara sahip görünmektedir. Fakat çocuklarda COVID-19'a yakalanıp hastaneye yatış gösterenlerin morbidite oranının yüksek olduğu belirtilmiştir. Kronik başka bir hastalığa sahip çocuklarda hastalığın seyri daha kötü olabilmektedir (19, 20).

Çocuklarda düşük bir COVID-19 vaka oranı gözlemlenmiş gibi görünmektedir. Ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonu yetişkinlerle benzer oranlara sahip olabilir. Bu durum muhtemelen çocukların asemptomatik olmaları, tıbbi müdahale ihtiyacı olmaması ve test yaptırmaya gerek duyulmayacak kadar hafif derecede semptom göstermeleri olabilir (21).

COVID-19'lu çocuk olgularına bakıldığında çoğunlukla asemptomatiktir ve hafif şiddette geçirilmektedir. Tüm çocuklar arasında %5,8 oranında akut solunum yetersizliği, ensefalopati, miyokardiyal hasar, koagülasyon

disfonksiyonu ve akut böbrek hasarı gibi ciddi olguların da olduğu belirtmektedirler (17).

Çocuklarda COVID-19 hastalığının klinik belirtileri sıklıkla solunum semptomları, ateş öksürük ve dispnedir. Hastalık çocuklarda semptom göstermeyen vakalardan akut solunum yetmezliği vakalarına kadar geniş bir yelpazede değişkenlik gösterebilir. Çocuk hastalardaki klinik özellikler şu şekilde özetlenebilir:

Tablo 1: Çocuklarda COVID-19 Hastalığının Klinik Bulguları (17)

| | |
|--------------------------|--|
| 1. Asemptomatik | Test pozitifdir. Herhangi bir klinik semptom yoktur ve göğüs görüntülemesi normaldir |
| 2. Hafif Şiddetli | Ateş var/yok, yorgunluk, kas ağrıları, öksürme, boğaz ağrısı, burun akıntısı ve hapşırmanın görüldüğü akut üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri mevcuttur. Farenks tıkanıktır. Oskültasyon normaldir. Ek sindirim sistemi semptomları olabilir |
| 3. Orta Şiddetli: | Ateş ve pnömoni vardır. Sık, kuru öksürük görülür. Hırıltı ve balgam olabilir. Hipoksemik olan dispne olabilir. Klinik bulgu olmadan göğüs tomografisinde subklinik akciğer lezyonları görülür. |
| 4. Şiddetli: | Yüksek ateş ve öksürük vardır. İshal gibi gastrointestinal semptomlar eşlik edebilir. Hastalık genellikle ilk haftada ilerler. Santral siyanoz ile birlikte dispne oluşur. Oksijen saturasyonu %92'den düşüktür. |
| 5. Kritik | Çocuklarda hastalık hızlı bir şekilde akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) veya solunum yetmezliğine ilerleyebilir. Bununla birlikte şok, ensefalopati, miyokardit/kalp yetmezliği, pıhtılaşma bozukluğu ve akut böbrek hasarı olabilir. Yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu gelişebilir. |

4. Astımlı Çocuklar ve COVID-19 Hastalığı Arasındaki İlişki

COVID-19, çocuklarda hafif pnömoni ile veya astımlı çocuklarda astım alevlenmesi ile meydana getirebilir (22). Çocukluk çağı astımının çocuklarda daha yüksek COVID-19 riski veya şiddeti ile ilişkili olup olmadığına ilişkin sistematik incelemede, yalnızca iki yayın astımı veya tekrarlayan hışıltıyı COVID-19 risk faktörü olarak tanımlamıştır (23). COVID-19'lu olan astımlı çocuklar ile akciğer disfonksiyonu, oral steroid ihtiyacı, diğer astım kontrol

önlemleri veya komorbiditeleri olmayan çocuklar arasında demografik bir farklılık olmadığını kaydetmiştir (24).

Astım alevlenmesi sebebiyle hastaneye başvuru durumunda SARS-CoV-2'ye maruz kalma riskini artıracak iyi bilinmektedir (25). Bu nedenle çocukluk çağı astımında acile başvurular tarihsel ve mevsimsel olarak pandemiden önceki dönemlere göre oldukça düşüş göstermiştir. Bunun COVID-19 bulaşından korunmak için veya sağlık hizmetlerin geciktirilmesinden kaynaklanan bir davranış olduğu düşünülmektedir (26). Hastanelerin %39'u yüz yüze randevuları bırakırken, %47'si yeni hasta almayı bırakmış ve %75'inde hasta ziyaretleri sınırlandırılmıştır. Çoğu sağlık merkezi çevrimiçi görüşmeler yapmış ve acil yardım hatları açmıştır. Hastaneye fiziksel gidişlerin azalması sonrası hastaların %20'sinde (%10-%40) beklenenden daha iyi hastalık kontrolü bildirilirken, yalnızca %10'unda (%7.5-%12.5) olumsuz bazı durumlar meydana gelmiştir (27). Pandemi döneminde çocukluk çağı astım başvurularının geriye dönük bir diğer bir incelemesi, son 3 yılda aynı zaman dilimine kıyasla hastane başvurularında %71-78'lik bir azalmanın yanı sıra akut solunum yolu atakları için başvurularda %51-68'lik bir düşüş kaydetmiştir (28).

COVID-19 insanlar arası bulaş göstermesi ve bir insandan pek çok insana bulaşması nedeniyle hastalığın yayılmasının önlenmesindeki temel strateji bireyler arası izolasyonun sağlanmasıdır (29). Sağlık hizmetleri birbir randevuları çevrimiçi görüşmelere çevirerek pandemi tedbirlerine hızla uyum sağlamıştır (27) Evde kalma tedbirlerinin uygulanması çocukların pasif olarak tütün dumanına maruz kalma, küf, fare ve hamam böcekleri gibi ev içi alerjenler dahil astımı şiddetlendirebilecek kapalı ortamlara daha fazla maruz kalması anlamına gelir. Diğer yandan yollarda daha az arabanın olması ve içeride daha fazla zaman geçiren çocuklar dış hava kirliliğine daha az maruz kalacaklardır. Başta kükürt dioksit, ozon, karbon monoksit ve partiküller olmak üzere yüksek konsantrasyonlu ortam havası kirleticileri astımı kötüleştirir (30).

Astımlı çocuklar ve COVID-19 hastalığı arasındaki ilişkiye bakıldığında şu maddeler öne sürülebilir:

1. Azalan çapraz enfeksiyon oranları, astım alevlenmelerinin azalmasına neden olabilir ve hastalar ile ebeveynler astım tedavilerini bırakabilir,
2. SARS-CoV-2 bulaş korkusu nedeniyle doktor takipleri ertelenebilir,
3. Ev içi alerjenlere maruz kalma artabilir,
4. Ebeveyn kaygısı çocukları etkileyebilir,
5. Egzersiz yapılmaması ve kontrol edilemeyen beslenme aşırı kiloya neden olabilir (31).

6. Astımda tetikleyicilere maruz kalma durumu azalma göstermiş de olabilir (27).

7. Astımlı hastalarda, tip 2 bağışıklık yanıtları, eozinofil sayısı, fazla mukus üretimi ve rutin astım tedavisi gibi durumların SARS-COV-2'ye karşı potansiyel potansiyel koruyucu mekanizma sağlayabilir,

8. Bireysel duyarlılığı azaltmaya katkıda bulunan maske, mesafe ve hijyen önlemleri de astımlı hastaların yararına olmuş olabilir (24).

9. SARS-CoV-2 ve enfeksiyon için gerekli olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü atopik çocukların akciğerlerinde yetersiz olduğundan dolayı astımın kendisi de koruyucu olabilir (32, 33)

10. Açık hava aeroalerjen maruziyetinin azalması, trafik/endüstriyel kirliliğin azalması, viral tetikleyicilerin azalması ve karantina sırasında hava kalitesinin artması astım kontrolünü artırmış olabilir,

11. Azalan egzersiz yoğunluğu sebebiyle astım tetiklenmeyebilir (32).

COVID-19'un çocukluk çağında astım kontrolüne etkisinin pandeminin getirmiş olduğu virüs enfeksiyonunun yanında sosyal davranış değişiklikleri ile de ilişkili olduğu unutulmamalıdır (32). Bunun yanında, pandemi dönemindeki çevresel, toplumsal ve sağlık sistemindeki değişmelerin çocukluk çağı astım hastalarının takibinde ve hastalık kontrolünde olumlu ve olumsuz etkileri olabilmektedir (34).

Astım alevlenmesi ve COVID-19'u klinik olarak ayırt etmek zordur. Semptomları kötüleşen bireylere kişisel koruyucu ekipmanlarla COVID-19 testi yapılmalıdır (8) Testi pozitif olan şiddetli astımı olan hastalar için, tedaviyi sürdürme veya erteleme kararı, sağlık uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından alınmalıdır. Astım kontrolünün devamı için kanıta dayalı rehberlerin tavsiyesi dikkate alınmalıdır (4). Astım ilaçları düzenli kullanılmaya devam edilmeli, inhaler ve kortikosteroid ilaçlar uygun ve gösterildiği şekilde kullanılmalı, hijyen kurallarına özen gösterilmelidir (8, 25).

Sosyal izolasyon ve mesafe önlemlerine uyulması, ellerin özenle su ve sabunla yıkanması veya %70 alkollü dezenfektan sürülmesi, öksürük ve hapşırık sırasında peçete kullanılması yüze çok fazla temasta bulunulmaması, sık kullanılan yüzeylerin hijyeninin sağlanması gibi bulaş önlemleri uygulanmalıdır (35).

5. Sonuç

Çocukluk çağı astımı yaygın kronik bir solunum yolu hastalığıdır. COVID-19 pandemisine sebep olan SARS-CoV-2 virüsünün astımlı çocuklarda hastalığın seyrini olumlu veya olumsuz etkilediği ile ilgili veriler

yetersizdir. Pandeminin sadece hastalıkla ilgili değil sosyal davranış değişikliğine sebep olan yönü de astım kontrolü için fiziksel ve çevresel şartlarda maruziyet faktörlerini değiştirmiş gibi görünmektedir. Astımlılara multidisipliner bir ekip tarafından sağlık hizmetli sunulmalı, rutin tedavilerine devam edilmeli ve COVID-19 tedbirlerine uyulmalıdır.

6. Referanslar

1. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home>. Son Erişim Tarihi : Eylül 2021
2. Mohamed AA, Alawna M. Role of increasing the aerobic capacity on improving the function of immune and respiratory systems in patients with coronavirus (COVID-19): A review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):489-96.
3. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3. Son Erişim Tarihi: Eylül 2021.
4. Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Arruda LK, et al. COVID-19, asthma, and biological therapies: What we need to know. *World Allergy Organ J*. 2020;13(5):100126.
5. CDC: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): People Who Are At High Risk. Erişim: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/asthma.html>. Son Erişim Tarihi: Eylül 2020.
6. AAAAI: Asthma and COVID-19 Update. Erişim: https://contentsharing.net/actions/email_web_version.cfm?recipient_id=3712797199&message_id=18453579&user_id=AAAAI&group_id=0&jobid=47601295. Son Erişim Tarihi: Eylül 2020.
7. Abrams EM, Szeffler SJ. Managing asthma during coronavirus disease-2019: an example for other chronic conditions in children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2020;222:221-6.
8. Abrams EM, t Jong GW, Yang CL. Asthma and COVID-19. *Cmaj*. 2020;192(20):E551.
9. <https://www.icisleri.gov.tr/65-yas-ve-ustu-ile-kronik-rahatsızligi-olanlara-sokaga-cikma-yasagi-genelgesi> Son Erişim Tarihi: 25.09.2021
10. Quirt J, Hildebrand KJ, Mazza J, Noya F, Kim H. Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):50.

11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.org>. Eylül 2021.
12. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(4):315-23.
13. Çocukluk Çağı Astım Tanı ve Tedavi Rehberi El Kitabı 2020
14. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(9):733-43.
15. Deliu M, Yavuz TS, Sperrin M, Belgrave D, Sahiner UM, Sackesen C, et al. Features of asthma which provide meaningful insights for understanding the disease heterogeneity. *Clinical & Experimental Allergy*. 2018;48(1):39-47.
16. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *European Respiratory Journal*. 2015;46(5):1322-33.
17. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6).
18. Baggio S, L'Huillier AG, Yerly S, Bellon M, Wagner N, Rohr M, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Viral Load in the Upper Respiratory Tract of Children and Adults With Early Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2021;73(1):148-50.
19. Abrams EM, Sinha I, Fernandes RM, Hawcutt DB. Pediatric asthma and COVID-19: The known, the unknown, and the controversial. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(12):3573-8.
20. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(5):102573.
21. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, Fowler TA, Falconer CL, Murphy OB, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2469-79.
22. Barsoum Z. Pediatric Asthma & Coronavirus (COVID-19)-Clinical Presentation in an Asthmatic Child-Case Report. *SN Compr Clin Med*. 2020:1-3.

23. Castro-Rodriguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(9):2412-8.
24. Liuzzo Scorpo M, Ferrante G, La Grutta S. An Overview of Asthma and COVID-19: Protective Factors Against SARS-COV-2 in Pediatric Patients. *Frontiers in Pediatrics.* 2021;9(356).
25. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY, et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1477-88.e5.
26. Kenyon CC, Hill DA, Henrickson SE, Bryant-Stephens TC, Zorc JJ. Initial effects of the COVID-19 pandemic on pediatric asthma emergency department utilization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2774-6.e1.
27. Papadopoulos NG, Custovic A, Deschildre A, Mathioudakis AG, Phipatanakul W, Wong G, et al. Impact of COVID-19 on Pediatric Asthma: Practice Adjustments and Disease Burden. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2592-9.e3.
28. Krivec U, Seliger AK, Tursic J. COVID-19 lockdown dropped the rate of paediatric asthma admissions. *Archives of disease in childhood.* 2020;105(8):809-10.
29. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity.* 2020:102433.
30. Oreskovic NM, Kinane TB, Aryee E, Kuhlthau KA, Perrin JM. The Unexpected Risks of COVID-19 on Asthma Control in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2489-91.
31. Ding B, Lu Y. A Suggested Approach for Management of Pediatric Asthma During the COVID-19 Pandemic. *Front Pediatr.* 2020;8:563093.
32. Abrams EM, Sinha I, Fernandes RM, Hawcutt DB. Pediatric asthma and COVID-19: The known, the unknown, and the controversial. *Pediatric pulmonology.* 2020;55(12):3573-8.
33. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;146(1):203-6. e3.

34. Gülşah Ş, MISIRLIOĞLU ED. Astımlı Çocuklarda COVID-19 Etkisi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.15(3):251-5.
35. Yücel E, TAMAY ZÜ. Astım ve COVID-19. Çocuk Dergisi. 2020;20(2):76-9.

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 18



**Covid-19 Sürecinin 0-6 Yaş Çocukların Gelişimlerine
Etkisinin Ekolojik Sistemler Kuramı Çerçevesinde
Değerlendirilmesi (Zekeriya Arslan, Oğuz Emre)**

Covid-19 Sürecinin 0-6 Yaş Çocukların Gelişimlerine Etkisinin Ekolojik Sistemler Kuramı Çerçevesinde Değerlendirilmesi

Zekeriya Arslan¹, Oğuz Emre²

¹*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Göksun MYO, Çocuk Gelişimi,
E-mail:zarslan46@hotmail.com*

²*İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Gelişimi,
E-mail:oguz.emre@inonnu.edu.tr*

1. Giriş

Doğum öncesi dönemden başlayarak yaşam boyu devam eden, kalıtım ve çevre etkileşiminin bir ürünü olan gelişim çok önemlidir. Gelişim, doğum öncesi dönemden itibaren başlayarak düzenli bir şekilde belli bir sıra içerisinde bulunduğu durumdan daha ileriye doğru değişimler yaşanarak ölüme kadar devam etmektedir. Hayatın sonuna kadar devam eden bu süreçte gelişim, tek bir alanda değil, sosyal- duygusal, fiziksel, psikomotor ve bilişsel gelişim alanlarından oluşmaktadır (1, 2). İnsan hayatının herhangi bir evresinde bazı zorluklarla karşılaşabilme ihtimalinin olduğu ve herkesin hayatında en az bir kez bu zorluklarla mutlaka yüzleşeceği bir gerçektir(3, 4, 5). İnsan yaşamı üzerinde derin etkiler bırakabilecek olan gelişim birtakım faktörler tarafından etkilenmektedir. Bu etkenlerden biri, çocuğun içinde bulunduğu aile, diğeri ise toplumda yaşanan değişimlerdir(6). Bu değişimlerden bir tanesi de 2019 yılında Çin’de başlayıp 10 Mart 2020 de Türkiye’de de görülen ve kısa sürede dünyanın tamamında etki alanı oluşturan COVID 19 hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) 2020 yılının Ocak ayı sonlarına doğru COVID 19 salgını dünyadaki halkların sağlığını tehdit edecek düzeye ulaştığını duyurmuş ve bu durumu pandemi olarak nitelemiştir(7). Bu pandemi süreci tüm insanlığı etkilemekle birlikte gelişim evreleri çok hızlı değişim gösteren ve tüm gelişim alanlarında sağlıklı bir gelişimsel süreç geçirebilmek için çevresel birçok faktör ve uyarıcıya ihtiyacı olan çocuklar daha çok etkilenmişlerdir. Çocukların en yakın çevresinden en uzak çevresine kadar iletişim ve etkileşim halinde oldukları tüm sosyal ağ bu süreç içerisinde kesintilere uğramıştır. Yaşanılan bu duruma kuramsal açıdan bakıldığında “Bronfenbrenner’in Ekolojik Sistemler Kuramı” insanların ve özelliklede çocukların bu süreçte yaşadığı durumu daha net bir şekilde göstermektedir. Bronfenbrenner’in (8) insan gelişimini; bireyi merkezde tutan, iç içe geçmiş sistemlerin olduğu bir çevresel durumda gerçekleştiğini belirtir. Bu iç içe geçmiş sistemler; “Mikrosistem,

Mezosistem, Ekzosistem, Makrosistem ve Kronosistem” olarak isimlendirilmektedir.

Yapılan literatür taramasında Türkiye’de COVID 19 pandemisinin çocuklar üzerindeki etkilerine yönelik araştırmaların genel olarak tek bir alan üzerinde yoğunlaştığı belirlenmiş (9, 10, 11, 12) ancak bütüncül gelişim alanlarına yönelik ve kurama dayandırarak yapılan araştırmalara rastlanılmamıştır. Bu nedenle de araştırmada COVID 19 sürecinde çocukların gelişim durumlarının “Ekolojik Sistemler Kuramı” çerçevesinde değerdendirilmesi ve önerilerde bulunması amaçlanmıştır.

Çocukların Covid-19 salgınından etkilenmesinde, içinde buldukları gelişim döneminin önemli bir belirleyici olduğu varsayılmaktadır. Mevcut derleme çalışmada Covid-19 salgını sürecinde 0-6 yaş grubu çocukların yaşayabilecekleri sorunlar gelişim dönemleri içerisinde ekolojik kuram çerçevesinde açıklanmaktadır.

Bronfenbrenner’in ilk olarak (1977, 1979) yıllarında ifade ettiği karşılıklı etkileşim ifadesi yenilikçi bir bakış açısı olarak görülebilir. Bu ifadeden anlaşılacağı gibi etkileşim sözü karşılıklı bir etkilenme durumunu ifade etmektedir. Yani çevre bireyi etkileme gücüne sahipken aynı zamanda bireyde çevreyi etkileyebilecek potansiyele sahiptir. Diğer taraftan, birey farklı katmanlardan oluşan bir çevre sisteminin merkezinde yer almaktadır. Bu katmanlar “mikrosistem, mezosistem, ekzosistem ve makrosistem” olarak tanımlanmıştır. Bronfenbrenner görüşüne göre ekolojik farklılaşmanın sebep ve sonuçlarının (savaş, terör olayları, ekonomik durum, pandemi vs.) bireylerin tüm gelişimsel süreçlerini etkilediğini ifade etmektedir(15).

1.1. Mikrosistem

Mikrosistem, bireyin birincil dereceden karşılıklı olarak yakın ilişki ve etkileşim içerisinde bulunduğu bireylerin veya toplulukları barındıran bir sistem olarak ifade edilmektedir. Bu gruplamanın içerisinde aile, okul ve arkadaş sistemleri bulunmaktadır. Bu sistemlerin etkinlik ağı sosyal rol ve etkileşimi içermektedir. Mikrositem içerisindeki ilişkilerin oluşma durumları açısından gelişimi olumlu yönde etkilediği gibi olumsuz yönde de etki edebilme durumu mevcuttur. Örneğin; ergenlik sürecinde farklı akran grupları içerisinde yer alan bireylerin akran grubunun etkisiyle kötü ve zararlı eylemlerde bulunacağı gibi toplumsal ve bireysel faydalı eylemlerde de bulunabilirler(16,17,18,19,20,21). Mikrosistemler içerisindeki ilişkiler farklı durumlarda değışiklik gösterebilmektedir. 2020 yılının başında Çin merkezli oluşan COVID 19 virüsü dünyada olduğu gibi Türkiye’nin de her noktasında görülmüş insanların ve özelliklede çocukların gelişim alanlarını olumsuz yönde etkilemiştir.

Mikrosistem açısından çocukların gelişim alanlarında ne gibi daralmalar yarattığına yönelik literatür incelendiğinde çocukların bu sistem içerisinde yer alan aile, okul ve arkadaş çevrelerinden, sadece aile (anne-baba-kardeşler) sistemi içerisinde ilişkilerin yürütüldüğü; okul ve arkadaş sistemleri arasındaki ilişkilerin ise büyük oranda olmadığı görülmüştür. Sistemler arasındaki bu olumsuzluklar gelişimsel açıdan kritik dönemlerden geçen çocukların tüm gelişimlerini olumsuz etkilemektedir. Bununla birlikte çocuklarda ek sağlık sorunları kendisini gösterebilmektedir. Psikolojik sorunlar, ihmal, istismar, aile içi şiddet, davranış bozuklukları, obezite vb. gibi sağlık problemlerinin bu dönemde arttığı, sürecin bunu desteklediği ifade edilmektedir (22,23,24,25). Covid-19 salgını kapsamında alınan tedbirler, virüsün yayılmasını yavaşlatırken aynı zamanda çocuklar için ise çeşitli dezavantajlı durumların ve sorunların ortaya çıkma ihtimalini arttırmaktadır. Örneğin yoksulluk içinde yaşayan çocuklar için okulların kapatılması ve online eğitime geçilmesi çeşitli yoksunluklara yol açmakta ve mevcut eşitsizlikleri daha da derinleştirmektedir (26). Çünkü okullar çocuklar için sadece “eğitime ve öğretime devam edilen yer” olmaktan çok daha fazla misyona sahiptir. Nitekim okulların kapanmasının ardından çocukların öğrenme süreçleri aksamakla birlikte rutin yaşantıları değişmekte, sosyal destek sistemleri bozulmakta, okul temelli beslenme programları kesintiye uğramakta ve yetersiz beslenme oranları yükselmektedir (27, 28). Bunun yanı sıra geçmiş deneyimler özellikle uzun süre okula gitmeyen kız çocuklarının, okula dönme oranlarının daha düşük olduğunu göstermektedir (26).

Çocukların gelişimsel özellikleri ve ihtiyaçları yaşlara göre incelendiğinde bir(1) yaşına kadar olan süreçte bebeğin anneye ya da bakım veren kişiyle sevgiye ve güvene dayalı ilişki kurması, bebeğin gereksinimlerinin yeterli ve zamanında karşılanması önemlidir. Bakım veren kişiler ile kurulan bu ilişki, temel güven duygusunun oluşumunu etkiler (29). Ericson’un psikososyal gelişim kuramı çerçevesinde yorumlandığında bir yaşına kadar olan sürecin bebeğin temel güven duygusu kazanmada kritik bir evre olduğu, bu dönemde güven duygusu olumlu şekilde gelişmeyen bireylerin daha sonraki yaşantısında insanlara karşı sorunlu bir güven duygusu geliştirebileceğinden bahsetmektedir. İnsani ve sosyal ilişkileri sağlıklı, sevmeyi ve sevlmeyi bilen kişiler yetiştirebilmek için bu dönemin sağlıklı geçirilmesi gerekmektedir.

Bu dönemde bebekler Covid-19 salgınına bilişsel düzeyde kavrayamamaları bile ebeveynin kaygısını hissedebilirler. Nesne sürekliliği kazanılmadığı (bu dönemin sonlarına doğru kazanılmaktadır) için bakım veren kişinin kısa süreli yokluğunu tolere etmek zordur. Bu nedenle bu dönemde bebeğe bakım veren kişinin yoğun, uzun saatler ya da karantina önlemleri dâhilinde çalışması bebekte Covid-19 salgınında huzursuzluğa ve kaygıya neden olabilir, güven ilişkisini etkileyebilir. Diğer yandan alınan tedbirlerle birlikte

ebeveynlerin evden çalışmaya başlamaları, işten çıkarılmaları ya da ücretsiz izne ayrılmaları mümkün olmuştur. Bu durum aslında bebekler açısından değerlendirildiğinde ihtiyaç duyduğu ebeveynini her an yanında bulabilme olanağı yaratmıştır. Ancak ebeveynlerin uyum sağlaması gereken yeni bir durumu da beraberinde getiren bu süreç, ebeveynler açısından kaygı ya da stres yaratan bir durum olarak algılanabilir ya da bebeği ile daha fazla zaman geçirme olanağı yaratan bir süreç olarak değerlendirilebilir. Bu noktada ebeveynin bu süreçteki duyguları bebek tarafından hissedilmekte aynı zamanda da bu duygular bebekle geçirilen sürenin niteliğini etkileyebilmektedir. Bunun yanı sıra bu dönemdeki bebeğin düzeninin korunması, günlük rutinlerinin sürdürülmesi, bebeğin tanıdığı nesnelere ona sunulması, bakım veren kişi değişecekse daha önce tanıdığı birinin tercih edilmesi ve hatta ebeveynin günlük olarak bebekle uzaktan bağlantı kurmasının sağlanması, bu süreçte önerilmektedir (30). Bu bilgiler ışığında bir yaşına kadar olan dönemin gelişimsel özellikleri mikrosistem çerçevesinde değerlendirildiğinde aile sisteminin bu dönemde vazgeçilemez olduğu görülmüştür. Bebeğin sağlıklı bir kişilik gelişimi, olumlu bağlanma, temel güven duygusu kazanması ve beyin gelişiminin en hızlı olduğu bu dönemde uygun ortam ve uyarıcıların sunulması vakit ayrılması bebeğin gelişimini olumlu katkılar sunacaktır. Pandemi süreci tüm insanlarda olduğu gibi annelerde de stres, kaygı, korku vb birçok olumsuz duygu ve davranışları beraberinde getirebilmektedir. Bu durum aile sistemi içerisinde bebeğe yansıdığına bebeğin gelişim alanlarına olumsuz olarak yansıtacaktır. Mikrosistem'in diğer bileşenlerinden okul ve akran sistemlerinin bu yaş grubunun gelişimleri açısından çok etkili olmadığı ve pandemi sürecinde bebekleri olumlu ya da olumsuz etkileyecek bir veri ile karşılaşmamıştır. 1-3 yaş grubu çocuklar incelendiğinde yürümeye ve konuşmaya başlayan bebeklerin artık daha bağımsız hareket etme arzusunda olduğu, çevreyi kontrol etme isteği ve özgür davranışlar sergileme çabası içerisinde olduğu ifade edilmektedir(29). Böylece bu dönemde bağımsızlığın/özerkliğin gelişimi ön plana çıkmaktadır. Bebeğin, özerkliğe ilişkin girişimlerinin desteklenmesi, esnek ve çevreyi keşfetmesine olanak tanıyan yapının sunulması önemlidir. Bu yaş çocukların gelişimsel özelliklerine mikrosistemler çerçevesinde bakıldığında bu dönem çocuklarının benmerkezci davrandıkları ve kendilerini başkalarının yerine koymadıklarını görmekteyiz. Bu gelişimsel durum dolayısıyla dış dünyada olup bitenler aslında onları düşünce yapısını çok değiştirememektedir. Olaylara tek yönlü bakıp yorumlarlar. Bu dönemdeki çocuklar ortaya çıkan yeni bir durum olduğunu anlayabilirler, ebeveynin kaygısını fark edebilirler; ancak nedenini kavrayamazlar. Anlayamadıkları durumlar ve ebeveynin kaygısı onlarda huzursuzluğa (yemek ve uyku rutininin bozulması gibi) neden olabilir. Örneğin neden parka gidemediğini, sokağa çıkamadığını ya da salgın kavramını anlaması zordur. Bu süreçte ebeveynin ve çocuğun etrafındaki

diğer yetişkinlerin, kendi kaygılarını kontrol edebilmeleri önemlidir (30). Kendisini ve duygusunu ifade etmede güçlük çeken bu çocuklara ebeveynlerinin desteği, çocuklarla nitelikli zaman geçirmeleri, oyunlar aracılığıyla duygularını yaşamalarına ve rahatlamalarına olanak tanınmaları önemlidir(22). COVID 19 çerçevesinde değerlendirildiğinde mikrosistem içerisinde aile sisteminin çocuğunun istek ve taleplerini karşılamakta, etkin sınır koymakta ve sürecin yasaklarını anlatmakta zorlandıkları görülmüştür. Bununla birlikte çocuklardaki gelişimsel süreç olan özerklik ve ben merkeziliğin hakim olması pandemi yasakları sebebiyle aile ile çocuk arasındaki ilişkilerin bozulmasına sebebiyet verebilmektedir. Bu süreçte kırsal yerlerde yaşayan ya da müstakil evlerde yaşayan çocuklarla kreşlere devam eden çocukların bu dönemdeki gelişimsel ihtiyaçlarını(oyun, açık hava ve D vitamini, iletişim vb) daha sorunsuz karşıladığı aile, okul ve akran sistemi içerisindeki ilişkiler daha sağlıklı yürüdüğü görülmüştür. Bunun dışında büyükşehirlerde ve apartmanlarda yaşayan çocukların ise sadece aile sistemi içerisinde ihtiyaçlarını karşılamaya çalıştığı, en çok ihtiyacı olan akranlarıyla oyun ve sosyal ilişkilerin çok sınırlı düzeyde olduğu ya da hiç olmadığı, bu durumun onun tüm gelişim alanlarını ve sağlığını olumsuz yönde etkileyebileceği ifade edilmiştir. Ayrıca ailelerin çocuklarıyla başa çıkmakta ve etkin sınır koymada yaşadıkları sorunlar sebebiyle kurtuluş yolu olarak akıllı telefon, tablet ya da bilgisayarlarla çocukları sakinleştirebildikleri, bu durumda çocukların gelişimi için ileride tehdit oluşturabileceği vurgulanmaktadır. (31,32,33,34,35).

3-6 yaş gurubu çocuklar incelendiğinde bu yaş gurubu çocukların tüm gelişim alanlarında çok girişken meraklı ve bu meraklarını gidermek içinde sorular soran, sorgulayan çok iyi uygulayıcılar olduklarını görmekteyiz. Ancak bu ihtiyaçları giderilmediğinde ya da yargılandığında ise geri çekilme suçluluk hissedebilmektedir. Covid- 19 salgını süreciyle birlikte ortaya çıkan sınırlandırılmış sosyal çevre, bu dönem çocukları açısından dikkatle ele alınması gereken bir konudur. Covid-19 salgını ile birlikte ortaya çıkan yeni durumu ve nedenini bu çocuklar anlayabilirler. Mantıksal akıl yürütme henüz gelişme de sezgilerine dayalı akıl yürütme, bu dönemde ön plandadır (29). Bu nedenle Covid-19 sürecinin çocuğa nasıl anlatıldığı ve kullanılan ifadeler oldukça önemlidir. Bu dönemde çocuklar Covid-19 salgını hakkında sürekli soru sorabilirler. Bu durum, süreci anlamlandırma çabasının bir sonucudur. Bu süreçte sorulan sorulara sabırla yanıt verilmesi, somutlaştırılmış (öyküler, resimler gibi materyaller aracılığıyla) bir anlatımın tercih edilmesi, doğru, net ve yaşına uygun bilgilerin çocuklara aktarılması, birlikte çeşitli aktiviteler aracılığıyla nitelikli zaman geçirilmesi önemlidir. Ayrıca etkili iletişim yöntemlerinin kullanılması, çocuğun hastalıkla ilgili uyarılara, haber içeriklerine maruz kalmasını önlenmesi ve onlara hijyen eğitiminin verilmesi de önerilmektedir (36, 30). Bu bilgiler ışığında bu yaş grubu çocukların pandemi sürecinde yaşadıkları ve gelişimsel ihtiyaçları mikrosistem

çerçevesinde değerlendirildiğinde bu dönem çocuklarının çok meraklı olduğu, meraklarını giderecek uyarıcı, materyal, bilgi vb gibi deneyimlemelerine aile, okul ve akran sistemi içerisinde imkânlar sunulması gerekmektedir. Bu imkânların sunulmaması durumunda ya da yanlış sunumunda çocukta suçluluk gelişebilmektedir. Pandemi sürecinde bu yaş grubu çocuklara sistemlerin(aile, okul, akran vb.) sunduklarına bakıldığında gelişim alanlarının hepsinde özellikle sosyal ve dil alanında gelişimsel ihtiyacını tam anlamıyla desteklenemediği, yaşıt ve akran grubundan uzak kaldığı, dışarıda ki yaşam ile ilgili kafasındaki soru ve sorunları deneyimlemede sorun yaşadığı, akran grubu olmadığından tüm soruları aileye yöneltmesi ve ailenin belirli bir süre sonra cevap vermemesi ve iletişimde kopmaların olması, sorularına tam cevap alamayan çocuklarda suçluluk ve kaygı gibi duyguların gelişmesi ve tüm bunların yanında ailenin çocuklarının susturmak ya da sakinleştirmek için onları telefon oyunlarını kullanması gibi durumlarla karşılaştığı görülmektedir. Tüm bunlarla ilişkili olarak NASP (37) de çocukların ruh sağlığının bu süreçte takip edilmesinin ve yaş dönemleri bağlamında ortaya çıkan belirtilerin fark edilmesinin önemli olduğunu vurgulamaktadır.

1.2. Mezosistem

Mezosistem, mikrosistem içerisinde yer alan aile, okul ve akran grubunun kendi aralarındaki ilişkilerden oluşmaktadır. Bu gruplar arasındaki ilişkilerin sağlıklı olması merkezde yer alan çocukta rahatlama ve stres seviyesinde azalmaya sebebiyet verecektir. Mezosistem içerisinde yer alan sistem gruplarının davranışlarının uyumlu ve tutarlı olması aynı zamanda sistem içerisindeki kişi ve grupların değer yargıları ve tutumlarının benzer olması çocuklar için daha sağlıklı bir ortam sunmaktadır. Çocuğun aile, okul ve arkadaş sistemleri arasındaki ilişki ve etkileşimler bu katmandaki en önemli mezosistemleri oluşturmaktadır (20, 21).

Ekolojik kuramın ikinci basamağı olan mezosistem içerisinde yer alan aile, okul ve akran sistemlerinin çocukların gelişimi açısından değerlendirildiğinde gelişim dönemlerine göre farklılık gösterse de çocukların gelişim sürecine etki ettiği kaçınılmaz bir gerçektir. Bu sistemlerin uyumu ve koordinasyonu çocuğun gelişimine olumlu etki ederken tam tersi bir durumda olumsuz yönde etki edebilecektir. Bu bilgiler ışığında çocuğun gelişimsel süreci dikkate alınarak bakıldığında COVID 19 pandemi sürecinin mezosistemlerin uyumlu bir şekilde çalışmasına olumsuz etki ettiği söylenebilir.

COVID-19 pandemi sürecinin büyük kısmında dünya ülkelerinin büyük kısmında okullar yüz yüze eğitime ara vermiş eğitim-öğretim faaliyetlerini uzaktan eğitim yoluyla çevrimiçi şekilde yürütmüştür. Bu nedenle tüm kademelerdeki çocuklar eğitim öğretim faaliyetinin de evde devam etmesi

nedeniyle ve sokağa çıkma yasaklarının olması akran gruplarıyla sokakta vakit geçiremedikleri için neredeyse zamanlarının tamamını evde geçirmek zorunda kalmışlardır. Bu nedenle aile üyelerinin okul sistemi ile işbirliği kurularak çocukların COVID-19 pandemisi sürecinde zedelenen ya da kaybolan temel güven duygusunu yeniden oluşturmaya, ailelerin çocuklarına daha fazla zaman ayırarak onlarla birlikte daha kaliteli vakit geçirmelerine, çocuklarının ihtiyacı olan bilgileri elde etmeleri için yardımcı olmalarına, çocukların bu süreçte kaygı durumlarını arttıran yanlış bilgileri düzeltmelerine, çocukların duygularını meydana çıkaracak ve ifade etmelerini kolaylaştıracak olanak ve imkanların ev içerisinde hazırlanmasına, çocuklarını süreç ile ilgili gereğinden fazla duygusal uyarana maruz bırakmamalarına, pandemi öncesi günlük hayatlarına dönebilme ve çocuklarının davranışlarının kabul edilmesine ihtiyaç vardır(38).

Mezosistem açısından çocukların gelişim alanlarında ne gibi daralmalar yarattığına yönelik literatür incelendiğinde çocukların bu sistem içerisinde yer alan aile, okul ve arkadaş gruplarının kendi içerisindeki ilişkilerin istenilen düzeyde olmadığı görülmüştür. Bu süreçte yüz yüze olan temas ve ilişkilerin askıya alınması, sokağa çıkma yasaklarının olması, ebeveynler ile geçirilen sürelerin değişmesi, okulların eğitim öğretime ara vermesi ve çevrimiçi eğitim sürecine girilmesi, sınavların ertelenmesi, arkadaş ilişkilerinin kesintiye uğraması, aile, okul, öğretmen ve arkadaş gruplarının bir araya gelerek sosyal ilişkiler kuramaması, ilişkileri sadece telefon ya da internet üzerinden çevrimiçi olarak gerçekleştirmeleri gibi pek çok yeni durumla karşı karşıya kalmışlardır. Bu ilişkilerin etki odağının tam merkezinde olan çocuklara bakıldığında ise ortaya çıkan yeni durumlar ve yaşamsal değişimler çocuklar tarafından güvenli alanın yitilmesi olarak anlaşılabilmektedir ve bu durum çocuklarda kaygının artmasına neden olabilir. Yeni durum ve bu duruma bağlı olarak oluşan sınırlar, çocuklarda çeşitli sorunlara yol açabilir. Salgına ilişkin uyarılara sıklıkla ve uygunsuz bir biçimde maruz kalmak, bu sorunları pekiştirebilir. Ayrıca çocuklar yaşananları anlama, anlamlandırma ve yeni duruma uyum sağlama konusunda zorlanabilirler. Sağlıklı bir gelişim süreci için gerekli olan mezosistemin bu üçlü mekanizmanın sağlıklı bir şekilde işlemediği sistemler arasında iletişimsel sorunlar yaşandığı bu durumda çocuklara olumsuz yansıdığı görülmüştür(22).

Diğer yandan Covid-19 salgınıyla mücadelede yaygın olarak başvuru alan sosyal izolasyon uygulamasının dünya genelinde aile içi şiddet, ihmal ve istismar vakalarında artışa neden olduğu ifade edilmektedir (39, 27, 40). Aile içinde şiddete maruz kalanların ise genellikle çocuklar (çoğunlukla kız çocuklar) olduğu belirtilmektedir (41, 42, 28). Bu araştırmanın sonucu göstermektedir ki bu süreçte okul ve akranlarından izole edilen ya da izole olmak zorunda bırakılan çocukların birçok sorunla karşı karşıya bırakılmıştır.

Özellikle bu sürecin etkisine bağlı olarak mikrosistemler arasında yaşanan kopukluklar çocuğun gelişimine büyük bir darbe vermektedir. Gelişimsel açıdan özellikle erken çocukluk dönemi dikkate alınarak düşünüldüğünde 3-6 yaş grubu çocukların bu durumdan daha çok etkilendiği söylenebilir.

UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund) (27) de “okulların kapandığı, sosyal hizmetlerin kesintiye uğradığı ve hareketin kısıtlandığı durumlarda çocukların daha fazla sömürü, şiddet ve istismar riskiyle karşı karşıya kaldığını” geçmiş acil durum bulguları temelinde ifade etmektedir. Buna benzer olarak geçtiğimiz yıllarda ortaya çıkan ebola salgınında çocuk işçiliği, ihmali, cinsel istismar ve erken yaşta hamilelik vakalarında artış olduğu ifade edilmektedir (41). Bu sorunların toplumsal cinsiyet temelinde dayanan boyutlarının da olduğu fark edilmektedir. Birleşmiş Milletler (41) ise bu krizle birlikte yoksul ve eğitimden uzaklaşan çocuk oranlarında artış olacağını, çocukların hayatta kalmalarına ya da sağlıklarına yönelik tehditlerin ortaya çıkacağını ve güvenliğinin risk altında olacağını öngörmektedir.

Birleşmiş Milletlerin bu tespiti çocukların bu dönemde yaşadıkları her türlü durumun(izolasyon, eğitim kesintisi, ekonomik zorluk, hastalık, iletişim kopukluğu, oyun oynayamama, baskı, korku vb) çocuğun ileriki yaşamını şekillendireceği ve bu yaşantıların aslında çocuğun tüm gelişim alanlarını riske attığı gibi hayatını da tehdit ettiğini vurgulamaktadır. Akkan (43) da benzer olarak Covid-19 salgınının çocuklar üzerindeki etkilerini çocuk yoksulluğunu arttırma, ev temelli eşitsizlikleri belirginleştirme, çevrimiçi eğitime geçişle dijital eşitsizlikleri derinleştirme ve ev içi şiddeti artırma biçiminde sıralamaktadır. Artan bu risk faktörlerine karşın sosyal izolasyon uygulamasının çocuklara yönelen şiddetin, ihmalin ve istismarın görünürlüğünü azalttığı, fark edilme düzeyini düşürdüğü ve bu vakaların kayıt altına alınmasını güçleştirdiği görülmektedir. Yoshikawa ve arkadaşları (44) pandemi sürecinin çocuklar üzerinde kısa ve uzun vadede olumsuz etkilerinin olacağını vurgulamışlardır. Bu nedenle, alınacak önlemlerin temizlik ve hijyen kuralları olmakla birlikte, hem kısa vadede hem de uzun vadede etkileri hesaba katılarak önlemler alınmalıdır. Ayrıca bu konuyla ilgili literatür incelendiğinde, COVID-19 hastalığına karşı büyük ölçekli önlem, müdahale ve rehabilitasyon programlarına ihtiyaç olduğu görülmektedir. Yani, Bronfenbrenner’in çevre teorisine uygun olarak, makro sistemden mikro sisteme kadar çocuğu etkileyen tüm katmanlarda önlem ve müdahale paketleri hazırlanmalı ve uygulanmalıdır(45). Literatür bilgileri ışığında değerlendirildiğinde COVID 19 sürecinin etkilerinin telafisi ya da en aza indirebilmek adına sosyal hizmetten eğitime, psikolojik destekten ekonomiye kadar birçok alanda erken müdahale ve rehabilitasyon sürecinin devreye sokulması gerektiği görülmektedir. Bununla birlikte yaş gruplarına göre çocukların etkilenme oranları da değişebilmektedir. Özellikle erken çocukluk

dönemindeki çocukların bu süreçte okul, aile ve akran mikrosistemlerinin arasındaki ilişki ağları ve kalite durumu çocukların bu süreçte etkilenme düzeyini en aza indirebilecek ve süreç daha kolay telafi edilebilecektir.

Bartlett ve arkadaşları(46) pandemi süresince çocukların ruhsal iyi-oluş halleri için çocukların birçok ihtiyaçları bulunmaktadır. Bunlar; güvenlik ihtiyacı ve yapılandırılmış ve tutarlı ortam ihtiyacıdır. Bu konuyla ilgili olarak; DSÖ (47), çocukların iyi-oluş hali için uyku, ekran ve egzersiz süresi konusunda şunları vurgulamaktadır:

Günlük olarak; 0-1 yaş arası bebekler için ekran başında hareketsiz kalma süresi 0 saat, 1-4 yaş arası çocuklar için maksimum 1 saat olarak ifade edilmiştir. 0-1 yaş arası için gün içinde çeşitli hareketler(hareket edebilenler için)ekstra 30 dakika yüzüstü yatma, 1-4 yaş arası çocuklar için için en az 3 saat fiziksel hareket,

Uyku süresi; 0-1 yaş arası çocuklar için 14-17 saat, 2-3 yaş arası için 11-14 saat, 3-4 yaş arası için 10-13 saat uykunun uygun olduğu ifade edilmiştir. Dolayısıyla, COVID-19 süresince çocukların iyi-oluş hallerinin desteklenmesi için ve ihtiyaçlarının karşılanması için kapsamlı bir plan yapılmalıdır.

1.3. Ekzosistem

Çocuğun direkt olarak etkileşim içerisinde olmadığı ancak mikrosistemler içerisinde bulunan kişi ve gruplar aracılığıyla çocuğun gelişimine doğrudan ya da dolaylı etki eden kurumlar gibi birimleri içeren sistemleri ifade etmektedir. Çocuğun yaşadığı mahallenin imar planında yapılan değişiklik sebebiyle çocuğun sürekli oynadığı oyun parkının kaldırılması ekzosisteme örnek olarak verilebilir. Aynı zamanda çocuğun ebeveynlerinin iş yeri çocuğun ekzosistemi içerisinde yer almaktadır. Çocuk ebeveynlerinin işiyle doğrudan ilişki içerisinde değildir. Ancak; ebeveynlerin iş özellikleri (mesai saatleri, işin süresi, aldığı maaşı ve iş yerinde kreşin olup olmaması vb.) çocuğun gelişimsel sürecini etkilemektedir. Ekzosistem içerisinde alınan tüm kararlar çocuğun gelişim sürecini olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebilir. Örnek olarak bakıldığında; eğitim sistemlerinin çocuğun nasıl bir eğitim alacağını ve sosyalleşme düzeyini etkilemektedir (48, 49, 50). Ekzosistem içerisinde çocuk doğrudan bulunmamakla birlikte mikrosistemlerdeki kişilerin aralarındaki ilişkiler çocuğun gelişimini, yaşamını, duygularını etkileyebilmektedir.

COVID-19 nedeniyle, dünyada çocukların yarısından fazlası eğitimden uzak kalmıştır, yani, gelişim ve öğrenmeleri desteklenememiştir. Pandemi süreci boyunca insanlarda birçok sorunlar baş göstermiştir. Kadına ve çocuklara yönelik şiddet uygulamalarında artış gözlenmiştir. Bununla birlikte dünyanın farklı ülkelerinde okullarda sunulan sıcak yemek imkanı ellerinden

alınmıştır(51,52,53,54,55). Bu sonuçlar ışığında değerlendirildiğinde sosyo-ekonomik olarak zorlu hayat şartlarına sahip aile ve çocukları bu durumdan daha da olumsuz olarak etkilenmiştir. Evlerinin önünde açık hava oyun alanları, temiz hava alma durumu ve müstakil evlerde yaşayan çocuklar bu durumu daha hafif etki ile atlatabilecekken; bu imkânlardan yoksun ailede yaşayan çocuklar bu pandeminin yarattığı bu olumsuzluklarını tüm benliklerinde hissetme ihtimali oldukça yüksektir.

İnsanların gelişim süreci; kritik geçiş noktaları (bireylerin statü veya rolleri değiştirdiği zamanlar) ve bağlantılı yaşamlar (yani kişilerarası ilişkiler ağları) ile iç içe geçmiş gelişimsel yörüngelerin (örneğin, psikolojik, fiziksel sağlık, bilişsel) bir duvar halısı olarak görülmektedir. (56).Bu bağlamda, çocuklar ve ergenler yetişkinlere göre COVID-19'a fiziksel olarak daha az duyarlı görüneler de, proksimal bağlamları ve günlük yaşamlarındaki aksamalar nedeniyle önemli gelişimsel risk altındadırlar. Risk faktörleri arasında hastalık veya ölüm nedeniyle ailede yaşanan aksaklık, iş kaybına bağlı mali istikrarsızlık ve erken çocuk bakım tesisleri ve okullarının kapatılmasının yanı sıra çevrimiçi öğrenmeye geçişlerin bir sonucu olarak eğitim aksaklıkları bulunmaktadır. Dahası, halk sağlığı görevlilerinin koronavirüsün yayılmasını engellemek için fiziksel olarak uzaklaşmaya ilişkin kısıtlayıcı yönergeleri, gençlerin fiziksel aktivitelerini ve sosyal etkileşimlerini engellemiş, psikolojik ve fiziksel sağlıkları ve güvenlikleri ile ilgili endişeleri artırmıştır (41).

Pandemi sürecinde; işten çıkarılan, patronlarıyla sorunlar yaşayan çalışanlar; dükkânı kapatılan, iş yapamayan esnaf ile görevi dolayısıyla aylarca evine gidemeyen sağlık çalışanları gibi çok çeşitli meslek grupları ve bu insanların etkilenme düzeyleri mevcuttur. Ebeveynlerin etkilenme düzeylerine göre yaşadıkları olumlu ya da olumsuz durumları evde çocuklarına yansıtma durumları da değişebilmektedir. Bu görüşü destekler nitelikte olan Schneewind (57) çalışmasında, işyerinde yüksek stres ve anlaşmazlık yaşayan babaların evde çocuklarına karşı daha otoriter bir tutum sergiledikleri ve daha kontrol edici oldukları bulunmuştur. Yine bu süreçte il ya da ilçe milli eğitim müdürlüklerinin, okul yönetimi ve aile birliğinin, yerel yöneticilerin aldıkları kararlar dolayısıyla çocukların dolaylı olarak süreçten en çok etkilenen grupta yer aldığı ve çocuğun dışında gelişen bu durumlar sebebiyle gelişimsel süreçlerinde aksama ya da olumsuz bir seyir gözlenebilmektedir. Bu görüşü destekler nitelikte olan bir çalışmada okul yöneticilerinin saldırgan ve şiddet içerikli davranışları görmezden gelmeleri ve öğretmenlere bu konu hakkında eğitim vermemeleri, okuldaki zorbalık davranışlarının artmasına yol açabilir (58).

Covid-19 pandemi süreci içerisinde çocuklarda birçok durum meydana gelmiştir. Bu durumlar içerisinde; ebeveynlerine bağımlılık düzeylerinin artış, dikkat dağınıklığı, iştahsızlık, uyku sorunları ve sinirlilik hali,

depresyon düzeylerinin yükselme, istismara maruz kalma gibi sorunlar meydana gelmiştir. Ayrıca ebeveynlerin çocuklara yönelik streslerinin ve teknolojik araçları kullanma oranlarının da bu süreçte oldukça arttığı gözlenmiştir. Birçok sebepten(fiziksel, ruhsal, istihdam) dolayı annelerin aile içi şiddete karşı savunmasız kaldığı ifade edilmektedir. Ayrıca okulların ve kreşlerin çoğu zaman kapalı olması, çalışan annelerin çocukların bakım ihtiyaçlarını karşılayabilmelerini zora sokmuştur. Buna karşın ebeveynler aynı zamanda bu sürece uyum sağlamaya yönelik olarak da çalışmaktadırlar(59, 60, 61, 62, 63).

Çocukların salgın sürecinde etkinlik ve hareket alanlarının daralması, ebeveynlerinin tükenmişlikleri veya işlerini de evden yürütme durumlarının çocuklarının sinirlenmelerine, oyuncaklarına zarar vermelerine ve duygu durumlarında değişim yaşamalarına sebep olduğu söylenebilir. Çocuklar hem kendi arzuları olmadan kısıtlandıkları için hem de erken gelişim çağında oldukları için bu tür süreçlerden en çok etkilenen gruplar arasındadırlar. Özellikle bu süreçten hem anne-babaların hem de çocukların psikolojik olarak olumsuz etkilenmesi Covid-19 salgınının tüm bireyleri doğrudan etkilediğinin açık bir göstergesidir. Buna ek olarak özellikle ebeveynlerin birbirinden ve çocuklarından dolayı streslerini ifade etmeleri aile bireylerinin birbiri üzerindeki etkisine işaret etmektedir (64, 65, 66, 67).

Erken çocukluk yılları gelişimsel süreci ekzositem açısından COVID 19 çerçevesinde değerlendirildiğinde; insan hayatının kritik dönemlerinin büyük bir çoğunluğunu içinde barındıran bu dönem olduğunu görmekteyiz. Egosantrik düşünce hakimiyeti sebebiyle dışarda oluşan durumları algılama ve yorumla kabiliyetinin olmadığı bu dönemde çocukların gelişimlerini zedeleyecek her türlü söz ve eylemlerden kaçınmak gerekmektedir.0-6 yaş grubu çocukların ekzosistem çerçevesinde bu süreçteki etkilenme durumları literatür ışığında yorumlandığında; çocukları etkileme gücüne sahip olan sistemin içerisinde sadece çocukla temas halinde olan kişi yada kişilerin olmadığı; çocukla hiçbir teması olmadığı halde çocuğu birincil dereceden etkileme gücüne sahip olan sistemlerin olduğu görülmektedir. Pandemi sürecinin tüm insanlarda olduğu gibi bu yaş grubu çocukların ebeveynlerinde de olumsuz birçok sıkıntı ve problem durumlarına sebep olmuştur. Bunlar bazen ekonomik sorunlar olarak karşımıza çıkarken bazen de sosyal, psikolojik, fiziksel sorunlar olarak karşımıza çıkabilmektedir.

1.4. Makrosistem

Kişinin içerisinde yaşadığı toplumun örf, adet, gelenek, inanç ve değer sistemlerini, yaşayış biçimlerini, sağlık, hukuk ve ekonomik sistemlerini içeren bir sistemdir(48). Makrosistem içerisinde yer alan sistemlere bakıldığında covid 19 pandemi sürecinin toplumların kültürel değerlerinde ve inanç sistemlerinde büyük değişimlere kısıtlamalara sebebiyet verdiğini

görmekteyiz. Aile bağlarında zayıflamalar, geniş aile üyelerini ve akrabalarından uzakta kalma, düğün, cenaze, merasim, festival vb. kültürel faaliyetlerde yasaklamalar sebebiyle uygun şekilde yapılamaması; dini ve resmi bayramların istenilen şekilde kutlanamaması, camilerde ibadetlerde kısmi yasaklar gibi durumlar yetişkinlerde farklı türde sorunlara sebep olmuştur. Bununla birlikte çocuklar özelinde bakıldığında yakın akrabalarından (dedelerini, babaannesi, ananesi, amca, dayı, halası vb.) uzak kalan çocuklarda ilişkilerde zayıflama, aile bağlarında zedelenme, kültürel değerlerle yeni karşılaşacak olan çocukların bu faaliyetlerden mahrum kalması gibi olumsuz durumlarla karşı karşıya kalmaktadırlar.

Covid 19 pandemi sürecinde ulusal ve uluslararası alanda yaşanan kısıtlamalar, kapanmalar, mesafeler vb. insanların yaşam tarzlarını neredeyse tamamen değişime zorlamıştır. İnsanlar yaşam alanlarını, işini, sosyal alanını evlerine taşımak zorunda kalmışlardır. Bu durum açık havaya, arkadaş gruplarına, akraba ziyaretlerine, hareket alanına en çok ihtiyaç duyan çocukların yaşam tarzlarında büyük sorunlu değişime sebebiyet vermiştir. Özellikle durumu anlamak ve anlamlandırmakta sorun yaşayan 0-6 yaş grubu çocuklar ve aileleri daha büyük sorunla karşı karşıya kalabilmışlerdir. Tüm bunlarla birlikte ekonomik olarak dezavantajlı durumda olan, korunmaya muhtaç ve kimsesiz olan kişi ve çocuklarda bu süreç çok daha büyük değişimlere ve sorunlara sebebiyet vermiştir.

Süreçte Türkiye sağlık sistemini ve tedavi süreçlerini ücretsiz olarak vatandaşlarına sunması, sağlık açısından dezavantaj durumu oluşturmasa da; diğer alanlarda büyük sorunlarla yüzleşmek zorunda kalmışlardır. Bu süreçte makro düzey sosyal hizmet müdahaleleri kapsamında; çocuklara yönelik sosyal koruma programlarının genişletilmesi, eğitime erişimde eşitliğin sağlanması için hak savunuculuğu yapılması önemli görülmektedir. Ayrıca çocukların hakları, başvurabilecekleri kurumlar/kuruluşlar, ihtiyaç duydukları destek hizmetleri konularında bilgi ve bilinç düzeyinin artırılmasına yönelik müdahaleler ile sağlık, eğitim ve çocuk hizmetleri alanında çalışanların çocuk ihmali ve istismarı konularında eğitilmeleri bu kapsamda oldukça önemli bir durumdur. Bununla birlikte sağlıklarını nasıl koruyabilecekleri konusunda ebeveynleri ve çocukları bilgilendirmek/bilinçlendirmek, çocukları ve aileleri bireyle ya da grupla sosyal hizmet yöntemleri dâhilinde ihtiyaç duyulan konu odağında desteklemek, işten çıkarılan/ücretsiz izne ayrılan aileleri finansal açıdan destekleyici uygun kaynaklara yönlendirmek ve gereksinim duydukları hizmetlerden yararlanmalarını sağlamak önemli sosyal hizmet müdahalesidir. Bu noktada belirtilmelidir ki Covid-19 salgınının birey, aile ve topluluklar üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmada sosyal hizmet uygulamaları; biyopsikososyal değerlendirme, çevresi içinde birey ve güçlendirme perspektifi ile diğer meslek gruplarının uygulamalarından farklılaşmaktadır. Bu nedenle Covid-19 salgınında çocukların sosyal hizmet

gereksinimlerinin gelişim dönemleri odağında değerlendirilmesi ve bu gereksinimler temelindeki sosyal hizmet müdahaleleri çocukların refahına yatırım açısından önem arz etmektedir (22, 68). Bu müdahaleleri yapabilmek ve uygulayabilmek için öncelikle salgının çocuklar üzerindeki etkileme alanları ve düzeylerini bilmek gerekmektedir. Bu kapsamda UNİCEF salgının çocukları etkileme boyutlarını dört grupta incelemiştir. Bunlar; “Yoksullaşma, Eğitim, Sağlık ve Hayatta Kalma ve Güvenlik” olarak ifade edilmektedir(unicef.org). Yoksullaşma başlığı altında bakıldığında IMF tahminlerine göre salgın öncesi durum ile salgın süreci ve sonrası durumlar karşılaştırıldığında aşırı yoksul sayısının yaklaşık 1,5-2 kat artacağını ifade etmektedir. Dünyanın pek çok ülkesinde bu kaybı telafi için sosyal devlet politikası gereği yardım plan ve programları yapılmaktadır. Bu kapsamda dünya ülkelerinin pek çoğu sosyal koruma tedbirlerini yeniden düzenlemiş ve uygulamışlardır(69).Eğitim başlığı altında incelendiğinde Dünya tarihinde eş görülmemiş boyutta okul kapanmaları gerçekleşmiş ve bu durum dünya genelinde yaklaşık 1,5 milyar çocuğu olumsuz etkilemiş boyutta gerçekleşmiştir. Bu durum geleceğin güvencesi olan çocuklarda oluşturabilecek kayıp ve hasarları şimdiden kestirebilmek oldukça güç bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak tüm bu olumsuz durumlara en aza indirebilmek eksiklikleri telafi etme çabaları da görülmüştür. Dünya ülkelerinin neredeyse üçte ikisi uzaktan eğitim ve çevrimiçi eğitim modelini aktif etmiş ve öğrenciler bu yöntemle eğitim vermeye çalışmıştır. Ancak düşük gelirli ülkeler özelinde bakıldığında sadece ülkelerin %30 unun bu yöntemi kullanabilme imkân ve kabiliyetlerinin olduğu görülmüştür(52).Kız çocuklarının dijital teknolojiden yararlanma ve çevrimiçi eğitimden faydalanma düzeyleri erkek çocuklarına oranla daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum kırsal kesim ve sosyoekonomik olarak geri kalmış toplumlar başta olmak üzere mülteci kampları yada gayri resmi yerleşim aklanlarında bu durumdan etkilenme düzeyi daha fazla artma ihtimali yüksektir.Hayatta kalma ve sağlık başlığı altında incelendiğinde covid 19 pandemisi başladığı günden itibaren virüsün hasta etme derecesi ya da hastaneye yatırılma durumu açısından en az riskli durumda olanlar çocuklar olarak ifade edilmektedir. Ancak bu süreçte yaşanan bazı sıkıntılar çocukları direkt olarak etkileyebilmektedir. Dünya ülkelerinden 23’ünde kızamık aşısı programlarının durdurulduğu görülmüş olup bu programlarla 9 yaşa kadar olun çocuklardan 78 milyon çocuğun aşısı yapılması amaçlanmaktaydı (28). Bununla birlikte birçok farklı hastalık boyutunda da sorunlara yol açabilmektedir. Özellikle HIV virüsü, kronik rahatsızlık durumu ve ergenlerin ilaç ve sağlık hizmetlerine erişiminde sorunlara sebep olabilmektedir. Sokağa çıkma yasakları başta su kaynaklı olan hijyen hizmetleri ve birçok tehlikeli durumların ortaya çıkması çocukların sağlık ve yaşamlarını tehdit edebilmektedir. Dünya ülkelerinde WASH imkan ve hizmetlerinin yetersiz olması nedeniyle ishalleri hastalıklar kaynaklı günlük

700'den fazla çocuğun öldüğü belirtilmiştir. Halihazırda varlığını devam ettiren hizmetlerin zarar görmesi bu durumu daha vahim bir hale getirebilir. Covid 19 sürecinin en çok yayılmasına sebep olan faktörün temizlik ve hijyen olduğu düşünüldüğünde bu durumun önemi daha anlaşılmaktadır. Ayrıca tüm bu fiziksel temizlik ve sağlık konularının yanında bu sürecin çocukların ruh sağlığı noktasında da olumsuz etkilerinin olabileceği belirtilmektedir. Özellikle bu sürecin çocukların ileriki yaşamlarında birtakım korku vekaygı durumlarında artışa ve gelecek ile ilgili belirsizlikler yaşamasına sebebiyet verebilecektir (69).

Güvenlik başlığı incelendiğinde COVID-19 süreci boyunca dünya ülkelerinin çoğunda aile içi şiddet oranlarının arttığı düşünülmekte ve genellikle çocuklar da bu duruma tanık olmaktadır. Aile üyelerinin tüm zaman boyunca evin içerisinde kapalı olarak beraber kalmalarının aile üyelerinin stres, kaygı düzeylerinde artışa sebebiyet vermekte ve bu durumda aile içi şiddete yansıma ihtimalini arttırmaktadır. Dünya genelindeki tüm çocukların yüzde 60'ı, tam veya kısmi karantina tedbirlerinin uygulamada olduğu ülkelerde yaşamaktadır(70, 71) Karantina tedbirleri ne yazık ki çocuk istismarcılarının çocuklara zarar vermesi için fırsat yaratmaktadır. Çocuklar çoğunlukla bu gibi korkunç eylemleri ihbar edebilecek bir pozisyonda değildir. Özellikle de ihtiyaçların arttığı böyle bir dönemde, çocukların artık evde yaşanan olayları öğretmenlerine bildirme imkânı da bulunmamaktadır. Ayrıca çocuklara yönelik sosyal çalışmalar ve bunlarla ilgili hukuki ve koruyucu hizmetler de askıya alınmış veya kapsamı daraltılmıştır. Çocukların uzaktan eğitim için çevrimiçi platformları kullanma gerekliliği ise uygunsuz içeriklere ve pedofiliye maruz kalma risklerini arttırmaktadır. Artan dijitalleşme, çocukların zarar görme riskine karşı kırılganlıklarını şiddetlendirmektedir(27).

Tüm bu başlıklar özelinde bakılıp yorumlandığında covid 19 sürecinde çocukların eğitimden yoksunlaştığı, gelir düzeyi açısından yoksullaştığı, güvenliklerinin azaldığı ve sağlıklı bir şekilde hayatta kalma oranlarında düşmeler yaşandığı görülmektedir. Makro açıdan ülkelerin sağlık, eğitim, hukuk politikalarının yanında kültürel faaliyet ve değerlerinin bu süreçte çocuk açısından sistemde daralmalara sebebiyet verdiği görülmektedir. Gelişimsel açıdan değerlendirildiğinde; hala egosantrik düşüncenin hâkim olduğu, yasakların kabul görmediği ve anlamlandırılmadığı dönem olan 0-6 yaş dönemi tüm bu zorunlu politikalardan en çarpıcı etkilenen grupta yer almaktadır. Oyun oynarken, maskesiz dolaşırken, arkadaşıyla konuşurken vb. durumlarda güvenlik görevlisini gören çocuğun korkması ya da kaçma eyleminde bulunması ya da gözünün önünde ebeveynlerinden herhangi birinin cezaya maruz kalması bu durumu hala kavrayamayacak yaşta olan çocuklar için büyük sorunlara ve travmalara sebebiyet vereceği söylenebilir.

1.5. Kronosistem

Kronosistem yaşanan zamanın ve bu zamanın içerisinde gerçekleşen büyük ve önemli olayların değişim ve dönüşümlerin gelişim üzerindeki etkilerini kapsamaktadır(15). Çocukların hayatlarını şekillendiren, gelişimi etkileyen faktörler arasında güçlü bir şekilde yer alan tarihsel zaman kavramı 21. yy da Covid 19 olarak çocukların zihinlerine kazınmış ve gelişimlerinde büyük bir dönüm noktası olarak yer almıştır. Çocuklar bu süreçte yaşadıklarının etkisini hayatlarının geri kalan kısmında hissetme ihtimali oldukça yüksektir.

Çocukluk yıllarının öncelikli normatif değişimleri ne bakıldığında; yeni kardeşin olması, okula başlama ve ergenliğe geçiş olarak ifade edilmektedir. Boşanma, çocuk istismarı ve göç ise normatif olmayan değişimler olarak ifade edilmiştir. Normatif yada normatif olmayan bu değişimlerin arka arkaya gelmiş olması ve aynı zamanda gelişimsel bir kriz veya ekolojik geçiş yaşanması daha yıkıcı etkilere sebebiyet vermektedir (72).Uluslararası sözleşmelerle hakları koruma altına alınmaya çalışılsa da Save The Children derneğinin 2019 verilerine bakıldığında 690 milyon çocuğun savaş, göç, ekonomik sıkıntı ve beslenememe, eğitimden yoksun kalma, çocuk yaşta evlilik, çocuk işçiliği, sağlık sorunları nedenlerle çocukluğunu yaşamadığı vurgulanmıştır. Bu durum değerlendirildiğinde salgın hastalık durumlarında bu çocukların daha savunmasız ve çaresiz olacağı gözlenmektedir. Bu durum çocukların çok büyük risklerle karşı karşıya kaldığının göstergesi olarak görülebilmektedir.

Gizir (73) literatürdeki bilgiler ışığında risk faktörü olan durumları üç boyutta incelemiştir. İlk boyutun bireysel risk faktörleri olduğu ifade edilmektedir. Bu faktörlerin başında; erken(prematüre) doğum, zorlu yaşam şartları ve kronik hastalık durumları olarak belirlenmiştir. İkinci boyut ailevi risk faktörlerini kapsayan faktörlerdir. Bu faktör aile üyelerindeki hastalık ile psikopatolojik durumları, boşanma, ebeveyni kaybetme ya da tek ebeveynle yaşamını sürdürme durumu ile ergen yaşta ebeveyn olmayı kapsamaktadır. Son boyut ise çevresel risk faktörleri olarak ifade edilmiştir. Bu faktörler; ekonomik sıkıntı ve yoksulluk, çocuk ihmal ve istismarı, doğal afet ya da insan eliyle gelen afetleri, sosyal şiddeti ailevi felaketleri ve evsizlik durumu olarak ifade edilmiştir.

Bu literatür bilgileri dikkate alınarak düşünüldüğünde Covid 19 pandemisi dünya üzerinde yaşayan neredeyse bütün çocukları doğrudan ya da dolaylı olarak etkilemiş ve risk faktörlerinin neredeyse tamamını içinde barındırmaktadır. Bazıları bu süreci biraz daha yüzeysel olarak yaşayıp en az zararlı atlatma imkânına sahipken bazılarının hayatlarında geri dönülemez izler bırakmıştır. Kronosistem olarak değerlendirilen, çocukların hayatlarını değişime zorlayan, normal ya da normal olmayan bu sistemden, çocukların

gelişim süreci olumsuz anlamda en az etkilenmesi için politika yapımcılarını; sosyal bilimci, psikolog, iletişim uzmanı vb. uzmanlardan oluşan ekip kurarak bu çocukların hayatlarında yer eden bu riskleri hafifleterek geleceklerini koruma altına almaları gerekmektedir. Çünkü covid 19 pandemi süreci etkisiyle toplumsal yaşamlarda, sosyal etkileşimlerde ve günlük yaşantılarda yetişkinleri ve özellikle çocukları hiç de alışık olmadıkları biçimde değişimlere zorlamış ve bu durumun insanlar üzerinde fiziksel, sosyal ve psikolojik olarak birçok etkisinin olacağı da aşikârdır.

Toplumsal panik, korku, kaygı, çaresiz durumlar, gelecek korkusu ve belirsizlik, Hayatı konusundaki hâkimiyeti kaybetme, etiketlenme korkusu, dışlanma ve karantinaya alınma korkusu, ağrı ve şikâyetler, güven sorunu, akılda karışıklık, uyku problemler, öfke ve kızgınlık, huzursuzluk, depresyon gibi durumlar insanların yaşamlarına çok büyük darbe vuran normal olmayan bu olaya verilen tepkilerdir. Çocuklar özelinde bakıldığında; oyun oynamada isteksizlik, dışarı çıkmada korku, kayıp durumunda içine kapanma, karamsarlık, huy değiştirme, alt ıslatma, tırnak yeme ya da parmak emme, ayrılık kaygısı yaşama, küçük olaylardan dahi huzursuzluk yaşama, uyku sorunu, akademik başarıda düşüş, aile üyelerini kaybetme korkusu, takıntı vb. durumlarla karşılaşabilmektedir (74). Literatür incelendiğinde yaşam döngüsünü anlatan bir teoriden bahsedildiği görülmektedir. Ekolojik kuram ile bireye yaklaşım tarzı birbiriyle benzeşmektedir. Hayat seyri teorisi, insanların yaşamlarının, yapısal bağlamların ve sosyal değişimin incelenmesi için multidisipliner bir paradigmayı ifade eder. Bu yaklaşım, başta tarih, sosyoloji, demografi, gelişim psikolojisi, biyoloji ve ekonomi olmak üzere bir dizi disiplinden gelen fikirleri ve gözlemleri kapsar. Özellikle, bireysel yaşamlar ile bu yaşamların ortaya çıktığı tarihsel ve sosyoekonomik bağlam arasındaki güçlü bağlantıya dikkat çekmektedir. Yaşam sürecini beş temel ilkeye dayalı olarak teorize edilmiştir. Bunlar; “Yaşam Süresi Gelişimi, İnsan Faaliyeti, Tarihsel Zaman ve Coğrafi Yer, Kararların Zamanlaması ve Bağlantılı Yaşamlar” olarak ifade edilmektedir (56). Yaşam seyri teorisinin güçlü yönlerinden biri, kritik geçişlerle ilişkili olarak iç içe geçmiş gelişimsel yörüngelerin nasıl ortaya çıktığına dikkat etmesidir (75). Geçiş noktaları normatif ve öngörülebilir olabilir (örneğin, örgün eğitime giriş), ancak daha büyük sosyo-tarihsel olaylar ve ortaya çıkan sosyal değişiklikler, aynı zamanda dönüm noktaları olarak hizmet edebilecek beklenmedik, normatif olmayan geçişleri, yörüngeleri saptıran gelişim şoklarını başlatabilir (76). Yaşam akışı perspektifi ayrıca sosyo-tarihsel olayların gelişimsel zamanlamasına olan ilgiyi güçlendirir. Örneğin, ufuk açıcı çalışmalarda, Büyük Buhran'ın en zor yıllarını küçük çocuklar, özellikle erkek çocuklar olarak yaşayan bireylerin uzun vadede; geleceğe daha az güven, daha az en uygun başarı, daha düşük eğitim kazanımı gibi başlıklarda daha olumsuz etkilendiklerini gözlemlemişlerdir (75,77). Bu durum, COVID-19 salgınının çocukların gelişimleri üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir

değerlendirmenin gelişimsel zamanlamayı ve yörüngeleri dikkate alması gerektiğini göstermektedir(78,79). Bu nedenle, COVID-19'un etkisi düşünüldüğünde özellikle kritik ve duyarlı gelişim dönemlerinde bulunan küçük çocuklar (doğumdan 4 yaşına kadar), risk faktörlerinin bir araya gelmesi nedeniyle pandemiden kaynaklanan gelişimsel şoklara ve hakaretlere karşı daha savunmasız olabilmektedirler. Bu faktörler arasında gecikmiş sağlık bakımı ziyaretleri (örneğin aşılar, sağlık taramaları), gelişimsel gecikmeler için tarama programlarında kesinti ve müdahale (örneğin konuşma), ekonomi ile ilgili zorluklar (örneğin, gıda güvensizliği, konutta kalabalıklaşma ve yerinden olma) ve çocuk bakımı ve erken eğitim programlarına erişim yer almaktadır (68).

2. Sonuç

Ekolojik kuramının aşamaları çerçevesinde 0-6 yaş grubu çocukların covid 19 sürecinde yaşadıklarının gelişimleri üzerinde etkisi literatür bilgileri ışığında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada gelişimin en kritik dönemlerini içinde barındıran 0-6 yaş dönem çocuklarının covid 19 pandemisi sürecindeki yaşadıklarının gelişimsel süreçlerine olan etkilerini farklı sistemlerde literatür bilgileriyle yorumlanmıştır. Bu bilgilere göre bakıldığında görünürde pandemi sürecinin en az etkilenen grubu çocuklar (0-6) gibi gözükse de; gelişimlerinin en hızlı olduğu ve kritik dönemlerin en yoğun olduğu bu dönemde çocukların tüm gelişim alanları açısından en çok etkilenen grup içerisinde yer aldığı vurgulanmaktadır. Bununla birlikte gelişimsel ihtiyaçlarını tamamlamak için sosyal ortam, akran, aile, açık hava, güneş, güven duygusu, oyun vb. gibi faktörlere en çok ihtiyaç duyanlar arasında yer aldığı da ifade edilmektedir. Literatür bilgilerinde yaşlara göre sistemlerde etkilenme oranları ve alanları farklılık gösterse de tüm sistemler açısından 0-6 yaş grubu çocuklar, bu süreçte gelişim alanlarının tamamında olumsuz olarak etkilenmiştir. Bununla birlikte devletlerin çocukların gelişimsel süreçlerinde yaşayacakları ve yaşadıkları olumsuzlukları önleyici ve rehabilite edici faaliyetlerde bulunmasının faydalı olacağı aksi durumda birçok psikolojik sorunlarla karşı karşıya kalınabileceği uyarısında bulunulmuştur. Ayrıca gelişimi etkileyen faktörler içerisinde yer alan tarihsel zaman faktörü bu salgınla birlikte etkisini tekrar göstermiş ve normatif olmayan bu sürecin çocukların gelişimlerini olumsuz etkileyeceği ve yıkıcı etkisi vurgulanmıştır.Sayfa düzeni ile ilgili kurallar aşağıda verilmiştir. Yazım kurallarının şartlarını yerine getirmek için hazır bir şablon kullanmanızı tavsiye ederiz.

3.Referanslar

1. Deniz, Ü. (2017). Gelişim. N. Aral ve T. Duman (Eds.). Eğitim psikolojisi. İçinde (s. 32-53). Ankara: Pegem Yayınları.
2. Şahin, S. (2018). Çocuk gelişimine giriş. N. Aral ve Z. F. Temel (Eds.). Çocuk gelişimi. İçinde (s. 16-31). Ankara: Hedef Yayınları.
3. Seery, M. D., & Quinton, W. J. (2016). Understanding Resilience. In *Advances in Experimental Social Psychology* (pp. 181–245). <https://doi.org/10.1016/bs.aesp.2016.02.002>
4. Bonanno, G. A. (2004). Loss, Trauma, and Human Resilience: Have We Underestimated the Human Capacity to Thrive After Extremely Aversive Events? *American Psychologist*, 59(1), 20–28. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.59.1.20>
5. Grotberg, E. (1995). A guide to promoting resilience in children: strengthening the human spirit. *Early childhood development: practice and reflections*.
6. World Health Organization [WHO] (2020). 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): STRATEGIC PREPAREDNESS AND RESPONSE PLAN. Retrieved from <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/srp-04022020.pdf>
7. Kadan, G., Aysu, B., & Aral, N. (2020). Covid 19 Sürecinde Çocuklar: Gelişimsel İhtiyaçlar ve Öneriler. *Journal of the Institute of Social Sciences Cankiri Karatekin University/Cankiri Karatekin Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 11(2).
8. Bronfenbrenner, U. (1979). *The ecology of human development*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
9. Akoğlu, G. ve Karaaslan, B.T. (2020). COVID 19 ve izolasyon sürecinin çocuklar üzerindeki olası psikososyal etkileri. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(2), 99-103
10. Mart, M. ve Kesicioğlu, O.S. (2020). COVID 19 pandemi sürecinde ailelerin evde oynamaya ilişkin görüşleri. *Turkish Studies*, 15(4), 945-958. DOI: 10.7827/TurkishStudies.44381.
11. Sarman, A., Tuncay, S. ve Sarman, E. (2020). COVID 19 pandemi sürecinde medyanın 3-18 yaş arasındaki çocuklar üzerindeki olumsuz psikolojik etkisinin önlenmesi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13, 69-75.

12. Tarkoçin, S., Alagöz, N. ve Boğa, E. (2020). Okul öncesi dönem çocuklarının pandemi sürecinde (COVID 19) davranış değişiklikler ve farkındalık düzeylerinin anne görüşlerine göre başvurularak incelenmesi. *Turkish Studies*, 15(6), 1017-1036. DOI: 10.7827/TurkishStudies.44338.
13. Yılmaz, O. (2006). Derleme yazılar. Sağlık Bilimlerinde Süreli Yayıncılık. <http://uvt.ulakbim.gov.tr/tip/sempozyum4/page49-52.pdf> adresinden alınmıştır.
14. Gülpınar, Ö., & Güçlü, A. G. (2013). Derleme makalesi nasıl yazılır? *Turkish Journal of Urology*, 39(1), 44-48
15. Aksel, Ş., Gün, Z., Irmak, T. Y. ve Çengelci, B. (2007). Migration and psychological status of adolescent in Turkey. *Adolescence*, 42,589-602
16. Bronfenbrenner, U. (1977). Toward an experimental ecology of human development. *American Psychologist*, 32(7), 513-531. <https://doi.org/10.14195/0870-4147-48-1>
17. Bronfenbrenner, U. (1979). *The ecology of human development: experiments by nature and design*. Harvard University Press.
18. Bronfenbrenner, U., & Ceci, S. J. (1993). Heredity, environment, and the question "How?": A first approximation. In R. Plomin & G. E. McClearn (Eds.), *Nature, nurture & psychology* (pp. 313-324). <https://doi.org/10.1037/10131-015>
19. Bronfenbrenner, U., & Morris, P. (2006). The bioecological model of human development. In W. Damon & R. M. Lerner (Eds.), *Handbook of child psychology* (6., Vol. 91, pp. 793- 828). John Wiley & Sons, Inc.
20. Aksel, Ş. (2009). Çocuk Suçluluğu ile ilgili psikolojik kuramlar. *İçinde Gelişim Psikolojisi Bakış Açısıyla Çocuk Suçluluğu*, Ş. Aksel ve T. Yılmaz Irmak (Ed). Ege Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Yayınları; İzmir.
21. Doğan, A. (2010). Ekolojik sistemler kuramı çerçevesinde akran zorbalığının incelenmesi, *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 17(3), 149-162.
22. Abukan, B., Yıldırım, F. & Öztürk, H.. (2020). Covid-19 salgınında çocuk olmak: Gelişim dönemlerine göre sosyal hizmet gereksinimleri ve öneriler. *Turkish Studies*, 15(6), 1-14. <https://dx.doi.org/10.7827/TurkishStudies.44416>

23. Çiçek, B. & Almalı, V. (2020). COVID-19 pandemisi sürecinde kaygı öz-yeterlilik ve psikolojik iyi oluş arasındaki ilişki: Özel sektör ve kamu çalışanları karşılaştırması. *Turkish Studies*, 15(4), 241-260. <https://dx.doi.org/10.7827/TurkishStudies.43492>
24. Campbell, A. M. (2020). An increasing risk of family violence during the Covid-19 pandemic: Strengthening community collaborations to save lives. *Forensic Science International:Reports*, 100089. <https://doi.org/10.1016/j.fsir.2020.100089>
25. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği. (2020, 26 Nisan). COVID-19'un çocuklar üzerindeki en ağır etkisi: ihmal ve istismar. <https://korona.hasuder.org.tr/covid-19un-cocuklar-uzerindeki-en-agiretkisi-ihmal-ve-istismar/>
26. Van Lancker, W., & Parolin, Z. (2020). COVID-19, school closures, and child poverty: a social crisis in the making. *The Lancet Public Health*, 5(5), e243-e244. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30084-0)
27. UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund). (2020a). COVID-19: Getirilen kısıtlamalar giderek artarken çocuklara yönelik istismar, ihmal, sömürü ve şiddet riski de yükseliyor– UNICEF
28. UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund). (2020b). UNICEF: Çocukların COVID-19 salgınının gizli mağdurları olmasına izin vermeyelim.
29. Senemoğlu, N. (2013). Gelişim, öğrenme ve öğretim: Kuramdan uygulamaya. Ankara: Yargı yayınevi.
30. Hacettepe Üniversitesi (2020). Korona virüs (COVID-19) salgını ile ilgili aile, çocuk ve ergenlere yönelik öneriler. <http://www.tip.hacettepe.edu.tr/ekler/pdf/cdestek.pdf>
31. Ceylan, R. (2017). Fiziksel gelişim. N. Aral ve T. Duman (Eds.). Eğitim psikolojisi. İçinde (s. 56-73). Ankara: Pegem Yayıncılık
32. Özer, D. (2017). Motor gelişim. N. Aral ve T. Duman (Eds.). Eğitim psikolojisi. İçinde (s. 76-102). Ankara: Pegem Yayınları.
33. Sarman, A., Tuncay, S. ve Sarman, E. (2020). COVID 19 pandemi sürecinde medyanın 3-18 yaş arasındaki çocuklar üzerindeki olumsuz psikolojik etkisinin önlenmesi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13, 69-75.

34. Aral, N. ve Doğan-Keskin, A. (2018). Examining 0-6 year olds' use of technological devices from parents of view. *The Turkish Journal on Addiction*, 5(2), 317-348. Doi:10.15805/addicta.2018.5.2.0054.
35. Sapsağlam, Ö. (2018). Social media awareness and usage in preschool children. *International Journal of Eurasia Social Sciences*, 9(31), 728-746.
36. Dalton, L., Rapa, E., & Stein, A. (2020). Protecting the psychological health of children through effective communication about COVID-19. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4(5), 346-347. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(20\)30097-3](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30097-3)
37. NASP (National Association of School Psychologists). (2020). Helping children cope with changes resulting from <https://www.nasponline.org/resources-and-publications/resources-and-podcasts/school-climate-safety-and-crisis/health-crisisresources/helping-children-cope-with-changes-resulting-from-covid-19>
38. Çaykuş, E. T., & Çaykuş, T. M. (2020). Covid-19 pandemi sürecinde çocukların psikolojik dayanıklılığını güçlendirme yolları: ailelere, öğretmenlere ve ruh sağlığı uzmanlarına öneriler. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*, 7(5), 95-113.
39. Campbell, A. M. (2020). An increasing risk of family violence during the Covid-19 pandemic:Strengthening community collaborations to save lives. *Forensic Science International:Reports*, 100089. <https://doi.org/10.1016/j.fsir.2020.100089>
40. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği. (2020, 26 Nisan). COVID-19'un çocuklar üzerindeki en ağır etkisi:ihmal ve istismar. <https://korona.hasuder.org.tr/covid-19un-cocuklar-uzerindeki-en-agiretkisi-ihmal-ve-istismar/>
41. BM (Birleşmiş Milletler). (2020, 15 Nisan). Policy Brief: The Impact of COVID-19 on children.[https:// www.un.org/sites/un 2.un.org/files/policy_brief_on_covid_impact_on_children_16_april_2020.pdf](https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/policy_brief_on_covid_impact_on_children_16_april_2020.pdf)
42. The Alliance for Child Protection in Humanitarian Action, End Violence Against Children, UNICEF,WHO. (2020, 1 Mayıs). COVID-19 Protecting children from violence abuse and neglect in home. [https:// www.unicef.org/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Protecting-children-fromviolence-abuse-and-neglect-in-home-2020.pdf](https://www.unicef.org/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Protecting-children-fromviolence-abuse-and-neglect-in-home-2020.pdf)
43. Akkan, B. (2020). Kovid-19'un çocuklar üzerinde etkisi ve çocuk odaklı sosyal politikalar. <https://www.tesev.org.tr/tr/research/kovid-19-ve-cocuk-odakli-politikalar>

44. Yoshikawa, H., Wuermler, A. J., Britto, P. R., Dreyer, B., Leckman, J. F., Lye, S. J & Stein, A. (2020). Effects of the global COVID-19 pandemic on early childhood development: short-and longterm risks and mitigating program and policy actions. *The Journal of Pediatrics*. S0022- 3476(20)30606-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.020>
45. İNAN, H. Z.(2020). Covid-19 pandemi sürecinde okul öncesi eğitimin yeniden yapılandırılması. *Milli Eğitim Dergisi*, 49(1), 831-849.
46. BARTLETT, J. D., GRIFFIN, J., and THOMSON, D. (2020). Resources for supporting children’s emotional well-being during the COVID-19 pandemic. *Child Trends*. 12 Haziran 2020 tarihinde <https://www.childtrends.org/?s=Resources+for+supporting++children+%E2%80%99s+emotional+well-being+during> adresinden erişildi.
47. WHO (World Health Organization). (2019). Guidelines on physical activity, sedentary behaviour and sleep for children under 5 years of age. World Health Organization. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 13 Haziran 2020 tarihinde <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311664> adresinden erişildi.
48. Bronfenbrenner, U. ve Ceci, S. J. (1994). *Nature-nuture reconceptualized in developmental perspective: A bioecological model*. *Psychological Review*, 101(4), 568.
49. Aksel, Ş. (2009). Çocuk Suçluluğu ile ilgili psikolojik kuramlar. *İçinde Gelişim Psikolojisi Bakış Açısıyla Çocuk Suçluluğu*, Ş. Aksel ve T. Yılmaz Irmak (Ed). Ege Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Yayınları; İzmir.
50. Doğan, A. (2010). Ekolojik sistemler kurami çerçevesinde akran zorbalığının incelenmesi, *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 17(3), 149–162.
51. Giannini, S., and Grant Lewis, S. (2020). Three ways to plan for equity during the school closures. 14 Mayıs 2021 tarihinde <https://gemreportunesco.wordpress.com/2020/03/25/three-ways-to-plan-for-equity-during-the-coronavirus-school-closures/> adresinden erişildi.
52. UNESCO. (2020a). 10 recommendations to plan distance learning solutions. 13 Mayıs 2021 tarihinde <https://en.unesco.org/news/covid-19-10-recommendations-plan-distance-learning-solutions> adresinden erişildi.

53. WORLD BANK. (2020). The COVID-19 pandemic: Shocks to education and policy responses. 15 Mayıs 2021 tarihinde <https://www.worldbank.org/en/topic/education/publication/the-covid19-pandemic-shocks-to-education-and-policy-responses> adresinden ulaşıldı
54. Peterman, A., Potts, A., O'donnell, M., Thompson, K., Shah, N., Oertelt-Prigione, S., And Van Gelder, N. (2020). Pandemics and violence against women and children. CGD Working Paper 528. Washington, DC: Center for Global Development. 12 Mayıs 2021 tarihinde <https://www.cgdev.org/publication/pandemics-and-violence-against-women-and-children> adresinden erişildi.
55. DRANE, C., VERNON, L., and O'SHEA, S. (2020). The impact of 'learning at home' on the educational outcomes of vulnerable children in Australia during the COVID-19 pandemic. Literature Review prepared by the National Centre for Student Equity in Higher Education, Curtin University, Australia. 13 Haziran 2020 tarihinde <https://www.ncsehe.edu.au/publications/learning-at-home-educational-outcomes-vulnerable-children-australia-covid-19/> adresinden erişildi
56. Elder Jr, G. H., & Giele, J. Z. (2009). The craft of life course research. The Guilford Press.
57. Schneewind KA (1986) Contextual approaches to family systems research: The macro/micro puzzle. Presented at the Conference on Family Systems and Life Span Development. Max Planck Institute for Human Development and Education, Berlin, Germany.
58. Barboza GE, Schiamberg LB, Oehmke J ve ark. (2009) Individual characteristics and the multiple contexts of adolescent bullying: An ecological perspective. *J Youth and Adolesc* 38:101-121
59. Jiao WY, Wang LN, Liu J, Fang SF, Jiao FY, Pettoello-Mantovani M, et al. Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. *J Pediatrics* 2020;221:264–266.e1 <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.03.013>
60. Xie, X., Xue, Q., Zhou, Y., Zhu, K., Liu, Q., Zhang, J. ve Song, R. (2020). Çin'in Hubei Eyaletindeki 2019 koronavirüs hastalığı salgını sırasında evde hapsedilen çocukların ruh sağlığı durumu. *JAMA pediatri* , 174 (9), 898-900.
61. Cluver, L., Lachman, JM, Sherr, L., Wessels, I., Krug, E., Rakotomalala, S., ... & McDonald, K. (2020). COVID-19 zamanında ebeveynlik. *Lancet* , 395 (10231).
62. Bradbury - Jones, C. ve Isham, L. (2020). Pandemi paradoks: COVID-19'un aile içi şiddet üzerindeki sonuçları.

63. Alon, T., Doepke, M., Olmstead-Rumsey, J. ve Tertilt, M. (2020). *Bu sefer durum farklı: pandemik durgunlukta kadın istihdamının rolü* (No. w27660). Ulusal Ekonomik Araştırmalar Bürosu.
64. Başaran, M., & Aksoy, A. B.(2020). anne-babaların korona-virüs (covid-19) salgını sürecinde aile yaşantılarına ilişkin görüşleri parents'views on the family lives in the corona-virus (covid-19) outbreak process.
65. ŞENGÜL, S., & BAYKAN, H. (2013). Zihinsel engelli çocukların annelerinde depresyon, anksiyete ve stresle başa çıkma tutumları. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 14(1), 30-39.
66. Güllü, D. (2010). *Erken çocuklukta serebral palsi'li ve otistik çocuk annelerinin ebeveyn stres düzeylerinin yaşam doyumları ile ilişkisinin incelenmesi* (Master's thesis, Maltepe Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü).
67. Karakoç Demirkaya, S. (2020). Zorunlu göç ve çocuk ruh sağlığına etkileri.
68. Yoshikawa, H., Wuermli, A. J., Britto, P. R., Dreyer, B., Leckman, J. F., Lye, S. J., Ponguta, L. A., Richter, L. M., and STEIN, A. (2020). Effects of the global COVID-19 pandemic on early childhood development: Short- and long-term risks and mitigating program and policy actions. *The Journal of Pediatrics*, 223, 188-193. DOI:10.1016/j.jpeds.2021.05.020.
69. https://www.unicef.org/turkey/media/9881/file/COVID_19%20D%C3%B6neminin%20C3%87ocuklar%20C3%9Czerindeki%20Etkileri%20C4%B0li%C5%9Fkin%20Politika%20Notu.pdf
70. <https://www.acaps.org/>
71. <https://www.un.org/development/desa/pd/>
72. Bronfenbrenner, U. (1988). İnsan gelişiminde etkileşen sistemler. Araştırma paradigmaları: Şimdiki ve gelecek. *Bağlamdaki kişiler: Gelişimsel süreçler*, 2, 25-citation_lastpage.
73. Gizir, C. (2007). Psikolojik sağlamlık, risk faktörleri ve koruyucu faktörler üzerine bir derleme çalışması. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi*, 3(28), 113-128.
74. Meb, (2020). Aile için çocuklara yardım rehberi. https://orgm.meb.gov.tr/meb_iys_dosyalar/2020_03/21161548_brosur_cocuk_son.pdf

75. Elder, GH, Jr . (1998). Gelişim teorisi olarak yaşam akışı . *Çocuk Gelişimi* , **69** , 1 - 12 .<https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1998.tb06128.x>
76. Almeida, DM ve Wong, JD (2009). Yaşam geçişleri ve günlük stres süreçleri . İçinde GH Elder ve JZ Giele (eds.), *Yaşam boyu araştırma zanaat* (pp. 141 - 162). New York, NY : Guilford.
77. Elder, GH, Jr ve Caspi, A. (1988). Yaşamlarda ekonomik stres: Gelişim perspektifleri . *Sosyal Sorunlar Dergisi* , **44** , 25 - 45 .<https://doi.org/10.1111/j.1540-4560.1988.tb02090.x>
78. Ulusal Bilimler, Mühendislik ve Tıp Akademileri . (2019a). *Canlı ve sağlıklı çocuklar: Sağlıkta eşitliği ilerletmek için bilim, uygulama ve politikayı uyumlu hale getirmek* . Washington, DC : Ulusal Akademiler Basın.<https://doi.org/10.17226/25466>

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 19



**Clinical and Molecular Characteristics and Genetic Risks of
Ovarian Cancer (Seref Bugra Tuncer, Betul Celik)**

Clinical and Molecular Characteristics and Genetic Risks of Ovarian Cancer

Seref Bugra Tuncer¹, Betul Celik²

¹*İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye (tuncerbugra@gmail.com)*

²*İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye (celikbetul6@gmail.com)*

Abstract

According to Globocan 2018 data, about 295,000 women are diagnosed with ovarian cancer each year, with around 185,000 dying as a result of the disease. According to Globocan 2018 statistics, 3729 women were diagnosed with ovarian cancer per year in Turkey, with an average of 2191 women dying from the disease, and a 5-year survival rate of 23.8 percent. The ovaries are the reproductive organs of a woman that generate eggs as well as the female sex chemicals estrogen and progesterone. They are almond-shaped constructions with a length of 3.5 cm, a thickness of 1.2 cm, and a weight of 5 g. All cell types involved in the development and function of the ovaries, in theory, have the potential to produce malignant tumors. The ovarian surface epithelium, on the other hand, is the source of the great majority of malignant ovarian tumors. These cells play a vital role in reproductive life, helping to mature follicles and repair abnormalities caused by cell division and ovulation. Many hypotheses suggest that the unregulated and aberrant cell division associated with this repair has a role in the development of ovarian cancer. These beliefs are founded on the fact that ovarian cancer is most often linked to women reaching the end of their reproductive lives, or nulliparity. Another significant difference is that, unlike most epithelium, the cells in the ovarian epithelium do not replace with stem cells, which have the ability to renew and expand at the conclusion of a stage. Instead, an ovarian surface epithelial cell divides to create two equal-potential daughter cells for the next prospective division. Potential mutations accumulated exponentially in all of these phases and expanded with each division, adding to the malignant phenotype for following generations and paving the path for the development of ovarian cancer.

Over Kanserinin Klinik ve Moleküler Özellikleri ile Genetik Riskleri

Giriş

Overler bir kadının üreme sistemindeki yumurtaları ve dişi cinsiyet hormonları olan östrojen ve progesteron hormonunu üreten organlardır. Yaklaşık olarak 3,5 cm uzunluğunda, 1,2 cm kalınlığında ve 5 gr ağırlığında badem şeklindeki yapılardır [1]. Teorik olarak bakıldığında overlerin oluşumunda ve işlevlerinde görev alan tüm hücre tipleri malign oluşumlar için bir potansiyele sahiptir. Ancak malign over tümörlerinin büyük çoğunluğu over yüzey epitelinden kaynaklanmaktadır. Bu hücrelerin üreme hayatında önemli işlevleri vardır, folikül olgunlaşmasına katkıda bulunurlar ve hücre bölünmesiyle ovülasyona eşlik eden deformasyonları onarırlar. Bu onarım ile ilişkili hücre bölünmesinin kontrolsüz ve anormal bir şekilde olması, over kanseri gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunduğu yönünde birçok görüş mevcuttur. Bu görüşler, over kanserinin en sık kadınların üreme hayatının sonunda veya nulliparite ile bağlantılı olduğu gözlemine dayanır. Diğer önem taşıyan bir husus ise, çoğu epitelden farklı olarak over epitelindeki hücreler belirli bir evrenin sonunda yenilenme ve büyüme potansiyeline sahip kök hücreler ile yer değiştirmezler. Daha ziyade, bir over yüzey epitel hücresinin bölünmesi, bir sonraki potansiyel bölünme için eşit potansiyele sahip iki kardeş hücrenin üretilmesini sağlamaktır. Bu evrelerin tamamında biriken potansiyel mutasyonlar, her bölünme sonrası oluşan ek mutasyonlarla katlanarak ve genişleyerek sonraki nesiller için malign fenotipe katkıda bulunur ve over kanserinin oluşumuna zemin hazırlarlar [2, 3].

1. Over Kanseri

Over kanseri, jinekolojik kanserlerden ölümlerin önemli bir nedenidir. Jinekolojik kanser türleri arasında ikinci sıklıkla görülen malignite ve mortalite oranı yüksek bir kanserdir [4]. Malign over tümörlerinin yaklaşık %90'ını over yüzey epitelinden köken alan Epitelyal Over Kanseri (EOK) oluşturmaktadır [5]. EOK'li hastalar yüksek oranda (%70) ileri evrelerde (evre III ve IV) teşhis edilir ve 5 yıllık sağkalım oranı %40'dan azdır [6]. Günümüzde yeni teşhis edilen over kanseri için geçerli olan standart optimal tedavi sitoredüktif cerrahi ile platin bazlı kemoterapi kombinasyonudur.

Radikal cerrahi ve kemoterapi stratejilerindeki önemli ilerlemeler, klinik sonuçların biraz daha iyileşmesini sağlamakla beraber nüks ve tedaviye karşı direnç gelişimi ile ilişkili ne yazık ki bir ilerleme kaydedilememiştir [7].

1.1. Over Kanseri Epidemiyolojisi

Globocan 2018 yılı verilerine göre dünya çapında her yıl ortalama 295.000'den fazla kadın over kanseri tanısı almakta ve kadınların yaklaşık 185.000'i hayatını bu hastalık nedeniyle kaybetmektedir. Türkiye'de ise Globocan 2018 verilerine göre, yılda 3729 kadının over kanseri teşhisi aldığı ve ortalama 2191 kadının over kanserinden öldüğü bildirilmiştir, 5 yıllık sağ kalım oranı ise %23,8 olarak verilmiştir. Dünya'da ise kadınlarda görülen en sık kanser tiplerine bakıldığında over kanserinin Türkiye'de, dünya ile uyumlu olarak 7. sırada yer aldığı gözlenmiştir. Bu veriler over kanserinin, jinekolojik kanserden ölüm oranının önemli bir nedeni olduğunu ortaya koymaktadır [8].

1.2. Over Kanseri Tanısı ve Evrelemesi

Over kanserlerinin gelişim mekanizmaları ile ilgili tartışmalara rağmen over kanserlerinin % 90'ının over yüzey epitelden kaynaklandığı düşünülmektedir [9]. Epitelyal over kanserinin hangi hücreden köken aldığı halen tartışma konusudur. Over karsinogenezi, muhtemelen çeşitli etkilere maruz kalan yüzey mezotel epitelinin metaplaziye uğrayarak Müllerian epiteline dönüşmesi ile açıklanmaktadır. Günümüzde kabul edilen hipoteze göre de, yüzey epiteli epitelyal over kanserinin kaynağıdır [10]. Pluripotent yüzey mezotelinin çeşitli histolojik alt tiplere ayrıldığı hipotezi, sürekli tekrarlanan ovülasyonun, over mezotelinde değişikliklere yol açtığını ve inklüzyon kistleri oluşturduğunu ileri süren, kesintisiz ovülasyon teorisi tarafından desteklenir.

İnküzyon kistlerini çevreleyen epitel hücreleri, epitelyal over kanseri gelişimine yol açan somatik büyüme faktörlerini salgırlar. Over kanserlerinin histomorfolojik özelliklerinin, mezotelyal tümörler yerine müllerian tümörlerin histomorfolojik özelliklerine benzediğini belirtmek gerekir. Zaten müllerian farklılaşmasına uğramış hücrelerin over kanserine neden olması, fallop tüpü (seröz), endometriyal (endometrioid), endoservikal (müsinöz) ve vajinal (berrak hücreli) kanserlerinin farklı histolojik alt tiplerinin oluşumunu açıklayabilir. Böylece, over kanserlerinin oluşumu için alternatif teori, bu kanserlerin yüzey mezotel epitelden değil müllerian sistemden kaynaklandığını savunmaktadır [11, 12].

Son birkaç dekatta sayısız biyolojik belirteç, over kanserinin tanı veya tedavi etkilerini izlemek üzere değerlendirildi ve tanımlandı. Bunlardan en iyi bilineni CA 125'dir. CA 125, yüksek dereceli seröz karsinomlarda seviyesi yükselen yararlı bir biyolojik belirteç olmasına rağmen, yükselmiş CA-125 seviyeleri müsinöz veya berrak hücreli tümörler ile erken evre kanserlerin yalnızca %50-60'ında görülür [13]. Son zamanlarda leptin, prolaktin, osteopontin, insülin benzeri büyüme faktörü II, makrofaj inhibe

edici faktör ve CA-125 olmak üzere altı belirtecin birlikte kullanımının over kanseri tanısında tek başına CA-125'in kullanımından daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir [14]. Buna ek olarak, kallikrein veya proteaz M gibi proteolitik enzimlerin plazma düzeyi evre III veya IV hastalık için %63-75 düzeyinde duyarlılık gösterirken, seröz alt tip için ise %68'lik duyarlılık gösterdiği gözlenmiştir. Osteopontin'in belirteç olarak kullanımı ise herhangi bir histolojik duyarlılık olmaksızın %80-85'lerde olup, bu duyarlılık düzeyi ümit vericidir [15]. Mevcut en iyi tarama araçlarıyla dahi, yüksek dereceli seröz karsinomların erken evrelerde yakalanmasını nadiren gerçekleştirmektedir. Bu nedenle genetik olarak over kanseri açısından yüksek risk taşıyan kadınların yılda en az bir kez taranması mortaliteyi azaltmada ciddi faydalar sağlayacaktır [16]. Over kanserinde sıklıkla kullanılan evreleme yöntemi FIGO (International Federation of Obstetrics and Gynecology) sistemidir. Overler dışında ek tutulumun görüldüğü pelvis içi tutulumlar evre II'yi, pelvis ek olarak intraabdominal tutulumlar ve lenf nodu tutulumları evre III'ü, intraabdominal tutulumlara ek intrahepatik ve abdomen dışı uzak metastazların olması da evre IV'ü gösterir. Over kanserinin evrelendirilmesi Tablo 1'de özetlenmiştir [17].

Tablo 1: Over kanserinde FIGO evrelemesi ve görüntüleme bulguları (1)

| EVRE | Tutulum Bölgesi | Görüntüleme Bulguları |
|------|--|---|
| I | Tümör overler ile sınırlı | Overlerin Büyümesi |
| II | Overler ve pelvis içi tutulum | Kalın bağırsak, pelvik yan duvar veya ureter tutulumu |
| III | İntraabdominal tutulumlar ve lenf nodu tutulumları | Peritoneal veya omental kitleler, karaciğer veya dalak yüzeyinin tutulumu |
| IV | Karaciğer parenkimal tutulumu veya abdomen dışı uzak metastazlar | Karaciğerde parenkimal tortular, uzak organ metastazları |

1.3. Over Kanseri Risk Faktörleri

Ortalama bir kadının hayat boyu over kanserine yakalanma riski 1/70 olarak vurgulanmaktadır. Bununla birlikte, birinci derece akrabasında hastalığa sahip kadının riski ise 1/30'a yükselmektedir. Birinci dereceden akrabalarında over kanseri aile öyküsü olan kadınlarda over kanseri riskinde üç kat artış vardır [18]. Bu nedenle, en önemli risk faktörü pozitif bir aile öyküsüdür. Epitelyal over kanseri karakteristik sitogenetik özellikler

gösteren, kendine özel moleküler mekanizmaları ve sinyal yolları olan çeşitli alt tiplere sahip olan heterojen bir hastalıktır [4].

Histopatoloji ve sitogenetikteki son gelişmelerle, epitelyal over kanserinin patolojik ve fizyolojik özellikleri ile ilişkili bilgi edinilmiştir. Belirgin olmayan semptomlar, güvenilir biyolojik belirteçlerin olmaması, ileri hastalık tanısı ve ilaca dirençli histolojik tiplerin bulunması, epitelyal over kanseri için uzun dönem tedavi oranlarını ve prognozu sınırlar. Böylece epitelyal over kanseri en ölümcül jinekolojik malignite haline gelmektedir. En sık görülen alt tip olan yüksek dereceli seröz karsinomlar genellikle hastalığın overlerin ötesine yayılımı ile ortaya çıkarken, düşük dereceli seröz ve müsinöz karsinomlar genellikle erken dönem hastalıkla ortaya çıkar ve sonuç olarak mükemmel bir prognoz gösterir.

Son çalışmalar, epitelyal over kanserinin farklı histolojik alt tipleri ile spesifik risk faktörleri arasında yakın bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Hormonal ve üreme faktörleri en önemli diğer risk faktörleridir. Ömür boyu süren menstrual döngü, epitelyal over kanseri riski ile ilişkilidir, bu da ovülasyonun over kanserogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Hamilelik, emzirme ve oral kontraseptif kullanımı ovülasyonu azaltan faktörlerdir ve over kanser riskini azaltarak, koruyuculuğu belirtilmektedir. Aksine nulliparite ise daha yüksek risk ile ilişkilidir[19-21]. Artmış ovülasyon döngüsü non-müsinöz alt tip için artan bir risk faktörüken, erken yaş menüstrüasyon başlangıcı ve geç menapoz endometrioid alt tip için, genital bölgeye talk pudra uygulaması ise invaziv seröz ve müsinöz alt tipler için bir risk faktörüdür.

Öte yandan oral kontraseptif kullanımı, çoğul ve çok gebelik sayısı gibi yumurtlama döngüsünün sayısını azaltan faktörler genelde tüm alt gruplar için koruyucu özellik göstermektedir. Uzun süreli (12-18ay) laktasyon bir diğer risk azaltıcı faktördür [4, 12]. Hormon replasman tedavisi düşük miktarda riskler taşımaktadır fakat boy, kilo ve vücut kitle indeksi arttıkça bu risk giderek artan bir hal alır [22, 23]. Alkol kullanımı ile ilişkili belirgin bir risk olmamakla birlikte sigara kullanımının müsinöz tip over kanseri ile ilişkisi bildirilmiştir [24, 25]. Endometriozis, % 15-20 oranında berrak hücreli tip epitelyal over kanseri ve direkt olarak endometrioid over kanseri ile ilişkilidir. Diğer sağlıklı kişilere oranla riski 3 kat arttırmaktadır [26].

1.4. Over Kanseri Teşhis ve Tedavisi

Epitelyal over kanserli hastaların çoğu, üst karın veya lenf nodlarını (evre III) içeren veya karın dışından kalan bölgeleri veya karaciğer veya dalağa yayılan (evre IV) olan ileri evre hastalık ile teşhis edilirler [27]. Hastalık ile ilgili semptomlar karın ağrısı, şişkinlik ve erken doyunluk gibi spesifik olmayan belirtilerdir [28]. Serum CA-125 seviyeleri sıklıkla ileri

epitelyal over kanserinde yükselir, ancak CA-125 tek başına over kanserine spesifik olmayan bir belirteçtir, diğer tümör tiplerinde veya peritonit gibi malign olmayan koşullarda yükselebilen bir belirteçtir. Buna karşın CA-125 seviyelerinin %25 ya da daha fazla artışı, epitelyal yumurtalık kanseri için %100 spesifikliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Şüpheli bir epitelyal over kanseri tanısı olan hastalar, özellikle, altı döngü platin bazlı kemoterapi uygulanmadan önce primer sitoredüktif cerrahi (PDS) yapılması gerekip gerekmediğini veya üç döngü için başlangıçtaki neoadjuvan tedavinin tercih edilip edilmediğini belirlemek için multidisipliner bir jinekolojik kanser ekibinin değerlendirmesi gerekmektedir. Yanıt veren hastalarda ameliyat sonrasında, üç ek platin bazlı kemoterapi döngüsünün tamamlanması önerilmektedir. Her ne kadar direkt olarak ameliyatı güvenli bir şekilde kaldıramayacak durumda olan hastalar için öncelikle neoadjuvan kemoterapiyi takiben sitoredüktif cerrahi uygulansa da epitelyal over kanserinde primer sitoredüktif cerrahisi kabul edilebilir bir alternatiftir [29, 30]. İleri over kanseri tedavisinde güncel tedavi seçeneği olarak genellikle agresif cerrahi tercih edilmektedir. Pelvis bölgesindeki tümörü temizlemek için cerrahi genellikle over tümörlerinin, üreme organlarının ve sigmoid kolonun rezeksiyonu ve sonrası anastomozunu gerektirir. Bu cerrahinin teknik olarak mümkün olmasının nedeni, over tümörlerinin periton boşluğunda yayılıp sadece mezotelyal hücre yüzeyini istila etmesidir.

Büyük omental tümörlerde dahi, yüzeysel bağırsak seröz yapısının işgali gerçekleşse de, kas dokusuna herhangi bir infiltrasyon görülmediğinden transvers kolonun çıkarılmasına gereksinim görülmemektedir [31]. Cerrahinin amacı, mümkün olduğunca tümörü çıkarmaktır, çünkü birçok çalışma, tümör yükü azalmasının hasta sağ kalımıyla doğru orantılı olduğunu göstermiştir [32, 33].

1.5. Over Kanseri Alt Tipleri ve Moleküler Biyolojisi

Epitelyal over kanserinin önemli bir bölümü sayılabilecek (% 15-20) oranının, yüksek gradeli, müsinöz olmayan histolojiye sahip olanlarda özellikle altta yatan kalıtsal bir neden olduğu düşünülmelidir [34, 35]. Örneğin, BRCA1 ve BRCA2'deki germline mutasyonları nedeniyle yüksek gradeli seröz over kanserlerinin ortalama %5-25'i kalıtsal olarak değerlendirilmektedir [34]. Günümüzde BRCA1 ve BRCA2'de bir germline mutasyonunun tanımlanması, poli-ADP riboz polimeraz enziminin (PARP) farmakolojik inhibitörlerinin kullanımı dahil olmak üzere kanser tedavisi için önemli etkilere sahip olabilmektedir. Buna ek olarak, araştırmalar epitelyal over kanserine ve bir germline BRCA1 veya BRCA2 mutasyonuna sahip bireylerin, germline mutasyonu olmayan hastalara kıyasla tedaviye daha iyi cevap verebileceğini ve tedaviden sonra daha iyi sonuçlar alabileceğini göstermiştir [35, 36].

Tabi ki epitelyal over kanser tedavisi ile ilgili sonuçlara ek olarak, kişide bir BRCA1 veya BRCA2 germline mutasyonunun tanımlanması, diğer kanser türleri için yaşam boyu risk artışı olduğunu gösterebilir. Amerika'da yapılan bir çalışmada BRCA1 veya BRCA2 germline mutasyonuna sahip kadınların yaşam boyu meme kanserine yakalanma oranı %40-80 arasında iken normal popülasyon için bu oranın %12 civarında olduğu belirtilmiştir [37]. Pankreas kanseri, melanoma, erkek meme kanseri ve prostat kanserleri için artan kanser riskleri de germline BRCA1 veya BRCA2 mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir [38]. Bu nedenle, BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olan popülasyonlarda daha sık kanser taraması ve daha agresif risk azaltma stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir.

BRCA1 veya BRCA2 mutasyonuna ek olarak, kalıtsal epitelyal over kanserlerinin % 10-15'i Lynch Sendromu genlerindeki germline mutasyonlarına bağlı olabilir [39]. Lynch Sendrom genlerindeki bir germline mutasyonunun tanımlanması kanser tedavisi için yol gösterici kararlar, kanser risklerinin belirlenmesi ve aile üyeleri için kanser risklerinin ortaya çıkartılması gibi benzer klinik etkilere sahip olabilir. Lynch sendromu ile ilişkili over kanserleri, histolojik olarak daha değişkendir, temel olarak endometrioid ve berrak hücreli karsinoması olan hastalar arasında tespit edilen mutasyonlar günümüzde yüksek gradeli seröz ve düşük gradeli müsinöz over kanseri olan kişiler arasında da tanımlanmaktadır [34]. Genel olarak Lynch sendromu genlerindeki mutasyonlar da endometrial kanserlerin <% 5'inden sorumludur [40]. Lynch Sendromu olan kadınlarda endometrial kanser gelişimi için yaşam boyu riskler belirgin şekilde artmıştır. PMS2 mutasyonu ile ilişkili olarak risk % 15 iken, MLH1 veya MSH2 mutasyonu varlığında, risk % 25–60 kadar yükselmektedir. Lynch sendromu olan kişilerde hayat boyu kanser riskleri prostat kanseri için %30, mide kanseri için %13, hepatobiliyer kanserler için %4, üriner sistem kanserleri için %7 ve pankreas kanseri için ise %6 olarak bildirilmektedir [41]. Tedavi perspektifinden bakıldığında, bir Lynch Sendromu mutasyonunun tanımlanması, DNA tamir mekanizmalarından yanlış eşleşme onarım mekanizması eksikliği ve mikrosatellit instabilitesi gibi tipik olarak immünoterapi tedavisi için etkileri olan varyasyonlar gösterir.

Yüksek gradeli seröz over kanseri, malign EOK'nin % 70-80'ini oluşturur. Yüksek gradeli seröz over kanseri tümörleri, Notch ve FOXM1 sinyal yolları da dahil edilerek patojenik varyantlar açısından değerlendirildiğinde, neredeyse tamamına yakınının analizinde, TP53 geninde patojenik somatik varyantlar ilave ayrıca FAT3, CSMD3, NF1, RAD51C, RAD51D, BRIP1, RB1, GABRA6, CDK12 ve iyi bilinen tümör baskılayıcı genleri BRCA1 ve BRCA2'de patojenik somatik varyantlar bulunmuştur [42-45]. Yüksek gradeli seröz over kanseri 'de bulunan genomik kararsızlık, daha fazla varyant oluşumuna davetiye çıkarır, genetik çeşitliliği

arttırır ve bir tümör içerisindeki genetik olarak farklı alt klonların gelişimini sağlar. Oluşan alt klonlar tümörün hayatta kalmasına yarar genomik özellikler geliştirirse, buradan kaynaklanan genomik instabilite, tedavi direnci ve kötü prognoz ile ilişkili olabilir. Yüksek gradeli seröz over kanseri 'de genomik instabilite seviyeleri arttıkça, yüksek doz platin bazlı kemoterapi kullanımı gerekmekte ve poli ADP riboz polimeraz (PARP) inhibitörü yanıt oranları ile sağ kalım açısından sonuçlar olumlu değişmektedir [46].

Düşük gradeli seröz over kanseri ise, seröz over kanserlerinin %10'unu oluşturur. Yüksek gradeli seröz over kanseri 'ne göre daha hafif seyretmesine karşın kemoterapi ve hormonal ajanlara daha düşük yanıt oranlarına sahiptir [47]. Genellikle düşük gradeli seröz over kanseri de ileri evrelerde teşhis edilir fakat genel sağkalım daha düşük oranlardadır [48]. Genellikle düşük dereceli seröz over kanseri olan kadınların ailesinde nadiren meme veya over kanseri öyküsü vardır [49]. Ayrıca Yüksek gradeli seröz over kanserinin aksine, düşük dereceli seröz over kanserli kişilerde KRAS, NRAS, BRAF, ERBB2 ve PI3KCA onkogenlerinde patojenik somatik varyantlar bulunmuştur [47]. KRAS ve BRAF genlerindeki varyantlar sonucu gerçekleşen değişiklikler ile mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolu sıklıkla aktive olur [49]. Endometrioid over kanseri, epitelyal over kanserinin% 10'unu oluşturur [50]. Hastalığın erken evre tespiti yapılabilmesi durumunda genel prognozu olumlu seyredir [51]. Bu alt tipteki kanser türünde yapılan genetik analizler PTEN, PIK3CA, ARID1A, PP2R1A genlerinde meydana gelen somatik patojenik mutasyonlar ve mikrosatellit instabilitesi sonucu DNA Yanlış Eşleşme Tamiri genlerinde fonksiyonel bozukluklara neden olduğu anlaşılmıştır [47]. Ayrıca CTNNB1 genindeki varyantlar ise bu alt tipte çok yaygındır [52]. Berrak hücreli over kanseri, menopoza sonrası gelişen epitelyal over kanserinin % 5-10'unu oluşturur, genç ve Asya kökenli olan kadınlarda daha sık görülür ve hiperkalsemi ile bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir [50, 53].

Erken evrede tanı alan hastaların prognozu mükemmel yakın düzeyde seyredir, ancak ilerlemiş hastalıkta cevap oranları ve sağkalım zayıftır [50, 54]. Bu alt türde genetik olarak saptanan en yaygın patojenik varyantlar ARID1A, PIK3CA, PTEN, CTNNB1 ve PP2R1A genlerindedir. Ayrıca ARID1A ve PIK3CA genlerindeki mutasyonlar bu alt türün çok büyük bir bölümünü kapsamaktadır [47, 52].

Müsinöz over kanseri (MOK), epitelyal over kanserinin yaklaşık % 3'ünü içerir [55]. Genellikle heterojen bir yapıdaki tümör, iyi huylu, borderline ve invaziv yapılar dahil olmak üzere farklı dokular içerebilir [50]. Klasik epitelyal over kanserinden farklı olarak bu tipteki vakalar çok yüksek oranda KRAS geninde patojenik somatik bir varyant ile sıklıkla yüksek ERBB2 amplifikasyonu barındırır [47]. MOK, moleküler biyolojik özelliklerinin çoğu gastrointestinal tümörlerle benzerdir. Yüksek gradeli seröz over

kanserinden ve kolorektal kanserlerden ayırmak için immünohistokimyasal boyama yoluyla CK7 ve CK20 pozitif hücre tespiti ile sağlanır [55].

1.6. Over Kanserindeki Genetik Riskler

Rastgele seçilmiş over kanseri hasta popülasyonunda ve kalıtsal meme ve over kanseri ailelerinde belirli genlerde bulunan patojenik varyantların sıklıkları genellikle ≥ 10 ise yüksek, (%5-9 ise orta ve ≤ 4 ise düşük penetrasyonlu olarak tanımlanır. Bu şekilde penetransa göre belirlenen epitelyal over kanseri duyarlılık genleri popülasyonda analiz edilen hasta sayısına, hastaların demografik özelliklerine, analiz edilen kanser alt tipine ve analizde kullanılan tekniklere göre değişkenlik gösterebilmektedir.

Homolog rekombinasyona katılan proteinlerin ve ilişkili genlerin birçoğu, over kanser riski ile ilişkilendirilmiştir, çünkü homolog rekombinasyonun over karsinogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Kanser Genom Atlas konsorsiyumu (TCGA), ileri evre (II-IV) yüksek gradeli seröz over kanser tanılı 489 hastanın yaklaşık yarısında homolog rekombinasyonun defektif olduğunu vurgulamıştır.

Mutasyon dağılımına bakıldığında tümörlerin, %9'unda BRCA1 geni germline varyantları, %8'inde BRCA2 geni germline varyantları bulunmuştur. BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki somatik varyantların oranı %3 ve BRCA1 genindeki epigenetik susturma oranı ise %11 olarak tespit edilmiştir. EMSY genindeki amplifikasyon oranı %8, PTEN genindeki delesyon ve mutasyon oranı %7, ATM ve ATR genlerindeki patojenik varyant oranı %2 ve diğer homolog rekombinasyon genlerindeki patojenik varyantlarda %5 olarak bulunmuştur [56, 57]. Homolog rekombinasyon defektine sahip over kanserli vakalar, sisplatin gibi DNA'yı çapraz bağlayan DNA'ya zarar veren maddelere karşı daha fazla duyarlılığa sahiptir. Homolog rekombinasyon defekti olan over kanserli kadınların saptanması kemoterapi rejimi planlaması ve geliştirilmesi ve hedeflenen tedavilerin kullanımı açısından açık klinik sonuçları vardır.

BRCA1 geni, DNA hasarı onarımı, hücre döngüsünün regülasyonu, transkripsiyonel aktivasyon, kromatin yeniden düzenlenmesi, apoptoz ve genetik stabilitede temel rol oynar. Kanser hastalarında, patojenik BRCA1 varyantları en çok subseleler lokalizasyon ve partner proteinlerle etkileşime giren alanlarda ortaya çıkar. Bu alanlar ekzon 2-7 tarafından kodlanan N-terminal RING bölgesi, 11-13 ekzon kodlama bölgeleri ve BRCT alanı veya ekzon 16-24 tarafından kodlanan BRCA1 C-terminali olarak sıralanabilir [58]. BRCA1 genindeki genetik ve epigenetik mekanizmalardaki bozuklukların sıklığının etnik kökenler arasında değiştiği belirtilmiştir, beyaz Avrupalılarda patojenik varyantlar baskın olan görülürken ve Afrika kökenli insanlarda metilasyon sıkça görülmektedir [59]. BRCA1 genindeki patojenik

varyantlar epitelyal over kanseri duyarlılık genleri arasında en yüksek penetrans gösterirler. BRCA2 geni ise bazı benzerlikleri olsa da, BRCA1 geni ile ekzon yapıları arasında önemli bir dizi homolojisi yoktur. BRCA2, DNA rekombinasyon ve onarım işlemlerinde, özellikle RAD51'in düzenlenmesi ve genomik stabilitenin sürdürülmesinde rol oynayan transkripsiyonel bir düzenleyicidir. BRC motifi isimindeki bir dizi, RAD51 etkileşimleri için ana alandır [58].

Taşıyıcı kadınlarda ortalama 3-6 yıl önce kanser gelişimi gözlemlenmektedir [60]. Kadınların yaklaşık % 0.2-0.5'i patojenik bir BRCA varyantı taşır [61]. Bu oranlar popülasyonlara göre değişmektedir, örneğin Aşkenazi Yahudi kadınlarında ortalama % 2.5 oranında patojenik BRCA varyantı ve % 29-41 oranlarında over kanseri görülmektedir. Genel olarak % 10 oranında over kanserinde sorumlu varyantlar içerisinde Aşkenazi Yahudi kadınlarında BRCA1'de c.68_69delAG, c.5266dupC ve BRCA2'de c.5946delT mutasyonlarıyla sıkça karşılaşılır [62]. İzlanda'da bir founder mutasyon olarak kabul edilen BRCA2 c.999del5 varyantı, ülkedeki over kanserinin ortalama % 7'dinde görülür [63]. BRCA1 ve BRCA2 genlerinin keşfedilmesinden bu yana, "BRCAness" fenotipi olarak bir yaklaşım ortaya çıkmıştır.

Bu hastalar BRCA genlerinde tespit edilmiş patojenik bir varyantı olmayan fakat genomik instabilitesi olan, seröz histolojiye sahip, platin bazlı kemoterapiye yüksek yanıt oranları sağlayan, iyi bir sağkalım süresi sağlanan grup olarak vurgulanmaktadır [64]. BRCAness kavramını moleküler sınıflandırma ile daha belirgin şekilde belirleme girişimleri devam etmektedir. Bu hasta grubunu güvenilir bir şekilde tanımlayabilmek, tedavinin daha hedefe yönelik bir şekilde uyarlanmasına ve yalnızca BRCA genlerinde patojenik bir varyantı olan hastalara uygulanan tedavilerin daha fazla sayıda hastanın erişmesine olanak sağlayacağı düşünülmektedir [57]. Kanser predispozan genlerin transkripsiyonel susturulmasına neden olan promotor metilasyonu gibi BRCA in aktivasyonunun epigenetik mekanizmaları da tanımlanmıştır [65]. Kanserde metilasyonun, birçok genin promotor bölgelerinde bulunan CpG dinükleotitlerinde sitozin kalıntılarında meydana geldiği bulunmuştur. Neredeyse ovar kanser vakalarının 1/3'ünde BRCA1 ekspresyonunun saptanamayacağı ölçüde BRCA1 geninin promoter bölgesinde fonksiyon kaybı meydana getiren metilasyon gözlemlenir [57].

RAD51C geni, beş RAD51 üyesinden biridir [60]. Protein ürünleri, RAD51 hareketinden sorumlu BCDX2 kompleksini oluşturur ve DNA hasar bölgelerinde stabilizasyonu sağlar. RAD51D kromozomun17q11 bölgesinde bulunmuştur. DNA hasar bölgelerine RAD51'in göçü ve embriyonik gelişimde hayati önem taşır [66]. Daha çok patojenik varyantları, RAD51C'ye bağlanma ile ilgili C-terminal bölgesinde bulunmuştur. PALB2 geni 2006 yılında keşfedilmiştir. Bu genin ürünleri BRCA2 ile lokalize olur

ve bu lokalizasyon rekombinasyonel onarım ve hücre döngüsü checkpoint noktalarının kararlılığı arttırarak stabiliteyi mümkün kılar [67]. Ayrıca doğrudan homolog rekombinasyonda görevli RAD51 işlevini etkiler, RAD51 aracılı D-loop oluşumunu ve DNA bağlanmasını destekler [68]. Her ne kadar çalışmalarda PALB2 mutasyonu sonucu epitelyal over kanseri riskinde çok önemli bir artış saptanmasa da, PALB2 patojenik varyant taşıyıcılarının normal popülasyona göre 7 yıl saha erken yaşta over kanseri olabilecekleri bilinmektedir [69].

BRIP1 proteini BRCA1'in c-terminal ucunda bulunan BRCT tekrarları vasıtasıyla BRCA1 ile etkileşime girer ve çift zincir DNA kırıklarının onarımını sağlar [70]. BRIP1'deki patojenik varyantların, BRCA1 bağlanma bölgesinden önce proteini trunkasyona uğratacağını düşünülmektedir [45]. Epitelyal over kanser riski ile zayıf veya önemsiz ilişkilerinin bulunduğu diğer düşük riskli homolog rekombinasyon genleri arasında ataksi telanjiektazi (ATM), kontrol noktası kinaz 2 (CHEK2) sayılabilir [71, 72].

TP53'ün genindeki fonksiyon bozuklukları 70 yaşına kadar % 100'e yakın kanser insidansı olan bir hastalık olan Li-Fraumeni sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Bu işlev bozukluğuna sahip kadınlarda ortalama over kanseri yakalanma yaşı 40'tır [73]. Buna karşın yapılan çok sayıda çalışmada, germline TP53 varyantlarının over kanseri riskini net bir şekilde etkilediği veya arttırdığını söylenememektedir [34, 74, 75].

1.7. Patojenik Varyant Taşıyıcılığı

Birinci derece akrabalarda mutasyon testi, hastanın veya danışanın risk altındaki akrabalarını mutasyonun pozitiflik ihtimaline dayanarak ardışık bir şekilde genetik danışma ve mutasyona özgü genetik testlerin tamamlandığı süreçtir [76]. BRCA1 ve BRCA 2 genleri ile Lynch sendromu genlerindeki mutasyonlar, otozomal dominant bir şekilde kalıtsaldır. Bir hastanın veya danışanın birinci derece akrabaları olarak sayılan biyolojik çocukları, ebeveynleri ve aynı ebeveynlerden olan kardeşleri mutasyon ve buna bağlı artan kanser risklerini miras alma oranı % 50'dir. Mevcut NCCN kılavuzları, kanser predispozan genlerde kalıtsal mutasyon tanısı konan bir bireyin, risk altındaki kan bağı olan akrabalarına, ailesinde bir mutasyonun tanımlandığı ve tanımlanmış mutasyon için genetik danışmanlık ve genetik testlerle ilgili kişilere bildirilmesi gerektiğini tavsiye eder [77, 78]. Ailesel mutasyonu kalıtsal olarak bulunduran akrabalar daha sonra NCCN kılavuzunun tavsiye ettiği yoğun kanser taraması, kemoprovensiyon veya risk azaltıcı, profilaktik cerrahi geçirmesi için teşvik edilir. Her ne kadar epitelyal over kanseri ve endometrial kanser tanısı alan hastaların değerlendirilmesi, genetik danışma ve genetik test için kılavuzlar mevcut olsa da, hastalar bu hizmetleri sürekli veya eşit bir şekilde alamamaktadırlar. Tabii bu oranlar Amerika'da dahi 2000'li yıllarda ortalama %12 civarında iken 2016'da bu oran %53'e kadar

çıkmaktadır [79, 80]. Patojenik bir varyant tanımlandığında, etkilenen kişilere risk azaltıcı müdahalelerin yapılması ve akrabalara genetik test uygulanması esastır. Her ne kadar bunlar etkilenen kişilere anlatılsa da testlere katılım oranları çok düşüktür. Bunların başlıca nedenleri arasında klinik genetiğe yetersiz yönlendirmeler, akrabaların probandlar tarafından eksik olarak bildirilmesi, testlerin yetersiz anlaşılması ve iletilmesi, sürecin akrabalar tarafından ertelenmesi ve ilgisizlik gibi çok faktör sıralanabilir [81, 82].

Orta ve yüksek risk içeren kanser predispozan genlerdeki patojenik varyantlar tüm epitelyal over kanserlerinin oluşumuna yaklaşık% 20-25'ine katkıda bulunur [83]. Bununla birlikte, over kanseri tanısı olup, meme veya over kanseri yönünden güçlü bir aile öyküsü olan kadınların önemli bir bölümünde, risk artışını veya kanser oluşumunu açıklamak için halen çok fazla bir kanıt yoktur. Bu yaklaşımdan anlaşılan henüz tespit edilemeyen başka genetik faktörlerin yüzdesinin bir hayli fazla olduğudur. Kadınlar için hangi noktada genetik test yapılması gerektiği çok önemli bir sorudur. Epitelyal over kanseri hastalarında BRCA1 ve BRCA2 dahil olmak üzere homolog rekombinasyon genlerine bağlı patojenik varyantların oranı göz önüne alındığında % 10'un civarındadır, bu oran göz önüne alındığından kadınların sadece over patolojisine dayanarak genetik test yaptırılmaları gerektiği sonucunu doğurmaktadır [84]. Ailede over kanseri öyküsü olan bireylere veya bilinen genetik risk faktörlerine sahip kişilere, bunun ailelerini nasıl etkilediğine yönelik spesifik riskler hakkında bilgi sağlama konusunda daha fazla hassasiyet gerekmektedir. Aile planlaması ve risk azaltma stratejileri konusunda karar verme konusu hastalar için stresli olabilir. Doktorlar, cerrahlar ve klinik genetik ekibin hastalar için en iyi desteği sağlamak adına bu karmaşık risk birliği sorunlarını mümkün olduğunca doğru bir şekilde iletebilmeleri gerekir. Her ne kadar yüksek riskli kadınlar için serum CA125 ve transvajinal ultrason kullanılarak over kanseri algoritması (ROCA) riski önerilse de sağkalım üzerindeki etkisi bilinmemektedir [85].

Bir diğer öneri ise çocuk doğurmayı tamamlayan patojenik *BRCA1* veya *BRCA2* varyantları olan menopoz öncesi kadınlar için risk azaltıcı bilateral salpingo ooferektomi ameliyatı önerilir [86]. PARP inhibitörleri, homolog rekombinasyon fonksiyonu bozuk hücrelerde sentetik öldürücülük göstermektedir [68]. Olaparib, niraparib ve rucaparib faz I, II ve III denemelerinde prelinik olarak başarı sağlamışlardır [87, 88]. FDA, 2014 yılında 3 kür veya daha fazla kemoterapi sonrasında BRCA1 veya BRCA2 ile ilişkili ileri evre over kanseri olan hastalar için olaparib kullanımının onayını verdi [89].

2. Referanslar

1. Martini H., F., *Human Anatomy* (7th Edition) ed. 2012: Pearson Benjamin Cummings.
2. Godwin, A.K., J.R. Testa, and T.C. Hamilton, *The biology of ovarian cancer development*. *Cancer*, 1993. **71**(2 Suppl): p. 530-6.
3. Lengyel, E., *Ovarian cancer development and metastasis*. *Am J Pathol*, 2010. **177**(3): p. 1053-64.
4. Lalwani, N., et al., *Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment*. *Radiographics*, 2011. **31**(3): p. 625-46.
5. Chen, V.W., et al., *Pathology and classification of ovarian tumors*. *Cancer*, 2003. **97**(10 Suppl): p. 2631-42.
6. Gagnon, A. and B. Ye, *Discovery and application of protein biomarkers for ovarian cancer*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2008. **20**(1): p. 9-13.
7. Gilks, C.B. and J. Prat, *Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances*. *Hum Pathol*, 2009. **40**(9): p. 1213-23.
8. ;Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>.
9. Feeley, K.M. and M. Wells, *Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy*. *Histopathology*, 2001. **38**(2): p. 87-95.
10. Auersperg, N., et al., *The biology of ovarian cancer*. *Semin Oncol*, 1998. **25**(3): p. 281-304.
11. Dubeau, L., *The cell of origin of ovarian epithelial tumours*. *Lancet Oncol*, 2008. **9**(12): p. 1191-7.
12. Kobayashi, H., *Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis*. *Int J Clin Oncol*, 2009. **14**(5): p. 378-82.
13. Reznick RH, H.J., *Cancer of the ovary*. 2007, Cambridge University Press: Cambridge, England.
14. Visintin, I., et al., *Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer*. *Clin Cancer Res*, 2008. **14**(4): p. 1065-72.

15. Manne, U., R.G. Srivastava, and S. Srivastava, *Recent advances in biomarkers for cancer diagnosis and treatment*. Drug Discov Today, 2005. **10**(14): p. 965-76.
16. van der Velde, N.M., et al., *Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers?* Int J Cancer, 2009. **124**(4): p. 919-23.
17. Bocker, W., [*WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics*]. Verh Dtsch Ges Pathol, 2002. **86**: p. 116-9.
18. Stratton, J.F., et al., *A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer*. Br J Obstet Gynaecol, 1998. **105**(5): p. 493-9.
19. Rooth, C., *Ovarian cancer: risk factors, treatment and management*. Br J Nurs, 2013. **22**(17): p. S23-30.
20. Pelucchi, C., et al., *Lifetime ovulatory cycles and ovarian cancer risk in 2 Italian case-control studies*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **196**(1): p. 83 e1-7.
21. Pasalich, M., et al., *Reproductive factors for ovarian cancer in southern Chinese women*. J Gynecol Oncol, 2013. **24**(2): p. 135-40.
22. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian, C., et al., *Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies*. Lancet, 2015. **385**(9980): p. 1835-42.
23. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian, C., *Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies*. PLoS Med, 2012. **9**(4): p. e1001200.
24. Rota, M., et al., *Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. a systematic review and meta-analysis*. Gynecol Oncol, 2012. **125**(3): p. 758-63.
25. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian, C., et al., *Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies*. Lancet Oncol, 2012. **13**(9): p. 946-56.
26. Pavone, M.E. and B.M. Lyttle, *Endometriosis and ovarian cancer: links, risks, and challenges faced*. Int J Womens Health, 2015. **7**: p. 663-72.

27. Goodman, M.T., et al., *Stage at diagnosis of ovarian cancer in the United States, 1992-1997*. *Cancer*, 2003. **97**(10 Suppl): p. 2648-59.
28. Cannistra, S.A., *Cancer of the ovary*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(24): p. 2519-29.
29. Vergote, I., et al., *Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(12): p. 1680-1687.
30. Vergote, I., et al., *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(10): p. 943-53.
31. Bristow, R.E., et al., *Radical oophorectomy with primary stapled colorectal anastomosis for resection of locally advanced epithelial ovarian cancer*. *J Am Coll Surg*, 2003. **197**(4): p. 565-74.
32. Bristow, R.E., et al., *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(5): p. 1248-59.
33. Winter, W.E., 3rd, et al., *Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(24): p. 3621-7.
34. Norquist, B.M., et al., *Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma*. *JAMA Oncol*, 2016. **2**(4): p. 482-90.
35. Alsop, K., et al., *BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(21): p. 2654-63.
36. Sun, C., et al., *The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis*. *PLoS One*, 2014. **9**(5): p. e95285.
37. Kuchenbaecker, K.B., et al., *Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers*. *JAMA*, 2017. **317**(23): p. 2402-2416.
38. Mersch, J., et al., *Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian*. *Cancer*, 2015. **121**(2): p. 269-75.
39. Nakamura, K., et al., *Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (Review)*. *Mol Clin Oncol*, 2014. **2**(6): p. 909-916.

40. Hampel, H., et al., *Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients*. *Cancer Res*, 2006. **66**(15): p. 7810-7.
41. Kohlmann, W. and S.B. Gruber, *Lynch Syndrome*, in *GeneReviews*(*R*), M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
42. Cancer Genome Atlas Research, N., *Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma*. *Nature*, 2011. **474**(7353): p. 609-15.
43. Loveday, C., et al., *Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer*. *Nat Genet*, 2012. **44**(5): p. 475-6; author reply 476.
44. Loveday, C., et al., *Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer*. *Nat Genet*, 2011. **43**(9): p. 879-882.
45. Ramus, S.J., et al., *Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2015. **107**(11).
46. Salomon-Perzynski, A., et al., *High-grade serous ovarian cancer: the clone wars*. *Arch Gynecol Obstet*, 2017. **295**(3): p. 569-576.
47. Jayson, G.C., et al., *Ovarian cancer*. *Lancet*, 2014. **384**(9951): p. 1376-88.
48. Bristow, R.E., et al., *Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival*. *J Am Coll Surg*, 2015. **220**(5): p. 940-50.
49. Kaldawy, A., et al., *Low-grade serous ovarian cancer: A review*. *Gynecol Oncol*, 2016. **143**(2): p. 433-438.
50. Prat, J., *Pathology of cancers of the female genital tract*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015. **131 Suppl 2**: p. S132-45.
51. Storey, D.J., et al., *Endometrioid epithelial ovarian cancer : 20 years of prospectively collected data from a single center*. *Cancer*, 2008. **112**(10): p. 2211-20.
52. Med, N.A.S.E., *Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care*. *Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care*, 2016: p. 1-377.
53. Chan, J.K., et al., *Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers*. *Gynecol Oncol*, 2008. **109**(3): p. 370-6.

54. Sugiyama, T., et al., *Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy*. *Cancer*, 2000. **88**(11): p. 2584-9.
55. Xu, W., et al., *Mucinous ovarian cancer: A therapeutic review*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016. **102**: p. 26-36.
56. Moschetta, M., et al., *BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer*. *Ann Oncol*, 2016. **27**(8): p. 1449-55.
57. Turner, N., A. Tutt, and A. Ashworth, *Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers*. *Nat Rev Cancer*, 2004. **4**(10): p. 814-9.
58. Paul, A. and S. Paul, *The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers*. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2014. **19**: p. 605-18.
59. Polak, P., et al., *A mutational signature reveals alterations underlying deficient homologous recombination repair in breast cancer*. *Nat Genet*, 2017. **49**(10): p. 1476-1486.
60. Jervis, S., et al., *Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants*. *J Med Genet*, 2014. **51**(2): p. 108-13.
61. Manickam, K., et al., *Exome Sequencing-Based Screening for BRCA1/2 Expected Pathogenic Variants Among Adult Biobank Participants*. *JAMA Netw Open*, 2018. **1**(5): p. e182140.
62. Robles-Diaz, L., et al., *Hereditary ovarian cancer in Ashkenazi Jews*. *Fam Cancer*, 2004. **3**(3-4): p. 259-64.
63. Rafnar, T., et al., *BRCA2, but not BRCA1, mutations account for familial ovarian cancer in Iceland: a population-based study*. *Eur J Cancer*, 2004. **40**(18): p. 2788-93.
64. Tan, D.S., et al., *"BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(34): p. 5530-6.
65. Jones, P.A. and S.B. Baylin, *The fundamental role of epigenetic events in cancer*. *Nat Rev Genet*, 2002. **3**(6): p. 415-28.
66. Yard, B.D., et al., *RNF138 interacts with RAD51D and is required for DNA interstrand crosslink repair and maintaining chromosome integrity*. *DNA Repair (Amst)*, 2016. **42**: p. 82-93.

67. Xia, B., et al., *Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2*. Mol Cell, 2006. **22**(6): p. 719-29.
68. Krejci, L., et al., *Homologous recombination and its regulation*. Nucleic Acids Res, 2012. **40**(13): p. 5795-818.
69. Casadei, S., et al., *Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer*. Cancer Res, 2011. **71**(6): p. 2222-9.
70. Cantor, S.B., et al., *BACH1, a novel helicase-like protein, interacts directly with BRCA1 and contributes to its DNA repair function*. Cell, 2001. **105**(1): p. 149-60.
71. Savitsky, K., et al., *A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase*. Science, 1995. **268**(5218): p. 1749-53.
72. Baysal, B.E., et al., *Analysis of CHEK2 gene for ovarian cancer susceptibility*. Gynecol Oncol, 2004. **95**(1): p. 62-9.
73. Olivier, M., et al., *Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype*. Cancer Res, 2003. **63**(20): p. 6643-50.
74. Schroeder, C., et al., *HBOC multi-gene panel testing: comparison of two sequencing centers*. Breast Cancer Res Treat, 2015. **152**(1): p. 129-136.
75. Harter, P., et al., *Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1)*. PLoS One, 2017. **12**(10): p. e0186043.
76. Committee on Gynecologic, P., *ACOG Committee Opinion No. 727: Cascade Testing: Testing Women for Known Hereditary Genetic Mutations Associated With Cancer*. Obstet Gynecol, 2018. **131**(1): p. e31-e34.
77. Daly, M.B., et al., *NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017*. J Natl Compr Canc Netw, 2017. **15**(1): p. 9-20.
78. Provenzale, D., et al., *Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2016. **14**(8): p. 1010-30.
79. Meyer, L.A., et al., *Evaluating women with ovarian cancer for BRCA1 and BRCA2 mutations: missed opportunities*. Obstet Gynecol, 2010. **115**(5): p. 945-52.

80. Manriquez, E., et al., *Disparities in genetics assessment for women with ovarian cancer: Can we do better?* Gynecol Oncol, 2018. **149**(1): p. 84-88.
81. Ricci, M.T., et al., *Referral of Ovarian Cancer Patients for Genetic Counselling by Oncologists: Need for Improvement.* Public Health Genomics, 2015. **18**(4): p. 225-32.
82. Menko, F.H., et al., *The uptake of presymptomatic genetic testing in hereditary breast-ovarian cancer and Lynch syndrome: a systematic review of the literature and implications for clinical practice.* Fam Cancer, 2019. **18**(1): p. 127-135.
83. Walsh, T., et al., *Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(44): p. 18032-7.
84. Evans, D.G., R. Edmondson, and E.J. Crosbie, *Population-based testing of non-mucinous epithelial ovarian cancer in Scotland.* BJOG, 2018. **125**(11): p. 1459.
85. Rosenthal, A.N., et al., *Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study.* J Clin Oncol, 2017. **35**(13): p. 1411-1420.
86. Lu, K.H. and M. Daniels, *Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention.* Fam Cancer, 2013. **12**(2): p. 273-7.
87. Kaye, S.B., et al., *Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer.* J Clin Oncol, 2012. **30**(4): p. 372-9.
88. Mirza, M.R., et al., *Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer.* N Engl J Med, 2016. **375**(22): p. 2154-2164.
89. Walsh, C.S., *Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy.* Gynecol Oncol, 2015. **137**(2): p. 343-50.



Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 20



Üriner Sistem Taş Hastalığı (Emre Kandemir)

Üriner Sistem Taş Hastalığı

Dr. Emre Kandemir

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD

Doktor Öğretim Üyesi

E-mail:emrekandemir@knu.edu.tr

1. Giriş

Üriner sistem taş hastalığına (ÜSTH) dair ilk kayıtlar antik çağlara kadar uzanmaktadır. Mısır'da El Amrah'daki bir mezarda M.Ö 4800 yıllarına ait bir erkek iskeletinde mesane taşına rastlanmıştır. Hastalığın tedavisinin görece zor ve karmaşık olması, yol açtığı şiddetli ağrı ve benzeri semptomlar nedeni ile hayat kalitesini bozması; hekimler için bu hastalığı önemli kılmaktadır. Geçmişten günümüze değişen yaşam standartları ve alışkanlıklar, taş hastalığı ile daha sık karşılaşacağımızı göstermektedir. ¹

Geçmiş dönemlerde ÜSTH insidansı bilinmese de yapılan çalışmalarda; obezitenin giderek artması ve obeziteye bağlı hiperokzalüri, hipositratüri, düşük idrar pH'sı gibi faktörlerin olması, ^{2,3} mevsimsel değişiklikler ile beraber artan ısı ve sıvı kaybı, güneş ışınları ile Vitamin D artışı ⁴ gibi nedenler önümüzdeki yıllarda ÜSTH ile daha çok karşılaşacağımızı göstermektedir.

Optik sistemlerin ve minimal invaziv cerrahinin geçtiğimiz çeyrek yüzyıldaki baş döndürücü ilerlemesi taş hastalığının tedavisinde yepyeni ufuklar açmaktadır. Klasik açık cerrahi tedaviye alternatif olarak ortaya çıkan perkütan nefrolitotomi (PNL), fleksible üreterorenoskopi (F-URS), ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (ESWL) gibi yeni yöntemler tedavide açık cerrahi gereksinimi %4 dolaylarına kadar indirmiştir. ⁵

PNL operasyonu ilk defa Fernstrom and Johansson tarafından 1976 yılında tanımlanmıştır. Günümüze kadar geçen dönemde F-URS ve ESWL gibi minimal invaziv alternatif yöntemler ortaya çıksa da halen kılavuzlarda 2 cm'den büyük böbrek taşlarının tedavisinde PNL altın standart tedavi yöntemi olarak görülmektedir.

PNL, etkinliğini ve güvenilirliğini ispatlamış olsa da perkütan yolla toplayıcı sisteme giriş bazı sorunları da beraberinde getirmektedir. Yapılan çalışmalarda %20,5 genel komplikasyon oranları ⁶ ve kanmaya bağlı %- 5-18 transfüzyon oranları bildirilmektedir. ⁷⁻¹¹ Bu kanamaların %0,8'i dirençli hematüriye yol açarak ek girişim gerektirmektedir. Toplamda % 0,3 - 1,4 oranında anjiyoembolizasyon gerektiren kanama oranı bildirilmiştir. ¹² Tüm bu

nedenler bizi, standart PNL komplikasyonlarını yönetmeye ve azaltmaya yönelmektedir.

MiniPNL, daha küçük çapta dilatatörler ve enstrümanlar kullanarak yapılan PNL işlemidir. İlk defa 1997 yılında Helal ve ark. tarafından pediatrik popülasyon için tanımlanmıştır.¹³ Standart PNL yönteminde 30 F böbrek dilatasyonu miniPNL yönteminde yerini daha küçük çapta dilatasyonlara bırakmaktadır. Avrupa Ürolitiazis Kılavuzu ≤ 18 F renal parankimal trakt çapını miniPNL yöntemi için sınır olarak belirlemiştir. Daha küçük çapta dilatasyon, daha küçük çapta böbrek yaralanması doğal sonucunu doğurmaktadır. Bu durumun hematüri ve transfüzyon gerektirecek kanama olasılığını azalttığı ve trakt çapının kanamaya etki ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁴

2. Üriner Sistem Taş Hastalığı - Genel Bakış

2.1. Epidemiyoloji

Taş hastalığının tanısı ve tedavisi üroloğun günlük pratiğinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Hayat boyu ÜSTH görülme prevalansı %1-15 arasında değişmektedir.¹⁵ Yapılan ilk prevelans çalışmalarında taş hastalığı prevalansı %2-3 olarak bulunmuştur.¹⁵ ABD'de yapılan bir çalışmada taş prevalansı yaş, ırk ve cinsiyete bağlı değişmekle birlikte erkeklerde %12, kadınlarda %6 olarak görülmüştür.¹ Asya kökenlilerde ve beyaz ırkta Afro-Amerikalılara kıyasla taş hastalığı daha yüksek görülmüştür.^{16,17}

Ülkemiz taş hastalığı için endemik bir bölgedir. Ülkemizde yapılan prevelans çalışmalarında bu oran %11,1 olarak hesaplanmıştır.¹⁸ Coğrafi varyasyonun da araştırıldığı bu çalışmada Güneydoğu Anadolu bölgesinde taş prevalansının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

2.2. Semptomlar ve Tanı

ÜSTH asemptomatik olabileceği gibi, genellikle ateş, bulantı, kusma ve bel ağrısı şeklinde görülebilir. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yol göstericidir. Hastalığın belirtileri taşın lokalizasyonuna göre değişebilir. İzole kaliks taşları genellikle sessizdir. Çoğunlukla başka bir nedene yönelik insidental olarak saptanırken, piyüri ve hematürinin araştırılmasında da tespit edilebilir. Kaliks boynunda oluşabilecek obstrüksiyon sonrası künt lomber ağrı görülebilir.

Lomber ağrı künt veya renal kolik şeklinde görülebilir. Üreterdeki gerilime bağlı olarak salınan mediyatörler renal kolige neden olurlar. Kolik ağrı her zaman azalıp çoğalmaz, sabit düzeyde de kalabilir. Kostavertebral açıda hissedilen bu ağrı taşın lokalizasyonuna bağlı olarak inguinal, genital ve femoral bölgede veya ilioinguinal sinirin ve genitofemoral sinirin dermatomlarında izlenebilir.

Üreter taşlarında da taşın lokalizasyonu ağrının karakterinde önem kazanmaktadır. Üst ve orta üreter taşlarında spinal sinir köklerinin uyarılması nedeniyle lomber ağrılar veya kuşak tarzı ağrılar izlenirken, distal üreter taşlarında genitofemoral sinir kaynaklı erkeklerde testise, kadınlarda labia majorlara vuran ağrılar görülmektedir.

Hastaların çoğunda ağrıya eşlik eden koyu renkli idrar yapma şikayeti mevcuttur. Sıklıkla aralıklı makroskopik hematüri görülür. Bir kısım hastada mikroskopik hematüri saptanır. Hematüriye kristalüri de eklenebilir.

3. Görüntüleme Yöntemleri

ÜSTH tanısında ve özellikle tedavinin şeklinin planlanmasında görüntüleme önem kazanmaktadır. Uygun tedavinin seçimi ve taş rekürrensini takip edilmesinde görüntüleme sıklıkla kullanılmaktadır.¹⁹

Konvansiyonel radyografiler foton enerjili elektromanyetik X ışını ile elde edilmektedir. Dokuların değişik derecelerde X ışını absorbe etmesi ile ortaya çıkmaktadır. Bunlara örnek olarak ;

- Direkt Üriner Sistem Grafisi (DÜSG)
- İntravenöz Ürografi (İVÜ)
- Retrograd Pyelografi (RGP)
- Antegrad Pyelografi (AGP) gösterilebilir.

Ayrıca günümüzde taş hastalığının tanı ve tedavisinde kullanılan diğer yöntemlerden bahsedecek olursak;

- Ultrasonografi (USG)
- Bilgisayarlı Tomografi (BT)
- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)
- Radyonüklid Renal Görüntüleme (Sintigrafi)

yöntemler sıklıkla uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin hastalar üzerindeki radyasyon maruziyeti Tablo-1 de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

3.1. Direkt Üriner Sistem Grafisi (DÜSG)

Hasta yatar pozisyonda iken çekilen; böbrekler, üreterler ve mesanenin görüntülendiği ilk basamak testi olarak öne çıkmaktadır. Üriner sistem üzerinde görülen opasitelerin tamamı üriner sisteme ait olmayabilir. Ayırıcı tanıda;

- Safra kesesi taşları

- Kalsifiye mezenter lenf nodları
- İntrarenal vasküler kalsifikasyonlar
- Kalsifiye kostokondral bileşkeler
- Pankreatik kalsifikasyonlar
- Dalak kalsifikasyonları
- Vasküler kalsifikasyonlar
- Ciltte bulunan nevüs veya opak fekal debrislere

düşünülmelidir. Renal taşların yaklaşık %90'ı radyopak olup üriner sistem grafisinde saptanabilmektedir.²⁰ Üriner sistem taşları X-ray karakteristiklerine göre radyopak, semiopak ve radyölüsen olarak sınıflandırılabilir.

DÜSG çekiminin taş hastalığı tanısındaki sensitivitesi %44-77, spesifitesi ise %80-87 olarak bildirilmektedir.²¹ Sonuç olarak DÜSG taşın tanısını sağlama, boyutları, şekli ve içeriği ile ilgili fikir sahibi olmamızda yararlıdır.

3.2. İntravenöz Ürografi (İVÜ)

İVÜ üriner sistemi değerlendirmede, obstrüksiyonu ve fonksiyonu göstermede kullanılan hızlı, ucuz ve güvenilir bir yöntemdir. Geçmişte çok daha sık kullanılmakta iken, günümüzde BT ürografi ile beraber kullanım sıklığı azalmaktadır. Kullanmadan önce hastanın allerji öyküsü, kardiyopulmoner veya renal disfonksiyonu değerlendirilmelidir.

Direkt üriner sistem grafisi çekildikten sonra, intravenöz kontrast maddenin enjeksiyonu sonrasında belirli zaman aralıkları ile DÜSG tekrarlanır. Böylece atılımın farklı evrelerinde sistem görüntülenir. Bağırsak temizliği yapılmasının gerekliliği tartışmalıdır.²²

Akut obstrüksiyonda, büyümüş böbrekteki yoğun nefrogram ve gecikmiş görüntülerdeki pyelokaliektazi ve üreterektazinin görülmesi önemlidir. DÜSG'de görülmeyen non-opak taşlar dolma defekti şeklinde ortaya konulabilir.

Toplayıcı sistemdeki dolun defektleri aynı zamanda kan pıhtısı, dökülmüş papilla, enfekte debris veya ürotelyal tümör dokusu olabilmektedir. Klinik öykü ile birlikte değerlendirilmesi gereken bu tip durumlarda supin, prone ve ayakta görüntülerin kombinasyonundan yararlanılabilir. BT alternatif olarak düşünülebilir.

İntravenöz pyelografi ve USG ile DÜSG kombinasyonun karşılaştıran çalışmalar, İVP'nin diğer iki yöntemin kombinasyonuna göre daha yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduğunu göstermiştir.²³

İVÜ, taş tedavisini planlarken hastada bulunabilecek soliter böbrek, atnalı böbrek, ve toplayıcı sistem duplikasyonları gibi renal anomalileri ortaya koymada çok yararlıdır. Ayrıca PKS tiplendirilmesinin yapılması, infundibulum ve kalikslerin tam anatomisinin görülmesi, kaliks çapının uzunluğunun belirlenmesi, infundibulopelvik açının hesaplanması, hidronefroz derecesinin saptanması ile ilgili bilgiler miniPNL planlanmasında mutlak yararlı olacaktır.

İVÜ'nün ÜSTH'de sensitivitesi %51-87, spesifitesi ise %92-100 olarak bilinmektedir.^{24 -29} Akut değerlendirmede yerini kontrastsız BT'ye bırakmıştır.

3.3. Ultrasonografi (USG)

Elektrik enerjisini transducer yardımıyla yüksek frekanstaki ses dalgalarına dönüştürüp, doku içerisindeki yansımalarına göre görüntü oluşturma prensibine dayanır. Hızlı, kolay ve ucuz bir yöntemdir. Ancak kişiye bağımlıdır ve deneyim gerektirir.

Renal parankim ve toplayıcı sistemi kontrast madde olmaksızın görüntüleyebilir. Ayrıca akut obstrüksiyonlarda minimal ektazi de izlenebilmektedir.

Ultrasonografinin böbrek taşına olan sensitivitesi radyografiye göre daha düşüktür.³⁰ Böbrek taşı sonografik olarak ekojenik fokal lezyon ve distal akustik gölgelenme ile izlenir. Üreter boydan boya değerlendirilemez. Proksimal üreterin bir bölümü ve en distal üreter değerlendirilebilir.

Rekürren taş hastalarının takibinde tekrarlayan radyografiler nedeniyle radyasyon maruziyetini azaltmada önemli rol oynamaktadır. Ayrıca gebelerde üriner sistem değerlendirilmesinde en önemli seçenektir. Ancak taşın tanısında radyografinin daha üstün olduğu unutulmamalıdır.³¹

Artan deneyim ile beraber bazı merkezlerde perkütan renal cerrahi girişleri tamamen USG ile yapılmakta, peroperatif anterior-posterior kaliks ayrımı da yapılabilmektedir.³²

Tablo-1: Görüntüleme yöntemlerindeki radyasyon maruziyeti

| TEKNİK | RADYASYON MARUZİYETİ (mSv) |
|--|----------------------------|
| Direkt Üriner Sistem Grafisi (DÜSG) | 0,5 - 0,9 |
| İntravenöz Ürografi (IVÜ) | 1,5 - 3,5 |
| Normal doz Bilgisayarlı Tomografi | 8 - 16 |
| Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi | 2,8 - 4,7 |
| Ultra Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi | 0,5 - 0,7 |

3.4. Bilgisayarlı tomografi (BT)

ÜSTH'de taş tanısı koymada altın standart olan yöntemdir.³³

Bu teknik hem radyografiden hem ultrasonografiden hem de ikisinin kombinasyonundan daha sensitif bir yöntem olarak gözükmemektedir. Akut renal kolik değerlendirilmesinde sensitivite %94-100, spesifite %92-100 olarak bilinmektedir. Teknik yapan kişiden bağımsızdır.

BT ile radyografide yeterince opak olmayan sistin, ürik asit, strüvit taşları net olarak tanınmaktadır. İndinavir taşları BT'de gözükmemektedir.

Taş tanısında hidronefroz, hidroüreter ve periüreteral ödem görülmesi önemlidir. Özellikle distal üreter taşlarının flebolitten ayırımında sıklıkla bir 'kenar işareti' mevcuttur.

Üreteral kolik ayırıcı tanısında; over kisti, inflamatuvar hastalıklar, apandisit, divertikülit ve abdominal aort anevrizması bulunur. Flank ve abdominal ağrının taş dışı nedenleri hızla ortaya konulabilir.³³

BT'nin en önemli sınırlayıcı etkisi böbrek fonksiyon değerlendirmesinin yapılamaması ve toplayıcı sistem anatomisinin görülebilmesidir. Bu durum intravenöz kontrast madde verilerek yapılan BT-Ürografi ile giderilebilir ve toplayıcı sistem net olarak görüntülenebilir. Ancak hastanın aldığı radyasyon dozunu arttırdığı unutulmamalıdır.

BT yönteminde taşların attenüasyon değerlerini ölçebilir.³⁴ Hounsfield ünitesi (HÜ) cinsinden belirlenen bu değerler, her zaman geçerli olmamakla beraber taşların tahmini sertliği hakkında bilgi verebilir. Yapılan bir çalışma taşların hounsfield ünitesi ile ESWL ile kırılabilirliği arasında ilişki olduğunu öne sürmüştür.³⁵

BT ile ilgili maliyetinin İVÜ'den fazla olduğu yönünde eleştiriler getirilmektedir. Ancak, toplam iş gücü ve zaman hesaplandığında maliyet-etkinliğinin İVÜ'den üstün olduğu görülmektedir.³⁶

3.5. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MRG üroloji pratiğinde sık olarak kullanılsa da iyonize radyasyon ve iyonize kontrast madde verilmeden işlemin yapılması ile öne çıkmaktadır. Çocuklarda, adolesanlarda ve gebelerde tercih edilebilmektedir.

Standart MRG işleminde taş görüntülenemese de; T2 ağırlıklı görüntülemelerde üreteral obstrüksiyon ve taş görüntülenebilmektedir.³⁷ Gebelerde meydana gelen obstrüktif üropati izleminde MRG son yıllarda öne çıkmaktadır.³⁸ MRG gebelikteki fizyolojik dilatasyonu, patolojik dilatasyondan ayırmada son derece yararlıdır.

Maliyet, kullanımını kısıtlayan önemli bir unsurdur. Tanıda ve tedavide hasta ve ülke ekonomisini gözetmek gerekmektedir. Sonuç olarak düzensiz semptomu olan çocuk ve adolesan grupta, şüpheli renal koliği olan hamile kadınlarda MRG alternatiflerimiz arasındadır.

3.6. Radyonüklid renal görüntüleme (Renal Sintigrafisi)

Radyofarmasötik ilaçlar yardımıyla yapılan görüntüleme biçimidir. 1950'li yıllardan beri kullanılmaktadır. Sintilasyon kameraları yardımıyla üriner sistemin anatomik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. Bazı otörler tarafından ilk basamak teknik olarak önerilse de genel kabul görmemiştir.³⁹

Böbrek sintigrafisinde sık kullanılan radyofarmasötik ajanlar;

- Tc 99m Dimerkapto süksinik asit (DMSA)
- Tc 99m Dietilen triamin pentaasetik asit (DTPA)
- Tc 99m Merkaptop asetil glisin (MAG-3) dir.

Böbrek sintigrafisi statik ve dinamik olmak üzere iki farklı planda uygulanır. Statik fazda ajanın böbrek içinde birikimi gözlenmektedir. DMSA bazlı yapılan bir sintigrafisi, pyelonefrit skarlarının gösterilmesinde oldukça etkilidir. Dinamik fazda ise DTPA, MA, G-3 gibi ajanların filtrasyon hızı, süzülme ve atılım oranları belirli sürelerde ölçülür. Yapılan oranlamalar; üreteropelvik bileşke darlığı ve diğer obstrüksiyonlarda yol göstericidir. Sonuç olarak;

- Yeni doğanlarda ve çocuklarda geçirilen idrar yolu infeksiyonlarının yol açtığı hasarın değerlendirilmesinde

- Atrofik böbrek, displastik böbrek gibi parankimal anomalilerin tanınmasında
- Ektopik böbrek yerleşiminin tespitinde
- Geçirilmiş pyelonefrite bağlı skar dokusunun gösterilmesinde
- Üreteropelvik bileşke darlıklarında atılımın değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir yöntemdir.

4. Kaynaklar

1. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int.* 2003;63:1817-1823
2. Goldfarb DS. Increasing prevalence of kidney stones in the United States. *Kidney Int* 2003;63:1951-2.
3. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005;293:455-62.
4. Curhan GC. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am* 2007;34:287-93.
5. Matlaga BR, Assimos DG. Changing indications of open Stone surgery. *Urology* 2002; 59: 490-4
6. Labate G, Modi P, Timoney A, Cormio L, Zhang X, Louie M, et al. The percutaneous nephrolithotomy global study: classification of complications. *J Endourol* 2011;25:1275-80.
7. Lee WJ, Smith AD, Cubelli V, Badlani GH, Lewin B, Vernace F, et al. Complications of percutaneous nephrolithotomy. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:177-80.
8. Stoller ML, Wolf JS Jr, St Lezin MA. Estimated blood loss and transfusion rates associated with percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 1994;152(6 Pt 1):1977-81.
9. Turna B, Nazli O, Demiryoguran S, Mammadov R, Cal C. Percutaneous nephrolithotomy: variables that influence hemorrhage. *Urology* 2007;69:603-7.
10. Segura JW, Patterson DE, LeRoy AJ, Williams HJ Jr, Barrett DM, Benson RC Jr, et al. Percutaneous removal of kidney stones: review of 1,000 cases. *J Urol* 1985;134:1077-81.

11. Liatsikos EN, Kallidonis P, Stolzenburg JU, Ost M, Keeley F, Traxer O, et al. Percutaneous management of staghorn calculi in horseshoe kidneys: a multi-institutional experience. *J Endourol* 2010;24:531-6.
12. Kessaris DN, Bellman GC, Pardalidis NP, Smith AG. Management of hemorrhage after percutaneous renal surgery. *J Urol* 1995;153(3 Pt 1):604-8.
13. Helal M, Black T, Lockhart J, Figueroa TE. The Hickman peelaway sheath: alternative for pediatric percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 1997;11:171-172
14. Kukreja R, Desai M, Patel S, Bapat S, Desai M. Factors affecting blood loss during percutaneous nephrolithotomy: prospective study. *J Endourol*. 2004; 18(8):715-22.
15. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. The first kidney stone. *Ann Intern Med* 1989;111:1006-1009.
16. TB Sutor DJ, The nature of urinary Stones. In Finalayson B (ed): *Urolithiasis :Physical Aspects*. Washington DC, Natianol Academy of Scienses 1972, p 43.
17. KA Fetter TL, Zimskind PD. Statistical analysis of patients with urinary calculi. *JAMA* 1961;186:21.
18. Muslumanoglu AY, Binbay M, Yuruk E et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. *Urol Res*. 2011;39:309-14.
19. Begun FP, Foley WD, Peterson A, White B. Patient Evaluation :Laboratory and Imaging Studies. *Urol Clin North Am* 1997;24:97-116.
20. Thornburry JR, Parker TW. Ureteral calculi. *Semin Roentgenol* 1982;17:133-9.
21. Heidenreich A, Desgrandchamps F, Terrier F. Modern Approach of diagnosis and management and acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol* 2002;41:351-62.
22. Gerst SR, Hricak H. Radiology of the urinary tract .In: Smith's general urology. Seventeenth edition. 2009:58-104.
23. Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol* 2002;41(4):351-62.

24. Sourtzis S, Thibeu JF, Damry N, et al. Radiologic investigation of renal colic: unenhanced helical CT compared with excretory urography. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1491-4.
25. Miller OF, Rineer SK, Reichard SR, et al. Prospective comparison of unenhanced spiral computed tomography and intravenous urogram in the evaluation of acute flank pain. *Urology* 1998;52:982-7.
26. Yilmaz S, Sindel T, Arslan G, et al. Renal colic: comparison of spiral CT, US and IVU in the detection of ureteral calculi. *Eur Radiol* 1998;8:212-7.
27. Niall O, Russell J, MacGregor R, et al. A comparison of noncontrast computerized tomography with excretory urography in the assessment of acute flank pain. *J Urol* 1999;161:534-7.
28. Wang JH, Shen SH, Huang SS, et al. Prospective comparison of unenhanced spiral computed tomography and intravenous urography in the evaluation of acute renal colic. *J Clin Med Assoc* 2008;71:30-6.
29. Shine S. Urinary calculus: IVU vs. CT renal stone? A critically appraised topic. *Abdom Imaging* 2008;33:41-3.
30. Vriska T, Hattery R, King B. Role of ultrasound in medical management of patients with renal stone disease. *Urol Radiol* 1992;14:131-8.
31. Zagoria RJ. Should follow-up procedure for bilateral renal calculi be radiography of the abdomen or sonography of the kidneys? *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:471.
32. Agarwal M, Agrawal MS, Jaiswal A, et al. Safety and efficacy of ultrasonography as an adjunct to fluoroscopy for renal Access in percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *BJU Int* . 2011;108:1346-9.
33. Shoker AA. Renal colic: new concepts related to pathophysiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Urol* 2002;12:263-9.
34. Spettel S, Shah P, Sekhar K, Herr A, White MD. Using Hounsfield unit measurement and urine parameters to predict uric acid stones. *Urology*. 2013;82(1):22-6.
35. El-Assmy A, El-Nahas AR, Abou-El-Ghar ME, Awad BA, Sheir KZ. Kidney stone size and hounsfield units predict successful shockwave lithotripsy in children. *Urology*. 2013;81(4):880-4.

36. Rekant EM, Gibert CL, Counselman FL. Emergency department time for evaluation of patients discharged with a diagnosis of renal colic: enhanced helical computed tomography versus intravenous urography. *J Emerg Med* 2001;21:371-4.
37. Sudah M, Vanninen R, Partanen K. Mr urography in evaluation of acute flank pain. T2 weighted sequences and gadolinium enhanced three-dimensional FLASH compared with urography. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:105-12.
38. Evans HJ, Wollin TA. The management of urinary calculi in pregnancy. *Curr Opin Urol* 2001;11:379-84.
39. Gutman M, Braf Z, Kaver I. The role of radionuclide renal study in the management of renal colic. *Br J Urol* 1993;71:530-4., p. 317-32.

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 21



**Çocuk ve Adölesan Bireylerin Fiziksel Aktiviteye
Katılımlarında Çevre Unsurları (Kevser Gürsan)**

Çocuk ve Adölesan Bireylerin Fiziksel Aktiviteye Katılımlarında Çevre Unsurları

Kevser Gürsan

Yozgat Bozok Üniversitesi Çekerek Fuat Oktay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, E-mail: kevser.gursan@yobu.edu.tr

1. Giriş

Fiziksel aktivite, fizyolojik, psikolojik, bilişsel ve sosyal alanlarda oluşan bozuklukların önlenmesi için sağlıklı yaşamın anahtarı niteliğindedir (1). Geçmişten bugüne kadar yapılan çalışmalarda fiziksel aktiviteye katılımın sağlığın korunması ve geliştirilmesinde önemli katkı sağladığı kanıtlanmıştır (2). Fiziksel Aktivitenin (FA), sağlığa ilişkin olumlu ve ikna edici kanıtları göz önüne alındığında, FA'ya katılımın teşvik edilmesi ülkelerin halk sağlığı politikalarında etkin rol almaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yayınladığı harekete geçme bildirisine rağmen, FA'nın artan ülke nüfuslarında hala istenilen düzeyde olmaması önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (4). Bu nedenle tüm yaş aralığındaki popülasyonlarda, FA'ya teşvik etme konusu, ulusal sağlık danışma kuruluşları ve sağlık bakım sistemlerinde öncelikli konu haline gelmiştir (5). Ancak 2020 yılında düzenlenen bir rapora göre gelecek 10 yıl içerisinde bireylerin sedanter yaşam tarzının artacağı ve FA katılımında hızlı bir düşüşün yaşanacağı tahmin edilmektedir (6). Yine DSÖ'nün yaptığı istatistiksel çalışmaya göre yetişkinlerin %25'i ve adölesan bireylerin %75'i düzenli FA yapmamaktadır (4). Gelecek yıllarda, çocuk ve adölesan bireylerde FA bilincinin oluşmaması halinde bu oranlar daha da artarak birçok hastalığı beraberinde getirecektir (7).

Çocuk ve adölesan bireylerin gelişiminde FA kritik bir rol oynamaktadır (8). DSÖ'nün çıkardığı yönergeye göre 5 ile 17 yaş aralığındaki bireylerin FA yapmasını ve günlük ortalama 60 dakikalık orta şiddetli fiziksel aktivite yapılması önerilmektedir. Ancak günlük 60 dakikalık orta şiddetli fiziksel aktivite ötesindeki fiziksel aktivitenin de ek sağlık yararları sağlayabileceği vurgulanmıştır (9).

FA katılımı, özellikle adölesan gelişiminde, bireyin psikolojik ve fizyolojik sağlığı üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (8). Yapılan çalışmalar sonucunda, FA sayesinde daha iyi kemik sağlığı, kilo durumu, kardiyovasküler sağlık ve bilişsel gelişim olmak üzere çok çeşitli faydalarının olduğunu bulunmuştur. Çocuk ve adölesan dönemlerinde düzenli yapılan FA, sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesinde ve erişkinlik

döneminde ortaya çıkabilecek kronik hastalık riskini azaltılmasını da sağlamaktadır (10, 11, 12, 13). Aynı zamanda çocukluk ve adölesan dönemlerinde yapılan düzenli FA, bireyler için yaşam boyu devam edebilecekleri bir rutin haline dönüştürülmesinin temelleri atılmaktadır (14).

Düzenli FA'ya katılım sağlamayan çocuk ve adölesan bireyler, ilerleyen dönemlerde kötü sağlık deneyimleri yaşayan yetişkin bireylere dönüşme olasılığı çok daha fazla olmaktadır (15, 16). Düzenli yapılamayan FA'nın nedenleri arasında teknolojik gelişmeler gösterilebilmektedir. Teknolojik gelişmelerin artmasıyla bilgisayar ve sosyal medya çocukların hareket etme ve oynama isteğini azaltmıştır (17). Günümüzde, COVID-19 pandemisinden dolayı uzaktan öğrenme ortamlarının artmasıyla fiziksel hareketsizlik konusu daha da endişe verici hale gelmektedir (18). Bu durumlar, kronik hastalık, çoklu morbidite ve obezite gibi yüksek risk taşıyan bozuklukların artmasına neden olmaktadır (19). Böylesine sağlığı tehdit eden unsurların önlenebilmesi için uluslararası halk sağlığı kuruluşları bireylerin fiziksel aktivite yetersizliğinin ve sedanter hayat tarzının giderilmesi için geniş çaplı çalışmalar başlatmıştır (20). Bu çalışmaların başında çocukların ve adölesan bireylerin aktif hale getirilmesi yaşa uygun fiziksel aktivitelerin yapılması, aile, akran, mali ve toplumsal desteğin sağlanması ve uygun fiziki ve çevre düzenlemelerinin yapılması ile mümkün olabileceği anlaşılmıştır (21).

2. Fiziksel Aktivitelerle İlişkili Ekolojik Modeller

Son yıllarda, bireylerin FA davranışı ile çevre arasındaki ilişkinin rolünü inceleyen çalışmalara ilgi artmıştır. Yapılan çalışmalarda çocuk ve adölesan popülasyonun FA'ya katılımı çevre faktöründen etkilendiği bulunmuştur (8, 22, 23). Çevre faktörü, ergoterapi modellerinden biri olan kişi-çevre-okupasyon modelinin temelini oluşturur. Kişi-çevre-okupasyon modelinde, kişi, çevre ve kişilerin uğraştığı aktiviteler arasındaki ilişki açıklanmak istenmiştir. Kişi kavramı, bireylerin kişilik özellikleri, sağlık, fiziksel performansını ve duyuşsal becerilerini kapsamaktadır. Çevre kavramı, bireylerin içinde bulunduğu; sosyal, ekonomik, kültürel, fiziksel ve kurumsal alanları kapsamaktadır. Okupasyonel kavramı ise bireyin günlük yaşamda yaptığı fiziksel aktiviteler (kendine bakım, çocuklar için oyun oynamak, yetişkinler için iş, üretici aktiviteler vb.) ifade etmektedir (24). Bu modele göre bu üç kavram birbirine bağlıdır. Kavramlardan birinde meydana gelen değişiklikler diğer kavramları da etkilemektedir. Literatürde bu kavramlar farklı araştırmacılar tarafından farklı ekolojik modeller başlığı altında tanımlanmaktadır.

Ekolojik modeller, son 20 yılda sağlığın teşviki ve geliştirilmesi çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (25). Ekolojik modeller, birden fazla sistemde yaşam boyu motor gelişimi ve sağlığı etkilediğine dair kanıtlarla desteklenmiştir (11). Bu modellerden birisi de

Bronfenbrenner'in geliştirdiği ekolojik modeldir. Bronfenbrenner'in ele aldığı modele göre ocuk ve adölesan bireylerin motor gelişimi bir süreç olarak görülmelidir. Bu gelişimin süreçlerine çevresel unsurlar etkilemektedir. Çevresel unsurlar okula giden bireyler için eğitim süreçleri, evlerinde konuşulan dil ve dil becerileri, okul ya da okul çevresindeki güvenlik ve hijyen durumları, eğitime erişim, ailenin eğitime nasıl ve ne kadar dahil olduğu, öğrencinin maddi kaynakları, öğretmenin ve okulun maddi kaynakları, okulun içerisinde bulunduğu çevrede bunların bireylerin gelişiminde oldukça önemli olduğu vurgulanmıştır (26).

Bir diğer ekolojik model ise sosyoekolojik modeldir. McLeroy ve arkadaşları tarafından sosyoekolojik modeli (SEM) geliştirilmiştir (27). SEM, Bronfenbrenner'ın modeline benzerdir. Bronfenbrenner'ın modelini dört seviyede temellendirerek hem sosyal hem de fiziki çevresel faktörlerin rolünü vurgulamaktadır. SEM'e göre, bireylerin sağlığı fiziksel, sosyal ve politik bileşenleri içeren toplumun ve çevrenin özelliklerinden etkilendiğini savunmuştur. Bu etkileşim, FA davranışını etkileyen çoklu faktörleri incelemek için teorik bir ereve sağlamıştır. SEM, insanların fiziksel olarak aktif yaşam tarzlarını ne zaman ve nasıl başlattığını, benimsediğini ve sürdürdüğünü anlamak için bireysel ve çevrenin çoklu seviyeleri arasındaki etkileşimli ilişkileri incelemektedir (8, 27, 25).

İlerleyen zamanla birlikte SEM modeline farklı bir yaklaşım olarak Gençlerin Fiziksel Aktiviteye Teşviki (Youth Physical Activity Promotion, (YPAP)) modeli ortaya çıkmıştır. Genç bireylerde FA davranış değişikliğine neden olan faktörleri incelemiştir (8, 28). Hem SEM hem de YPAP modelleri, kaynağını Bronfenbrenner'ın ekolojik modeline dayanan evre modeline göre temellendirilmiştir (29, 30).

3. Fiziksel Aktiviteye Katılımı Etkileyen evre Unsurları

evre modeli bireyin içinde yaşadığı fiziksel, sosyal, kurumsal, kültürel ve sosyoekonomik alanlar olmak üzere beşe ayrılabilir. Bu alanlar kişilerin aktivitelerini buldukları ortamdaki etkilenebileceği görüşünü savunmaktadır (24). evre modelinden biri olan kültürel alanlar ile etkileşim halindedir. Kültür, geçmişten günümüze kadar devam eden değerler, inanışlar, davranışlar, gelenek ve görenekleri ifade eder. Kültür, insanların inandıklarını ve bu inanış doğrultusunda yaşadığı yaşam biçimidir. Bu da bireyde kendilerinde ne düşündüklerini nasıl algıladıkları ve bu algılayışı gerçekleştirebilmeleri için harekete geçmelerini sağlamaktadır (24,31). Dolayısıyla ocuk ve adölesan bireylerin yaşadığı evre de, sağlığını, yaşam tarzını, FA' ya katılımını etkilemektedir.

evre faktöründe literatürde geçen diğer unsurlardan bir tanesi de sosyal destektir. Sosyal destek, bireylerin yaşadığı sosyal çevresinde kişilerarası

ilişkilerde sergilenen tutum ve davranışlardır. İnsan sosyal bir varlıktır. Sosyal varlık olma durumu, bireylerin birbiriyle sürekli etkileşim halinde olması anlamına gelmektedir. Sosyal olarak reddedilme veya izolasyon durumu çocuklar ve/ veya adölesanların psikolojik durumlarının etkilenmesinin bir yansıması olarak fiziksel durumlarının da olumsuz etkilendiği görülmektedir (24, 32). Örneğin arkadaşları tarafından sosyal olarak dışlanmış bir çocukta oyun oynama isteğinin azalması gibi durumlar FA katılımını etkilemektedir.

Çevre faktörünün bir diğer unsuru olan sosyo-ekonomik sistemlerdir. Sosyo-ekonomik sistemler, FA katılımını etkileyen diğer önemli unsurdur. Bu unsur, toplum yapısının belirli kişiler için mevcut kaynakları nasıl etkilediğini ifade etmektedir. Sosyo-ekonomik durumun yetersiz olması halinde sağlık problemlerinde veya engellik halinde sağlık hizmetlerini ulaşımda sıkıntılar yaşanabilmektedir (24). Bununla birlikte, çevresel özelliklerdeki eşitsizlikler sosyal ve ekonomik olarak dezavantajlı nüfuslar arasında FA için kritik engeller ve sağlık hizmetlerinden faydalanamama gibi durumlar oluşabilmektedir (33). Adölesan ve çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada mahalledeki hane gelir düzeyi, hem spor hem de FA ve aktif serbest oyun için önemli bir belirleyici olduğu saptanmıştır (34).

FA katılımını etkileyen bir diğer unsur yapısal çevredir. Yapısal çevre, içinde yaşanan binalar, sokaklar, evler, okullar, parklar, oyun alanları ve diğer altyapı gibi başlıca fiziksel alanlar olarak tanımlanmaktadır (22). FA ve ekolojik modeli kapsayan bir araştırmada, FA ile yapısal çevrenin (kentsel tasarım, ulaşım altyapısı ve arazi kullanım planlaması, nüfus yoğunluğu) arasında güçlü korelasyonlar gösteren ikna edici kanıtlar sağlanmıştır. Daha da önemlisi, bu yapısal çevre özelliklerine yönelik araştırmada, birçok bireyin FA davranışının da önemli ölçüde etkilendiği bulunmuştur (22, 25, 35).

Yapısal çevre aktiviteleri kolaylaştırabilir ya da engelleyebilir. Bireylerin yaşadığı özel ve kamu alanları aktivitenin sınırlandırılması ya da teşvik edilmesinde önemli rol oynamaktadır (24). Çocukların hareket alanlarının güvenli ve rahat hareket edebilmeleri için yapısal çevrenin buna göre düzenlenmesi büyük önem taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada, eğlence ve oyun alanlarına erişilebilirlik ile ilgili zorluk ve mahalle güvenliği endişeleri, çocukların ve adölesanların FA katılımı ile olumsuz olarak ilişkilendirilmiştir (36). Bunun yerine, daha yüksek güvenli mahalleler, çocuklarda aktif oyun oranının daha da artırdığı bulunmuştur (37). Çevresel düzenlemeler, adölesanlarda FA'daki olumlu değişimle ilişkilendirilmiştir (38). Kaldırımı olmayan mahallelerde yaşayan adölesanların, yaşlarına göre 1.3 kat daha fazla hareketsiz kalma olasılığı olduğu bulunmuştur (37).

FA'yı etkileyen bir diğer önemli faktör doğal çevredir. Doğal çevre, güneş ışığı, arazi, iklim, hava koşulları ve bunun gibi coğrafi koşulları

içermektedir. Coğrafi koşullar fiziksel aktivite yapmayı şartlara göre kolaylaştırabilir ya da engelleyebilmektedir. Buna örnek olarak kar yağan bir arazide genç sağlıklı adölesan bireylerin kayak yapması kolaylaşabilmektedir. Yine aynı coğrafi koşullarda yaşlı ve/veya engelli bireylerin hareket etmeleri kısıtlanacaktır.

4. Sonuç

FA, fiziksel, sosyal ve psikolojik sağlığın iyileştirilmesinde ve geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle gelişimini tamamlamamış çocuk ve adölesan bireylerde FA'nın artırılması ve düzenli olarak yapılması sağlanmalıdır. Çocukluk ve adölesan dönemde FA'yı etkileyen çevre faktörlerini belirlemek karmaşık bir konudur. Mevcut çalışmalar, çocukların ve adölesanların FA katılımının, çok katmanlı ekolojik faktörlerle önemli ölçüde ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulmuştur. Bundan hareketle ülkemizde de halk sağlığının bu konu üzerinde daha fazla çalışmalar yapması gerekmektedir.

5. Kaynakça

1. Arena R, Ozemek C, Laddu D, et. al. Applying Precision Medicine to Healthy Living for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. *Current problems in cardiology*, 2018; 43(12), 448–483. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.06.001>
2. Kohl III, H. W., & Cook, H. D. (2013). Physical activity and physical education: Relationship to growth, development, and health. In *Educating the student body: Taking physical activity and physical education to school*. National Academies Press (US).
3. Nelson M. E, Rejeski W. J, Blair S. N, et. al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 2007; 116(9), 1094.
4. World Health Organization. (2019). *Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world*. World Health Organization.
5. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2018.

6. Ng S. W., & Popkin B. M. Time use and physical activity: a shift away from movement across the globe. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2012; 13(8), 659–680. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00982.x>
7. Amer M., Arfaj G. A., & Alodhayani A. A. Children's Physical Activity Awareness among Mothers in a Saudi Arabian Health Center. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 2017; 11(3), OC51–OC56. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25768.9602>
8. Li L, & Moosbrugger M. E. Correlations between Physical Activity Participation and the Environment in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis Using Ecological Frameworks. *International journal of environmental research and public health*, 2021; 18(17), 9080. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179080>
9. World Health Organization. *Guidelines on physical activity and sedentary behaviour*. Geneva: World Health Organization, 2020. Erişim Tarihi: 09.09.2021.
10. Delisle T.T, Werch C.E, Wong A.H., et. al. Relationship between frequency and intensity of physical activity and health behaviors of adolescents. *J. School Health*, 2010;80, 134–140. doi: 10.1111/j.1746-1561.2009.00477.x.
11. Granger E, Di Nardo F, Harrison A, et. al. Systematic review of the relationship of physical activity and health status in adolescents. *Eur. J. Public Health*, 2017; 27, 100–106. doi: 10.1093/eurpub/ckw187.
12. Hallal P. C, Victora C.G, Azevedo M.R, et. al. Adolescent physical activity and health. *Sports Med*, 2006; 36, 1019–1030. doi: 10.2165/00007256-200636120-00003.
13. Kumar B, Robinson R, Till S. Physical activity and health in adolescence. *Clin. Med*, 2015; 15, 267. doi: 10.7861/clinmedicine.15-3-267.
14. Gabbard C.P. (2018). *Lifelong Motor Development*. 7th ed. Wolters Kluwer Health; Philadelphia, PA, USA.
15. U.S. Department of Health and Human Services. (2012). *Preventing Tobacco Use among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General*. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; Atlanta, GA, USA.

16. Dietz W.H. Health consequences of obesity in youth: Childhood predictors of adult disease. *Pediatrics*, 1998; 101, 518–525.
17. OECD (2018). *New technologies and 21st century children: Recent trends and outcomes OECD Education Working*. Erişim Tarihi 01.01.2021. [https://one.oecd.org/document/EDU/WKP\(2018\)15/en/pdf](https://one.oecd.org/document/EDU/WKP(2018)15/en/pdf)
18. McNeil C, Parkes H, Statham R, et. al. (2020). *Children of the Pandemic*. Institute of Public Policy Research; London, UK. (Erişim Tarihi: 29.09.2021). https://www.ippr.org/files/2020-03/1585586431_children-of-the-pandemic.pdf.
19. González K, Fuentes J, & Márquez, J. L. Physical inactivity, sedentary behavior and chronic diseases. *Korean journal of family medicine*, 2017; 38(3), 111.
20. Kohl HW 3rd, Craig CL, Lambert EV, et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet*, 2012;380(9838), 294-305. doi:10.1016/S0140-6736(12)60898-8
21. Liguor, G (2020). American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA.
22. Laddu D, Paluch A. E, & LaMonte, M. J. The role of the built environment in promoting movement and physical activity across the lifespan: Implications for public health. *Progress in cardiovascular diseases*, 2021; 64, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.12.009>
23. Lawton E, Brymer E, Clough P, et. al. The Relationship between the Physical Activity Environment, Nature Relatedness, Anxiety, and the Psychological Well-being Benefits of Regular Exercisers. *Frontiers in psychology*, 2017; 8, 1058. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01058>
24. Bumin G, Akel S. B, Öksüz Ç. (2019). *Ergoterapi Teoriler, Modeller ve Uygulama Yaklaşımları* Ankara: Hipokrat Kitabevi. s.49-58.
25. Sallis J. F, Owen N, Fisher E. B. (2008). Ecological models of health behavior. In: Glanz K., Rimer B.K., Viswanath K., editors. *Health Behavior and Health Education: Theory, Research, and Practice*. Jossey-Bass; San Francisco, CA, USA.
26. Özel D. & Çetinkaya Y. E. Kapsayıcı Eğitim ve Ekolojik Model. *Journal of Inclusive Education in Research and Practice*, 2020; 1(2), 16-28.

27. McLeroy K. R, Bibeau D, Steckler A, et. al. An ecological perspective on health promotion programs. *Health Educ. Quart*, 1988; 15, 351–377. doi: 10.1177/109019818801500401
28. Welk G. J. The youth physical activity promotion model: A conceptual bridge between theory and practice. *Ques*, 1999; 51, 5–23. doi: 10.1080/00336297.1999.10484297.
29. Castelli D. M, Valley J. A. The relationship of physical fitness and motor competence to physical activity. *J. Teach. Phys. Educ*, 2007; 26, 358–374. doi: 10.1123/jtpe.26.4.358.
30. Zhang T, Solmon M.A, Gao Z, et. al. Promoting school students' physical activity: A social ecological perspective. *J. Appl. Sport Psychol*, 2012; 24, 92–105. doi: 10.1080/10413200.2011.627083.
31. Christiaesen C, Baum C. (1997). *Person-Environment-Occupational Performance: A conceptual model for practice*. In: Christiansen C, Baum C. (Eds.), *Occupational therapy: Enabling function and well-being*, seconded. Slack, Thorofare, NJ. pp 47-70.
32. Christiaesen C, Baum C. (2005). *The complexity of occupation*. In: Christiansen C.H., Baum C.M. Bass-Haugen, J. (Eds.), *Occupational therapy: Performance, participation and well-being*. Slack, Thorofare, NJ. pp 3-17.
33. Schultz W. M, Kelli H. M, Lisko J. C, et al. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: challenges and interventions. *Circulation*, 2018; 137, 2166-2178.
34. Cairney J, Joshi D, Kwan M, Hay J, et. al. Children's participation in organized sport and physical activities and active free play: Exploring the impact of time, gender and neighbourhood household income using longitudinal data. *Sociol. Sport J*, 2015; 32, 266–283. doi: 10.1123/ssj.2014-0100.
35. Heath G. W, Parra D. C, Sarmiento O. L, et al. Evidence-based intervention in physical activity: lessons from around the world. *Lancet*, 2012; 380, 272-281.
36. Appelhans B. M, Li H. Organized sports and unstructured active play as physical activity sources in children from low-income Chicago households. *Pediatr. Exerc. Sci*, 2016; 28, 381–387. doi: 10.1123/pes.2015-0249.
37. Li M, Dibley M. J, Sibbritt D, et. al. Factors associated with adolescents' physical inactivity in Xi'an City, China. *Med. Sci. Sports Exer*, 2006; 38, 2075–2085. doi: 10.1249/01.mss.0000233802.54529.87.

38. Bergh I. H, Van Stralen M. M, Grydeland M, et. al. Mediators of accelerometer assessed physical activity in young adolescents in the health in adolescents study—A group randomized controlled trial. *BMC Public Health*, 2012; 12, 1. doi: 10.1186/1471-2458-12-814.

Academic Developments on Health Sciences

CHAPTER 22



**New “Biotics” in Health Science (Bugra Genc, Gonca
Kamaci Ozocak)**

New “Biotics” in Health Science

Bugra Genc¹, Gonca Kamaci Ozocak²

¹*Ondokuz Mayıs University Veterinary Medicine Faculty Department of Laboratory Animals Samsun/Turkey bugragenc@omu.edu.tr*

²*Erciyes University Veterinary Medicine Faculty Department of Laboratory Animal Science Kayseri/Turkey goncakamaci@gmail.com*

1. Introduction

Since the European Union banned the use of antibiotics as growth promoters in 2006, researchers have started to find different alternatives in order to fill the gap in this field. In this regard, research has been accelerated in the field of animal nutrition, human health and food industry with an attitude aimed at growth promoter, prevention of diseases, strengthening the immune system, and increasing the safety and durability of foodstuffs. Dietary ingredients and food technology, which are an indispensable element of life in animal and human health, have been examined and developed from different perspectives in this context.

Diet is a key factor for promoting health and preventing disease. Therefore, in the last few decades, the food and pharmaceutical industries have shown an increasing interest in the development of functional foods and supplements. These additives are known for their beneficial effects on health beyond being a nutrient in the classical sense. Among these substances, probiotic, prebiotic and their derivatives have a wide place (Hernandez et al., 2014). At the center of this interest is the concept of “-biotic”. The term biotic refers to products related to or derived from living microorganisms (Salminen et al., 2021).

2. Probiotics

In both of humans and animals, we see that the intestinal system microbial population is mostly gathered under four phyla: 1- Actinobacteria 2- Proteobacteria, 3- Firmicutes, 4- Bacteroidetes. In addition, the existence of members of Verrucomicrobia and Archaea has been described in recent years (Everard et al., 2013). These microorganisms have to maintain their lives in a balance for the formation of healthy and functional intestinal microflora. After the ban on the use of antibiotics as growth promoting factors, it was emphasized that products containing live microorganisms such as probiotics could be beneficial in maintaining this order.

It has been known that probiotics have been used for a long time as a supplementary food product in animal nutrition and humans to maintain health, reduce symptoms in some diseases, improve growth and especially support the immune system. According to the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization, probiotics are live bacteria that provide a health benefit to the host when provided in appropriate amounts (FAO/WHO, 2001). Probiotics are live microorganisms, and they have bacteriocin and organic acids, which prevent the activities of pathogenic microorganisms in the digestive system and thus keep the living thing healthy (Cheng et al., 2014). Today, probiotics are not only used for the purpose of realizing a healthy and regular digestive function in the digestive system of people. After the ban of the use of antibiotics as growth promoting factors, probiotics were one of the first materials evaluated in research to be used for this purpose in animal diets. Lactic acid bacteria, *Bifidobacteria* spp. (Brito et al., 2012) and *Saccharomyces* spp. (Mc Farland, 2006) seem to be the most used probiotic microorganisms in research to date.

There are some criteria in the selection of probiotics, as in other alternative additives. These criteria are the most important of the interaction with gastric acid and bile, the capacity of uptake in the gastrointestinal mucosa and its effectiveness against pathogens (Collins et al., 1998; Ouwehand et al., 2002). Their effects in the intestinal system (Brito et al., 2012) begin with their attachment to the intestinal mucosa, secretion of mucin and defensin, forming a mucous structure, and thus the development of the intestinal barrier. This is an activation that competitively inhibits the attachment of pathogens and physically fills in the spaces necessary for pathogen attachment. They trigger an antimicrobial effect by releasing bacteriocin (Furrie et al., 2005) from the epithelial tissue. They modulate the immune system by connecting with dendritic cells (DC), monocytes, macrophages and lymphocytes in the lamina propria layer.

The fact that probiotics are living cells brings with it the necessity of keeping them under specific conditions during production, storage, transfer and use by the end producer. It also has a disadvantage, such as the negative effects of the use of live microorganisms (Akter et al., 2020), especially in individuals with low immune strength. In addition, the problems and doubts that need to be resolved with the administration of live probiotic bacteria, where not all probiotic bacteria are safe, have been reported in case reports, clinical trials, and research in experimental models (Williams, 2010; Deshpande et al., 2018). Because of these dubious approaches, the tendency to apply cell components or metabolites derived from them instead of live probiotic strains has increased (Teame et al., 2020).

3. Prebiotics

Prebiotics are inanimate structures that are not digested in the intestinal system. They are used as the main energy source for beneficial microorganisms in the intestinal microflora. Prebiotics can occur naturally in fruits and vegetables, or they can be obtained synthetically by enzymatic digestion processes (Khangwal and Shukla, 2019). As the benefits of prebiotics have been demonstrated by research, studies with prebiotics has also increased (Teitelbaum and Walker, 2002). Natural prebiotic sources include tomatoes, artichokes, garlic, onions, chicory, rye, barley, milk, honey, mushrooms, sugar beets, bananas, asparagus and wheat (Yadav and Shukla, 2017). Among the prebiotics obtained by natural and chemical methods, fructooligosaccharides (FOS), galactooligosaccharides (GOS), lactulose, human milk oligosaccharide and xylo-oligosaccharides (Gu and Roberts, 2019), lactosucrose, soybean oligosaccharides, isomalto-oligosaccharides, glucooligosaccharides, ulvan, glucans (Leach et al., 2006), inulins (Genç and Ergün, 2018) are prominent.

Nowadays, with the research of new prebiotic sources, it is seen that new methods have been developed for different sources and their transfer to living metabolism with different carriers. Many new sources such as pectin oligosaccharide produced by chemical degradation of citrus peels (Zhang et al., 2018) and rhamnogalacturonan from potatoes (Khodaei and Karboune, 2018) are being tested in research. These sources are used in different methods and ways such as microencapsulation, oral gavage applications, nanoparticle technologies and prebiotic chocolates (Khangwal and Shukla, 2019).

The main effect of prebiotics is to support intestinal colonization of beneficial microorganisms along with fermentation and increase their ability to fight pathogens (Brownawell et al., 2012). Thanks to these effects, research results show that it can be effective in the prevention of diabetes, IBS, neural disorders, infectious diseases (Maguire and Maguire, 2019), alcoholic fatty liver disease, colorectal cancer, cardiovascular disorders, Crohn's disease (Rufino et al., 2018). Another area where prebiotics are used is the food industry. In this area, prebiotics are used to create balanced and healthy diets, and to make diet formulations suitable for lifestyle and diet (Duncan and Flint, 2013). The basis of the positive effects of prebiotics on health lies in their selective use by beneficial microflora. The development of beneficial microorganisms is supported by fermentation with selected prebiotics. With this activity, the amount of short-chain fatty acids (SCFA) increases. With this increase, an energy source is obtained and colonocyte efficiency increases. An increase in SCFA causes a decrease in the pH. Low pH and increased beneficial microorganisms reduce the number and effectiveness of pathogenic microorganisms. While the formation of

putrefactive compounds decreases, the efficiency of mineral absorption from the intestine increases. (Gu and Roberts, 2019).

4. Synbiotics

Probiotics are live microorganisms and they need suitable conditions to survive and exist in the host intestinal tract. Probiotics form a synergism (Hamasalim, 2016) with prebiotics, and this synergy is important for probiotics to show their effects. It has also been shown by research (Bengmark, 2005; De Vrese and Schrezenmeier, 2008) that the effect of this synergy on health is greater than the effect of prebiotics and probiotics alone. It is reported (Gourbeyre et al., 2011) that one of the effects of synbiotics is to increase the efficiency of host microorganisms as well as providing beneficial microorganisms to the host. The effect of synbiotics is based on the coexistence of the effects of prebiotics and probiotics separately. The effects of synbiotics are seen through different mechanisms. Immune modulation is provided by the use of synbiotics. With the metabolic effect, the level of toxin in the intestinal system decreases. Deconjugation and secretion of bile salts increase. Serum cholesterol level decreases. By regulating the intestinal microflora population, the number and efficiency of pathogenic microorganisms decreases, and accordingly, the effects of prevention and performance increase against diseases and improvement of nutrient absorption occur (Hamasalim, 2016). It has been reported (Hoseinifar et al., 2019) that IL6 from epithelial cells, TNF α and IFN γ release from macrophages and dendritic cells, and IgA production from surface B lymphocytes in fish with the use of synbiotics. Bogucka et al. (2019) reported that the live weight gain of broilers fed with synbiotic extracted from 0.8% lupine seed in the ration is higher than the control group, and the height, width and surface area of the villus and crypt depth values are positively affected in all intestinal sections. Chen et al. (2017) reported that the live weight gain and feed conversion rates of broilers fed with synbiotic containing Xylooligosaccharide, *C. Butyricum* and *B. subtilis* were similar to those of the group that consumed antibiotics, and according to the results, the synbiotic used could be used as a growth promoter factor. In addition, there are studies (Lee et al., 2009; Erdoğan et al., 2010; Maiorano et al., 2012) reporting that the same synbiotics do not have a positive effect on the above-mentioned parameters.

Determining the compatible species of live probiotics and non-living prebiotic agents while creating a synbiotic preparation seems to be a factor that naturally determines the effectiveness. Since the health status of the host, the intestinal microflora population and the structure of the synbiotic product will be in an interaction, it seems that these features should be taken into account in the targeted positive results.

5. Postbiotics

5.1. General Description of Postbiotics

After probiotics, prebiotics and synbiotics with common features have been used as an alternative to antibiotics in order to provide health and growth-promoting effects, it has been seen that different materials for the same purpose have been used in recent years. Postbiotics are one of these elements that support bacterial life in the digestive system and are in the "biotics" class (Wegh et al., 2019). Although the definition of postbiotic is frequently encountered in the scientific literature and commercial products, it is seen that the definitions made so far have differences. As reported by Salminen et al. (2021) in a consensus statement published in 2021, it was concluded that the definition of "material obtained by the preparation of non-viable microorganisms and/or their components that confer a health benefit on the host" would be correct for postbiotics. According to this consensus, postbiotics must be materials with inactive microbial cells or components and have beneficial effects on health, regardless of whether they contain metabolites or not. As can be seen, when postbiotic word roots are examined, it is seen that there are materials that do not contain living cells (Salminen et al., 2021). Another postbiotic definition (Toala et al., 2018) is based on the fact that non-living cells such as paraprobiotics, microbial fractions and cell lysates provide physiological benefits to the host by providing bioactivity. With these features, they are also called as post-stage products of probiotics and prebiotics. Since postbiotics do not contain living cells, they can be seen as more advantageous than probiotics in terms of biosafety.

The relationship between microbial flora and living things is evaluated within the scope of stimulation of the immune system, nutrient absorption, bioavailability, prevention of pathogen development and intestinal barrier integrity. These effects can not only be seen at the local level, but also in the metabolisms that take place in distant organs. Cells produced in the intestine participate in systemic distribution through biological active substances and thus can be effective in distant organs. This biological event is called the gut-organ axis. Postbiotics are also on the agenda with their use in spite of many diseases such as type 1 diabetes and cancer that may occur due to the imbalance of intestinal system flora (Zolkiewicz et al., 2020). In many studies (Juntunen et al., 2001; Servin, 2004; Brito et al., 2012; Vyas and Ranganathan, 2012), it is seen that living microorganisms are used in the modification of the intestinal microbiota, competitive attachment to the mucosa and epithelium, improvement of the epithelial lining barrier function and modulation of the immune system (Toala et al., 2018).

Understanding that there is no obligation to use live microorganisms in order to see these effects (Toala et al., 2018) has led to an increase in studies

to be conducted with non-living microorganisms, metabolites and their components. As a matter of fact, Toala et al. (2018) reported that similar effects emerged in studies conducted with different fractions and metabolites of the same microorganisms in parallel with studies conducted with live probiotics. In the light of this information, it can be said that the interest in the use of agents that are not live microorganisms such as postbiotic has increased.

5.2. Structural Properties and Production

Examples of postbiotics, which are microbial metabolites, are enzymes (glutathione peroxidase (GPx), superoxide dismutase (SOD), NADH peroxidase), proteins and peptides (Glutathione), polysaccharides, organic acids and lipids (short-chain fatty acids) (Toala et al., 2018). In addition, those in the form of microbial components can be listed as lipoteichoic acid, teichoic acid, peptidoglycan, peptidoglycan-derived muropeptides, extracellular polysaccharides, cell lysates, cell surface proteins (S-layer), polysaccharides, and pili-type structures (Toala et al., 2018; Wegh et al., 2019). These soluble and postbiotic substances can be released from bacteria and/or different bacterial clusters, as well as structures remaining from lysed bacteria. In both cases, these substances have beneficial effects on metabolism in the host organism (Toala et al., 2018).

The postbiotic effect of one specific bacterium or a cluster of different bacteria may differ from another. However, it is also possible to design recombinant probiotics for targeted applications from such bioactive metabolites with techniques in the field of bioengineering (Chua et al., 2017; Singh et al., 2017). Postbiotics are generally produced by methods based on the breakdown of cells. This fragmentation is achieved by the disruption of cell integrity. Among the techniques applied are heat application, enzymatic applications (Lee et al., 2002), solvent extraction (Kim et al., 2011) and sonication (Tiptiri et al., 2016), and purification is carried out by centrifugation, dialysis, freeze-dried and column purification applications during the stages (Sawada et al., 1990; Vidal et al., 2002; Matsuguchi et al., 2003; Toala et al., 2018).

One way to obtain postbiotics can be in the form of peptide release from milk proteins. If the peptides are part of the natural protein in the food, their bioactive properties are low, but they are activated by some applications during the food processing procedure or by the effects of digestive system enzymes (Toldra et al., 2018). Postbiotics obtained from milk proteins are obtained by fermentation with proteolytic starter cultures in milk and keeping the pH close to neutral (Vinderola et al., 2007), and the peptide profiles of these postbiotics can be revealed by reverse-phase high-performance liquid chromatography (Dunand et al., 2019). Today, milk

proteins are defined as the most effective bioactive peptide source (Pihlanto, 2016). The peptide profile formed depends on the proteolytic activity. Lactic acid bacteria play an important role with their high proteolytic activities in the system of obtaining postbiotic from dairy products (Savijoki et al., 2006).

Petean et al. (2014) reported that buttermilk containing no cellular elements and fermented using NaOH significantly increased the number of IgA-producing cells in the lamina propria of the small intestine in mice. Similarly, Burns et al. (2010) demonstrated the modulation effect of cell-free supernatant obtained from buttermilk fermented with *L. helveticus* 209 on the intestinal mucosa in an in vivo study. Otani et al. (2003) showed that the levels of anti-lipopolysaccharide (LPS) IgA and total IgA were significantly increased in feces and intestines of mice fed a diet containing casein phosphopeptide. There are also some studies (Mohanty et al., 2016; Zanutto et al., 2019) explaining that dairy-derived postbiotics are effective for the elimination of Gram-positive and Gram-negative bacteria. Dunnad et al. (2019) reported that all postbiotics showed a positive effect against the disease agent in a study in which they investigated the protective properties of dairy-derived postbiotics produced in vitro with different commercial postbiotics against salmonella infection in mice. Vinderola et al. (2007) showed that a nonbacterial fraction (NBF) postbiotic from milk fermented with *L. Helveticus* R839 had a positive effect against *S. typhimurium*. In this study, they reported that the specific luminal IgA content was higher in NBF-fed mice and the reduced colonization of the agent in the liver against salmonella.

5.3. Microbial Metabolites

Studies on the intestinal system microbiota are known to have the potential to positively affect the health of the host living metabolites, which are formed as a result of the metabolism of these micro-organisms. The effects on the health balance of the intestinal microbial population can be clearly seen in the life of germ-free laboratory animals raised under special conditions. It is supported by studies that these animals, which are more prone to superinfections and unbalanced food intake, can become healthy only when their intestinal systems are colonized with normal microbiota (O'Hara et al., 2006). Vitamins, phenolic substances and aromatic amino acids listed in microbial metabolites have a postbiotic effect (Zolkiewicz et al., 2020). Folate, Vit B11, Vit B12, formic acid, acetic acid, propionic butyric, isobutyric, isovaleric acid and acetate are vitamins that can have postbiotic effects (Nataraj et al., 2020). These vitamins, which can be produced by lactic acid bacteria, are obtained in a more economical way than their derivatives, which are used chemically and taken from outside. At the same time, the side effects of chemical-derived vitamins are prevented. As an

example, instead of industrial cobalamin, which is expensive, cobalamin (Nataraj et al., 2020) obtained as agro product, B12 obtained by fermentation of *Propionibacterium freudenreichii* 2067 can be given (Deputa et al., 2017).

Phenolic Acids, Stilbenes, Flavanones, Flavanols, Flavan-3-ols, Anthocyanins, Proanthocyanidin and Ellagitannins can be given as examples to phenolic substances from microbial metabolites (Munoz et al., 2019). As long as phenolic substances pass without being absorbed by the small intestine, they can be modified by the microbial population in the large intestine. Emerging new phenolic compounds have potential for beneficial effects on health (Munoz et al., 2019). It has been reported by Mills et al. (2015) that coffee containing high levels of chlorogenic acid can increase the level of *Bifidobacterium* spp. in the intestinal tract. In mice, it has been reported (Neyrinck et al., 2012) that coffee increases the number of *Clostridium bacteroides*-Eubacterium, which is effective in preventing obesity and obesity-related diseases.

Tyrosine, tryptophan and phenylalanine are among the aromatic amino acids. As a result of the fermentation of these acids, important compounds with postbiotic character emerge. Phenolic SCFA and Phenylethylamine formation by Phenylalanine fermentation, Indolic SCFA and Tryptamine formation by Tryptophan fermentation and 4-Hydroxyphenolic SCFA and Tyramine formation by Tyrosine fermentation (Oliphant et al., 2019) can be shown as examples in this regard.

5.4. Cell-Free Supernatants

They are supernatants containing biologically active metabolites secreted by bacteria and yeasts into the fluid they are in. After incubation of bacteria and yeasts, the remaining supernatants after centrifugation are filtered and purified. Examples of bacteria used to obtain these supernatants are *Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *Saccharomyces cerevisiae* and *S. boulardii* (Zolkiewicz et al., 2020).

Dietary infections are common all over the world. It is an indispensable element that the diets of experimental animals used for scientific research are free from the dangers in question (Genç, 2017). Diseases (bacteremia, enterocolitis, enteric or typhoid fever, endovascular infections...) caused by the salmonella agent (Pui et al., 2011), which has a very high risk of transmission through diet, are also among the diseases that are often reported.

The risk of these diseases is high as a result of unsuitable hygiene conditions and improper breeding techniques and procedures (NRC, 1995). *Salmonella* spp. is a factor with biofilm formation and high adhesion power on various surfaces (Steenackers et al., 2012). With these features, it has a

high protection power against antibiotics and host living immune system elements (Jamal et al., 2015). In a study using *Salmonella* Typhi DMST 22842 and *Salmonella* Typhimurium TISTR 1469 agents (Pelyuntha et al., 2019), it was shown that lactic acid bacteria cell-free supernatants obtained from fermented grapes and their metabolites antagonize the biofilm forming power of salmonella agents and quorum sensing (Qs) regulation.

5.5. Short-Chain Fatty Acids

Short-chain fatty acids are substances produced by fermenting plant polysaccharides that are not digested by the intestinal microbial population. This mechanism has been demonstrated by bacterial fermentation in the cecum of mice and the human colon (Morrison and Preston, 2016). Short-chain fatty acids such as acetate, propionate and butyrate have the potential to prevent the development of diseases such as gastrointestinal system diseases, heart diseases, diabetes, autoimmune diseases, and obesity (Hugenholtz, 2015), and the levels of these acids are lower than normal in individuals with these diseases (Nagpal et al., 2018) are reported. Regulation of blood pressure, increasing cell proliferation and apoptosis, and its protective effect against cancer diseases are among its reported effects (Scharlau et al., 2009; Pluznick et al., 2013).

SCFAs can also be used as energy sources, especially for the brain, heart and muscle. It increases the solubility of bile salts, which is effective in preventing obesity and metabolic diseases from nutritional disorders, mineral absorption in the intestinal tract, the production and regulation of leptin, which regulates appetite, decreases intestinal system pH and ammonia absorption, and inhibits pathogen growth (Lin et al., 2012; Hugenholtz, 2015). Short-chain fatty acids have an important role for colonic integrity ve metabolism (Cook and Sellin 1998). The profiles of SCFA produced by the two dominant phyla *Firmicutes* spp. and *Bacteroidetes* spp. in the intestinal microbial flora are different, with *Firmicutes* spp. tending to produce butyrate and *Bacteroides* spp. tending to produce propionate (Hugenholtz, 2015). Short-chain fatty acids are essential for epithelial cell metabolism. Butyrate being the primary energy source for enterocytes and colonocytes is an important indicator of this. (Mc Nabney and Henagan, 2017). Propionate is metabolized in the liver, while acetate is taken up by peripheral tissues and included in metabolism (Wong et al., 2006). It has been reported that there is an increase in cholesterol synthesis after the absorption of acetate, which has the highest concentration in the colon among SCFAs, while propionate has the opposite effect (Hugenholtz, 2015).

5.6. Enzymes

Healthy cells protect themselves from the effects of reactive oxygen with antioxidants and intracellular enzymes. These harmful effects are mostly on proteins, lipids, carbohydrates and nucleic acids (Zolkiewicz et al., 2020). Examples of protective enzymes are HADH oxidase (Kullisaar et al., 2002), SOD, GPx and catalase (Miller et al., 1993).

The effects of these postbiotic products, which emerged with the use of probiotic products, have been revealed by researches conducted in different species. The use of *Bacillus licheniformis* and *B. velezensis* in mice resulted in an increase in total antioxidant, SOD and GPX in the serum (Li et al., 2019), and the use of *Bacillus* in lambs resulted in an increase in serum total antioxidant compound (Sabry et al., 2019), and the use of *Lactobacillus plantarum* in ruminants resulted in an increase in serum and ruminal antioxidant activity, and an increase in hepatic antioxidant activity and ruminal barrier function (Izuddin et al., 2020).

5.7. Bacterial Lysates

Bacterial lysates are obtained from Gram (+) and Gram (-) bacteria by chemical and/or mechanical processes (Zolkiewicz et al., 2020). Its effects are mostly seen in the intestinal system, immune system and respiratory system metabolism (Feleszko et al., 2007).

Hepatoprotective effects of bacterial lysates are reported in a study performed by Dinic et al. (2017). In this study, it was reported that the lysate suspension obtained from *Lactobacillus fermentum* BGHV110 cells reduced acetaminophen-induced hepatotoxicity by activating autophagy with PINK1 signaling pathway in Hepg2 cells. In a study (Sharma et al., 2011) conducted on rat hepatocytes, it was observed that similar protective effects were obtained with the lysate suspension obtained using *Enterococcus lactis* IITRHR1 and *Lactobacillus acidophilus* MTCC447.

It is known that cell lysates can contain lipoteichoic acid, hyaluronic acid, exopolysaccharides, sphingomyelinase, acetic acid and/or diacetyl, peptidoglycan, lactic acid. These ingredients have biological effects that can be analysed in a broad spectrum. They play a protective role especially in dermatological cases (atopic eczema, atopic dermatitis, healing of burn and scars, skin-rejuvenating properties, photodamage, innate immunity problems) (Kober and Bow, 2015; Lew and Liong, 2013). Similarly, they have a protective and symptom-reducing effect in diseases such as asthma (Emeryk et al., 2018) in children, chronic obstructive pulmonary disease in adults (Cazzola et al., 2012), allergic rhinitis (Koatz et al., 2016), and dry eye syndrome (Morita et al., 2018).

5.8. Cell Wall Fragments

Cell Wall fragments are structural components of cell lysates and have an effect similar to that of probiotic bacteria in the host. They can be obtained from cells by technological processes. Since cell wall fragments are obtained from living cells of different strains, their contribution to the immune system is seen in a broad spectrum. These fragments have anti-inflammatory, anti-allergic, anti-viral, anti-bacterial, anti-mutagenic, radioprotective and detoxification effects (Shigwedha et al., 2014).

Wall-Teichoic acids, lipoteichoic acids (LTA), peptidoglycan, muramyl peptides, muramyl dipeptides, lipoteichoic acid, wall polysaccharides, cellular surface proteins can be evaluated as cell Wall fragments that can be examined in this group (Shigwedha et al., 2014). Among these substances, LTA is a cell wall fragment found in the wall of Gram-positive bacteria and can be released into nature spontaneously (Van Langevelde et al., 1998) and they show immunogenic activity (Kaji et al., 2010).

In *in vivo* and *in vitro* immunological experiments, it has been shown that cell wall fragments stimulate macrophages, cytokines, interleukins, natural killer cells, tumor necrosis factor and interferons. However, there are findings that it can cause advanced inflammation as a side effect as well as beneficial aspects to health (Shigwedha et al., 2014). Cell Wall lysates obtained by commercial preparations used today (*L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *L. acidophilus*, *B. infantis*, *B. longum*, *S. thermophilus*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *L. reuteri*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus* DDS-1 and *Lactobacillus sporogenes*) are known to be effective in preventing intestinal dysbiosis, supporting the immune system and treating autistic children (Ray et al., 2010).

5.9. Exopolysaccharides

During the development of microorganisms, biopolymers are formed. These polymers, which have different chemical properties and are released from the cell wall of microorganisms such as bacteria, yeast, fungi, algae (Majee et al., 2017), archaea (Poli et al., 2011), are called exopolysaccharid (Zolkiewicz et al., 2020). Exopolysaccharides which are obtained from the capsules of microorganisms or weakly bonded surface structures (Angelina and Kavitha, 2020) are extracellular structures, have water-retaining, emulsifying and stabilizing properties (Singh and Saini, 2017). Exopolysaccharides can also be obtained from archaea species that can withstand extreme living conditions (Poli et al., 2011). Biological activations of exopolysaccharides are seen on anti-inflammatory, antimicrobial, antiviral, immunomodulator, antibiofilm formation, cholesterol-lowering, antioxidant, anticarcinogen effects (Angelina and Kavitha, 2020).

5.10. Biologic Effects and Mechanism

Different postbiotics, including intracellular metabolites and extracellular elements obtained from various sources, have been the subject of numerous *in vivo* and *in vitro* studies to demonstrate their potential bioactivity and health effects (Robles et al., 2017). While local effects of postbiotics are on intestinal system epithelial cells, systemic effects are on other organs and tissues. Regulation of the immune system, anti-inflammatory effects and antimicrobial effects are seen on intestinal epithelial cells. Its systemic effects are concentrated on adipose tissue, liver and circulatory system. These effects appear in antioxidant, hypocholesterolemic, antihypertensive, antiobesogenic and antiproliferative properties (Toala et al., 2018). Although the beneficial effects of postbiotics on health have been ignored for a long time (Tsilingiri et al., 2012; Compare et al., 2017), these effects have been proven in recent years based on scientific data. However, the mechanisms by which these effects occur have not been fully elucidated (Robles et al., 2017). These effects of postbiotics are seen by positively affecting microbiota homeostasis and/or host metabolic and signaling pathways (Sharma and Shukla, 2016; Shenderov, 2013).

Although the reason for its positive effects on health has not been fully explained, there are mostly opinions that its effects on the intestinal system are the source of this potential (Toala et al., 2018). Its positive effects in regulating blood pressure are also attributed to its effects on the intestinal system. Thanks to the regulation of the intestinal system microbiota and the metabolic products they produce, the restoration of the intestinal wall barrier takes place. In this way, resistance against pathogens increases (Klemashevich et al., 2014) and the risk of endotoxemia and inflammation decreases. These effects are seen as the effects of regulating the blood circulation system (Robles et al., 2017).

Another advantage of postbiotics is that they can be an alternative that can be used in cases where the use of live microorganisms such as probiotics is undesirable (Tsilingiri et al., 2012), thus postbiotics can be seen as a good alternative in the treatment of many diseases (Haileselassie et al., 2016; Vieira et al., 2016). Some problems and handicaps such as intestinal bloating, the presence of microorganisms resistant to antibiotics that can be carried by probiotics that can be caused by probiotics, fungemia and bacteremia, some immunosuppressive diseases and disease states in premature infants where the intestinal epithelial barrier is disrupted can be counted among the limiting factors for the use of probiotics mentioned above (Williams, 2010; Doron and Syndman, 2015). There are some other advantages of using postbiotics instead of probiotics in terms of growth-promoting and health-regulating effects. The biggest advantage is that it does not contain living cells as an active substance and does not have to protect

this vitality. In this way, it can be stored more easily, the shelf life of the product is extended, it can be transferred more easily and the need for cooling systems is reduced (Vinderola, 2008). On the other hand, due to the sensitivity of probiotics to lactic acid level, osmotic pressure and environmental temperature, the foodstuffs that they can be transported in are very limited and it is seen that they are mostly in dairy products today (Petean et al., 2014).

6. Paraprobiotics

It is seen that paraprobiotics have been included in similar definitions and classifications with postbiotics in the last 10 years and are not subject to a precise definition (Gonzaleza et al., 2020). Postbiotics are water-soluble structures that are released by live bacteria or appear after the lysis of live bacteria and benefit living things (Toala et al., 2018). Paraprobiotics, on the other hand, are inactivated (non-living) microbial (probiotic or non-probiotic) structurally intact cells that provide benefits to consumers when administered in adequate amounts (De Almada et al., 2016). However, some studies also show that cell components are classified as paraprobiotics (Posadas et al., 2012). They are also referred to by different terms such as non-living probiotics, inactivated probiotics, and ghost probiotics (Toala et al., 2018). They are seen as more advantageous than probiotics because they do not contain living cells, as they are made into products, used as pharmaceuticals and storage conditions (Adams, 2010; De Almada et al., 2016). As a matter of fact, studies have shown that metabolites and cell components obtained from probiotic bacteria may be more beneficial than probiotic bacteria (Shenderov, 2013; De Marco et al., 2018).

To obtain paraprobiotics, heat treatments (pasteurization and sterilization) applied on living cells (Chiu et al., 2013), enzymatic reaction (Li et al., 2011), ionized light and UV irradiation (Kamiya et al., 2006), solvent extraction (Kim et al., 2011), high pressure and sonication (Zorzela et al., 2017) are used. With these processes, it is aimed to create membrane destruction, protein denaturation, enzyme inactivation and nucleic acid damage in cells. However, for these methods applied today, more research is needed in terms of the factors affecting the stabilization and bioactivity of paraprobiotics (Gonzaleza et al., 2020). *Lactobacillus*, with its 237 species, constitutes the largest lactic acid bacteria genus today (Rossi et al., 2019) and is very involved in probiotic production. It is also frequently used in paraprobiotic production because of its high activity power after inactivation of *Lactobacillus spp.* and *Bifidobacterium spp.* (El-Ghany, 2020). It has been shown that probiotics have different biological effects even after their viability is terminated by the above-mentioned techniques. It has been observed that these effects appear as increasing the intestinal immune system

efficiency, showing anti-inflammatory effects, decreasing the production of interleukin (IL8) and increasing the level of interleukin 6 (IL6) (Adams et al., 2010).

In a study investigating the anti-allergic effects of lyophilized acetic acid (LAA) bacteria (Nakamura and Mitsunaga, 2018), it was reported that IL-4 production in splenocytes increased significantly ($P < 0.05$) and IFN- γ level decreased in ovalbumin-sensitive allergy mouse models. It was observed that the number of sneezing decreased and the plasma level of antigen specific IgE level was lower in allergic animals depending on the increase in the dose of LAA used. In the study, it was concluded that LAA gave positive results despite the allergy induced by ovalbumin. Mulyadin et al. (2021) showed that a paraprobiotic agent prepared Bacillus NP5 strain and using orally administered in Nile tilapia fish was protective against *Streptococcus agalactiae* infection.

Paraprobiotic was obtained from bacteria denatured with heat (95°C) and added to the diets of animals. They reported that the growth performance of animals infected with *S. agalactiae* by the intraperitoneal route was positively affected, the amylase enzyme activity was increased, and the immune response parameters were positively affected compared to the control group. In the study, it was observed that total erythrocyte, total leukocytes, total hematocrit, hemoglobin, phagocytic activity and lysozyme activity were higher in the groups in which the strain was used. As reported by Putra and Widanarni (2015), *Bacillus* spp. strains can increase amylase activity due to their amyolytic effect. As Lazado and Caipag (2014) reported, intestinal mucosa epithelial cells have a protective and antimicrobial effect. This data is according to Yang et al. (2014) activates the intestinal mucosa and reduces the number of harmful bacteria by the inactive *Bacillus pumilus* SE5 strain. It can be said that these effects are the basis of the data in the research of Mulyadin et al (2021).

The effectiveness of paraprobiotics against parasitic agents and infestations seems to be another aspect that is taken into consideration after the restrictions on antibiotic use. *Haemonchus contortus*, a parasite that causes serious health problems especially in goats and sheep, is a factor that can develop resistance despite the treatments applied to date. This agent, which is an abomasal parasite, is a factor that can cause problems such as hypoproteinemia, anemia, lethargy, rough hair, weight and yield loss, and may result in death (Zajac, 2006; Gilleard, 2013). Sanders et al. (2020) tried to reveal the paraprobiotic property of *Bacillus thuringiensis* (Bt) crystal protein 5B (Cry5B) in their research on ruminants infested with *Haemonchus contortus*. It was reported that with the use of purified Cry5B, the number of fecal *H. Contortus* eggs was reduced by 90%, the parasite load by 72% and

the most striking effect was the effect on female parasites with a decrease of 96%.

In a study examining the effects of paraprobiotics on behavior (Warda et al., 2019), it was reported that paraprobiotics obtained from heat-treated *Lactobacillus fermentum* and *Lactobacillus delbrueckii* bacteria in mice reduced corticosterone levels and the animals were able to socialize more without showing any signs of stress. In another behavioral study (Maehata et al., 2019), anxiolytic and anti-depressant effects were observed in mice with subclinical and moderate social anxiety consuming *Lactobacillus helveticus* MCC1848. It has been reported that paraprobiotic obtained from *L. reuteri* GMNL-263 strain reduces insulin resistance, glucose intolerance and lipid accumulation in the liver in rats fed a high-fat diet (Hsieh et al., 2016).

It has been reported that paraprobiotics obtained using *L. reuteri* prolong survival in honeycomb moth larvae infected with *Porphyromonas gingivalis* (Geraldo et al., 2019). Kolling et al. (2015) showed that *L. rhamnosus* CRL1505 paraprobiotic exerted an immune system-enhancing effect in protein deprived mice against *Streptococcus pneumoniae*, which causes respiratory tract disease. It has been reported that *S. boulardii* prevents intestinal permeability in mice consuming CNCM I-745 compared to the control group and prevents intestinal obstruction by reducing the colonization of pathogenic bacteria (Genoroso et al., 2011).

7. Conclusion

It is seen that all "-biotic" structures used until today have different advantages and disadvantages compared to each other. However, it is seen that paraprobiotics and postbiotics, which have been given more attention in recent studies on humans and laboratory animals, have a higher biological reliability because they do not carry live microorganisms, last longer in storage conditions, and provide convenience in terms of application. It has been shown that paraprobiotics and postbiotics, which have more structural and metabolite fractions, can provide multiple benefits in terms of their mechanism of action and effects on metabolism. It is seen that these products obtained from different probiotic microorganisms have effects on a wider fraction, especially on the immune system.

As a result, it has been concluded that paraprobiotics and postbiotics provide positive contributions both in terms of protecting the health of humans and animals and helping treatment, and as growth factors and productivity enhancers in animals.

8. References

1. Adams CA (2010). The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. *Nutrition Research Reviews*, 23, 37-46.
2. Akter S, Park JH, Jung HK (2020). Potential Health-Promoting Benefits of Paraprobiotics, Inactivated Probiotic Cells. *J. Microbiol. Biotechnol*, 30(4), 477-481.
3. Angelina J, Kavitha M (2020). Exopolysaccharides from probiotic bacteria and their health potential. *International Journal of Biological Macromolecules*, 162, 853-865.
4. Bengmark S (2005). Bioecological Control of the Gastrointestinal Tract: The Role of Flora and Supplemented Probiotics and Synbiotics. *Gastroenterology Clinics of North America*, 34, 413-436.
5. Bogucka J, Ribeiro DM, Bogusławska-Tryk M, Dankowiakowska A, da Costa RPR, Bednarczyk M (2019). Microstructure of the small intestine in broiler chickens fed a diet with probiotic or synbiotic supplementation. *J Anim Physiol Anim Nutr*, 103, 1785-1791.
6. Brito MB, Díaz JP, Quezada SM, Llorente CG, Gil A (2012). Probiotic Mechanisms of Action. *Ann Nutr Metab*, 61, 160-174.
7. Brownawell AM, Caers W, Gibson GR, Kendall CWC, Lewis KD, Ringel Y, Slavin JL (2012). Prebiotics and the health benefits of fiber: current regulatory status, future research, and goals. *J. Nutr*, 142, 962-974.
8. Burns P, Molinari F, Beccaria A, Paez R, Meinardi C, Reinheimer J, Vinderola G (2010) Suitability of buttermilk for fermentation with *Lactobacillus helveticus* and production of a functional peptide-enriched powder by spray-drying. *J Appl Microbiol*, 109, 1370-1378.
9. Cazzola M, Capuano A, Rogliani P, Matera MG (2012). Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr. Opin. Pharmacol*, 12, 300-308.
10. Chen Y, Wen C, Zhou T (2017). Dietary synbiotic incorporation as an alternative to antibiotic improves growth performance, intestinal morphology, immunity and antioxidant capacity of broilers. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98, 3343-3350.
11. Cheng G, Hao H, Xie S, Wang X, Dai M, Huang L, Yuan Z (2014). Antibiotic alternatives: the substitution of antibiotics in animal husbandry?. *Frontiers in Microbiology*, 5, 217.

12. Chiu YH, Lu YC, Ou CC, Lin SL, Tsai CC, Huang CT, Linn MY. (2013). *Lactobacillus plantarum* MYL26 induces endotoxin tolerance phenotype in Caco-2 cells. *BMC Microbiol*, 13, 190.
13. Chua KJ, Kwok WC, Aggarwal N, Sun T, Chang MW (2017). Designer probiotics for the prevention and treatment of human diseases. *Current Opinion in Chemical Biology*, 40, 8-16.
14. Collins JK, Thornton G, Sullivan GO (1998). Selection of probiotic strains for human application. *Int Dairy J*, 8, 487-490.
15. Compare D, Rocco A, Coccoli P, Angrisani D, Sgamato C, Iovine B, Salvatore U, Umberto G (2017). *Lactobacillus casei* DG and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: An ex vivo organ culture model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology*, 17(53).
16. Cook SI, Sellin JH (1998). Review article: short chain fatty acids in health and disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 12, 499-507.
17. Dinic M, Lukic J, Djokic J, Milenkovic M, Strahinic I, Golic N, Begovic J (2017). *Lactobacillus fermentum* postbiotic-induced autophagy as potential approach for treatment of acetaminophen hepatotoxicity. *Front. Microbiol.* 8, 594.
18. De Almada CN, Almada CN, Martinez RCR, Sant'Ana AS (2016). Paraprobiotics: evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends in Food Science and Technology*, 98, 56-114.
19. De Marco S, Sichetti M, Muradyan D, Piccioni M, Traina G, Pagiotti R, Pietrella D (2018). Probiotic cell-free supernatants exhibited anti-inflammatory and antioxidant activity on human gut epithelial cells and macrophages stimulated with LPS. *Evid Based Complement Altern Med*, 1756308.
20. De Vrese M, Schrezenmeir J (2008). Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. In: Stahl, U., Donalies, U.E.B. and Nevoigt, E., Eds., *Food Biotechnology, Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, Vol. 111, Springer, Berlin, 1-66.
21. Deptula P, Chamlagain B, Edelmann M, Sangsuwan P, Nyman TA, Savijoki K, Piironen V, Varmanen P (2017). Food-like growth conditions support production of active vitamin B12 by *Propionibacterium freudenreichii* 2067 without DMBI, the lower ligand base, or cobalt supplementation. *Front Microbiol*, 8, 368.

22. Deshpande G, Athalye-Jape G, Patole S (2018). Para-probiotics for preterm neonates-The next frontier. *Nutrients*, 10, 871.
23. Doron S, Snyderman DR (2015). Risk and safety of probiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 69(2), 129-134.
24. Dunand E, Burns P, Binetti A, Bergamini C, Peralta GH, Forzani L, Reinheimer J, Vinderola G (2019). Postbiotics produced at laboratory and industrial level as potential functional food ingredients with the capacity to protect mice against *Salmonella* infection. *Journal of Applied Microbiology*, 127, 219-229.
25. Duncan SH, Flint HJ (2013). Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas*.75, 44-50.
26. Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M, Raus Z, Braido F, Ferlazzo G, Melioli G (2018). Mechanical bacterial lysate administration prevents exacerbation in allergic asthmatic children-The EOLIA study. *Pediatric Allergy Immunol*, 29, 394-401.
27. El-Ghany WAA (2020). Paraprobiotics and postbiotics: Contemporary and promising natural antibiotics alternatives and their applications in the poultry field. *Open Veterinary Journal*, Vol. 10(3), 323-330.
28. Erdoğan Z, Erdoğan S, Aslantaş Ö, Çelik S (2010). Effects of dietary supplementation of synbiotics and phytobiotics on performance, caecal coliform population and some oxidant/antioxidant parameters of broilers. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 94, 40-48.
29. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM, deVos WM, Caniet PD (2013). Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110, 9066-9071.
30. FAO/WHO (2001). Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation, Córdoba, Argentina.
31. Feleszko W, Jaworska J, Rha RD, Steinhausen S, Avagyan A, Jaudszus A, Ahrens B, Groneberg DA, Wahn U, Hamelmann E (2007). Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 37, 498-505.

32. Furrrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'neil DA, Macfarlane GT (2005). Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum /Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut*, 54, 242-249.
33. Generoso SV, Viana ML, Santos RG, Arantes RME, Martins FS, Nicoli JR, Cardoso VN (2011). Protection against increased intestinal permeability and bacterial translocation induced by intestinal obstruction in mice treated with viable and heat-killed *Saccharomyces boulardii*. *European Journal of Nutrition*, 50(4), 261-269.
34. Genç B (2017). Laboratuvar Hayvanı Diyetleri ve Hayvan Besleme Bilimindeki Yeri. *Lalahan Hay. Araşt. Enst. Derg*, 57 (2), 105-111.
35. Genç B, Ergün A (2018). Use of inulin and β -glucan as growth promoters in turkey chicks. *Animal Health Prod and Hyg*, 7(1), 558-562.
36. Geraldo BMC, Batalha MN, Milhan NVM, Rossoni RD, Scorzoni L, Anbinder AL (2019). Heat-killed *Lactobacillus reuteri* and cell-free culture supernatant have similar effects to viable probiotics during interaction with *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Periodontal Research*, 55(2), 215-220
37. Gilleard JS (2013). *Haemonchus contortus* as a paradigm and model to study anthelmintic drug resistance. *Parasitology*, 140, 1506-1522.
38. González PFC, Licegab AM, Toaláb JEA (2020). Postbiotics and paraprobiotics: From concepts to applications. *Food Research International*, 136, 109502.
39. Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M (2011). Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Impact on the Gut Immune System and Allergic Reactions. *Journal of Leukocyte Biology*, 89, 685-695.
40. Gu J, Roberts K (2019). Probiotics and Prebiotics in: Adult Short Bowel Syndrome. *Nutritional, Medical, and Surgical Management*. Academic Press, 67-80.
41. Haileselassie Y, Navis M, Vu N, Qazi KR, Rethi B, Sverremark-Ekstrom E (2016). Postbiotic modulation of retinoic acid imprinted mucosal-like dendritic cells by probiotic *Lactobacillus reuteri* 17938 in vitro. *Frontiers in Immunology*, 7, 96.
42. Hamasalim HJ (2016). Synbiotic as Feed Additives Relating to Animal Health and Performance. *Advances in Microbiology*, 6, 288-302.

43. Hernandez-Ledesma B, Garcia-Nebot MJ, Fernandez-Tome S, Amigo L, Recio I (2014). Dairy protein hydrolysates: peptides for health benefits. *Review Int, 82-Dairy J* 38,100.
44. Hoseinifar SH, Van Doan H, Dadar M, Ringø E, Harikrishnan R (2019). Feed additives, gut microbiota, and health in finfish aquaculture, in: N. Derome (Ed.), *Microbial Communities in Aquaculture Ecosystems: Improving Productivity and Sustainability*, Springer International Publishing, Cham, 121-142.
45. Hsieh FC, Lan CCE, Huang TY, Chen KW, Chai CY, Chen WT, Fang AH, Chen YH, Wu CS (2016). Heat-killed and live *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 exhibit similar effects on improving metabolic functions in high-fat diet-induced obese rats. *Food & Function*, 7(5), 2374-2388.
46. Hugenholtz F (2015). Mouse gut microbiomics of short chain fatty acid metabolism and mucosal responses. PhD thesis, Wageningen University, Wageningen, NL.
47. Izuddin WI, Humam AM, Loh TC, Foo HL, Samsudin AA (2020). Dietary Postbiotic *Lactobacillus plantarum* Improves Serum and Ruminal Antioxidant Activity and Upregulates Hepatic Antioxidant Enzymes and Ruminal Barrier Function in Post-Weaning Lambs. *Antioxidants*, 9, 250.
48. Jamal M, Tasneem U, Hussain T, Andleeb S (2015). Bacterial biofilm: its composition, formation and role in human infections. *Research & Review: Journal of Microbiology and Biotechnology*, 4(3):114.
49. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, Salminen SJ, Isolauri E (2001). Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diag Lab Immunol*, 8, 293-296.
50. Kaji R, Kiyoshima-Shibata J, Nagaoka M, Nanno M, Shida K (2010). Bacterial Teichoic Acids Reverse Predominant IL-12 Production Induced by Certain *Lactobacillus* Strains into Predominant IL-10 Production via TLR2-Dependent ERK Activation in Macrophages. *The Journal of Immunology*, 184, 3505-3513.
51. Kamiya T, Wang L, Forsythe P, Goettsche G, Mao Y, Wang Y, Tougas G, Bienenstock J (2006). Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in sprague-dawley rats. *Gut*, 55, 191-6.

52. Khangwal I, Shukla P (2019). Potential prebiotics and their transmission mechanisms: Recent approaches. *Journal of Food and Drug Analysis*, 27, 649-656.
53. Khodaei N, Karboune S (2018). Optimization of enzymatic production of prebiotic galacto/galacto (arabino)-oligosaccharides and oligomers from potato rhamnogalacturonan I. *Carbohydr Polym*, 181, 1153-9
54. Kim HG, Lee SY, Kim NR, Lee HY, Ko MY, Jung BJ (2011). *Lactobacillus plantarum* lipoteichoic acid down-regulated *Shigella flexneri* peptidoglycan-induced inflammation. *Mol Immunol*, 48, 382-91.
55. Klemashevich C, Wu C, Howsmon D, Alaniz RC, Lee K, Jayaraman A (2014). Rational identification of diet-derived postbiotics for improving intestinal microbiota function. *Current Opinion in Biotechnology*, 26, 85-90.
56. Koatz AM, Coe NA, Cicerán A, Alter AJ (2016). Clinical and Immunological Benefits of OM-85 Bacterial Lysate in Patients with Allergic Rhinitis, Asthma, and COPD and Recurrent Respiratory Infections. *Lung*, 194, 687-697.
57. Kober MM, Bowe WP (2015). The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *International Journal of Women's Dermatology*, 1, 85-89.
58. Kolling Y, Salva S, Villena J, Marranzino G, Alvarez S (2015). Non-viable immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 and its peptidoglycan improve systemic and respiratory innate immune response during recovery of immunocompromised malnourished mice. *International Immunopharmacology*, 25(2), 474-484.
59. Kullisaar T, Zilmer M, Mikelsaar M, Vihalemm T, Annuk H, Kairane C, Kilk A (2002). Two antioxidative lactobacilli strains as promising probiotics. *Int. J. Food Microbiol.* 215-24.
60. Lazado CC, Caipang CMA (2014). Mucosal immunity and probiotics in fish. *Fish and Shellfish Immunology*, 39, 78-89.
61. Leach JD, Rastall RA, Gibson GR (2006). Prebiotics: past, present and future. In: Gibson, G.R., Rastall, R.A. (Eds.), *Prebiotics: Development and Application*. John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, England, 237-248.

62. Lee MJ, Zang Z, Choi EY, Shin HK, Ji GE (2002). Cytoskeleton 789 reorganization and cytokine production of macrophages by Bifidobacterial cells and 790 cell-free extracts. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 12(3), 398-405.
63. Lee SJ, Shin NH, Ok JU, Jung HS, Chu GM, Kim JD, Kim IH, Lee SS (2009). Effects of Dietary Synbiotics from Anaerobic Microflora on Growth Performance, Noxious Gas Emission and Fecal Pathogenic Bacteria Population in Weaning Pigs. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 22, 1202-1208.
64. Lew LC, Liong MT (2013). Bioactives from probiotics for dermal health: Functions and benefits. *Journal of Applied Microbiology*, 114, 1241-1253.
65. Li J, Wang W, Xu SX, Magarvey NA, McCormick JK (2011). *Lactobacillus reuteri* produced cyclic dipeptides quench agr-mediated expression of toxic shock syndrome toxin-1 in *Staphylococci*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108, 3360-5.
66. Li A, Wang Y, Li Z, Qamar H, Mehmood K, Zhang L, Liu J, Zhang H, Li J (2019). Probiotics isolated from yaks improves the growth performance, antioxidant activity, and cytokines related to immunity and inflammation in mice. *Microb. Cell Fact*, 18, 112.
67. Lin HV, Frassetto A, Kowalik Jr EJ, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, Hubert JA, Szeto D, Yao X, Forrset G, Marsh DJ (2012) Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms. *PLoS ONE* 7(4), e35240.
68. Maehata H, Kobayashi Y, Mitsuyama E, Kawase T, Kuhara T, Xiao JZ, Tsukara T, Toyoda, A. (2019). Heat-killed *Lactobacillus helveticus* strain MCC1848 confers resilience to anxiety or depression-like symptoms caused by subchronic social defeat stress in mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 83(7), 1239-1247.
69. Maguire M, Maguire G (2019). Gut dysbiosis, leaky gut, and intestinal epithelial proliferation in neurological disorders: towards the development of a new therapeutic using amino acids, prebiotics, probiotics, and postbiotics. *Rev Neurosci*, 30, 179-201.
70. Maiorano G, Sobolewska A, Cianciullo D, Walasik K, Elminowska-Wenda G, Slawinska A, Tavaniello S, Zylinska J, Bardowski J, Bednarczyk M (2012). Influence of in ovo prebiotic and synbiotic administration on meat quality of broiler chickens. *Poultry Science*, 91, 2963-2969.

71. Majee SB, Avlani D, Biswas GR (2017). Rheological Behavior and Pharmaceutical Applications of Bacterial Exopolysaccharides, 7, 224-232.
72. Matsuguchi T, Takagi A, Matsuzaki T, Nagaoka M, Ishikawa K, Yokokura T, Yoshikai Y (2003). Lipoteichoic acids from *Lactobacillus* strains elicit strong tumor necrosis factor alpha-inducing activities in macrophages through Toll-like receptor 2. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 10(2), 259-266.
73. McFarland LV (2006). Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*, 101, 812-822.
74. McNabney SM, Henagan TM (2017). Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. *Nutrients*, 9.
75. Miller J, Brzezinska-Slebodzinska E, Madsen F (1993). Oxidative stress, antioxidants, and animal function. *J. Dairy Sci*, 76, 2812-2823.
76. Mills CE, Tzounis X, Oruna-Concha MJ, Mottram DS, Gibson GR, Spencer JPE (2015). In vitro colonic metabolism of coffee and chlorogenic acid results in selective changes in human faecal microbiota growth. *Br. J. Nutr*, 113, 1220-1227.
77. Mohanty DP, Mohapatra S, Misra S, Sahu PS (2016) Milk derived bioactive peptides and their impact on human health. *Saudi J Biol Sci*, 23, 577-583.
78. Morita Y, Jounai K, Miyake M, Inaba M, Kanauchi O (2018). Effect of Heat-Killed *Lactobacillus paracasei* KW3110 Ingestion on Ocular Disorders Caused by Visual Display Terminal (VDT) Loads: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group Study. *Nutrients*, 10, 1058.
79. Morrison DJ, Preston T (2016). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*, 7, 189-200.
80. Mulyadin A, Widanarni A, Yuhana M, Wahjuningrum D (2021). Growth performance, immune response, and resistance of Nile tilapia fed paraprobiotic *Bacillus* sp. NP5 against *Streptococcus agalactiae* infection. *Jurnal Akuakultur Indonesia*, 20 (1), 34-46.
81. Muñoz MM, Santos EP, Rimbau AT, Raventós RML, Huélamo MM, Queral AV (2019). Microbial Phenolic Metabolites: Which Molecules Actually Have an Effect on Human Health? *Nutrients*, 11, 2725.

82. Nagpal R, Wang S, Ahmadi S, Hayes J, Gagliano J, Subashchandrabose S, Kitzman DW, Becton T, Read R, Yadav H (2018). Human-origin probiotic cocktail increases short-chain fatty acid production via modulation of mice and human gut microbiome. *Scientific Reports*, 8, 12649.
83. Nakamura S, Mitsunaga F (2018). Anti-Allergic Effect of Para-Probiotics from Non-Viable Acetic Acid Bacteria in Ovalbumin-Sensitized Mice. *Food and Nutrition Sciences*, 9, 1376-1385
84. Nataraj BH, Ali SA, Behare PV, Yadav H (2020). Postbiotics-parabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microb Cell Fact*, 19,168.
85. Neyrinck AM, Possemiers S, Verstraete W, De Backer F, Cani PD, Delzenne NM (2012). Dietary modulation of clostridial cluster xiva gut bacteria (*Roseburia* spp.) by chitin-glucan fiber improves host metabolic alterations induced by high-fat diet in mice. *J. Nutr. Biochem*, 23, 51-59.
86. NRC (1995). *Nutrient Requirements of Laboratory Animals*, Fourth Revised Edition, National Academies Press Washington D.C., S:13
87. O'Hara AM, Shanahan F (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.*, 7, 688-693.
88. Oliphant K, Vercoe EA (2019). Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation byproducts and their impact on host health. *Microbiome*, 7, 91.
89. Otani H, Nakano K, Kawahara T (2003). Stimulatory Effect of a Dietary Casein Phosphopeptide Preparation on the Mucosal IgA Response of Mice to Orally Ingested Lipopolysaccharide from *Salmonella typhimurium*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 67 (4), 729-735.
90. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E (2002). Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie van Leeuwenhoek*, 82, 279-289.
91. Pelyuntha W, Chaiyasut C, Kantachote D, Sirilun S (2019). Cell-free supernatants from cultures of lactic acid bacteria isolated from fermented grape as biocontrol against *Salmonella Typhi* and *Salmonella Typhimurium* virulence via autoinducer-2 and biofilm interference. *PeerJ*, 7:e7555.

92. Petean M, Beccaria A, Burns P, Sihufe G, Zacarias MF, Binetti A, Reinheimer J, Vinderola G (2014). Influence of technological variables on the functionality of the cell-free fraction of fermented buttermilk. *Int J Dairy Technol*, 67, 39-46.
93. Pihlanto A (2016). Milk protein products: bioactive peptides. In *Encyclopedia of Dairy Sciences*, Updated ed. Fuquay, J.W., Fox, P.F. and McSweeney, P.L.H. pp. 879-886. San Diego: Academic Press.
94. Poli A, Donato PD, Abbamondi GR, Nicolaus B (2011). *Synthesis, Production, and Biotechnological Applications of Exopolysaccharides and Polyhydroxyalkanoates by Archaea*. Hindawi Publishing Corporation Archaea, Volume 2011.
95. Posadas GA, Broadway PR, Thornton JA, Carroll JA, Lawrence A, Corley JR, Thompson A, Donaldson JR (2012). Yeast pro- and paraprobiotics have the capability to bind pathogenic bacteria associated with animal disease. *Transl Anim Sci*, 1, 60-8.
96. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J, Brunet I, Wan LX, Rey F, Wang T, Firestein SJ, Yanagisawa M, Gordon JI, Eichmann A, Peterdi JP, Caplan MJ (2013). Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 4410-4415.
97. Pui CF, Wong WC, Chai LC, Tunung R, Jeyaletchumi P, Noor Hidayah MS, Ubong A, Farinazlenn MG, Cheah YK, Son R (2011). Salmonella: a foodborne pathogen. *International Food Research Journal*, 473(18), 465473.
98. Putra AN, Widanarni W (2015). Screening of amylolytic bacteria as candidates of probiotics in tilapia *Oreochromis sp.*. *Research Journal of Microbiology*, 10, 1-13.
99. Ray S, Sherlock A, Wilken T, Woods T (2010). Cell wall lysed probiotic tincture decreases immune response to pathogenic enteric bacteria and improves symptoms in autistic and immune compromised children. *Explore*, 19, 1-5.
100. Robles-Vera I, Toral M, Romero M, Jiménez R, Sánchez M, Pérez-Vizcaino F (2017). Antihypertensive effects of probiotics. *Current Hypertension Reports*, 19 (26).
101. Rossi F, Amadoro C, Colavita G (2019). Members of the *Lactobacillus* genus complex (LGC) as opportunistic pathogens: a review. *Microorganisms*, 7, 126.

102. Rufino MN, Aleixo GFP, Trombine-Batista IE, Giuffrida R, Keller R, Bremer-Neto H (2018) Systematic review and metaanalysis of preclinical trials demonstrate robust beneficial effects of prebiotics in induced inflammatory bowel disease. *J Nutr Biochem*, 62, 1-8.
103. Sabry MAE, Marghani B, Ateya AE (2019). Effects of supplementation of *Bacillus* spp. on blood metabolites, antioxidant status, and gene expression pattern of selective cytokines in growing Barki lambs. *J. Adv. Vet. Anim. Res*, 6, 333.
104. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, Sanders ME, Shamir R, Swann JR, Szajewska H, Vinderola G (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Consensus Statement. Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 18(9), 671.
105. Sanders J, Xie Y, Gazzola D, Li H, Abraham A, Flanagan K, Rus F, Miller M, Hu Y, Guynn S, Draper A, Vakalapudi S, Petersson KH, Zarlenga D, Li RW, Urban JF, Ostroff GR, Zajac A, Aroian RV (2020). A new paraprobiotic-based treatment for control of *Haemonchus contortus* in sheep. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 14, 230-236.
106. Savijoki K, Ingmer H, Varmanen P (2006). Proteolytic systems of lactic acid bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol*, 71, 394-406.
107. Sawada H, Furushiro M, Hirai K, Motoike M, Watanabe T, Yokokura T (1990). Purification and characterization of an antihypertensive compound from *Lactobacillus casei*. *Agricultural & Biological Chemistry*, 54(12), 3211-3219.
108. Scharlau D, Borowicki A, Habermann N, Hofmann T, Klenow S, Miene C, Munjal U, Stein K, Gleis M (2009). Mechanisms of primary cancer prevention by butyrate and other products formed during gut flora-mediated fermentation of dietary fibre. *Mutation Research*, 682, 39-53.
109. Servin AL (2004). Antagonistic activities of lacto bacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev*, 28, 405-440.
110. Sharma S, Singh RL, Kakkar P (2011). Modulation of Bax/Bcl-2 and caspases by probiotics during acetaminophen induced apoptosis in primary hepatocytes. *Food and Chemical Toxicology*, 49, 770-779.
111. Sharma M, Shukla G (2016). Metabiotics: One step ahead of probiotics; an insight into mechanisms involved in anticancerous effect in colorectal cancer. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1940.

112. Shenderov BA (2013). Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Heal Dis*, 24, 1-8.
113. Shigwedha N, Sichel L, Jia L, Zhang L (2014). Probiotal Cell Fragments (PCFs) as “Novel Nutraceutical Ingredients”. *Journal of Biosciences and Medicines*, 2, 43-55.
114. Singh P, Saini P (2017). Food and Health Potentials of Exopolysaccharides Derived from Lactobacilli. *Microbiology Research Journal International*, 22(2), 1-14.
115. Singh B, Mal G, Marotta F (2017). Designer probiotics: Paving the way to living therapeutics. *Trends in Biotechnology*, 35, 679-682.
116. Steenackers H, Hermans K, Vanderleyden J, De Keersmaecker SCJ (2012). Salmonella biofilms: an overview on occurrence, structure, regulation and eradication. *Food Research International*, 45(2), 502531
117. Teame T, Wang A, Xie M, Zhang Z, Yang Y, Ding Q, Gao C, Olsen RE, Ran C and Zhou Z (2020). Paraprobiotics and Postbiotics of Probiotic Lactobacilli, Their Positive Effects on the Host and Action Mechanisms: A Review. *Front. Nutr*, 7, 570344.
118. Teitelbaum JE, Walker WA (2002). Nutritional impact of pre and probiotics as protective gastrointestinal organisms. *Annu. Rev. Nutr*, 22, 107-138.
119. Tiptiri-Kourpeti A, Spyridopoulou K, Santarmaki V, Aindelis G, Tompoulidou E, Lamprianidou EE, Saxami G, Ypsilantis P, Lampri ES, Simopoulos C, Kotsianidis I, Galanis A, Kourkoutas Y, Dimitrellou D, Chlichlia K (2016). Lactobacillus casei exerts anti-proliferative effects accompanied by apoptotic cell death and up-regulation of TRAIL in colon carcinoma cells. *PLoS One*, 11(2), e0147960.
120. Toala JEA, Varelab RG, Garciac HS, Harod VM, Córdovaa AFG, Cordobaa BV, Mendozaa H. (2018). Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology*, 75, 105-114.
121. Toldra F, Reig M, Aristoy MC, Mora L (2018). Generation of bioactive peptides during food processing. *Food Chemistry*, 267, 395-404.
122. Tsilingiri K, Barbosa T, Penna G, Caprioli F, Sonzogni A, Viale G, Rescigno M (2012). Probiotic and postbiotic activity in health and disease: comparison on a novel polarised ex-vivo organ culture model. *Gut*, Jul; 61(7), 1007-15.

123. Van Langevelde P, van Dissel JT, Ravensbergen E, Appelmelk BJ, Schrijver IA, Groeneveld PH (1998). Antibiotic-induced release of lipoteichoic acid and peptidoglycan from *Staphylococcus aureus*: Quantitative measurements and biological reactivities. *Antimicrob. Agents Chemother*, 42, 3073-3078.
124. Vidal K, Donnet-Hugues A, Granato D (2002). Lipoteichoic acids from *Lactobacillus johnsonii* strain La1 and *Lactobacillus acidophilus* strain La10 antagonize the responsiveness of human intestinal epithelial HT29 cells to lipopolysaccharide and gramnegative bacteria. *Infection and Immunity*, 70(4), 2057-2064.
125. Vieira AT, Fukumori C, Ferreira CM (2016). New insights into therapeutic strategies for gut microbiota modulation in inflammatory diseases. *Clinical and Translational Immunology*, 5, e86.
126. Vinderola G, Matar C, Perdigon G (2007). Milk fermented by *Lactobacillus helveticus* R389 and its nonbacterial fraction confer enhanced protection against *Salmonella enteritidis* serovar Typhimurium infection in mice. *Immunobiology*, 212, 107-118.
127. Vinderola G (2008). Dried cell-free fraction of fermented milks: new functional additives for the food industry. *40 Trends Food Sci Technol*, 19, 40-46.
128. Vyas U, Ranganathan N (2012). Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Gut and beyond. *Gastroenterology Research and Practice*, 1-16.
129. Warda AK, Rea K, Fitzgerald P, Hueston C, Gonzalez-Tortuero E, Dinan TG, Hill C (2019). Heat-killed lactobacilli alter both microbiota composition and behaviour. *Behavioural Brain Research*, 362, 213-223.
130. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C (2019). Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *Int. J. Mol. Sci*, 20, 4673.
131. Williams NT (2010). Probiotics. Adverse effects and safety. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66(6), 449-458.
132. Wong JMW, de Souza R, Kendall CWC, Emam A, Jenkins DJA (2006). Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 40, 235-243.
133. Yadav R, Shukla P (2017). An overview of advanced technologies for selection of probiotics and their expediency: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57, 3233e42.

134. Yang HL, Xia HQ, Ye YD, Zou WC, Sun YZ (2014). Probiotic *Bacillus pumilus* SE5 shapes the intestinal microbiota and mucosal immunity in grouper *Epinephelus coioides*. *Disease of Aquatic Organisms*, 111, 119-127.
135. Zajac AM (2006). Gastrointestinal nematodes of small ruminants: life cycle, anthelmintics, and diagnosis. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 22, 529-541.
136. Zanutto-Elgui MR, Vieira JCS, Prado DZD, Buzalaf MAR, Padilha PM, Elgui de Oliveira D, Fleuri LF (2019). Production of milk peptides with antimicrobial and antioxidant properties through fungal 823 proteases. *Food Chem*, 278, 831.
137. Zhang S, Hu H, Wang L, Liu F, Pan S (2018). Preparation and prebiotic potential of pectin oligosaccharides obtained from citrus peel pectin. *Food Chem*, 244, 232-7.
138. Zolkiewicz J, Marzec A, Ruszczynski M, Feleszko W (2020). Postbiotics-A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*, 12, 2189.
139. Zorzela L, Ardestani SK, McFarland LV, Vohra S (2017). Is there a role for modified probiotics as beneficial microbes: a systematic review of the literature. *Benef. Microbes*, 8, 739-754



www.insackongre.com
insackongre@gmail.com

