

NEW DEVELOPMENTS IN HEALTH AND LIFE SCIENCES

Editor

Doç. Dr. Mehmet Dalkılıç

Yazarlar

- Chapter 1: Adalet Çelebi, Ezgi Eroğlu Çakmakçoğlu,
Chapter 2: Ülküye Dudu Gül,
Chapter 3: Çağla Akarsel, Filiz Meriçli,
Chapter 4: Yiğit Düzköylü,
Chapter 5: Alperen Değirmenci, İkbal Esra Pehlivan,
Chapter 6: Mustafa Selim Doğru,
Chapter 7: Mustafa Selim Doğru,
Chapter 8: Fatma Çolakoğlu,
Chapter 9: Ayşe Erol, Hayriye Şentürk Çiftçi, Filiz Aydın,
Chapter 10: Mehmet Sezai Oğraş,
Chapter 11: Ömer Faruk Kümbüloğlu,
Chapter 12: Feray Aydın, Gonca Çabuk,
Chapter 13: Uğurkan Erkayran,
Chapter 14: Adalet Çelebi,
Chapter 15: Abbas Tokyay,
Chapter 16: Güney Mustafa Yüzer, Merve Ece Uysal,
Chapter 17: Necmi Cam,
Chapter 18: Sertap Döğüş, Ferdi Tanir, Yusuf Döğüş



New Developments in Health and Life Sciences



DUVAR
KİTABEVİ

Editör
Doç. Dr. Mehmet Dalkılıç



New Developments in Health and Life Sciences

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Mart 2021

Yayıncı Sertifika No: 16122

ISBN: 978-625-7680-44-8

© **Duvar Yayınları**

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

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvaryayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

Baskı ve Cilt: Sonçağ Yayıncılık Matbaacılık Reklam San Ve Tic. Ltd.

İstanbul Cad. İstanbullu Çarşısı No:48/48-49

İskitler 06070 Ankara

Tel: 0 312 341 36 67

Sertifika No:47865

New Developments in Health and Life Sciences

Editör

Mehmet Dalkılıç

Yazarlar

Chapter 1: Adalet Çelebi, Ezgi Eroğlu Çakmaköğlu,

Chapter 2: Ölküye Dudu Gül,

Chapter 3: Çağla Akarsel, Filiz Meriçli,

Chapter 4: Yiğit Düzköylü,

Chapter 5: Alperen Değirmenci, İkbal Esra Pehlivan,

Chapter 6: Mustafa Selim Doğru,

Chapter 7: Mustafa Selim Doğru,

Chapter 8: Fatma Çolakoğlu,

Chapter 9: Ayşe Erol, Hayriye Şentürk Çiftçi, Filiz Aydın,

Chapter 10: Mehmet Sezai Oğraş,

Chapter 11: Ömer Faruk Kümbüloğlu,

Chapter 12: Feray Aydın, Gonca Çabuk,

Chapter 13: Uğurkan Erkayıran,

Chapter 14: Adalet Çelebi,

Chapter 15: Abbas Tokyay,

Chapter 16: Güney Mustafa Yüzer, Merve Ece Uysal,

Chapter 17: Necmi Cam,

Chapter 18: Sertap Döğüş, Ferdi Tanir, Yusuf Döğüş

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 1	17
Dental Avülsiyon (Adalet Çelebi, Ezgi Eroğlu Çakmakoglu)	17
1. Giriş.....	19
2. Kök Ucu Kapalı Daimî Dişlerde Tedavi.....	20
3. Kök Ucu Açık Daimî Dişlerde Tedavi	20
4. Süt Dişlerde Tedavi.....	21
5. Prognoz	21
6. Kaynaklar.....	23
Chapter 2.....	25
Sağlık Eğitiminde Simülasyon Temelli Metodolojilerin Kullanımı (Ülküye Dudu Gül) .	25
1. Giriş.....	27
2. Klinik Yeterlilik	28
3. Simülasyon	29
4. Simülatör	30
5. Simülasyon Temelli Eğitim.....	33
6. Sonuç.....	35
7. Referanslar.....	36
Chapter 3.....	39
Çocuk Üniversitelerinde 12-15 Yaş Grubu Çocuklarda Bilişsel Grup Psikoterapisi Etkinliklerinin Yeri (Çağla Akarsel, Filiz Meriçli).....	39
Özet	41
1. Giriş.....	42
Amaç.....	44
2. Yöntem	44
2.1. Araştırmanın Modeli.....	44

2.2. Veri Toplama Teknikleri	44
2.3. Çalışma Grubu	45
2.4. Çalışma Ortamı	46
2.5. Oturumu Gerçekleştiren Araştırmacı	46
2.6. Eylem Planı ve Araştırma Süreci	46
Oturum 1: Öğrenciler İle Tanışma ve Grup Kuralları Hakkında Konuşma	47
Oturum 2: Bilişsel Davranışçı Terapi ve Otomatik Negatif Düşünceler Üzerine Bilgilendirme	47
Oturum 3: Otomatik Negatif Düşünceler Üzerine Örnek Çalışmalar ve Alternatif Düşünceler Üretme	47
Oturum 4: Grup Katılımcılarının Bireysel Sorunları Üzerinde Otomatik Negatif Düşüncelerin Tespit Edilmesi ve Alternatif Düşünceler Üretebilmeleri	48
Oturum 5: Kaygı Kaynaklı Bedensel Duyumlar ve Baş Etme Becerileri Geliştirme (Kas Gevşetme ve Nefes Egzersizleri)	48
Oturum 6: Zorbalık ve Etkileri	48
Oturum 7: Düşüncelerin Doğru Şekilde İfade Edilmesi Üzerine Çalışma	48
Oturum 8: Grup Terapisi Sürecini Değerlendirme	49
2.7. Verilerin Çözülmesi	49
3. Bulgular ve Tartışma	50
3.1. Oturumların Güçlü Yönleri	50
3.1.1. Bilişsel Beceri Boyutu	50
3.1.1.1. Problem Çözme Becerilerini Geliştirme	50
3.1.1.2. Duyusal Regülasyon	51
3.1.1.3. Alternatif Düşünce Üretebilme Beceresi	51
3.1.2. Bireysel Gelişim	51
3.1.2.1. Empati Becerisini Geliştirme	51
3.1.2.2. Öz güven Gelişimi	52
3.1.2.3. Öz değerlendirme	52
3.1.3. Grup Çalışması	52
3.1.3.1. Sorunların benzer olabileceği algısını geliştirme	52
3.1.3.2. Akran desteği	53
3.1.3.3. Etkin öğrenme	53

3.2. Oturumların Sınırlılıkları	53
3.2.1. Grup çalışmasının zorlukları	53
3.2.2. Grubun sadece ergen grubundan oluşması	54
3.2.3. Ebeveynlerin müdahale içine dâhil edilememesi	54
4. Sonuç ve Öneriler	54
5. Kaynakça	56
Chapter 4	59
Post-hepatectomy Liver Failure; Definition, Treatment and Tests Evaluating Functional Reserve (Yiğit Düzköylü)	59
1. Introduction	61
1.1. PHLF definition	61
1.2. "50-50" Criteria	62
1.3. Clinical Definitions	62
1.4. Predictive Factors	63
1.5. Risk Factors	63
1.6. Diagnostic Tools	63
1.7. Avoiding from PHLF (primary treatment)	65
1.8. Methods for increasing functional reserve	65
2.Conclusion	66
3.References	66
Chapter 5	71
Minimal İnvaziv Diş Hekimliğinde Remineralize Edici Ajanlar (Alperen Değirmenci, İkbal Esra Pehlivan)	71
1. Giriş	73
2. CPP-ACP	74
3. CPP-ACP+ Florür	74
4. Bioaktif cam-Kalsiyum Sodyum Fosfosilikat (NovaMin)	75
5. TiF ₄ Teknolojisi	76
6. Tri-Kalsiyum Fosfat	77
7. Nano Hidroksiapatit	77
8. Enamelon	78

9. Kaynaklar.....	78
Chapter 6.....	85
A Trend in Homeopathy: Bee Venom (Mustafa Selim Doğru).....	85
1. Introduction.....	87
2. Homeopathic Medicines.....	87
2.1. Resources.....	88
2.2. Types of Homeopathy.....	88
3. Apitherapy and Bee Venom.....	89
4. References.....	92
Chapter 7.....	95
An Overview of Herbal Medicine in Treatment of Ulcerative Colitis (Mustafa Selim Doğru).....	95
1. Ulcerative Colitis.....	97
1.1. Etiology and Incidence.....	97
1.2. Conventional Treatment in IBD/UC.....	97
1.3. Novel Treatment Strategies.....	98
2. Herbal Medicine.....	99
3. References.....	101
Chapter 8.....	105
Uterus Doğal Katil Hücreleri (Fatma Çolakoğlu).....	105
1. Giriş.....	107
2. Maternal-Föetal Arayüz.....	107
3. Uterus NK Hücreleri.....	108
3.1. Uterus NK hücrelerinin kökeni.....	109
3.2. Uterus NK hücrelerinin fonksiyonları.....	110
4. Uterusta NK Heterojenitesi.....	111
5. Referanslar.....	112
Chapter 9.....	117
Nuklear Por Kompleksi ve Transporttaki Rolünün Hastalık Açısından Önemi (Ayşe Erol, Hayriye Şentürk Çiftçi, Filiz Aydın).....	117
Semboller / Kısaltmalar Listesi.....	119

1. Giriş ve Amaç.....	119
2. Genel Bilgiler.....	120
2.1. Nuklear Zarf.....	120
2.2. Nuklear Zarf Oluşumu (Protein Ve Lipit Sentezi).....	122
2.3. Nukleer Por Kompleks Yapısı.....	123
2.4. Nukleer Por Kompleks Yaşam Döngüsü.....	125
2.5. Nukleer Por Kompleks Transportu.....	126
2.5.1. Nukleer Transport Reseptörleri.....	128
2.5.1.1. İmport Reseptörleri.....	129
2.5.1.2. Eksport Reseptörleri.....	130
2.5.2. Ran Sistemi.....	130
2.5.3. Nukleer İmport.....	131
2.5.4. Nukleer Eksport.....	131
2.5.5. Rna'nın Eksportu.....	131
2.6. NPK Ve Hastalıkla İlişkisi.....	132
2.6.1. Nukleer Por Kompleksinin Nörodejeneratif Hastalıklarla İlişkisi.....	133
2.6.1.1. Triple A Sendromu.....	133
2.6.1.2. Frontotemporal Demans, Amyotrofik Lateral Skleroz, Parkinson Hastalığı.....	134
2.6.1.3. Huntington Hastalığı.....	134
2.6.1.4. Alzheimer Hastalığı.....	135
2.6.2. Viral Enfeksiyon Ve İmmun Sistemle NPK İlişkisi.....	135
2.6.2.1. NPK Temelli Viral Nuklear Girişi.....	135
2.6.2.2. Nukleoproteinlerin İmmunolojik Cevaptaki Rolü.....	136
3. Sonuç.....	137
4. Kaynaklar.....	137
Chapter 10.....	145
Sünnet (Mehmet Sezai Oğraş).....	145
1. Giriş.....	147
2. Sünnetin Tıbbi Endikasyonları.....	148
3. Sünnetin Kontrendikasyonları.....	148
4. Sünnette Anestezi.....	148

5. Sünnet Teknikleri	149
5.1. Dorsal Slit Eksizyon - Dorsal Slit.....	149
5.2. Giyotin Yöntemi	150
5.3. Sleeve Yöntemi	150
5.4. Gomco Klempi.....	150
5.5. Plastibell	151
5.6. Mogen Klempi	152
6. Sünnetin Komplikasyonları	153
7. Sünnetin Faydaları	155
8. Referanslar	155
Chapter 11.....	161
Teriparatidin El Cerrahisi Uygulamalarında Gelecekteki Olası Kullanım Alanları (Ömer Faruk Kümbüloğlu).....	161
1. Giriş.....	163
2. Teriparatidin kırık iyileşmesi üzerine etkileri	163
2.1) Hayvan Deneyleleri	163
2.2) Klinik Çalışmalar	163
3. Teriparatidin El Cerrahisi Alanında Gelecekteki Olası Kullanım Alanları	164
4. Referanslar	165
Chapter 12.....	169
Verification of BI-RADS 4 Sonographic Findings by Ultrasonography Guided Tru-cut Biopsy (Feray Aydın, Gonca Çabuk).....	169
Abstract:.....	171
1. Introduction.....	171
2. Materials and Methods.....	172
3. Results.....	173
4. Discussion	179
5. Conclusion.....	182
6. References	182
Chapter 13.....	185
Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromundan Korunma Stratejileri (Uğurkan Erkayıran)	185

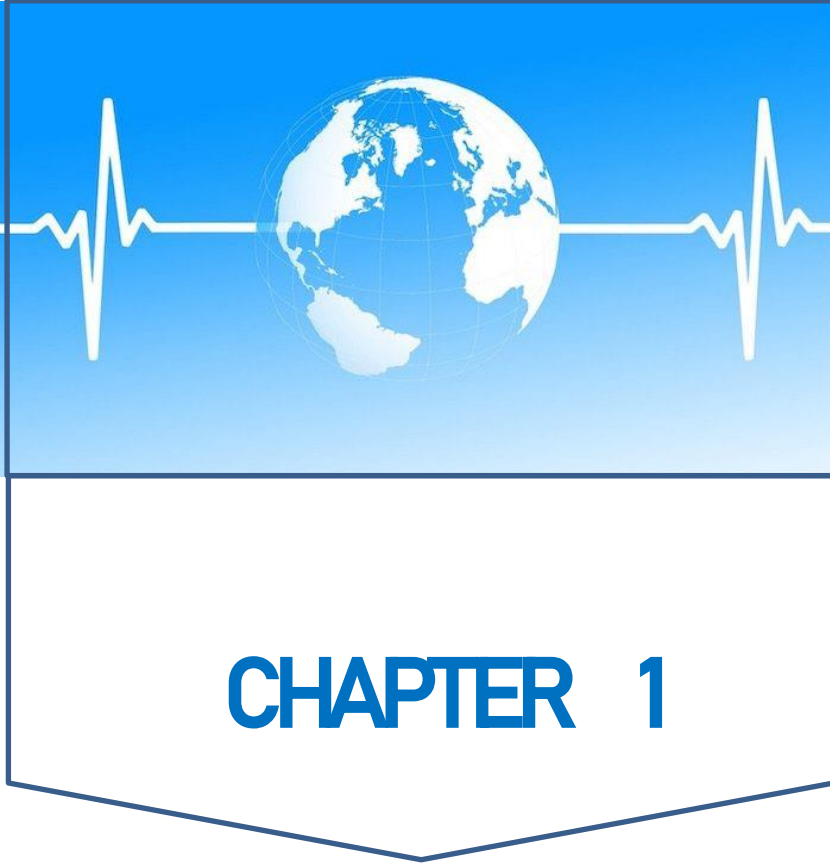
1. Giriş.....	187
1.1. Etyopatogenez	187
1.2. Risk Faktörleri	188
1.3. OHSS'den korunma stratejileri	188
2. Referanslar	190
Chapter 14.....	193
İlaça Bağlı Çene Kemiği Osteonekrozu (MRONJ) (Adalet Çelebi).....	193
1. Giriş.....	195
2. MRONJ Patofizyolojisi	195
3. MRONJ Klinik Bulgular ve Tanısı	196
4. MRONJ Radyolojik Bulgular	196
5. MRONJ Evrelendirme Sistemi.....	197
6. MRONJ Tedavisi	197
7. Kaynakça.....	198
Chapter 15.....	201
Distal Femur Kırıkları (Abbas Tokyay)	201
1. Giriş.....	203
1.1. Anatomi	203
1.2. Etiyoloji	204
1.3. Sınıflama	204
2.Tanı.....	205
3. Tedavi.....	206
4. Komplikasyonlar	209
5. Özet	209
6. Referanslar.....	209
Chapter 16.....	211
Endodontik Perforasyonlarda Kullanılan Tamir Materyalleri (Güney Mustafa Yüzer, Merve Ece Uysal).....	211
1. Giriş.....	213
1.1. Amalgam	214
1.2. Paris Alçısı	215

1.3. Çinko Oksit Ojenol	215
1.4. Super EBA (Super Etoksi Benzoik Asit)	215
1.5. IRM	215
1.6. Gutta Perka	216
1.7. Cavit.....	216
1.8. Cam İyonomer Siman	216
1.9. Kompozit.....	216
1.10. Dentin Bağlayıcı Ajan	216
1.11. Dekalsifiye Dondurulmuş Kemik Parçacıkları	217
1.12. Kalsiyum Fosfat Siman	217
1.13. Trikalsiyum Fosfat Siman	217
1.14. Hidroksiapatit	217
1.15. Kalsiyum Hidroksit	217
1.16. Mineral Trioksit Aggregate (MTA)	218
1.17. Biodentine	220
1.18. Endosequence	222
1.19. Bioaggregate.....	223
1.20. New Endodontic Cement (NEC)	223
2. Kaynakça.....	223
Chapter 17.....	231
Spinal Kord Yaralanmalarında Mezenkimal Kök Hücre Uygulamalarının Yeri (Necmi Cam)	231
1. Giriş.....	233
2. Spinal Kord Yaralanması	233
3. Güncel Tedaviler.....	234
4. Kök Hücreler.....	234
5. Spinal Kord Yaralanmasında Kök Hücre Kullanımı.....	235
6. Spinal Kord Yaralanması Sonrası Mezenkimal Kök Hücre Kullanımı	235
7. Kaynaklar.....	239
Chapter 18.....	243

İş Sağlığı ve Güvenliğinde Risk Değerlendirmesi (Sertap Dögüş, Ferdi Tanir, Yusuf Dögüş)	243
1. Giriş.....	245
2. Genel Bilgiler	246
2.1. İş Sağlığı Tarihçesi	246
2.1.1. Sanayi Devrimi Öncesi İş Sağlığı ve Güvenliğinin Tarihsel Gelişimi.....	246
2.1.2. Sanayi Devrimi Sonrası İş Sağlığı ve Güvenliğinin Tarihsel Gelişimi	247
2.1.3. Türkiye'de İş Sağlığı ve İş Güvenliğinin Tarihsel Gelişimi	249
2.2. İş Sağlığı ve Güvenliği İle İlgili Kavramlar.....	253
2.2.1. İş Sağlığı ve Güvenliği Kavramı	254
2.3. Halk Sağlığı-İş Sağlığı İlişkisi	254
2.4. İş Sağlığı ve Güvenliği Temel İlkeleri.....	255
2.5. İş Sağlığı Uygulama İlkeleri	256
2.6. Risk Kavramı ve Tanımlar	256
2.6.1. Risk, Belirsizlik, Olasılık, Tehlike ve Kriz	256
2.7. Risk Yönetimi ve Değerlendirmesi	258
2.7.1. Risk değerlendirme	258
2.7.2. Yasalarda Risk Değerlendirilmesi	259
2.7.3. Risk Değerlendirme İlkeleri	259
2.7.4. Risk Değerlendirmesi, Kontrol, Ölçüm ve Araştırma.....	260
2.7.5. Risk Değerlendirmesi Ekibi	261
2.7.6. Risk Değerlendirmesinin Amacı	261
2.7.7. Risk Değerlendirmesi Çalışması ve Aşamaları	261
2.7.8. Risk Değerlendirme Metotları.....	261
2.7.9. Risk İletişimi	262
2.8. Sağlık Sektöründe İş Sağlığı ve Güvenliği.....	263
2.8.1. Sağlık Sektöründe Risk değerlendirilmesi Kavramı	263
2.9. Sağlık Sektöründe Tehlike ve Riskler	264
2.9.1. Fiziksel Tehlikeler ve Riskler	264
2.9.2. Kimyasal Tehlikeler ve Riskler	264
2.9.3. Biyolojik Tehlikeler ve Riskler.....	265

2.9.4 Ergonomik Tehlikeler ve Riskler.....	265
2.9.5. Psikososyal Tehlikeler ve Riskler.....	265
2.9.6. Güvenlik Tehlikeleri ve Riskleri	265
3. Kaynaklar.....	265

New Developments in Health and Life Sciences



Dental Avülsiyon (Adalet Çelebi, Ezgi Eroğlu Çakmaköğlu)

Dental Avülsiyon

Adalet Çelebi¹, Ezgi Eroğlu Çakmakoglu²

¹Bingöl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.
Bingöl-Türkiye, E-mail: adalet_celebi@hotmail.com

²Bingöl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A.D. Bingöl-
Türkiye, E-mail: derogluvezgi@gmail.com

1. Giriş

Diş avülsiyonu, alveoler soketten tamamen dışarı çıkması olarak tanımlanabilir. Avülsiyon pulpaya giden kan akışının bozulması ve periodontal bağ hücrelerinin dış ortama maruz kalması ile karakterize ciddi bir travmatik dental yaralanmadır (1). Tüm dental yaralanmalar arasında görülme insidansı %0,5-3 olan avülsiyon yaralanmaları ile genellikle daimî dişlerin sürme dönemi olan 7-9 yaşlarında daha sıklıkla karşılaşmaktadır (2). Bu dönemde sürmekte olan dişi çevreleyen gevşek periodontal ligament dokusu ve daha az mineralize alveolar kemik dişe gelen ekstrüviz kuvvete karşı daha az direnç göstermektedir (3,4).

Avülsiyonların süt dişlerinde meydana gelen tüm yaralanmaların %7-13'ünü oluşturduğunu, maksiller kesici dişlerin hafif vestibüler apikal eğimleri ve palatal yüzeye doğru yöneltilen kuvvetler nedeniyle en sık etkilenen dişler olduğunu göstermiştir (1,5). Daimî diş avülsiyonu ise, tüm dental yaralanmaların %0,5-16'sını oluşturmaktadır (1,6).

Avülsiyon yaralanmaları en ciddi dental yaralanmalardan biri olup prognozu avülsiyondan hemen sonra ve olay yerinde yapılan eylemlere bağlılık göstermektedir (2,7,8). Avülse dişlerin tedavisi genellikle reimplantasyondur ve yapılan tedavinin prognozu dişin ağız dışında kaldığı süreye, avülse dişin durumuna, hastanın yaşına ve kök gelişimine bağlıdır. Avülsiyonda periodontal membranın yarısı kök yüzeyinde diğer yarısı da alveol kemikte kalacak şekilde ayrılmaktadır. Çıkan dişin kökünün üzerindeki periodontal membranın canlılığı reimplantasyon için büyük önem taşımaktadır (9). Periodontal ligament hücrelerinin canlılığını koruyabilmesi dişin saklandığı ortama ve ağız dışında kaldığı süreye bağlıdır. Eğer diş kuru olarak 60 dakikadan daha uzun süre ağız dışında kalmışsa periodontal ligament hücrelerinin hepsi canlılığını kaybetmiş olarak kabul edilmektedir (2).

Avülse olan bir diş için ideal olan en iyi tedavi kaza yerinde dişin reimplante edilmesidir, ancak herhangi bir nedenden dolayı diş reimplante edilememişse mümkün olan en kısa zamanda uygun bir saklama solüsyonunda tutularak hekime ulaştırılmasıdır. Avülse olmuş dişin ağız

dışında saklanabileceği ideal taşıma solüsyonu doku kültür nakil besiyeri ya da Hanks'ın dengeli saklama solüsyonudur (2). Ancak kaza sırasında bu solüsyonları bulmak mümkün olmadığında avülse olmuş dişlerin süt, salin solüsyonu gibi bir saklama ortamında diş hekimine götürülmesi önerilmektedir. Eğer hastanın bilinci yerinde ise dişin ağız içinde azı dişleri ile yanak arasında tutularak diş hekimine götürülmesi de önerilen başka bir uygulamadır. Ancak dişin suda bekletilerek ya da peçeteye sarılarak kuru bir şekilde hekime getirilmesi önerilmemektedir (10). Dişte şiddetli çürük ya da periodontal hastalık varlığında, hasta kooperasyonunun sağlanamadığı durumlarda, immünsüpresyon ya da kardiyak problemlerin varlığı gibi bazı medikal durumlarda ise dişin reimplantasyonu önerilmemektedir (2). Avülse dişlerin tedavi prosedürleri birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir.

2. Kök Ucu Kapalı Daimî Dişlerde Tedavi

Avülse diş, kliniğe gelmeden önce reimplante edilmiş ise yara bölgesi temizlenir, dişin pozisyonu radyografik ve klinik olarak doğrulanır ve diş 2 hafta süreyle esnek splintle sabitlenir. Hastaya sistemik antibiyotik başlanır. Reimplantasyondan 7-10 gün sonra splint sökülmeden kök kanal tedavisine başlanmalıdır (2,3).

Avülse diş, kliniğe gelinceye kadar fizyolojik saklama solüsyonunda (doku kültür ortamı ya da hücre transfer ortamı) ya da osmolaritesi dengeli bir ortamda (Hanks'ın balanslı tuz solüsyonu, süt, salin solüsyonu) bekletildiyse veya ağız dışında kuru olarak 60 dakikadan daha kısa süre kaldıysa, kronundan tutularak kök yüzeyi ve alveol soket salin solüsyonu ile temizlenir. Diş reimplante edilir ve pozisyonu radyografik ve klinik olarak doğrulandıktan sonra 2 hafta boyunca esnek splintle sabitlenir. Hastaya sistemik antibiyotik başlanır. Reimplantasyondan 7-10 gün sonra splint sökülmeden kök kanal tedavisine başlanmalıdır (2,3).

Avülse dişin ağız dışında 60 dakikadan fazla kaldığı ya da periodontal ligament hücrelerinin canlılığını kaybetmesine yol açan başka nedenlerin olduğu durumlarda; gazlı bez yardımı ile kök yüzeyindeki nekrotik periodontal ligament artıkları temizlenir ve soket salin solüsyonu ile yıkanır. Kök kanal tedavisi reimplantasyondan önce ya da reimplantasyondan 7-10 gün sonra splinti kaldırmadan yapılabilir. Diş reimplante edilir ve esnek bir splint ile 4 hafta sabitlenir. Hastaya sistemik antibiyotik tedavisi başlanır (2,3).

3. Kök Ucu Açık Daimî Dişlerde Tedavi

Diş kliniğe gelmeden önce reimplante edilmişse yara bölgesi temizlenir, dişin pozisyonu radyografik ve klinik olarak doğrulanır ve diş 2 hafta esnek splintle sabitlenir. Hastaya sistemik antibiyotik başlanır. Gelişmekte olan apeksi açık daimî dişin reimplantasyonunda amaç revaskülarizasyonun

sağlanmasıdır ancak bu sağlanamıyorsa kök kanal tedavisi prosedürlerine (apeksifikasyon) geçilir.

Diş kliniğe gelinceye kadar fizyolojik saklama solüsyonunda (doku kültür ortamı ya da hücre transfer ortamı) ya da osmolaritesi dengeli bir ortamda (Hanks'in balanslı tuz solüsyonu, süt, salin solüsyonu) bekletildiyse veya ağız dışında kuru olarak 60 dakikadan daha kısa süre kaldıysa, kronundan tutularak kök yüzeyi ve alveol soket salin solüsyonu ile temizlenir. Dişin reimplante edilmeden önce tetrasiklin solüsyonu içinde bekletilmesi revaskülarizasyon şansını arttırmaktadır. Diş reimplante edilir ve pozisyonu radyografik ve klinik olarak doğrulandıktan sonra 2 hafta esnek splintle sabitlenir. Hastaya sistemik antibiyotik başlanır. Gelişmekte olan apeksi açık bir daimî dişin reimplantasyonunda amaç revaskülarizasyonun sağlanmasıdır. Eğer inflamasyon sonucu kök rezorpsiyonu meydana gelirse bu tür rezorpsiyonlar çocuklarda çok daha hızlı ilerlediği için derhal kanal tedavisi prosedürlerine geçilmelidir. Fakat genç daimi dişlerde pulpa nekrozu saptanmadan kanal tedavisinden kaçınılması gerekmektedir. Apeksi açık daimî dişlerde kök kanal tedavisi gerekliliği söz konusu olduğunda Mineral Trioksit Agregat (MTA) ile aplikal bariyer oluşturarak tek seansta ya da kalsiyum hidroksitle düzenli aralıklarla pansuman yaparak apikal tıkaçın oluşturulduğu çoklu seanslarda uygulanan apeksifikasyon tedavisi en sık tercih edilen tedavilerden biridir. Kök rezorpsiyonu riski yüksek olduğu için genellikle revaskülarizasyon prosedürleri avülse dişlerde önerilmemektedir (11).

Dişin ağız dışında 60 dakikadan fazla kaldığı ya da periodontal ligament hücrelerinin canlılığını kaybetmesine yol açan başka nedenlerin olduğu durumlarda gazlı bez yardımı ile kök yüzeyindeki nekrotik periodontal ligament artıkları temizlenir ve soket salin solüsyonu ile yıkanır. Kök kanal tedavisi reimplantasyondan önce ya da reimplantasyondan 7-10 gün sonra splinti kaldırmadan yapılabilir. Diş reimplante edilir ve esnek bir splint ile 4 hafta sabitlenir. Hastaya sistemik antibiyotik tedavisi başlanır. Dişin kökünün osseoz dokuyla yer değiştirmesini yavaşlatabilmek için kök yüzeyinin reimplantasyondan önce %2'lik sodyum florid (NaF) solüsyonunda 20 dakika bekletilmesi önerilmektedir (2).

4. Süt Dişlerde Tedavi

Süt dişlerinde görülen avülsiyon yaralanmalarında ise dikkat edilmesi gereken nokta alttaki daimî dişe zarar verme riskinden dolayı avülse olan süt dişlerinin reimplante edilmemesi gerektiğidir (12).

5. Prognoz

Avülse dişlerin takip periyodunda sıklıkla karşılaşılan bulgulardan bir tanesi dişin ankiloz olmasıdır. Eğer diş 1 mm'den daha fazla infrapozisyonda ise dişe dekoronasyon işlemi uygulanması gereklidir (2).

Dişin replantasyonundan sonra prognoz genellikle belirsiz kalır. Replasman rezorpsiyonu veya enflamatuar rezorpsiyon, daha uygun fonksiyonel iyileşmeye kıyasla olası olumsuz sonuçlardır. Diş rezorpsiyonu, kök sement yüzeyi ile alveolar kemik arasındaki bağ dokusunun (periodontal ligament (PDL)) ciddi şekilde hasar gördüğü durumlarda daha olası görünmektedir. TDI sırasında veya sonrasında mekanik yıkımla, kök yüzeyindeki hücreler, avülse olmuş dişin ağız dışında kuru ortamda kalma süresince önemli ölçüde bozulabilir. Bu nedenle, PDL hücreleri kurumadan önce fizyolojik bir saklama ortamı olan bir diş kurtarma kutusuna yerleştirilerek, daha fazla mekanik stres veya kontaminasyona neden olmadan avülse olmuş dişin derhal kurtarılması çok önemlidir. Fizyolojik olarak, hasar görmemiş dişlerin kökleri, mineralize edilmemiş organik sementten bir doku tabakası ile emilmeye karşı korunur. Travmatik kusurun ciddiyetine, hayatta kalan PDL hücrelerinin sayısına ve sonuç olarak sementin yenilenme kabiliyetine bağlı olarak, bu katman artık diş sert dokusu ile bitişik kemik arasında yeterli bir bariyer görevi görmeyebilir, dolayısıyla artık aktif hücreler kök yüzeyinde bulunmamaktadır. Sonuç olarak, PDL ve kök yapısı (fizyolojik) kemik yeniden şekillenme süreçlerinde yer alabilir ve kısmen veya tamamen kemikle değişebilir. Olumlu durumlarda, bu etki sınırlı bir süre için sadece daha küçük sınırlanmış alanlarda ortaya çıkacak ve ankiloz ve / veya infrapozisyon meydana gelse bile (fonksiyonel iyileşme) kabul edilebilir bir prognoza yol açacaktır. Daha ağır vakalarda rezorpsiyon devam edebilir, kök yapısının tamamen kaybolmasına neden olur. Bu son duruma ulaşırsa, kalan diş kurununun tesadüfi olarak kaybedilmesi beklenir (yedek rezorpsiyon). Ek olarak, bakteriyel kontaminasyon veya enfeksiyon gibi patolojik uyarılar ve bunlarla ilişkili toksinler, nekrotik hücre artıkları ve mekanik stres, rezorpsiyon sürecini artırabilir ve çoğu durumda hızlı diş kaybına neden olabilir (inflamatuar rezorpsiyon). Bu hücresel süreçler, bireyin tıbbi durumu, diş özellikleri ve yerinde birincil (acil) ve ardışık diş tedavisinin kalitesi gibi başka faktörden etkilenir ve bu nedenle diş sağ kalımının genel prognozunu etkiler (8,13).

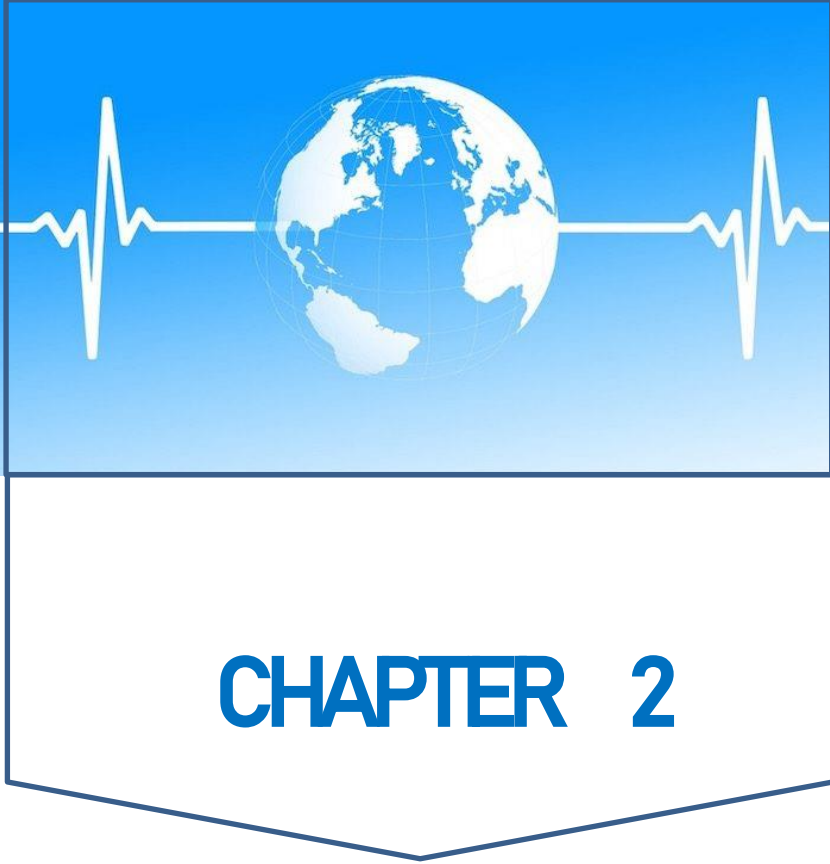
Acil durum protokolü, merkezi nörolojik hasarı ve diğer ağır bedensel yaralanmaları dışlamak için bir ilk tıbbi muayeneyi, tüm tıbbi ve spesifik travma öyküsünün toplanmasını, tetanozdan korunma talimatlarını, klinik ve radyolojik teşhisleri ve avülse olmuş dişlerin mümkün olan en kısa sürede ve en doğru şekilde replantasyonunu amaçlayan tedavi planlamasını içermektedir. Ek olarak, hastalara ve / veya velilere tedavi seçenekleri, riskler, takip prosedürleri ve olası sonuçların yanı sıra ilgili hazırlıklar ve fiili replantasyon süreci hakkında eğitim verilmelidir.

6. Kaynaklar

1. Andreasen JO, Andreasen FM, Tsilingaridis G. Avulsions. In: Andreasen JO, Andreasen FM, Andersson L, editors: Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth. Oxford: Wiley Blackwell; 2019: 486-520.).
2. Andersson L, Andreasen J O, Day P, Heithersay G, Trope M, DiAngelis A J, Kenny D J, Sigurdsson A, Bourguignon C, Flores M T. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth. *Dental Traumatology* 2012; 28 (2): 88- 96.
3. Andreasen J: Avulsions In Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth, ed. 4th Andreasen JO, Andreasen FM, Andersson L. Blackwell Munksgaard, Copenhagen, 2007.
4. Ravi K, Pinky C, Kumar S, Vanka A. Delayed replantation of an avulsed maxillary premolar with open apex: A 24 months follow-up case report. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry* 2013; 31 (3): 201.
5. Trope M. Avulsion of permanent teeth. Theory to practice. *Dent. Traumatol.* 2011; 27:281–294. doi: 10.1111/j.1600-9657.2011.01003.x. [PubMed] [CrossRef] [GoogleScholar]
6. Glendor U, Halling A, Andersson L, Eilert-Petersson E. Incidence of traumatic tooth injuries in children and adolescents in the county of Vastmanland, Sweden. *Swed Dent J.* 1996; 20:15-28.
7. Bücher K, Neumann C, Hickel R, Kühnisch J. Traumatic dental injuries at a German university clinic 2004–2008. *Dent. Traumatol.* 2013; 29:127–133.
8. Pohl Y, Filippi A, Kirschner H. Results after replantation of avulsed permanent teeth. I. Endodontic considerations. *Dent. Traumatol.* 2005; 21:80–92.
9. Tsukiboshi M. çev. Koray Gençay. Travma olgularında tedavi planlaması, İstanbul: Quintessence Yayıncılık 2007103-05.
10. Tzigkounakis V, Merglová V, Hecová H, Netolický J. Retrospective clinical study of 90 avulsed permanent teeth in 58 children. *Dental Traumatology* 2008; 24 (6): 598-602.
11. Nagata J, Rocha-Lima T, Gomes B, Ferraz C, Zaia A, Souza-Filho F, De Jesus- Soares A. Pulp revascularization for immature replanted teeth: a case report. *Australian dental journal* 2015; 60 (3): 416-20.

12. Malmgren B, Andreasen J O, Flores M T, Robertson A, DiAngelis A J, Andersson L, Cavalleri G, Cohenca N, Day P, Hicks M L. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 3. Injuries in the primary dentition. *Dental Traumatology* 2012; 28 (3): 174-82.
13. Roskamp, L. et al. Types of External Root Resorption of Replanted Teeth. Analysis of the Clinical Aspects and of Interleukin-4 Gene Polymorphisms Involvement. *J Endod*; 10.1016/j.joen.2017.06.027 (2017).

New Developments in Health and Life Sciences



**Sağlık Eğitiminde Simülasyon Temelli Metodolojilerin
Kullanımı (Ülküye Dudu Gül)**

Sağlık Eğitiminde Simülasyon Temelli Metodolojilerin Kullanımı

Ülküye Dudu Gül

Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Bilecik, Türkiye,

E-mail: ulkuyedudugul@gmail.com

1. Giriş

Tüm dünyada sağlık eğitimi alanında özellikle de klinik uygulamalarda önemli değişiklikler olmuştur. Bu durumun en önemli nedeni ise eğitimler esnasında ‘hasta güvenliğinin’ sağlanması gerekliliğidir. Literatürde yayınlanan bir çalışmanın sonuçlarına göre Amerika Birleşik Devletleri’nde hastanelerdeki tıbbi hataların hastaların %3’ünde yaralanmaya neden olduğu ve bazı hatalar en az 44000 ve eyaletler toplamı düşünüldüğünde belkide yaklaşık 98000 hastanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur (Kohn vd., 1999). Bu çalışma sonuçları sağlık eğitimlerinde hasta güvenliğinin sağlanması adına bir dönüm noktası olmuştur. Bu konuda bir diğer önemli bulgu ise New York Eyaleti’nde 30.000’in üzerinde rastgele seçilmiş hastane kaydına göre tıbbi yaralanma ve malpraktis (yanlış uygulama) davalarının incelendiği çalışmada elde edilmiştir. Bu çalışmada hastanedeki hastaların %27,6’sının ihmal kaynaklı tıbbi yaralanmaya ve %13,6’sının ise tedavide yanlış uygulama sonucu öldüğü tespit edilmiştir (Brennan vd., 1991). Tüm dünya genelinde tıbbi hatalar tıbbi bakım maliyetinde artışa neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada 700 yataklı bir Amerikan eğitim hastanesinde tüm advers ilaç olaylarına ve önlenebilir advers ilaç olaylarına atfedilebilen yıllık maliyet sırasıyla 5,6 milyon dolar ve 2,8 milyon dolar olarak belirlenmiştir (Bates vd., 1997). Türkiye’deki eğitim ve araştırma hastanelerinde de bu tür tıbbi hataların meydana gelmiş olabileceği düşünülmekle birlikte, bunların boyutlarına ilişkin herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Öte yandan yurtdışındaki bu tür çalışmalar sağlık alanlarında kullanılan öğretim yöntemlerinde değişiklikler yapılmasına neden olmuş ve yenilikçi sağlık eğitimi müfredatı oluşumu başlamıştır. Sağlık programlarında oluşturulan bu yeni müfredat, sağlık programlarından mezun olanların meslekte teorik bilgi edinmelerinin yanı sıra çeşitli klinik becerilerde yeterliliğe sahip olmaları gerekliliğinin önemini vurgulamaktadır (Darling-Hammond vd., 2020). Bu durum uluslararası kuruluşların çoğu tarafından onaylanmıştır ve özellikle tıp fakültelerinde klinik becerilerin temel bir öğrenim olduğu evrensel olarak kabul edilmektedir (Dost vd., 2020).

Uygun klinik becerilerin edinilmesi sağlık eğitiminin anahtarıdır; ancak öğrenciler bazen teorik bilgi ile donatılmış eğitim programlarını

tamamlarken tıbbi görevleri açısından hayati önem taşıyan klinik becerilerden yoksun olabilmektedirler (Benner vd., 2008). Sağlık programlarından mezunlar için en büyük sorun hastaların yönetimi için teorik bilginin uygulanmaya aktarılmasıdır (Kieft vd., 2014). Günümüzde birçok ülkede sağlık alanında eğitim veren programların müfredatları değiştirildi ve bu yeni müfredatlar da probleme dayalı öğrenme gibi eğitim stratejileri benimsenmiştir. Bunlara ilaveten birçok sağlık eğitim programlarında klinik beceri laboratuvarlarından yararlanılmaya başlanmıştır. Ancak bu alanda simülasyon temelli öğrenme yöntemleri henüz tam olarak yerleşmiş değildir. Bu kitap bölümünün amacı; ön lisans, lisans ve lisansüstü sağlık programları için yeni ve öğrenci merkezli bir eğitim ve öğretim yöntemi olarak simülasyonun önemini vurgulamaktır.

2. Klinik Yeterlilik

Sağlık eğitimi programları tüm öğrencilerin gerekli öğrenme fırsatlarına sahip olmasını sağlayabilmeli ve uygun yöntemlerle öğrencilerin öğrenme durumunu değerlendirebilmelidir. Bu bağlamda, iletişim becerileri, öykü alma, profesyonel tutumlar, sağlık hizmetinin etik temeline ilişkin farkındalık, fiziksel muayene, prosedürel işlemler dahil olmak üzere tüm klinik uygulama becerileri, klinik laboratuvar becerileri, teşhis becerileri, terapötik becerileri, resüsitasyon becerileri ile eleştirel düşünme, klinik akıl yürütme, problem çözme, ekip çalışması, organizasyon gibi yönetimsel becerileri ve bilgi teknolojileri becerileri temel sağlık eğitim müfredatının bir parçası olmalıdır (Aggarwal vd., 2010).

Geleneksel olarak, geleceğin hekimlerinin ihtiyaç duyduğu üst düzey psikomotor becerilerin geliştirilmesi için "Birini Gör, Birini Yap, Birini Öğret" şeklindeki çırak tarzı model kullanılmaktadır (Al-Elq, 2010). Bu çırak tarzı öğrenme hasta bakımı ve güvenliğinin kalitesine yönelik artan endişe nedeniyle artık kabul edilebilir bir yöntem olmaktan çıkmış ve sağlık ile ilgili eğitim sistemlerinde değişikliğe ihtiyaç duyulmaya başlamıştır (Rassie, 2017). Hasta bakım yönetiminden kaynaklı baskı nedeniyle hastanelerde akut hasta yüzdesi artmış ve hastaların hastanede yatış süresinin sıklığı azalmıştır. Bu durum da sağlık alanında eğitim alanların çok çeşitli hastalıklar, farklı vakalar ve fiziksel bulgulara erişebilme fırsatlarını düşürmektedir. Sağlık eğitimi uygulamalarında gerçek hastane hastalarına maruz kalmaya güvenmek geçici bir klinik becerileri öğrenme yöntemidir çünkü bu öğrenme hastanedeki vakaların mevcudiyetine bağlıdır ve sonuç olarak mevcut vaka sayısı ve çeşidi klinik becerilerin optimal gelişimi ve performansı için yeterli olmayabilir. Gelişmiş ülkelerde bile tıp mezunlarının sahip olduğu becerilerin yeterliliği konusundaki endişeleri gösteren birçok rapor bulunmaktadır (Shipton vd., 2019)

Sağlık alanındaki klinik uygulamalarda öğrenciye istenen öğrenme çıktılarının ve gerekli uzmanlığın kazandırılması ancak öğrencinin bizzat

uygulamaya katılması ile mümkün olabilmektedir. Klinik uygulamalara öğrencinin bizzat katılımının sağladığı faydalar Tablo 1’de verilmiştir (Issenberg vd., 2002).

Tablo 1: Sağlık alanında öğrencinin bizzat katıldığı uygulamaların faydaları

1. Odaklanmış alanda amaçlanan bilişsel veya psikomotor becerilerin performansının sağlanabilmesi
2. Öğrencilerin detaylı beceri değerlendirmesinin sağlanabilmesi
3. Belirli alanlarda bilgilendirici geri bildirim sağlanabilmesi
4. Kontrollü bir ortamda daha iyi beceri performansının gerçekleştirilebilmesi

Tablo 1’de de görüldüğü üzere sağlık alanında eğitim alan öğrencilerin bizzat bireysel olarak uygulamalara katılması oldukça avantajlıdır. Bu tür uygulama eğitimleri hem öğrencilerin kazanılması istenilen beceriyi yetkin bir şekilde kazanması hem de öğrenciye detaylı geribildirim yapılmasına olanak sağlamaktadır. Öte yandan bazı uygulamaların hasta güvenliği açısından uygun olmaması ve öğrenilmesi istenen beceriye uygun hasta sayısının yeterli olmaması gibi sorunlar klinik uygulama verimini azaltmaktadır. Hasta güvenliği, öğrenme için uygun daha az sayıda hasta bulunması ve diğer birçok faktör simülasyona yönelimi arttırmakla beraber medikal eğitimler için tasarlanmış simülasyon eğitim merkezi ve klinik beceri laboratuvarlarının geliştirilmesine yönelik ilgiyi de artırmıştır (Higham ve Baxendale, 2017).

3. Simülasyon

Simülasyon havacılık ve havacılık endüstrileri alanlarında bir öğretim aracı olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (Pham, 2019). Günümüzde simülatörler askeri, ticari havayolları, nükleer enerji santralleri, ticaret ve sağlık dahil olmak üzere çeşitli yüksek riskli meslek ve disiplinlerde eğitim ve öğretimde yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Son zamanlarda sağlık programlarında eğitim alan öğrencilerin müfredatına klinik beceri eğitiminin dahil edilerek, müfredatta mesleki yetkinliklerin artırılması için uygulamaya yönelik derslerin sayı ve saatlerinde artışlar yapılmıştır (Parson vd., 2018). Klinik beceri eğitimini, simülatörlerin kullanımını ve klinik beceri merkezlerinin oluşturulmasını içeren birçok müfredat reformu örneği bulunmaktadır (Başhan vd., 2016). Simülasyon, deneysel öğrenme yoluyla bir eğitimin hedeflerine ulaşmak için belirli bir dizi koşullar altında gerçek hayatta mümkün olan bir şeyi incelemek veya deneyimlemek için yapay olarak oluşturulmasını veya gerçek bir dünya sürecinin yapay temsilini ifade eden genel bir terimdir (Lame ve Dixon-Woods, 2020). Simülatör ise gerçek performansta meydana gelmesi muhtemel olayları test koşulları altında temsil edebilme yeteneğine sahip bir cihaz olarak tanımlanır (Başhan vd.,

2016). Diğer yandan simülasyon temelli sağlık eğitimi simülatif yardımcılarını kullanan gerçeğe uygun klinik senaryolarını tekrarlayan herhangi bir eğitim etkinliği olarak tanımlanabilmektedir (Yıldırım vd., 2019). Simülasyon araçları gerçek hastaya bir alternatif görevi görür ve eğitimciler hata yapma ve hastayı üzme korkusu olmadan bu araçları uygulama derslerinde kullanabilmektedirler. Simülasyonun bir parçası olan deneysel öğrenme yeni bilgi ve yeni deneyimi önceki bilgi ve anlayışla ilişkilendirerek öğrenenin bilgiyi inşa ettiği aktif bir süreçtir. Deneysel öğrenme veya simülasyon temelli eğitimler esnasında deneyimleyerek öğrenme genellikle öğrenmenin temelleri olarak klinik senaryoların kullanımını içermektedir. Senaryo uygulaması öğrenciler tarafından bireysel olarak yapılabilir, ancak simülasyonda amaçlanan ortamın olabildiğince gerçeğe benzemesi için öğrenciler tarafından gerçek hayata en yakın deneyimdeki yoğunlukla aynı veya farklı uzmanlık veya mesleklerden bir ekip oluşturularak eğitimler gerçekleştirilir.

Simülasyon temelli eğitimlerde bir senaryonun uygulaması videoya kaydedilebilir ve bilgilendirme oturumları sırasında katılımcılara anında geri bildirim yapılabilir. Bir senaryodan sonra bilgi alma, tam ölçekli simülasyon eğitiminin önemli bir bileşenidir. Video kaydı yapılmış senaryo ayrıca tartışmayı başlatmak ve eğitim esnasında tüm öğrenme hedeflerinin kapsandığından emin olmak için kullanılabilir. Eğitim sonrası bilgilendirme (geribildirim) hem problemin tanımlanmasında yer alan bilişsel süreç hem de öğrencinin yönetim yönergelerini ve kuralları uygulama becerisindeki teknik seviye ile gerçeğe benzer stres koşulları altındaki uygun tepkilerinin değerlendirilmesine katkıda bulunur (Darling-Hammond vd., 2020). Tam ölçekli senaryo temelli eğitim sırasında öğrenci, kişilerarası iletişim, takım çalışması, liderlik, karar verme, baskı altındaki görevleri önceliklendirme yeteneği ve stres yönetimi gibi önemli becerileri edinebilmektedir. Bununla birlikte, simülasyon yoluyla eğitim gerçek hastalarla öğrenme yerine geçmek değil de bir yardımcı model olarak görülmelidir. Simülasyon, klinik ortamda öğrenme ihtiyacının yerini tamamıyla almayı amaçlamaz, bu nedenle müfredat geliştirmede simülasyon eğitimini klinik uygulama ile entegre edebilmek önemlidir (Terzioğlu vd., 2012). Özellikle öğrencilerin klinikte gerçek hastalarla temasa geçmeden önce simülasyon yolu ile gerekli ve yeterli eğitimleri almaları klinik uygulamalardaki başarılarını arttıracak bir unsur olacaktır.

4. Simülatör

Simülasyon eğitimlerinde kullanılacak olan simülatörler farklı kategorilerde sınıflandırılabilir, bu sınıflandırmaların bir örneği Tablo 2'de sunulmuştur (Maran vd., 2003; Seropian vd., 2004).

Tablo 2: Simülatörlerin Sınıflandırılması

Kısmi Görev Simülatörü	Bilgisayar tabanlı sistem	Entegre simülatörler
Plastik esaslı dinamik olmayan eğitmenler	Simüle edilmiş hastalar	Eğitmen güdümlü simülatörler
Plastik esaslı dinamik eğitmenler	Simüle edilmiş ortamlar	Modern güdümlü simülatörler
Düşük kaliteli haptiklere sahip sanal gerçeklik eğitmeni		
Yüksek kaliteli haptiklere sahip sanal gerçeklik eğitmeni		

Bir başka sınıflandırma şekline göre simülatörler, gerçek yaşama uygunluk özelliklerine göre düşük, orta ve yüksek benzerliğe sahip olarak sınıflandırılabilirler (Seropianvd., 2004). Düşük benzerliğe sahip simülatörler genellikle statiktir ve gerçekçilik veya durumsal bağlamdan uzaktır. Bunlar genellikle acemilere teknik becerilerin temellerini öğretmek için kullanılırlar. Düşük benzerliğe sahip simülatör örneği olarak damar yolu açma uygulamalarında kullanılan ve Şekil 1'deki intravenöz kol enjeksiyon simülatörü verilebilir (Al-Elq, 2010).



Şekil 1: İntravenöz kol enjeksiyon simülatörü (Al-Elq, 2010)

Orta derecede benzerliğe sahip simülatörler ise nabız, kalp ve nefes alma sesleri gibi özelliklere sahip oldukları için gerçeğe daha fazla benzerlik sağlar. Ancak konuşma yeteneği yoktur ve göğüs veya göz hareketinden yoksundurlar. Bu tür simülatörler uygulamaya giriş ve daha spesifik yeterlilik gerektiren eğitimlerde detaylı öğrenmenin gerçekleşmesi için kullanılabilirler. Şekil 2'de orta derecede benzerliğe sahip 'Harvey' isimli kardiyoloji simülatörü görülmektedir (Pereira vd., 2017).



Şekil 2: Harvey kardioloji hasta simülatörü (Pereira vd., 2017)

Yüksek benzerliğe sahip simülatörler mankenleri fiziksel işaretler üretmeye ve monitörlere fizyolojik işaretler beslemeye yönlendiren özellikleri sayesinde müdahaleyi bilgisayarlarla taşımak için kısmi veya tüm vücut mankenlerini birleştirir. Bu simülatörler genellikle gerçeğe benzemek için tasarlanmıştır. Yüksek benzerliğe sahip simülatörler konuşabilir, nefes alabilir, göz kırpabilir ve hatta otomatik olarak veya manuel olarak fiziksel ve farmakolojik müdahalelere tepki verebilirler. Yüksek benzerliğe sahip simülatöre örnek olarak Şekil 3’de görülen Model odaklı METI İnsan Hasta Simülatörü (HPS) verilebilir (Al-Elq, 2010). Genel olarak gerçek yaşama benzerlik oranı arttıkça simülatörlerin maliyeti de yükselmektedir.



Şekil 3: Model odaklı METI İnsan Hasta Simülatörü (HPS) (Al-Elq, 2010)

Ayrıca öğrenmeyi hızlandırmak için sanal gerçeklik simülatörlere (çoğunlukla kısmi görev simülatörleri) dahil edilebilir. Sanal gerçeklik kavramı en iyi gelişmiş insan-bilgisayar etkileşimi konsepti olarak tanımlanabilir. Sanal gerçeklik kendi gerçekçilik düzeyindeki karmaşıklık seviyesine ve kullanıcının sanal ortamla etkileşimine göre çeşitlilik

göstermektedir (Chan, 2020). Yaygın bir sanal gerçeklik biçimi simülasyon ortamındaki enstrümanların kullanımı esnasında bir direnç hissi üretebilmek için haptik (dokunsal) geribildirimleri içerir (Üzümcü vd., 2018). Bu teknoloji sıklıkla endoskopik ve laparoskopik el becerisi eğitimlerinde kullanılır. Yüksek benzerliğe sahip sanal gerçeklik simülasyonları, öğrencinin gerçekçi, dinamik ve karmaşık bir ortamda derinlemesine düşünerek teori ve pratik arasındaki köprüyü oluşturmasını sağlar. Bununla birlikte, simülasyon gerçekliği yalnızca taklit edebilir ancak kopyalayamaz. "Gerçekliğin" veya "benzerliğin" yeniden yaratılması hem simülasyonun başarısı ve hem de katılımcı için önemlidir. Özellikle de bağımsız veya kendi kendine öğrenmeyi teşvik edebilen simülatörler genel müfredata entegre edilmelidirler. Bununla birlikte, öğrenmeyi etkili kılmak için simülasyon uygulaması sırasında önemli koşullar gereklidir. Bu bağlamda, amaçlanan sonuçlar önceden tanımlanmalı ve eğitim kontrollü bir ortamda yapılmalıdır. Etkili bir öğrenmenin gerçekleşmesi için öğrenme deneyimi sırasında tekrarlayan uygulama ve geri bildirim gereklidir.

5. Simülasyon Temelli Eğitim

Simülasyon mevcut müfredat materyaline benzemek için kullanılabilir. Simüle edilmiş senaryolar öğrencilerin duygusal olarak ilgisini çekebilecek gerçeklikte olmalı ve böylece gerçek bir hasta gibi konuşabilen, nefes alabilen ve hareket edebilen yüksek benzerliğe sahip "hasta" simülatörünün kullanımıyla birlikte eşsiz bir öğrenme deneyimi sağlanmış olacaktır. Simülasyonlar anestezi, acil tıp ve travma, yoğun bakım, kadın hastalıkları, pediatri ve radyoloji bölümlerinde görevli sağlık çalışanları ile hemşireler, paramedikler ve solunum terapistleri gibi çok çeşitli sağlık profesyonellerinin ihtiyaçlarına uyum sağlayabilecek şekilde uyarlanabilmektedirler (Arul vd., 2021)

Simülasyon laboratuvarları kurulumu oldukça maliyetlidir. Bu nedenle simülatörler için kurulum ve kullanım maliyetini düşürülebilmesi üzerine mali analiz çalışmaları yapılmaktadır (Maloney ve Haines, 2016). Ayrıca bu laboratuvarlarda gerçek hastane deneyimini simüle edebilmek için sentetik vücut sıvıları, bandajlar, şırıngalar ve hastanede kullanılan diğer malzemeler gereklidir. Öte yandan risksiz bir şekilde medikal uygulama yapılabilmesi durumu bu yeni teknolojinin maliyeti ile karşılaştırılmamalıdır. Simülasyon temelli eğitim alabilmenin birçok avantajı vardır (Tablo 3). Örneğin yüksek öğretim kurumlarının sağlık alanında eğitim veren programlarından mezun olan sağlık profesyonellerinin hayatı tehdit eden veya yüksek maliyetli tıbbi hatalar yapabilmesi mümkündür. Literatürde son yıllarda yayımlanan bir çalışmada simülasyon temelli eğitim alan profesyonellerin bu tür hataları yapmasının engellendiği ya da en aza indirildiği rapor edilmiştir (Rodziewicz vd., 2020). Simülasyon temelli medikal eğitim metodolojileri geleneksel sağlık eğitimlerinde kullanılan "Birini Gör, Birini Yap, Birini Öğret"

şeklindeki çırak tarzı modeli "Birini Gör, Birçok Pratik Yap, Birilerine Öğret" şeklindeki daha modern ve başarılı eğitim modeline dönüştürebilecektir. Ayrıca, simülasyon temelli öğretimin hem hastalar hem de öğrenciler için riskleri azalttığı kanıtlanmıştır (Gordon vd., 2001; Pian-Smith vd., 2009). Bunlara ilaveten simülasyon temelli eğitim metodolojilerinin kullanımının hem ön lisans ve lisans hem de lisansüstü eğitimini olduğu kadar yüksek öğretim kurumlarının kalitesini de arttırdığı saptanmıştır (Weller, 2005).

Tablo 3: Simülasyon temelli eğitimin bazı avantajları

İnvaziv prosedürlerin uygulanabilmesi
Uygulamaların sürekli ve tekrarlı bir şekilde yapılabilmesi
Hataların doğal sonuçlarına devam etmesine izin verme yeteneğine sahip olması
Hastalar ve öğrenciler için riskli olmaması
İstenmeyen girişimleri azaltabilir olması
Aynı senaryoya benzer öğrenme fırsatları sağlayan birden fazla öğrenci tarafından erişilebilmesine olanak sağlaması
Hastaların mevcudiyetinden ziyade öğrenci ihtiyacına göre klinik vakaların planlanmasına olanak sağlaması
Nadir ve karmaşık klinik durumları içeren vakaların planlanmasına fırsat verebilmesi
Bilgilendirme oturumları sırasında anında geri bildirim sağlayabilmesi
Gerçek medikal ekipman kullanımına olanak sağlaması
Eğitimin sınıftan gerçek duruma aktarımına katkıda bulunması
Öğrencinin performansını değerlendirmek ve eğitim ihtiyaçlarını teşhis etmek için standartlar geliştirilmesine olanak sağlaması

Simülasyon, birinci basamak sağlık hizmeti ortamında hayat kurtarma becerileri, klinik beceriler, iletişim becerileri gibi becerileri geliştirmek suretiyle sağlık çalışanının özgüvenini artırmak ve Diabetes mellitus ve bronşiyal astım gibi kronik hastalıklara sahip hastalar için bakım kalitesini artırmak için kullanılabilir (Al-Elq, 2010). Kısmi görev eğitmenleri, bilgisayar tabanlı sistemler, sanal gerçeklik ve haptik sistem, simüle edilmiş hastalar, simüle edilmiş ortam ve entegre simülatörler de klinik becerileri değerlendirmek için etkili bir şekilde kullanılmaktadır (Srinivasan vd., 2006). Medikal simülasyon eğitiminin önündeki en büyük engel ise literatürde bu metodolojideki başarı kanıtlarını gösteren araştırmaların yetersiz olmasıdır. Bu konuda yayınlanmış çalışmalar tanımlayıcı özellikte olmasına karşın genelleştirilebilirlik açısından sınırlıdır (Al-Elq, 2010). Bu nedenle özellikle medikal sağlık eğitimi veren birimlerde akademik çalışmalar yapılması suretiyle literatürdeki medikal simülasyon temelli eğitim

metodolojilerinin kullanılabilirliğine ve başarısına yönelik akademik çalışmalara yönelim gerçekleşmesi önerilmektedir.

6. Sonuç

Son yıllarda sağlık alanında eğitimin kalitesinin artırılması için yapılan müfredat geliştirme çalışmalarında en çok ilgi gören metodolojiler içerisinde simülasyon temelli medikal öğretim ve öğrenme teknikleri yer almaktadır. Bu metodolojilerdeki simülasyon terimi deneyimsel öğrenme yoluyla eğitim hedeflerine ulaşmak için gerçek dünya sürecindeki bir nesnenin yapay bir temsilini ifade eden genel bir terimdir. Simülasyon temelli medikal eğitim ise klinik senaryoları tekrarlamak için simülasyon yardımcılarını kullanan herhangi bir eğitim etkinliği olarak tanımlanır. Medikal simülasyon terimi nispeten yeni olmasına rağmen, simülasyon metodolojileri havacılık ve askeri eğitim gibi diğer yüksek riskli alanlardaki mesleki eğitimlerde uzun sürelerden bu yana kullanılmaktadır. Medikal simülasyon bir çarık öğrenme tarzı yerine pratik yapmak suretiyle klinik becerilerin kazanılmasına izin verir. Bu eğitimlerde simülasyon araçları gerçek hastalara bir alternatif olarak hizmet eder. Bu tür eğitimlerde bir stajyer hastaya zarar verme korkusu olmadan hatalar yapabilir ve bunlardan ders alabilir.

Simülatörlerin gerçeğe benzerlik derecelerine göre farklı türleri bulunmaktadır ve bunların maliyetleri de özelliklerine ve hassasiyetlerine göre değişkenlik göstermektedir. Simülasyona dayalı öğrenme pahalıdır. Ancak, uygun şekilde kullanılırsa maliyet etkindir. Medikal simülasyonun klinik ön lisans, lisans ve lisansüstü seviyelerinde mesleki yeterliliği arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca bu eğitim yönteminin hasta güvenliğini sağlayabilmesi ve sağlık çalışanının iyileştirilmesi yoluyla sağlık bakım maliyetlerinin azaltılması ile çalışanların klinik yeterliliklerinin geliştirebilmesi gibi birçok avantaja sahip olduğu bulunmuştur. Bu kitap bölümünün amacı; sağlık alanındaki ön lisans, lisans ve lisansüstü eğitimlerde yeni bir öğretim yöntemi olan simülasyon temelli metodolojilerin önemini vurgulamaktır. Öte yandan sağlık programı öğrencilerinin klinikte gerçek hastalarla temasa geçmeden önce simülasyon ile gerekli eğitimleri alması hem gerekli öğrenin kazanımlarını pekiştirmeleri hem de bilişsel becerilerini geliştirmeleri açısından önem arz etmektedir. Ayrıca, gerçek hastaya müdahale öncesi öğrenci tarafından simülasyon deneyimi kazanmış olmak hasta güvenliğinin sağlanması içinde önemlidir. Bu nedenlerle özellikle sağlık eğitiminde simülasyon temelli metodolojilerin kullanımına yönelik ilgi artmıştır.

Sonuç olarak simülasyon alanında simülasyon temelli sağlık eğitimi hem hastalara ve hem de öğrenenlere güvenli öğrenme ortamı sağlama açısından faydalı fırsatlar sunmaktadır. Bu eğitim metodolojileri öğrencilerin yetkinliğini ve güvenini geliştirirken hasta güvenliğini artırmak suretiyle uzun vadede sağlık hizmeti maliyetlerini azaltmaktadır.

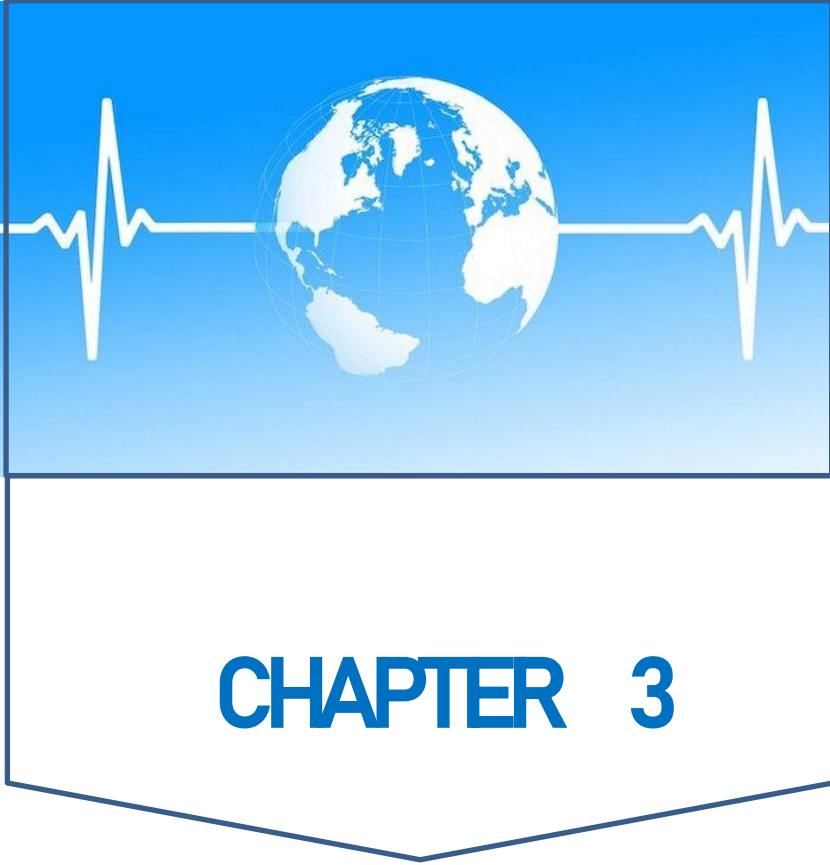
7. Referanslar

- Aggarwal, R. M. (2010). Training and simulation for patient safety. *BMJ Quality & Safety* , i34-i43.
- Al-Elq, A. H. (2010). Simulation-based medical teaching and learning. . *Journal of Family and Community Medicine* , 35-40.
- Arul, N., Ahmad, I., Hamilton, J., Sey, R., Tillson, P., Hutson, S., et. al., (2021). Lessons Learned from a Collaborative to Develop a Sustainable Simulation-Based Training Program in Neonatal Resuscitation: Simulating Success. *Children*, 39.
- Başhan, İ. C. (2016). Using Simulation-Based Education to Improve Residents Clinical Decision Making Skills in Developing Countries. *TJFM&PC*, 96-104.
- Bates, D. S. (1997). Cost of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse drug events prevention study group. *JAMA*, 307–11.
- Benner, P. H. (2008). Clinical Reasoning, Decisionmaking, and Action: Thinking Critically and Clinically. H. RG içinde, *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses* (s. Chapter 6). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- Brennan, T. L. (1991). Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical practice Study 1. . *N Engl J Med.* , 360–76.
- Chan, L. M. (2020). 13 - Automation in neurorehabilitation: Needs addressed by clinicians. H. Xiaoling içinde, *Intelligent Biomechatronics in Neurorehabilitation*, (s. 209-224). Academic Press.
- Darling-Hammond, L. F.-H. (2020). Implications for educational practice of the science of learning and development,. *Applied Developmental Science*,, 97-140.
- Darling-Hammond, L., Flook, L., Cook-Harvey, C., B., B., & Osher, D. (2020). Implications for educational practice of the science of learning and development. *Applied Developmental Science*, 97-140.
- Dost, S. H. (2020). Perceptions of medical students towards online teaching during the COVID-19 pandemic: a national cross-sectional survey of 2721 UK medical students. *BMJ Open* , e0423788.
- Gordon, J., Wilkerson, W., Shaffer, D., & Armstrong, E. (2001). Practicing medicine without risk: Students' and educators' response to high-fidelity patient simulation. *Acad Med.* , :469–72. .

- Higham, H. B. (2017). To err is human: use of simulation to enhance training and patient safety in anaesthesia, . *British Journal of Anaesthesia*, i106-i114.
- Issenberg, S. M. (2002). Effectiveness of a Cardiology Review Course for Internal Medicine Using Simulation Technology and Deliberate Practice. *Teach Learn Med.* , 223–8.
- Kieft, R. d. (2014). How nurses and their work environment affect patient experiences of the quality of care: a qualitative study. *BMC Health Serv Res* , 249.
- Kohn, L. C. (1999). *To err is human: Building a safer health system*. Washington DC: National Academy Press.
- Lame, G. D.-W. (2020). Using clinical simulation to study how to improve quality and safety in healthcare. . *BMJ Simulation and Technology Enhanced Learning* , 87-94.
- Maloney, S., & Haines, T. (2016). Issues of cost-benefit and cost-effectiveness for simulation in health professions education. . *Advances in Simulation* , 1-13.
- Maran, N. G. (2003). Low-to high-fidelity simulation – a continuum of medical education? . *Med Edu.* , 22–8.
- Parson, L. C. (2018). Using Competency-Based Curriculum Design to Create a Health Professions Education Certificate Program the Meets the Needs of Students, Administrators, Faculty, and Patients. . *Health Professions Education*, 207-217.
- Pereira, D., Gomes, P., Sá, C., Costa, O., Reis, Z. S., Mattos, S., . . . Coimbra, M. T. (2017). IS4Learning—A Multiplatform Simulation Technology to Teach and Evaluate Auscultation Skills,. A. Shachak, E. M. Borycki, & S. Reis içinde, *Health Professionals' Education in the Age of Clinical Information Systems, Mobile Computing and Social Networks*, (s. 401-420). Academic Press.
- Pham, D. C. (2019). "Improving simulation-based training to better serve the maritime community: a comparative research between the aviation and maritime domains". *World Maritime University Dissertations.* , 1182.
- Pian-Smith, M., Simon, R., Minehart, R., Podraza, M., Rudolph, J., & Walzer, T. e. (2009). Teaching residents the two-challenge rule: A simulation-based approach to improve education and patient safety. *Simul Healthc.* , 84–91.

- Rassie, K. (2017). The apprenticeship model of clinical medical education: time for structural change. . *The New Zealand medical journal* , 66-72 .
- Rodziewicz, T. H., & JE., H. (2020). *Medical Error Prevention*. . Island (FL): StatPearls Publishing.
- Seropian, M., Brown, K., Gavilanes, J., & Driggers, B. (2004). Simulation: Not just a Manikin. . *J Nurs Educ.* , 164-9.
- Shipton, E. E., Steketee, C., Bate, F., & Visser, E. J. (2019). Exploring assessment of medical students' competencies in pain medicine—A review. *PAIN Reports*, e704.
- Srinivasan, M., Hwang, J., West, D., & Yellowlees, P. (2006). Assessment of clinical skills using simulator technology. . *Acad Psychiatry.* , 505-15.
- Terzioğlu, F. S. (2012). Simülasyon Yöntemine İlişkin Hemşirelik Öğrencilerinin Görüşleri. *Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*, 16-23.
- Üzümcü, E., Akın, B., Nergiz, H., İnözü, M., & Çelikcan, U. (2018). Anksiyete Bozukluklarında Sanal Gerçeklik. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 99-117.
- Weller, J. (2005). Simulation in undergraduate medical education: Bridging the gap between theory and practice. *Med Edu.* 2004;38:32-8; Margan PJ, Cleave-Hogg D. Simulation technology in training students, residents and faculty. . *Curr Opin Anaesthesiol.* , 199.
- Yıldırım, D. Ö. (2019). Eğitimde İnovasyon: Sağlık Eğitiminde Simülasyon Kullanımı. *BEYDER*, 33-41.

New Developments in Health and Life Sciences



**Çocuk Üniversitelerinde 12-15 Yaş Grubu Çocuklarda
Bilişsel Grup Psikoterapisi Etkinliklerinin Yeri (Çağla
Akarsel, Filiz Meriçli)**

Çocuk Üniversitelerinde 12-15 Yaş Grubu Çocuklarda Bilişsel Grup Psikoterapisi Etkinliklerinin Yeri

Çağla Akarsel¹, Filiz Meriçli²

¹Uzm. Çocuk ve Ergen Psikoloğu, Genel Koordinatör, Özay Günsel Çocuk Üniversitesi, Yakın Doğu Üniversitesi, Yakın Doğu Bulvarı, PK: 99138, Lefkoşa /KKTC, Mersin 10 – Türkiye, ORCID No: 0000-0003-3116-2603,

²Prof. Dr. YDÜ Eczacılık Fakültesi Fitoterapi Bilim Dalı; Özay Günsel Çocuk Üniversitesi Rektörü, Yakın Doğu Üniversitesi, Yakın Doğu Bulvarı, PK: 99138, Lefkoşa /KKTC, Mersin 10 – Türkiye, ORCID No: 0000-0002-4172-5414,

Özet

Ergenlik döneminin temel ihtiyaçları arasında ‘kendini tanıma’ ve bireysel gelişim üzerinde ‘farkındalık kazanma becerisi’ çok önemlidir. Diğer yandan, genellikle okullarda öğrenci sayısının fazla olması nedeniyle rehberlik ve psikolojik danışmanlık hizmetlerinin yeterince verilememesi de bilinen bir gerçektir. Oysa, ‘çocukluk bir gökyüzüdür’ ve çocukluk çağındaki yaşantılar erişkinlik davranışlarına büyük ölçüde etki etmektedir. Sağlıklı ilişkiler kurabilen, empati becerisi yüksek, toplumsal farkındalığı gelişmiş bireyler yetiştirmek, geleceğin sağlıklı toplumunu yaratmak için çocuklara ve ergenlere içerisinde buldukları bu dönemler boyunca rehberlik edilmesi gerekmektedir. Çocuk üniversiteleri bu ihtiyacı karşılayabilen yapıda olmalıdır. Bu bağlamda Özay Günsel Çocuk üniversitesinde 6-15 yaş çocuklarına duygularını ifade edebilme, empati becerisi geliştirme, akranlar arasındaki zorbalığı önleme, yaşadıkları olaylara yönelik hatalı yorumlamaları çözümlenme ve karşılaştıkları sorunlarla baş edebilme gibi konularda interaktif etkinlikler yapılmaktadır. Örnek olarak 12-15 yaş grubu çocukları ile bilişsel ve davranışçı grup terapisi kapsamında düşünce, duygu ve davranış üçlüsü arasındaki ilişkiye odaklanılmış ve yaşanan kaygı, korku ve stres gibi duyguların yarattığı bedensel duyumların nasıl ortadan kalkabileceği hususunda grup çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Grup çalışmasında, kas gevşeme egzersizleri ve nefes egzersizleri gibi yardımcı aktiviteler de yer almıştır. Öte yandan, akran zorbalığının ve teknoloji kullanımının oldukça yaygın olması sebebiyle siber zorbalık üzerinde de durulmuştur. Öğrencilerin katılımı ve psikoterapi seanslarının sonundaki memnuniyetleri yüksek olmuştur. Alınan sonuçlar, benzeri çalışmaların çocuklarla ilgili tüm kurumlarda uygulanmasının önleyici bir rehberlik hizmeti olarak yaygınlaştırılması gerçeğini ortaya çıkarmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk üniversitesi, Bilişsel psikoterapi, Ergenlik

1. Giriş

Çocuk üniversiteleri, üniversitelerin çocuklara eğitim hizmeti kapsamında akademik bilgi, deneyim ve donanım sunduğu, küçük yaştan itibaren çocukların üniversite akademik kadrosu ile tanıştığı ve onlara özgür düşünme, yaratıcılıklarını geliştirme ve merak ettikleri her konu hakkında derinlemesine bilgi sağlandığı eğitim kurumlarıdır (Sönmez & Gökbulut, 2015). Misyon ve vizyonları gereği, çocukları erken yaşta üniversite çatısı altında bilim ve bilim insanları ile buluşturmayı, sanat, spor, teknoloji, matematik ve mühendislik alanlarında çocukların kendi yeteneklerini fark etmelerini sağlamayı hedefleyen çocuk üniversiteleri temelde bazı hususları öncelikli tutmaktadır. Bunlar arasında, çocukların kendi becerilerinin farkına varmasını sağlamak, yeteneklerini geliştirmek, merak duyguları yoğun olan çocukların soru sorma ve sorun çözme becerilerini geliştirmek, özgüvenli ve benlik saygısı yüksek bireyler yetiştirmek gibi hususlar yer almaktadır (Öztürk & Altan, 2019).

Bu eğitim kurumlarını ilk ve orta öğretimden ayıran temel husus genel eğitim sisteminde uygulanmayan veya kısıtlılıklar dolayısıyla etkin uygulama yapılamayan alanlarda çocuklara destek sağlamaktır. Etkin uygulamada yetersizliklerin tespit edildiği hizmetler arasında başlıca psikolojik iyi oluş ile ilgili hizmetlerin kısıtlılığında söz edilebilir. Özabacı, Sakarya ve Doğan (2008) tarafından yapılan bir çalışma psikolojik ve danışmanlık hizmetlerinin okullarda sürekliliğinin olması ve öğrencilerin kişisel gelişimleri açısından bu hizmetlerin faydalı olabileceği yönünde görüşler ortaya atmıştır. Ancak, Nazlı (2007) tarafından ortaya konan çalışmada okullardaki rehberlik ve psikolojik danışmanlık hizmetleri konusunda bazı sorunların varlığı hakkında bulgular sunmuştur. Özellikle devlet okullarında verilen hizmet ile ilgili yeterli bilgi ve donanıma sahip olunmadığı, toplumun ve öğrencilerin ihtiyaçlarına yeterli düzeyde memnuniyet sağlanmadığı bulgular arasındadır.

Milli Eğitim Bakanlığı tarafından okul rehberlik hizmetleri yönetmeliğinde belirtilen 12. madde gereği “Örgün ve yaygın eğitimdeki rehberlik ve psikolojik danışma hizmetlerinde, sorunlara erken müdahale ve özellikle sorunun oluşmamasına yönelik gelişimsel, koruyucu yaklaşım esastır” ilkesi ile rehberlik hizmetlerinin önemi ortaya konmuştur (Bakanlığı, 2001). Yine, Milli Eğitim Bakanlığı tarafından sunulan rapora göre eğitimin temeli bireye kendi edindikleri tecrübeler doğrultusunda istendik davranışları kazandırmasıdır. Bireyin kendini gerçekleştirme, kendi ve toplumu için faydalı bir vatandaş olması, karşılaştıkları güçlüklerle çözüm bulabilme yetisi kazanması adına eğitim bireye yol göstermektedir. Bu noktada öğrenci kişilik hizmetleri eğitim içerisinde bireysel farklılıkları ön planda tutmayı, bireylerin farklı tutum, davranış, değerler ve duyguları hakkında gereksinimlere uygun cevaplar vermeyi hedeflemektedir (Bakanlığı, 2017).

Tüm bunlar dikkate alındığında, psikolojik danışma ve rehberlik hizmetlerinin ergenlik dönemi içinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Literatüre bakıldığında çoğu araştırmanın ergenlik döneminde yaşanan sorunları tespit etmek, bu sorunlara çözüm bulmak ve çeşitli terapi uygulamaları ile ergen grupları ile çalıştıkları bilinmektedir. Örneğin, Gül ve Güneş (2009) bu dönemdeki özerklik kazanma arayışı, kimlik bulma çabası, benmerkezci düşünme gibi gelişimsel arayışların ergenleri saldırgan bir tutuma itmekte olduğunu, madde kullanımının yaygınlaştığını ve zorba davranışlar sergilemekte olduklarını belirtmişlerdir. Yine, Öztıp (2012) tarafından yapılan bir çalışma ergenlik dönemi ruhsal sorunlarına ışık tutmuştur. Ergenlik döneminde kız ve erkek çocukların yaşadıkları ruhsal sorunlarında farklı olduğunu gösteren bu çalışma, kız çocuklarının içe kapanık, kaygı ve depresyon yaşama olasılıklarının daha yüksek olduğunu ve sosyal ilişkilerde sorun yaşadıklarını ortaya koymuştur. Öte yandan erkek çocuklarının anti sosyal ve şiddet içerikli davranışlar sergileyebileceklerini, dışa yönelimli sorunlar gösterdiklerini, daha çok okul sorunları olduğu da araştırmanın bulguları arasındadır. Buna ilaveten, Abalı (2014) ergenlik sorunlarını ele aldığı kitabında ergenlerin karşılaştıkları sorunları sosyal yalıtım, mutsuzluk, yer, kişi ve zamana uygun olmayan konuşma veya davranışlar geliştirme, iştah ve uyku problemleri, koyulan sınırları ihlal etme olarak belirtmektedir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan hareketle bu araştırmanın çocuk üniversiteleri gibi kurumlarda okullarda eksik veya yetersiz kalan rehberlik ve psikolojik danışmanlık desteğinin önemini belirtmesi yönüyle önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bunun en temel sebebi; ergenlik dönemi boyunca ergenlerin karşılaşacakları sorunlara hem önleyici hem de gelişimsel bir rehberlik sağlayabilecek ve çözüm önerileri üretmekte daha hızlı sonuçlar alınması yönünde yol gösterici bir nitelik taşımasıdır. Uysal (2014) tarafından yapılan kısa süreli psikolojik müdahale çalışması bir örnektir. Çalışmada kısa süreli bir psikolojik müdahale uygulanmış ve ergenlerin riskli davranışlarını azalttığı görülmüştür. Bu sonuç ise; müdahale programlarının uygulanması gerekliliğine dair önemi ve ergenlerin bu süreçte karşılaştıkları güçlüklerle çözüm bulma hususunda ergene destek verilmesini göstermektedir.

Bu çalışmada ergenlik dönemi üzerine odaklanılmasının temel sebebi ergenlik döneminde yaşanan sorunların ergenler üzerinde zorlayıcı bir etkiye sahip olması yönünde ergenlere yardımcı olmaktır. Örneğin; Bulut, Şükrü, Kutlu ve Akman (2020) tarafından yapılan araştırma ilk ergenlik dönemi otomatik negatif düşüncelerine vurgu yapmaktadır. Araştırma bulgularına göre mantık dışı inançların varlığının kaygı bozukluklarına sebebiyet verdiği ve akademik başarıyı düşürdüğü yönündedir. Buna ek olarak, Şahan ve Çapan (2017) tarafından yine ergenlerle yapılan bir araştırma otomatik negatif düşüncelerin problemleri internet kullanımı ile pozitif yönde bir ilişki

olduğunu göstermektedir. Ayrıca, Öncü ve Sakarya (2013) ergenlerin bilişsel gelişim düzeyinin öz yıkım konu başlığı ile ilişkili olduğu görüşündedir. Tüm bu taramalar neticesinde ulaşılan bulgu ve bilgiler gözden geçirildiğinde, bu çalışma ele alınmıştır.

Amaç

Bu çalışmanın amacı, ergenlik döneminin temel sorunlarından biri olan benmerkezci düşüncenin ön planda olması sebebiyle ortaya çıkabilecek negatif otomatik düşüncelerin aza indirgenmesi ve bu konuda ergenlere farkındalık kazandırmaktır. Böylelikle farkındalık kazanan ergenler bilişsel çarpıtmaları kolayca tespit edecek ve hem kendisi hem de çevresi ile ilgili olayları anlama ve anlamlandırmada olumlu bir tutum sergileyecektir. Bu bağlamda, eylem odaklı yaklaşımı temel alan çalışmaların geliştirilmesini sağlamak literatür için önemli kaynaklar doğurmaktadır. Bu amaçlara dayalı aşağıdaki araştırma sorusuna yanıtları aranmıştır:

1. Eylem araştırmasında uygulanan bilişsel davranışçı terapinin ergen grubunun bilişsel çarpıtmaları üzerindeki etkileri nelerdir?
2. Eylem araştırmasında uygulanan bilişsel davranışçı terapinin ergen grubunun baş etme becerileri üzerindeki etkileri nelerdir?
3. Eylem araştırmasında uygulanan bilişsel davranışçı terapinin güçlü yönleri ve sınırlılıkları nelerdir?

2. Yöntem

2.1. Araştırmanın Modeli

Araştırmada model olarak, nitel araştırma desenlerinden olan eylem araştırması seçilmiştir. Bu desenin seçilmesinin sebebi bir grup veya bir kişi tarafından yürütülen, bir grup insanın problemi tanımlaması, problemi çözmek için öneriler üretebilmesi ve sonucu değerlendirmesi için sistemli bir şekilde yürütülen araştırmalar da kullanılan etkili bir araştırma yöntemi olmasından kaynaklanmaktadır (Tezcan, Sefer & Baysal, 2016). Eylem araştırması her aşamasında kendini yansıtmaya ve işbirliği temelli bir diyaloga yer verdiğinden araştırmanın amacı ile de örtüşmektedir (Beyhan, 2013). Ayrıca eylem araştırmasının yöntem olarak el alınmasında en etkili yöntem olduğuna dair özellikler aşağıda detaylı bir şekilde belirtilmiştir.

1. Grup içerisinde cevabı bulmak istenilen konu ile ilgili derinlemesine bilgi edinmek için,
2. Süreç içerisindeki değişimleri gözlemlemek için,
3. Grup içerisinde konu ile ilgili sürece bağlı, çevresel ve algısal bilgileri edinmek için,
4. Grup üyelerinin benzer ve farklı düşüncelerini ortaya koymak için,

2.2. Veri Toplama Teknikleri

Bu nitel çalışmada veri toplamak için kullanılan tekniklerden ilki doküman incelemesidir. Doküman incelemesi belirli bir olguya ilişkin

cevaplar ve tanımlamalar bulmak adına kullanılan bilimsel bir yöntemdir (Özkan, 2019). Bu dokümanlar, oturum içerisinde katılımcıların ortaya koyduğu çalışmalar, duygu – düşünce-davranış (ABC) modelleri, öğrenci ödevleri ve her oturum içerisinde gerçekleşen konuşmaların araştırmacı tarafından günlük şeklinde tuttuğu notlardan ibarettir. İlk olarak, katılımcıların ortaya koyduğu duygu-düşünce ve davranış modelleri her oturumda uygulanan bilişsel davranışçı terapi çalışmasıdır. Katılımcıların olaya yönelik anlamlandırmalarını ve bilişsel çarpıtmalarını tespit edebilmek adına kullanılan bu yöntem ABC modeli de denmektedir (Malkinson, 2010). İkinci olarak, katılımcılara verilen ödevler veya uygulamalar da doküman incelemesinin bir parçasıdır. Son olarak ise araştırmacı tarafından tutulan günlükler ise çalışma için önemli bir veri kaynağı olup eylem çalışması süreci boyunca gözlem, izlenim ve deneyimlerin kayıt altına alındığı bir diğer kaynaktır. Öte yandan, eylem çalışmasının yürütüldüğü süreç boyunca informal gözlem yapılmıştır. Araştırmacı 12-15 yaş arasındaki sekiz öğrenci hakkındaki gelişim süreçlerini gözlemleyerek geri bildirimlerde bulunmuş ve grup çalışmalarındaki uygulamalara katılarak süreci değerlendirmiştir. Tüm bu gözlemler de, günlük yoluyla kaydedilmiş ve fotoğraflarla desteklenmiştir (Berg & Lune, 2019).

2.3. Çalışma Grubu

Özay Günsel Çocuk Üniversitesi 2020 Yaz Akademik döneminde (Haziran-Ağustos) Galaksi grubuna kayıt yaptıran 12-15 yaş grubu öğrencilerinden oluşmuştur. Araştırmaya bilişsel davranışçı grup terapisi seanslarına katılmaya gönüllü olan sekiz kız öğrenci katılmıştır. Öğrenciler, 12 yaştan 15 yaşa kadar dağılım göstermektedirler. Çalışmada, öğrencilerle haftada bir kez olmak üzere toplam sekiz haftalık görüşmeler yapılmıştır. Katılımcı listesi aşağıdaki tabloda görüldüğü gibi olup öğrencilerin isimleri gizlilik ilkesi gereği değiştirilmiştir.

Tablo 1: Katılımcı Listesi Ve Yaş Grupları

İsim	Yaş
Meryem	12
Nesrin	11
Fatoş	12
Gülsün	15
Buğçe	14
Begüm	11
Defne	14
Zeynep	15

2.4. Çalışma Ortamı

Çalışma grubundaki öğrencilerle rahat çalışılabilmesi adına en uygun ortam hazırlanmıştır. Çalışma odasında oturma şekli araştırmacı tarafından öğrencilerin birbirini aktif olarak kontrol edebilmesi adına daire şeklinde hazırlanmıştır. Çalışma odasında öğrencilerin oturacakları sandalyeler, beyaz tahta ve her seans sonunda geri bildirimleri yansıtmak için ayrı bir pano yer almaktadır.

2.5. Oturumu Gerçekleştiren Araştırmacı

Araştırmada eylem planı, araştırmacı bilişsel davranışçı terapist Uzm. Psk. Çağla Akarsel tarafından yürütülmüştür. Araştırmacı, psikoterapi eğitimini Kıbrıs Türk Psikologlar Derneği ve Future Acamedy iş birliğinde gerçekleşen ve British Psychological Society tarafından onaylı bir eğitim programından almıştır.

2.6. Eylem Planı ve Araştırma Süreci

Araştırma süreci başlangıcında araştırmacı tarafından bir seminer düzenlenmiştir. Seminerde öğrencilere araştırmanın amaçları, uygulanacak seansların genel yapısı, seans kuralları açıklanmıştır. Öğrencilerin araştırmaya katılmaya gönüllü olması sonucunda ailelere onam formları gönderilmiş ve ebeveynlerin onayı ile seanslara başlanmıştır. Eylem planı, seminer sonunda alınan geri bildirimler ve çalışmak istedikleri konuların belirlenmesi sonucunda öğrencilerin ergenlik sürecindeki sorunlarının tespit edilmesi ve gerekli alan yazın taraması gerçekleştirildikten sonra tasarlanmıştır. Araştırma süreci ve uygulanan eylem planı detaylı olarak Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Eylem Planı ve Araştırma Süreci

Tarih	Eylem Planı
22 Haziran 2020 Oturum 1	Öğrenciler İle Tanışma ve Grup Kuralları Hakkında Konuşma
26 Haziran 2020 Oturum 2	Bilişsel Davranışçı Terapi ve Otomatik Negatif Düşünceler Üzerine Bilgilendirme
3 Temmuz 2020 Oturum 3	Otomatik Negatif Düşünceler Üzerine Örnek Çalışmalar ve Alternatif Düşünceler Üretme
10 Temmuz 2020 Oturum 4	Grup Katılımcılarının Bireysel Sorunları Üzerinde Otomatik Negatif Düşüncelerin Tespit Edilmesi ve Alternatif Düşünceler Üretebilmeleri
17 Temmuz 2020 Oturum 5	Kayıgı Kaynaklı Bedensel Duyumlar ve Baş Etme Becerileri Geliştirme (Kas Gevşetme ve Nefes Egzersizleri)
24 Temmuz 2020 Oturum 6	Zorbalık ve Etkileri
31 Temmuz 2020 Oturum 7	Düşüncelerin Doğru Şekilde İfade Edilmesi Üzerine Çalışma
4 Ağustos 2020 Oturum 8	Grup Terapisi Sürecini Değerlendirme

Oturum 1: Öğrenciler İle Tanışma ve Grup Kuralları Hakkında Konuşma

Birinci oturum çerçevesinde grup içerisindeki öğrenciler ile tanışılmıştır. Tanışma sonrasında araştırmacı öğrencilere eylem planı hakkında bilgi vererek öğrencileri bilgilendirmiş ve onay almıştır. Onaylar öğrencilerin 18 yaşından küçük olması nedeniyle aynı gün içerisinde yazılı olarak ebeveynlerinden de temin edilmiştir. Ardından araştırma süreci boyunca çalışılması planlanan konu başlıkları, oturumların amacı ve oturumlar içerisinde uyulması gereken kurallar (gizlilik, grup süresi, katılımcıların birbirlerine olan saygısı, düzenli katılım, grup dışında iletişim kurmama vb.) hakkında bilgi verilmiştir.

Oturum 2: Bilişsel Davranışçı Terapi ve Otomatik Negatif Düşünceler Üzerine Bilgilendirme

İkinci oturum çerçevesinde öğrencilere bilişsel davranışçı terapi, terapinin işleyişi, oturumların nasıl gerçekleşeceği hakkında bilgi verilmiştir. Süreç boyunca düşüncelere odaklanılacağı, düşüncelerin önemi ve düşüncelerin duygu ve davranışlar üzerindeki etkisi hakkında örneklerle bilgi verilip öğrencilerinde örneklemesi istenmiştir. Olaylara yönelik zihindeki yorumlama ve anlamlandırmaların birer otomatik negatif düşünce olduğu ve bu oturumda yaşanan gündem olaylara verdikleri anlamlandırmaların bir listesi çıkartılması istenmiştir. Bu bağlamda öğrencilerle ABC modeli çıkartılmış ve her bir öğrencinin ABC modelindeki düşüncelerinin hangi bilişsel çarpıtmaya ait olduğuna dair düşünce hataları tespit edilmiştir. Düşünce özellikleri ile ilgili öğrencilere çeşitli bilişsel çarpıtmaların örneklerle yer aldığı bir bilgilendirme notu verilmiştir. Oturum sonunda ise öğrencilere ABC modeli ödevi verilmiştir. Bu ödevde öğrencilerin bir sonraki oturuma kadar yaşadıkları günlük sorunlarını ABC modeline işlemeleri ile ilgili notlar alması talep edilmiş ve oturumlar geri bildirimlerle sonlandırılmıştır.

Oturum 3: Otomatik Negatif Düşünceler Üzerine Örnek Çalışmalar ve Alternatif Düşünceler Üretme

Üçüncü oturum çerçevesinde öğrencilerle ikinci oturumda verilen ödevle beraber oturuma getirmiş oldukları notlar üzerinden değerlendirmeler yapılmış ve geri bildirim verilmiştir. Öğrencilerle beraber düşünce hataları tespit edilmiştir. Bu tespitlerin üzerine alternatif düşüncelerin önemine değinilmiş ve düşüncelerin değiştirilmesi adına düşüncelere yönelik inançların azaltılması için grup çalışması gerçekleştirilmiştir. Düşüncelere yönelik inançlara verilen puanlamalar ve düşüncelerin doğru/yanlış olduğuna dair kanıt arayışları alternatif düşünce geliştirmek için uygulanan yöntemler arasındadır (Akkoyunlu & Türkçapar, 2013). Oturum sonunda öğrencilerin

bu hafta içerisinde gerçekleşen günlük sorunlarına yönelik ABC modeli uygulamalarına devam etmeleri ve bu düşüncelere kanıt tekniği ile alternatif düşünceler üretilmesi istenmiştir.

Oturum 4: Grup Katılımcılarının Bireysel Sorunları Üzerinde Otomatik Negatif Düşüncelerin Tespit Edilmesi ve Alternatif Düşünceler Üretebilmeleri

Dördüncü oturuma bir önceki oturumda verilen ödev ile başlanmıştır. Öncelikle, ödev üzerinde tüm grup üyelerinin kayıt altına aldıkları ABC modellerini değiştirmeleri istenmiştir. Farklı ABC modelleri üzerine üretilen alternatif düşüncelere başka grup üyeleri tarafından öneriler sunulmuş ve yeni alternatif düşünceler üretilmiştir. Bu uygulama ile olay hakkında görülmeyen yanlar, göz ardı edilen hususlar ve olaylar hakkındaki çarpıtılmış gerçekler üzerine odaklanılmıştır. Bunların tespiti öğrencilere düşüncenin, duygu ve davranış üzerindeki etkisi bir kez daha hatırlatılmıştır.

Oturum 5: Kaygı Kaynaklı Bedensel Duyumlar ve Baş Etme Becerileri Geliştirme (Kas Gevşetme ve Nefes Egzersizleri)

Beşinci oturuma ilk dört seansın geri bildirimleri ile başlanmıştır. İlk dört oturum boyunca verilen ödevlerde duygu ifadelerinde kaygının sıklıkla gözlemlenmesi oturumların yeniden düzenlenerek eklemeler yapılmasına sebebiyet vermiştir. Kaygı kaynaklı gelişen bedensel duyumların tespiti sonucunda öğrencilere bu bedensel tepkilerle nasıl başa çıkabilecekleri konusunda nefes ve kas gevşetme egzersizleri öğretilmiştir. Yine öğrencilerin ABC modeline yansıtıkları zorbalık yaşantıları ile ilgili kısaca konuşulmuş ve ihtiyaç gereği bir sonraki oturum zorbalık ve etkilerine göre şekillendirileceğine dair bilgiler verilerek sonlandırılmıştır.

Oturum 6: Zorbalık ve Etkileri

Altıncı oturum kapsamında bir önceki oturumdan verilen geribildirimler neticesinde ihtiyaç analizi değerlendirilip oturumlara zorbalık ve etkileri konu başlığı etkilemektedir. Öğrencilerin hepsi akranlarıyla iletişimlerinde zorbalığa maruz kaldıklarını ve kendilerini ifade etmekte güçlük yaşadıklarını bildirmişlerdir. Bu konu üzerine ABC modeline aktarılan konular ile ilgili değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir.

Oturum 7: Düşüncelerin Doğru Şekilde İfade Edilmesi Üzerine Çalışma

Yedinci oturum kapsamında öğrenciler ile bir sonraki aşama olarak zorbalığa maruz kalma durumlarında çözüm önerileri olarak neler yapılabileceği üzerinde geçen bir oturum belirlenmiştir. Düşüncelerin ve duyguların ifade edilmesi hususunda kısıtlılıklar yaşayan ve özgüvenlerinde kırılmalara sebebiyet veren bu durum karşısında ergenlerin baş etme becerileri üzerine çalışılmıştır.

Oturum 8: Grup Terapisi Sürecini Değerlendirme

Son oturumda tüm öğrenciler ile uygulanan oturumların ardından süreç hakkında fikir ve deneyimlerine yönelik geri bildirimler istenmiştir. Oturumlar boyunca öğrendikleri ve bundan sonraki süreçte kendilerine kalan bilgiler üzerinden bir derecelendirme ve değerlendirme yapılmıştır. Yapılan geri bildirimler sonucunda memnuniyetin yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

2.7. Verilerin Çözümlemesi

Paker (2015) tarafından yapılan durum çalışması adlı çalışma nitel araştırmaların veri çözümlemesinde elde edilen veriler ışığında araştırmacının kendi analiz planını özgün bir şekilde yaptığı görülmektedir. Bu çalışmada da toplanan veriler tüme varan bir bakış açısını temel tutmaktadır. Dolayısıyla, oturumlar boyunca doküman incelemeleri ve gözlemlerden elde edilen veriler kodlama yöntemiyle yazıya dökülerek açıklanabilir hale getirilmiştir. Bu çalışmada kodlar doğrudan veriler üzerinden üretilmiş ve önceden belirlenmiş kavramlara göre yapılmamıştır. Kodlama sürecinde iki araştırmacı da bağımsız olarak ayrı ayrı işlemi gerçekleştirmiş ve sonrasında bir araya gelerek ana yönelimleri ve alt yönelimlerin geçerlilik ve güvenilirliği için tekrar bir uzmana sunulmuştur. Bu da çoklu görüş alınması noktasında esastır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda oturumların güçlü yönleri ve sınırlılıkları olarak iki ana başlık oluşturulmuştur.

Tablo 3. Veri Çözümlemesi Sonucunda Ortaya Çıkan Güçlü ve İyileştirilmesi Gereken Yönler

1. Oturumların Güçlü Yönleri	
1)	Bilişsel Beceri Boyutu
1.1.1.	Problem Çözme Becerilerini Geliştirme
1.1.2.	Duygusal Regülasyonu
1.1.3.	Alternatif Düşünce Üretebilme Beceresi
2)	Bireysel Gelişim
1.2.1.	Empati Becerisini Geliştirme
1.2.2.	Özgüven Gelişimi
1.2.3.	Öz değerlendirme
3)	Grup Çalışması
1.3.1.	Sorunların benzer olabileceği algısını geliştirme
1.3.2.	Akran desteği
1.3.3.	Etkin öğrenme
2. Oturumların Sınırlılıkları	
a.	Grup çalışmasının zorlukları
b.	Grubun sadece ergen kitlesinden oluşması
c.	Ebeveynlerin müdahale içine dâhil edilememesi

Tablo 2’de görüldüğü üzere uygulanan durum çalışması sonucunda elde edilen veriler iki ana başlık altında toplanmıştır. Birinci başlık altında

oturumların güçlü yönlerine dair bilişsel beceri boyutu, bireysel ve toplumsal gelişim ve grup çalışması konuları ele alınmıştır. Oturumların sınırlılıkları hususunda ise grup çalışmasının zorlukları, grubun sadece ergen kitlesinden oluşan 8 kız öğrenciden oluştuğu ve ebeveynlerin sürece dâhil edilmemesinden kaynaklanan kısıtlılıklar yer almaktadır.

3. Bulgular ve Tartışma

Bulgular bölümünde oturumların güçlü yönleri ve sınırlılıkları hakkında bilgiler yer almaktadır. Bu bağlamda öğrenci görüşlerine de yer verilmiştir. Bilişsel davranışçı terapi çerçevesinde geri bildirim almak ve çalışılan konulardan ne kaldığı veya ne öğrenildiği esastır. Öğrenci görüşleri doğrultusunda da bu geri bildirimlere yer verilmiştir.

3.1. Oturumların Güçlü Yönleri

Bu bölümde oturumların güçlü yönlerine dair öğrencilerden alınan geri bildirimleri içermektedir. Her bir başlık altında gelen geri dönütler konu başlıkları altında yansıtılmıştır.

3.1.1. Bilişsel Beceri Boyutu

Nitel araştırmalardan olan eylem çalışmalarında uygulanan yöntemlerin bireyler üzerinde bir değişikliğe sebebiyet vermesi beklenmektedir. Bu çalışmada da öğrencilerin ortaya koyduğu ürünlerden, ABC modellerine yönelik çalışmalarından ve araştırmacının gözlemlerinden bilişsel becerileri konusunda gelişim gösterdiği görülmüştür.

Grup üyelerinden bazıları bilişsel beceri gelişimlerini aşağıdaki şekillerde ifade etmişlerdir:

Defne: *'Fark ettim ki çevremdeki olayları kendi kafamda abartıyorum. Hani düşünce hatalarından bahsetmiştiniz. Tıpkı onun gibi! Abartılmış düşüncelerimden olumlu yanları da görmüyordum. Şimdi baktığımda görmediğim yanları da görüyorum.'*

Buğçe: *'İlk oturumda dünyayı algılayış şeklimizin duygularımıza etki ettiğini konuşmuşuk. Şimdi fark ediyorum ki bunu hissettiğim anda bir anda başka bir moda girip değişim göstermem gerekiyor. Bu da iyi bir şey. Artık bunları fark edip kendimi daha iyi hissetmek için düşüncemi değiştiriyorum.'*

3.1.1.1. Problem Çözme Becerilerini Geliştirme

Şahin (2004) problem çözme becerisinin temel olarak eleştirel düşünme, planlama, organize etme, gözden geçirmeler ve değerlendirmeler bütünü olduğunu vurgulamaktadır. Bu bağlamda oturumlarda öğrencilere öğretilen düşüncelerini organize etmeleri, gözden geçirip düşünce hatalarının tespit edilmesi ve gerekli değerlendirmeleri yaparak alternatif düşünceler üretmesi yönünde öğrencilerin görüşleri aşağıdaki gibidir:

Fatma: *‘Artık ortada bir sorun gördüğümde bununla ilgili nasıl başa çıkarım diye düşünüyorum. Hemen hareket etmiyorum. Tam aksine neyi nasıl düşündüğümü sorguluyorum. Bu da doğru yolu bulmamı sağlıyor.’*

3.1.1.2. Duygusal Regülasyon

Duygusal regülasyon kişinin hislerini nasıl, ne zaman ve ne şekilde ortaya koyacağı ile ilgili bir süreci kapsamaktadır. Bu yetiye sahip bireyler duygularının kısa sürede farkına varıp onları daha tutarlı ve dikkatli şekilde gözlemleyip ona göre tepkilerine şekil vermektedir (Gross, 2008). Öğrencilerin bu konudaki görüşleri aşağıdaki gibidir:

Gülşün: *‘Düşüncelerimdeki olumsuz yönlerden dolayı hep negatif duygular hissettim. Öfke, kırgınlık, üzüntü vb. ama şimdi baktığımda o duygularımı fark ettiğim anda hayır olayın alternatif yanı bu deyip hızlıca daha olumlu bir duyguya geçiyorum. Bu da beni rahatlatıyor.’*

3.1.1.3. Alternatif Düşünce Üretebilme Beceresi

Türkçapar ve Sargın (2012) tarafından ortaya konan bir çalışma uygulanan sokratik sorgulama yöntemi ile danışanların yönlendirilen bir arayışa girdiklerine ve alternatif düşünce üretiminin bulunmasında bir yol açtığını göstermektedir. Bu doğrultuda öğrencilere uygulanan sokratik sorgulama tekniği ile öğrenciler düşünce hatalarını tespit eder etmez zihinde gerçekleşen ABC modeli uygulaması sonrasında alternatif düşünerek gerçekçi ve daha mantıklı düşüncelere ulaşmışlardır.

Fatma: *‘Yani ben şahsen çok içine kapanıktım. Konuşamazdım. Anlatamazdım. Sanki insanlar beni anlamayacak gibi gelirdi. Konuşsam hata yapacağım, insanlar gülecek, kekeleyeceğim gibi düşünürdüm. İlk kanıt aramaya başlayınca bulduklarına çok inanmadım. Sonra kanıtlara her hafta bir katkı yaptım oturum sonrasında. Bu da alternatif düşünmemi sağladı bence.’*

3.1.2. Bireysel Gelişim

Kişisel ya da bireysel gelişim bireyin bilinçli olarak kendi ile ilgili daha iyi bir noktaya varma arzusundaki olumlu değişimlerin tümüdür. Birey kendi ile ilgili sürekli bir değişim ve gelişim içerisinde. Bu durum bireyin mevcut olumlu yönlerini ortaya çıkarması, eksiklerini tamamlaması ve becerilerini geliştirmesine bağlıdır (Johns, 2012). Bu bölümde yer alan alt başlıklarda öğrencilerin bireysel gelişimleri kapsamında belirtmiş oldukları görüşlere yer verilecektir.

3.1.2.1. Empati Becerisini Geliştirme

Empati, kişinin kendisini bir başkasının yerine koyarak düşüncelerini, duygularını ve davranışlarını anlaması ve karşı tarafa iletme süreci olarak tanımlanmaktadır (Stueber, 2013). Bu bağlamda oturumların grup olarak

gerçekleştirilmesi empati duygusunu artırmaktadır. Bu konu hakkında iki öğrenci görüşlerini şu şekilde bildirmişlerdir:

Zeynep: *‘İnsanlara yönelik önyargım vardı. Beni anlamazlar diye görürdüm. Baktım ki onlar beni ben de onları anlamaya başladım.’*

Gülsün: *‘Artık insanları dinlerken, kendimi onların yerine koyarak düşünmeye çalışıyor ve olayları öyle değerlendiriyorum.’*

3.1.2.2. Özgüven Gelişimi

Orth ve Robins’e (2014) göre özgüven veya kendine saygı, bireyin kendini değerlendirmedir. Kişi kendi özelliklerinin hangi derece olumlu veya olumsuz olduğuna dair yorumlarında başarı olursa duygu, düşünce ve davranış üçlüsünü de o kadar iyi kontrol edebilmekte ve gerektiğinde düzenlemektedir. Öğrencilerin özgüven konusundaki görüşleri aşağıdaki şekilde olmuştur:

Defne: *‘Yüzde yüz olmasa da kendimi eskisi kadar değersiz ya da önemsiz hissetmiyorum.’*

Zeynep: *‘Anladım ki bu oturumlarda kendini sevmek önemliymiş. Kendim için hiç bir şey yapmadığımı fark ettim.’*

3.1.2.3. Öz değerlendirme

Bireysel gelişimin temelinde yatan bireyin kendisi ile ilgili subjektif bir görüşe sahip olmasıdır. Bu görüş neticesinde birey farkındalık kazanabilir ve kendisi ile ilgili olumlu ve geliştirilmesi gereken yanları keşfedebilir (Brown, 2014). Bu konuda öğrenci öz değerlendirmesini aşağıdaki şekilde ifade etmektedir.

Begüm: *‘Hayatımda beni etkileyen bir olay veya durum yaşadığımda olumlu ve olumsuz taraflarından bakmayı, tepki vermeden önce bunun neden yaşanmış olabileceğini alternatif düşünce üretmem gerektiğini öğrendim. Bunları öğrenmem düşünce yapımı değiştirirken ikili ilişkilerimin daha iyi olmasını sağladı.’*

3.1.3. Grup Çalışması

Oturum çalışmalarının grup olarak gerçekleşmesi öğrencilerin ortak bir hedef için işbirliği içerisinde çalışmalarını doğurmuştur. Farklı veya benzer görüşlerin grup ile paylaşımı öğrencilerden akranları tarafından desteklenmeyi, empati yapabilmeyi, yaşanan sorunlarla ilgili yaptıkları kişiselleştirilmiş anlamlandırmaların başka birine de ait olabileceğini sağlayarak onlara etkin bir öğrenme ortamı oluşturmuştur (Markin & Kasten, 2014).

3.1.3.1. Sorunların benzer olabileceği algısını geliştirme

Grup çalışmalarının en önemli katkılarından biri başkalarının da benzer problemlere sahip olduğunu görmektir. Bu bireye kendini daha iyi ve

'normal' hissettirir. Dolayısıyla başkalarının benzer sorunlarla nasıl baş edebildiğini gözlemlemek, bireyin kendi için alternatif çözüm yolları bulmasında motive edici bir özelliğe sahiptir (Korkmaz, 2019).

Buğçe: *'Sorunu kafamda öyle bir büyütmişüm ki Gülsün'ün de aynı sorunu yaşadığını anlatması bana umut oldu. Onun uyguladığı şeyleri uygulamamıştım mesela ben.'*

3.1.3.2. Akran desteği

Akran desteği, bireyin başarılarının ödüllendirildiği anlarda değer kazanmaktadır. Grup üyelerinin takdir veya desteğini kazanmak, kişinin kendini daha iyi hissetmesini sağlamaktadır. Özellikle Türktan (2013) tarafından zorbalık konusunda akran desteğinin etkisini araştıran bir çalışma desteğin baş etme becerilerini geliştirdiğini göstermektedir.

Begüm: *'Bazen grup içerisinde kendimi grupla bir hissedemedim. Çok tanımadığım insanlardı. Ama bazı anlarda da çok iyi yaptın, süpersin gibi şeyler dediklerinde galiba öz güvenim arttı.'*

Meryem: *'Grup içerisinde problemlerimiz konuşulduktan sonra arkadaşlarımdan beklemediğim bir destek gördüm. Daha önce anlatmaya çekindiğim, kendimin yetersiz olduğumu hissettiğim noktalarda akranlarım bana destek olurken problemlerime de çözüm bulmamda yardımcı oldular. Bu sayede kendime olan güvenimde arttı.'*

3.1.3.3. Etkin öğrenme

Öğrencilerin görüşlerine göre Özay Günsel Çocuk Üniversitesi tarafından gerçekleştirilen bu eylem çalışması okuldaki rehberlik ve psikolojik danışmanlık hizmetlerinden farklı olarak algılanmıştır. Bu konuda belirtilen görüşler aşağıdaki gibidir:

Nesrin: *'Okuldaki rehber öğretmenleri bize sadece hangi bölüme girebileceğimize dair bir kâğıt verir. Ancak burada kendimizle ilgili bir şeyler çalıştık.'*

Meryem: *'Bir gün okuldaki rehber öğretmenine gidip benim sorunum var dedim. Hep dinledi ama yol göstermedi. Mesela burada öyle değildi. Keşke daha uzun olsaydı.'*

3.2. Oturumların Sınırlılıkları

Oturum çerçevesinde araştırmacı olarak veya öğrenci olarak karşılaşılan bir takım güçlükler mevcuttu. Bunların üzerinde çalışılması ve yeni çalışmalarda bu sınırlılıklar üzerine öneriler geliştirilmesi alan yazına katkı için oldukça önemli olacaktır.

3.2.1. Grup çalışmasının zorlukları

Grup halinde çalışmanın sosyal çekinceleri azaltması, benzer problemlerin varlığının algılanması, bireyin sosyal ortamdaki tepkilerini

gözlemleme, empati becerisini geliştirme ve bunun gibi pek çok olumlu yanları vardır (Etgar & Prager, 2009). Ancak özellikle ergen gruplarıyla çalışırken grup içindeki çatışmalar veya anlaşmazlıklar zorluklara neden olmaktadır. Ergenlerin benmerkezci tutumları ve kendilerini merkezde görmek istemeleri sebebiyle zaman zaman grup içinde çatışmalar yaşanmıştır.

Zeynep adlı katılımcı da bu durumu şu şekilde ifade etmiştir: *'Bazen sözüm kesildi ve çok sinir oldum. Allahtan fark ettiniz ve kuralları tekrardan hatırlattınız.'*

3.2.2. Grubun sadece ergen grubundan oluşması

Bu çalışmada uygulanan eylem çalışması belirli bir amaca hizmet edilebilmesi adına küçük bir grupta gerçekleştirilmiştir. Araştırma kapsamında grup üyeleri sadece 12-15 yaş grubundan olan sekiz kişiden oluşmasıyla sınırlıdır.

3.2.3. Ebeveynlerin müdahale içine dâhil edilememesi

Öğrenciler ile gerçekleştirilen oturumlar sonunda yapılan geri bildirimlerde öğrenciler ailelerinin bu oturumlara katılmamış olmalarının büyük bir eksiklik olduğunu vurgulamıştır. Oturumlarda kazandıkları farkındalıkları ailelerinin de kazanması ve ebeveyn olarak anne ve babalarının eksikliklerinin olduğunu savunan öğrenciler aşağıdaki görüşleri bildirmiştir:

Fatma: *'Ben kendimi ayağa kaldırmayı öğreniyorum burada. Ama annem ve babamda öfkelenedikleri noktaları anlamalı. Eski kafa olmamalılar.'*

Zeynep: *'Annem ve babam hep tartışıyorlar. Bunun hincını benden çıkartıyorlar. Ben kendi sorunlarıma çözüm bulmaya çalışıyorum ama onlar ne olacak?'*

Nesrin: *'Benim annem küçükken vefat etti. Babamla kalıyorum. Onu anlıyorum benim için en iyisini yapmak istiyor ama çok korumacı. Burada öğrendiklerimi ona da öğretmeye çalışıyorum. Beni anlaması için bir nevi ona da alternatif düşünceyi öğretiyorum'*

4. Sonuç ve Öneriler

Ergenlik döneminin temel sorunlarından biri olan benmerkezci düşünce sebebiyle ortaya çıkabilecek negatif otomatik düşüncelerin aza indirgenmesini, bu konuda ergenlere farkındalık kazandırmayı, böylelikle bilişsel çarpıtmaları kolayca tespit edebilmeyi ve hem kendisi hem de çevresi ile ilgili olayları anlama ve anlamlandırmada olumlu bir tutum sergileyebilmeyi hedefleyen bu eylem çalışmasında sekiz oturumluk bir bilişsel davranışçı terapi gerçekleştirilmiştir. Oturumların yapılandırılması ve gerçekleştirilme süreci araştırmacılar tarafından değerlendirilmiştir. Oturumlar boyunca araştırmacı katılımcıları gözlemlemiş, çalışmalarda

alınan günlük notları değerlendirmiş ve alınan geri bildirimler bulgular bölümünde iki temel başlık altında değerlendirilmiştir.

Amaç sorularından ilki olan 'Eylem araştırmasında uygulanan bilişsel davranışçı terapinin ergen grubunun bilişsel çarpıtmaları üzerindeki etkileri nelerdir?' sorusuna aranan cevaplar öğrencilerin ödevleri çerçevesinde uyguladıkları ödevler ve ABC modelleri neticesinde cevap bulmuştur. Öğrencilerin haftalık karşılaştıkları sorunlara yönelik düşünce tespitleri, bu düşüncelerin arasından otomatik negatif düşüncelere yönelik geliştirilen doğru ve yanlış kanıtlar, alternatif düşünce tespitlerinde öğrencilerin çabası ve birbirlerine olan desteği motivasyonu artırarak, öğrencilerin düşünce hataları kaynaklı yaşadıkları sorunlara yüksek oranda çözüm bulmalarına olanak sağlamıştır. Amaç sorularından ikincisi olan 'Eylem araştırmasında uygulanan bilişsel davranışçı terapinin ergen grubunun baş etme becerileri üzerindeki etkileri nelerdir?' sorusuna ise öğrenciler tarafından verilen geri bildirimler ile oturumların olumlu etkileri görülmüştür. Baş etmek hakkındaki bilgilerden bir tanesi stres yaratan bir durumdan bireyin kendini en iyi şekilde koruyabilmesi için çeşitli mekanizmalar üretmesidir. Oturumlar çerçevesinde uygulanan alternatif düşünceler üretebilme yetisini kazanmak, kendini doğru bir şekilde ortaya koyabilmek ve ifade edebilmek gibi teknikleri öğrenmeleri öğrencilerin kriz anlarında uygulayabilecekleri baş etme becerileri arasında yer almaktadır. Son amaç sorusu olan 'Eylem araştırmasında uygulanan bilişsel davranışçı terapinin güçlü yönleri ve sınırlılıkları nelerdir?' konusunda ise oturumların öğrencilerin bilişsel becerilerine katkı koyduğu, problem çözme becerilerini geliştirdiği, duygusal bir düzenleme sağladığı, alternatif düşünce üretebilmeyi, bireysel gelişime empati, özgüven ve öz değerlendirme hususlarında destek olduğu, grup çalışmasıyla öğrencilerin benzer sorunların başkalarında da olabileceğine dair bir algı geliştirdikleri, akran desteği ile motive oldukları ve etkin bir öğrenme ortamı sağlandığı görülmüştür. Öte yandan, grup çalışması içinde yaşanan çatışmalar, grubun sadece 12-15 yaş grubu olan sekiz öğrenciden oluşması ve çalışılan konu başlıklarında ebeveynlerin rehberlik sürecine dâhil edilmemeleri ise sınırlılıklar olarak değerlendirilmiştir. Tüm bu bilgiler detaylı olarak iki ana başlık altında toplanmıştır.

Eylem odaklı çalışmaların öğrenme sürecinde etkili bir yeri olduğu ve bireydeki gelişimleri sosyal ortamda gözlemleyebilmek için alan tanıdığı görülmektedir. Bu çalışmadan çıkan sonuçlar ışığında süreci gözlemlemek, uygulanan terapötik yaklaşımların etkisini değerlendirmek, ihtiyaçlara göre süreci yeniden şekillendirmek ve uygulanan tekniklerin bireye uygulanabilirliğini test etmek adına eylem çalışmalarının uzmanların uygulayabileceği bir yöntem olduğu görülmektedir.

Ayrıca, bu çalışmadan hareketle; cinsiyet olarak daha heterojen gruplara uygulanabileceği, öğrencinin bir başkası ile işbirliği ve takım çalışmasına uygun bir şekilde kendi sürecine başka nasıl katkı sağlayabileceği, baş etme

becerilerini sadece ruhsal açıdan değil her açıdan da geliştirebildiği, ailelerin de sürece dahil edildiği, bu çalışmaların örgün eğitime nasıl entegre edilebileceği üzerine ileriye yönelik çalışmalar yapılması öngörülebilir.

Sonuç olarak, çalışmadan çıkan etkili sonuçların alanda uzman ve benzer çalışmaları yapmak isteyen araştırmacılara ışık tutacağı ve terapötik müdahalelerin geliştirilerek nasıl yaygınlaştırılabileceği düşünülmektedir. Çalışmanın sınırlılıkları ise benzer çalışmaları yapmak isteyen uzmanlara gerekli önlemleri alma ve olası sıkıntıları değerlendirme adına bir öngörü oluşturacaktır.

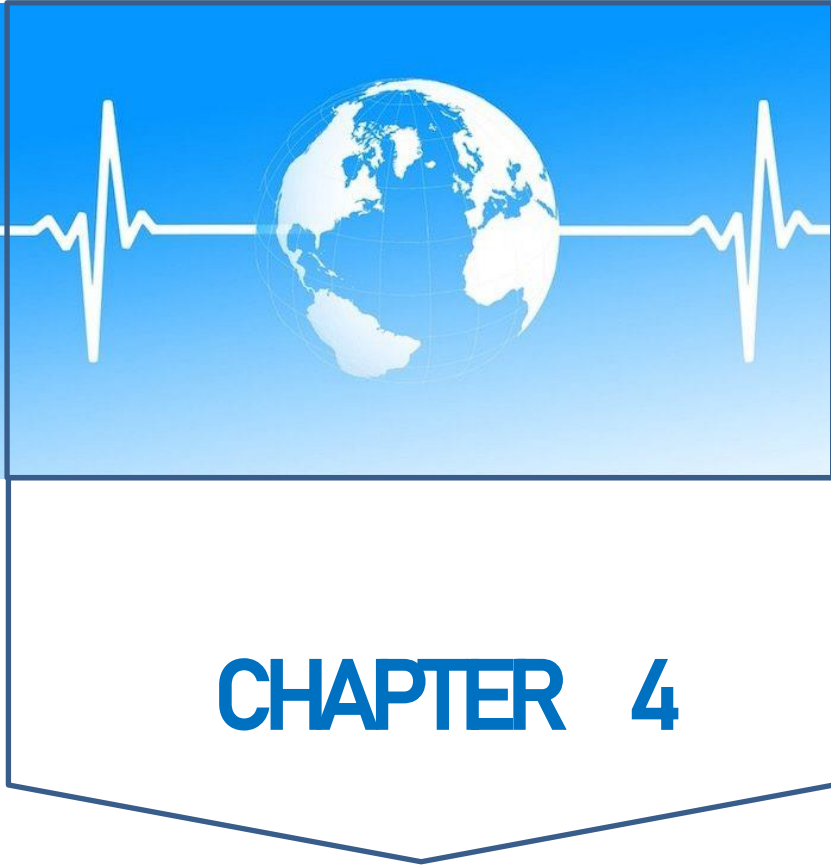
5. Kaynakça

- Abalı, O. (2014). *Ergenlik dönemi ve ruhsal yaklaşım*. Deha Terapi eğitim danışmanlık ltd şti.
- Akkoyunlu, S., & Türkçapar, M. H. (2013). Bir teknik: Alternatif düşünce oluşturulması. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi*, 2(1), 53-59.
- Bakanlığı, M. E. (2017). MEB Eğitim Kurumları Sosyal Etkinlikler Yönetmeliği.
- Berg, B. L., & Lune, H. (2019). *Sosyal bilimlerde nitel araştırma yöntemleri*. Eğitim Yayınevi.
- Beyhan, A. (2013). Eğitim örgütlerinde eylem araştırması. *Journal of Computer and Education Research*, 1(2), 65-89.
- Brown, J. D. (2014). Self-esteem and self-evaluation: Feeling is believing. *Psychological perspectives on the self*, 4(8), 27-58.
- Bulut, Ç. V., Şükrü, U. Ğ. U. Z., Kutlu, M. O., & Akman, P. (2020). İlk Ergenlik Dönemindeki Öğrencilerin Bilişsel Çarpıtmaları ve Sosyal Fobi Belirti Düzeyleri Arasındaki İlişki. *Türk Eğitim Bilimleri Dergisi*, 18(2), 505-520.
- Etgar, T., & Prager, K. G. (2009). Advantages of group therapy for adolescent participants in the same gang rape. *Journal of Child Sexual Abuse*, 18(3), 302-319.
- Gross, J. J. (2008). Emotion regulation. *Handbook of emotions*, 3(3), 497-513.
- Gül, S. K., & Güneş, İ. D. (2009). Ergenlik Dönemi Sorunları Ve Şiddet. *Sosyal Bilimler Dergisi*, 11(1), 80.
- Johns, H. (2012). *Personal development in counsellor training*. Sage.

- Korkmaz, B. (2019). Yapısına Göre Psikoterapi Türleri Ve Etik Meseleler. *Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 20(36), 513-543.
- Malkinson, R. (2010). Cognitive-behavioral grief therapy: The ABC model of rational-emotion behavior therapy. *Psihologiske teme*, 19(2), 289-305.
- Markin, R. D., & Kasten, J. (2014). Group Psychotherapy. *The Encyclopedia of Clinical Psychology*, 1-6.
- Nazlı, S. (2007). Okul yöneticilerinin rehberlik ve psikolojik danışma hizmetini algılamaları.
- Orth, U., & Robins, R. W. (2014). The development of self-esteem. *Current directions in psychological science*, 23(5), 381-387.
- Öncü, B., & Sakarya, A. (2013). Ergen özkıyımlarında bilişsel etmenler ve çarpıtmaların rolü. *Current Approaches In Psychiatry/Psikiyatride Guncel Yaklasimler*, 5(2), 232-245.
- Özabacı, N., Sakarya, N., & Doğan, M. (2008). Okul yöneticilerinin okuldaki psikolojik danışma ve rehberlik hizmetlerine ilişkin görüşlerinin değerlendirilmesi. *Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 11(19), 8-22.
- Özkan, U. B. (2019). Eğitim bilimleri araştırmaları için doküman inceleme yöntemi. *Ankara: Pegem Akademi*.
- Öztop, D. B. (2012). Adolesanda ruhsal sorunlar. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 16(Ek), S14-S18.
- Öztürk, N., & Altan, E. B. (2019). Bir Okul Dışı Öğrenme Ortamı: Sinop Çocuk Üniversitesi. *Uluslararası Beşeri Bilimler ve Eğitim Dergisi*, 5(10), 370-381.
- Paker, T. (2015). Durum çalışması.
- Sönmez, Ö. F., Gökbulut, Y., & Sapsağlam, Ö. (2015). Okul Dışı Akademik İklim Çalışmalarına Bir Model "Çocuk Üniversitesi". *Uluslararası Eğitim Bilimleri Dergisi*, (2), 96-109.
- Stueber, K. (2013). Empathy. *International Encyclopedia of Ethics*.
- Şahan, M., & Çapan, B. E. (2017). Ergenlerin problemleri internet kullanımında kişilerarası ilişkilerle ilgili bilişsel çarpıtmaların ve sosyal kaygının rolü. *Ege Eğitim Dergisi*, 18(2), 887-913.

- Şahin, Ç. (2004). Problem çözme becerisinin temel felsefesi. *Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Dergisi*, (10).
- Tezcan, Ö., Sefer, A. D. A., & Baysal, Z. N. (2016). Eğitim alanında eylem araştırmaları. *Kocaeli Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, (32), 133-148.
- Türkçapar, M. H., & Sargın, A. E. (2012). Bir teknik sokratik sorgulama-yönlendirilmiş keşif. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi*, 1, 15-20.
- Türktaş, Ş. (2013). Zorbalıkla baş etmeye yönelik akran destek programının ortaokul 6. ve 7. sınıf öğrencilerinin zorbalıkla baş etme becerilerine etkileri.
- Uysal, R. (2014). Çözüm odaklı kısa süreli yaklaşıma dayalı bir müdahale programının ergenlerde risk alma davranışına etkisi.

New Developments in
Health and Life Sciences



**Post-hepatectomy Liver Failure; Definition, Treatment and
Tests Evaluating Functional Reserve (Yiğit Düzköylü)**

Post-hepatectomy Liver Failure; Definition, Treatment and Tests Evaluating Functional Reserve

Yiğit Düzköylü

*İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi,
E-mail: dryigit@gmail.com*

1. Introduction

Liver resection is the gold standard treatment method for liver tumors, metastatic masses and some of the benign lesions of the liver. But the procedure is accepted to be highly mortal and complex with various potential complications because of the fact that liver functions have already been restricted in these patients due to factors such as chronic hepatitis, cirrhosis and chemotherapy induced steatohepatitis. Rates of mortality and morbidity are still found to be high today, despite the innovations in surgical techniques, intensive care approaches and preoperative evaluation methods. Mortality rates can be up to 30% following major resections and post hepatectomy liver failure (PHLF) is considered to be the most important underlying cause (1-3).

PHLF is the postoperative syndrome and most serious complication following major resections occurring in about 5-10% of all resections (1,4) with a mortality rate of 1.2%-32% (5,6), but lower rates such as 1-2% have been reported in East Asian studies (7). Although they are different entities, PHLF has some similarities with small-for-size syndrome which is encountered after liver transplantation, in means of etiology and clinical results. Both syndromes are thought to be linked to functional volume of the remnant liver which makes future liver remnant (FLR) as the most important factor in pathogenesis. In a study evaluating 232 hepatectomies in patients with liver metastases of colorectal cancer, PHLF was not found to be significantly effective in 3 months survival but conversely, it was reported to be statistically significant in 2-years survival following surgery (8). PHLF is also a heavy burden on the economic capacity of the health systems and has been reported to be 3-times more expensive (diagnosis, follow-up, treatment) when compared to a standard liver resections due to cost-effectiveness analyses (9).

1.1. PHLF definition

PHLF definition still differs due to various study groups, country and even different tertiary centers in the same country. While some of these depend on complex formulas and calculations, others focus on clinical factors.

Although it defines hepatic failure instead of PHLF, Child-Pugh is one of the oldest criteria calculation used in clinic defining hepatic failure in accordance with the grade of cirrhosis (10).

MELD score is similar with Child-Pugh score in means of defining hepatic failure, determining more quantitative results, especially assessing the emergency of patients waiting for liver transplantation. In January 2016, researchers added serum sodium levels to predict more reliable results (10).

- $10 \times ((0.97 \times \ln(\text{creatinine})) + ((0.378 \times \ln(\text{bilirubin})) + (1.12 \times \text{INR}) + 6.43$
- ≥ 12 years, end-stage failure/transplantation, ≥ 10 points
- Age, creatinine, bilirubin, INR, haemodialysis

Definition and diagnosis of PHLF has been changed and renewed in the literature various times according to different researchers and institutes. In 2000, Eguschi et al. reported their clinical results defining PHLF as; hepatic encephalopathy, hyperbilirubinemia and reduction in hepaplastin test (11). Later, first quantitative test was shown by Balzan and Belghiti, named as '50-50' criteria (12). This study was also accepted by Paugam-Burts et al. (13).

1.2. "50-50" Criteria

This technique depends on the findings on postoperative 5th day. If prothrombin index is lower than 50% (INR < 1.7) and serum bilirubin level is higher than 50 mmol/L (2.9 mg/dL); mortality is found to be 59% and 1.2% otherwise (with 69.6% sensitivity and 98% specificity).

1.3. Clinical Definitions

Rahbari et al, revised the standardization of PHLF in their extended and multicenter report International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) after evaluating more than 50 studies about the subject in 2011 (14). In their report, they defined PHLF as the failure of liver in its functions of synthesis, secretion and detoxification with the addition of high levels of serum INR and hyperbilirubinemia on the postoperative 5th day. ISGLS group also classified PHLF in terms of laboratory results, clinical findings and need for an invasive procedure. Due to this classification;

- Grade A; minor or temporary trauma without the need for invasive treatment or intensive care unit (ICU) internation.
- Grade B; need for organ-specific treatments, noninvasive ventilation and transfer to intermediate ICU.
- Grade C; most serious form with multi-organ failure and need for ICU.
- Perioperative mortality rates are reported to be 0%, 12% and 54%, respectively.

1.4. Predictive Factors

Kauffman and Fong published their study in which they aimed to predict reliable factors to prevent PHLF (1). Due to their study;

- Patient related; Diabetes mellitus, obesity, chemotherapy induced steatohepatitis, hepatitis B-C, malnutrition, renal failure, hyperbilirubinemia, thrombocytopenia, chronic obstructive lung disease, cirrhosis, age>65
- Surgery related; Blood loss >1200 mL, intraoperative blood transfusion, vascular resection, >50% resection of liver volume, skeletonization of hepatoduodenal ligament.
- Postoperative follow-up related; Postoperative hemorrhage, intraabdominal infection

1.5. Risk Factors

Drug hepatotoxicity is a serious side effect of chemotherapy limiting neoadjuvant therapies and also leading to adverse results following liver resection. It is a specific entity named ‘chemotherapy-associated steatohepatitis –CASH (30). It is mainly caused by 5-FU, irinotecan, oxaliplatin, cetuximab, bevacizumab.

In their research, Yadav et al. defined the risk factors in different stages (31). Due to their study, risk factors were reported as;preoperative; based on the comorbidity of the patient and preoperative preparation such as hepatosteosis, cirrhosis, cholestasis and history of preoperative chemotherapy.Intraoperative; future liver remnant (FLR) >26,5% (normal liver) and >20% in colorectal cancer metastasis, steatosis (mild 30-35%, serious 40%), blood loss (>1000 mL). Postoperative; sepsis, respiratory system, hepatic encephalopathy.

1.6. Diagnostic Tools

Maximum liver functional capacity - LiMAX was first introduced in Charite University in Berlin (16). It depends on the intravenous injection of (13)C-methacetin at a dosage of 2 mg/kg body weight and has the advantage to be performed bedside and has found to be reliable results for the functional capacity of liver, accompanied with computerized tomography volumetry .Other advantages of the technique are it is not affected from age, gender or obesity. In patients with normal liver function (LiMAX>315 lg/kg/hour) segments up to 4 can be resected. Alternative surgical approaches should be considered in patients with serious liver dysfunction (LiMAX< 140 lg/kg/hour) (17).

Indocyanine green test-ICG was first used by Lau et al. for the prediction of functional capacity of the liver remnant. They evaluated the preoperative

hepatic function in 127 patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy from 1989 to 1993 and found that the results on the 15th minute was statistically significant (18). Today, the method is considered as gold standard to preoperatively evaluate the functional reserve capacity of liver in patients with HCC. Measuring the functional capacity using scintigraphy is another useful method. Mitsumori et al. evaluated the accumulation of ICG with the combination of scintigraphy which was the first study that evaluated the ICG accumulation using the combination of scintigraphy and computerized tomography (19). The researchers evaluated 58 patients and reported as a useful method to evaluate FLR capacity.

In their study, Kim et al. aimed to increase the consistency the analysis of PHLF by using ICG at 15th minute with conventional CT (20). They reported results as more practical when compared to dynamic MRI with lower cost, especially in non-cirrhotic patients. In a study from Turkey, researchers evaluated ICG test especially in non-cirrhotic patients and suggested that ICG test should be spared for cirrhotic-HCC patients because it is not consistent enough in patients with high grade steatohepatitis or with the history of long-term chemotherapy (21). Lau et al. assessed the ICG clearance intraoperatively during vascular exclusion and documented their results in 5 stages (1: Before anesthesia, 2: Following laparotomy, 3: Following inflow obstruction, 4: Following parenchymal transection and inflow obstruction, 5: Following outflow obstruction) calling as 'ALIIVE technique (22). The main advantage of the technique is intraoperative ICG evaluation following the vascular exclusion can lead to ALPPS procedure in case of insufficient FLR prediction.

Ultrasound elastography, differs from former methods by evaluating directly the firmness of liver tissue (23). Useful for statistical significance in the preoperative PHLF assessment especially in patients diagnosed with fibrosis/cirrhosis. It is also correlated with high levels of INR and hyperbilirubinemia. In 2017, Hu et al. suggested a nomogram for the preoperative evaluation of PHLF in resectable HCC patients (24). Levels of platelet, bilirubin, GGT, findings of portal hypertension and results of USG-elastography. They concluded that combination of these can lead to statistical significance in functional capacity. Verloh et al. assessed the liver enhancement during the hepatobiliary phase with MRI using liver specific contrast and compared the results with MELD score and found strong correlation with both liver functions and MELD score (25). In their study, Okabayashi et al. used technetium 99m-galactosyl single-photon emission CT and reported results from 185 hepatectomy patients who were evaluated with ICG R15 technique (26). Findings were compared with volumetric and functional studies. The results were consistent with ICG studies in the evaluation of PHLF risk and functional capacity was shown with minimal error rate.

First defined by Schnitzbauer in 2012, ALPPS is known to determine a rapid hypertrophy but the increase in functional reserve is not always consistent with the volumetric increase leading to serious PHLF complications (27). The researchers evaluated the functional capacity preoperatively, between two operations, postoperative 7th day and postoperative 30th day, and found a significant decrease on the 7th day. The functional decrease right after the first operation is especially blamed for the mortality rates following the 2nd step procedure. HBS studies showed only 12.5% increase in liver functions at the time that 42.6% increase was determined in FLR volume. The underlying cause is thought to be the immature hepatocytes that caused early hypertrophy which have been increased in volume (28,29).

In their experimental study evaluating liver function with near-infrared imaging, Narasaki et al. performed an injection of 2.5 mg/L ICG was used following laparotomy and density was evaluated with intraoperative near-infrared (NIR) fluorescence at the 15th minute (30). ICG clearance was evaluated with spontaneous blood test which was found to be correlated with fluorescence imaging. Zou et al. combined albumin-bilirubin score with FLR in HBV-associated HCC patients (31). In their study, Child-Pugh scores were compared with ALBI score to evaluate liver functions in 299 HCC patients. Complication rates were found to be higher in ALBI grade 1 when compared to grade 2. They concluded that ALBI-FLR combination was more consistent in HBV related HCC patients.

1.7. Avoiding from PHLF (primary treatment)

- Preoperative: Weight loss in obese patients, nutritional balance, aggressive management of comorbid diseases and portal vein embolization.
- Intraoperative: Avoiding the over-dissection of hepatoduodenal ligament if it is not necessary for R0 resection, keeping blood loss minimum and avoiding blood transfusion if possible.
- Postoperative: Early recognition of hemorrhage, biliary obstruction or leakage, early treatment for intraabdominal infections.

1.8. Methods for increasing functional reserve

While a standard of 30% FLR volume is necessary to avoid PHLF before hepatic resection, this ratio is reported to be 40% in patients with cirrhosis or fibrosis. In the literature, two-staged surgical options have been defined as; portal vein embolization, portal vein ligation, ALPPS

Although ALPPS has a significant superiority in means of hypertrophy rate, extent and correlation between volume increase-functional gain lead to serious morbidity and mortality rates. Giuiu et al. performed right PVE with

the addition of right (accessory right) and middle hepatic vein embolization in 10 patients, achieving 53.4% and 107.5% increase in FLR on 7th and 21st days, respectively, showing promising results for future studies (32).

2. Conclusion

The innovations and achievements in surgical techniques, postoperative follow-up and radiology has led to a decrease in the incidence of PHLF resulting with limited mortality and morbidity rates. Functional capacity of the remnant liver is the principal factor determining the future ability of the liver. Despite various clinical and laboratory studies, there is not still a standardized definition and gold standard diagnostic criteria for PHLF. In latest years, the unbalanced match between the hypertrophy of the hepatocytes and the actual functional liver volume has led the researchers to target more reliable and usable functional clinical tests. With better understanding of the pathogenesis of the syndrome, evaluating the risk factors may help in preventing PHLF and reducing mortality in the future.

3. References

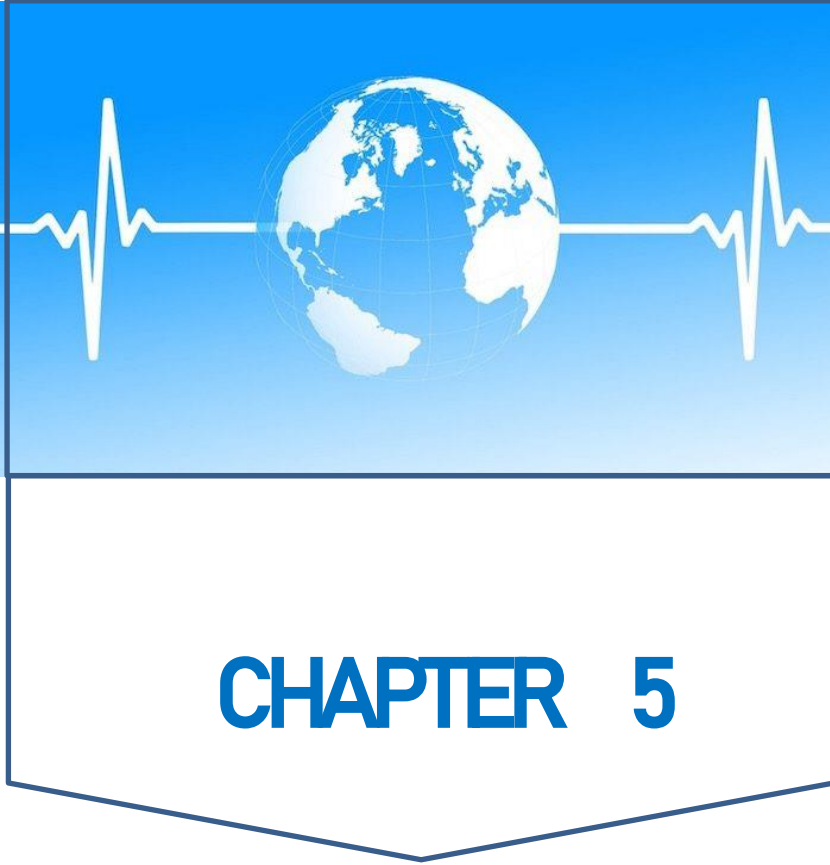
- 1- Kauffmann R, Fong Y: Post-hepatectomy liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014, 3:328-246.
- 2-Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg* 2004; 240: 698-708.
- 3-Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, Tahara M, Yamashita K, Taniguchi M, Shimamura T, Matsushita M, Todo S. Perioperative management of hepatic resection toward zero mortality and morbidity: analysis of 793 consecutive cases in a single institution. *J Am Coll Surg* 2010; 211:443-449.
- 4- K. Lafaro, S. Buettner, H. Maqsood, D. Wagner, F. Bagante, G. Spolverato, L. Xu, I.Kamel, T.M. Pawlik, Defining post-hepatectomy liver insufficiency: where do we stand? *J. Gastrointest. Surg.* (2015), <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-015-2872-6>.
- 5- Farges O, Malassagne B, Flejou JF, Balzan S, Sauvanet A, Belghiti J. Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a reappraisal. *Ann Surg* 1999;229: 210-215.
- 6- Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 854-864.

- 7- Ren Z, Xu Y, Zhu S. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59:782-4.
- 8- Vibert E, Pittau G, Gelli M, Cunha AS, Jamot L, Faivre J, Castro Benitez C, Castaing D, Adam R. Actual incidence and long-term consequences of posthepatectomy liver failure after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Surgery*. 2014;155(1):94-105.
- 9- Lock JF, Reinhold T, Malinowski M, Pratschke J, Neuhaus P, Stockmann M. The costs of postoperative liver failure and the economic impact of liver function capacity after extended liver resection--a single-center experience. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394(6):1047-56.
- 10- Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(8):e2877. doi: 10.1097/MD.0000000000002877. PMID: 26937922; PMCID: PMC4779019.
- 11- Eguchi H, Umeshita K, Sakon M, Nagano H. Presence of active hepatitis associated with liver cirrhosis is a risk factor for mortality caused by posthepatectomy liver failure. *Dig Dis Sci*. 2000;45:1383–8.
- 12- Balzan S, Belghiti J, Farges O, et al. The “50-50 Criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. 2005;242:824–9.
- 13- Paugam-Burtz C, Janny S, Delefosse D, Dahmani S, Dondero F, Mantz J, et al. Prospective validation of the ‘fifty-fifty’ criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients. *Ann Surg*. 2009;249:124–8.
- 14- Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, Koch M, Makuuchi M, Dematteo RP, Christophi C, Banting S, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Yokoyama Y, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Capussotti L, Büchler MW, Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011 May;149(5):713-24.
- 15- Yadav K, Shrikhande S, Goel M. Post hepatectomy liver failure: concept of management. *J Gastrointest Cancer*. 2014;45(4):405-13.

- 16- Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke AJ, Neuhaus P. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg.* 2009 Jul;250(1):119-25.
- 17- Malinowski M, Jara M, Lüttgert K, Orr J, Lock JF, Schott E, Stockmann M. Enzymatic liver function capacity correlates with disease severity of patients with liver cirrhosis: a study with the LiMAx test. *Dig Dis Sci.* 2014;59(12):2983-91.
- 18- Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg.* 1997;84(9):1255-9.
- 19- Mitsumori A, Nagaya I, Kimoto S, Akaki S, Togami I, Takeda Y, Joja I, Hiraki Y. Preoperative evaluation of hepatic functional reserve following hepatectomy by technetium-99m galactosyl human serum albumin liver scintigraphy and computed tomography. *Eur J Nucl Med.* 1998 ;25(10):1377-82.
- 20- Kim HJ, Kim CY, Park EK, Hur YH, Koh YS, Kim HJ, Cho CK. Volumetric analysis and indocyanine green retention rate at 15 min as predictors of post-hepatectomy liver failure. *HPB (Oxford).* 2015; 17(2):159-67.
- 21- Ibis C, Albayrak D, Sahiner T, Soytas Y, Gurtekin B, Sivrikoz N. Value of Preoperative Indocyanine Green Clearance Test for Predicting Post-Hepatectomy Liver Failure in Noncirrhotic Patients. *Med Sci Monit.* 2017 18;23:4973-4980.
- 22- Lau L, Christophi C, Nikfarjam M, Starkey G, Goodwin M, Weinberg L, Ho L, Muralidharan V. Assessment of Liver Remnant Using ICG Clearance Intraoperatively during Vascular Exclusion: Early Experience with the ALIIVE Technique. *HPB Surg.* 2015;2015:757052.
- 23- Chong CC, Wong GL, Chan AW, Wong VW, Fong AK, Cheung YS, Wong J, Lee KF, Chan SL, Lai PB, Chan HL. Liver stiffness measurement predicts high-grade post-hepatectomy liver failure: A prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(2):506-514.
- 24- Hu H, Han H, Han XK, Wang WP, Ding H. Nomogram for individualised prediction of liver failure risk after hepatectomy in patients with resectable hepatocellular carcinoma: the evidence from ultrasound data. *Eur Radiol.* 2018;28(2):877-885.

- 25- Verloh N, Haimerl M, Rennert J, Müller-Wille R, Nießen C, Kirchner G, Scherer MN, Schreyer AG, Stroszczynski C, Fellner C, Wiggermann P. Impact of liver cirrhosis on liver enhancement at Gd-EOB-DTPA enhanced MRI at 3 Tesla. *Eur J Radiol.* 2013;82(10):1710-5.
- 26- Okabayashi T, Shima Y, Morita S, Shimada Y, Sumiyoshi T, Sui K, Iwata J, Iiyama T. Liver Function Assessment Using Technetium 99m-Galactosyl Single-Photon Emission Computed Tomography/CT Fusion Imaging: A Prospective Trial. *J Am Coll Surg.* 2017;225(6):789-797.
- 27- Schnitzbauer AA, Lang SA, Lang H, Schlitt HJ. Reply to letter: "The ALPPS procedure for extended indications in liver surgery: an old finding applied in surgical oncology". *Ann Surg.* 2013;257(6):e27.
- 28- Truant S, Baillet C, Deshorgue AC, El Amrani M, Huglo D, Pruvot FR. Contribution of hepatobiliary scintigraphy in assessing ALPPS most suited timing. *Updates Surg.* 2017;69(3):411-419.
- 29- Olthof PB, Tomassini F, Huespe PE, Truant S, Pruvot FR, Troisi RI, Castro C, Schadde E, Axelsson R, Sparrelid E, Bennink RJ, Adam R, van Gulik TM, de Santibanes E. Hepatobiliary scintigraphy to evaluate liver function in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: Liver volume overestimates liver function. *Surgery.* 2017;162(4):775-783.
- 30- Narasaki H, Noji T, Wada H, Ebihara Y, Tsuchikawa T, Okamura K, Tanaka E, Shichinohe T, Hirano S. Intraoperative Real-Time Assessment of Liver Function with Near-Infrared Fluorescence Imaging. *Eur Surg Res.* 2017;58(5-6):235-245.
- 31- Zou H, Wen Y, Yuan K, Miao XY, Xiong L, Liu KJ. Combining albumin-bilirubin score with future liver remnant predicts post-hepatectomy liver failure in HBV-associated HCC patients. *Liver Int.* 2018; 38(3):494-502.
- 32- Guiu B, Quenet F, Escal L, Bibeau F, Piron L, Rouanet P, Fabre JM, Jacquet E, Denys A, Kotzki PO, Verzilli D, Deshayes E. Extended liver venous deprivation before major hepatectomy induces marked and very rapid increase in future liver remnant function. *Eur Radiol.* 2017;27(8):3343-3352.

New Developments in Health and Life Sciences



**Minimal İnvaziv Diş Hekimliğinde Remineralize Edici
Ajanlar (Alperen Değirmenci, İkbal Esra Pehlivan)**

Minimal İnvaziv Diş Hekimliğinde Remineralize Edici Ajanlar

Alperen Değirmenci¹, İkbal Esra Pehlivan²

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, adegirmenci@yyu.edu.tr

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, iesracak@gmail.com

1. Giriş

Diş çürükleri, dünya çapında kronik bir hastalık olmasına rağmen kolayca tespit edilebilir ve erken aşamada engel olunabilir. Ancak kavite oluştuğundan sonra geri döndürülemez ve sonuçları yıkıcı olabilir. Yönetim zamanını özel ve kritik hale getiren tersine ve geri döndürülemez sürecin dinamik doğasıdır. Geçmişte, erken yüzey lezyonları için invaziv tedaviler uygulanmış ve geri dönüşümü mümkün olmayan sonuçlar ortaya çıkmıştır [1].

Demineralizasyon (DML), diş yapısının mineral kaybı iken, remineralizasyon (RML) diş yapısının mineral kazandırıcıdır [2, 3]. Son zamanlarda biyolojik yaklaşımlar, erken çürük lezyonlarında demineralizasyonu kontrol etmeyi ve remineralizasyonu desteklemeyi amaçlayan remineralizasyon (RML) ajanlarının uygulanmasına odaklandı. Beyaz nokta lezyonlarında, demineralize alanlar kolay tanımlanırken remineralize alanlar klinik muayenede o kadar kolay gözlemlenemez. Remineralizasyonda, kalsiyum, fosfat ve florür iyonlarını kaybetmiş alanlarda fluoroapatit kristalleri bu iyonların yerini alır. Bu kristaller boyut olarak daha büyüktür ve asidin minerali çözmesine karşı öncekilerden çok daha dirençlidir, bu nedenle asitlerle karşılaştıklarında parçalanmaya karşı daha dayanıklıdır [4].

Remineralizasyonda tükürük ve florürün kilit bir rolü vardır. Kritik pH'dan daha yüksek bir plak pH'sını elde etmek için yeniden mineralizasyon ajanlarının kullanılması, çürük yönetimi için en iyi yaklaşımdır. Ticari olarak Biyo aktif cam [5], kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP), florürler, ozon, ksilitol, vb. gibi çeşitli remineralizasyon ajanları mevcuttur [4].

Mine remineralizasyonu için aşağıdaki koşullar aynı anda oluşturulmalıdır:

1. Tükürük minerallerle doyurulmalıdır.
2. Bir karbonik asit molekülü reaksiyonu zorunludur.
3. Karbonik asit molekülünün bir mineral molekülüne yakınlığı gerekir.

Bu koşulların tümü, hidroksiapatitin (HA) yapısında, demineralize olmuş bir noktaya yakın yerde gerçekleşmelidir. Mineral eksikliği olan noktaya ulaşmak için temiz bir diş yüzeyi gereklidir [6]. Karbonik asidin suya ve karbondioksite dönüşmesi, bu koşullardan herhangi biri değişikliği uğramadan önce gerçekleşmelidir [7-9].

2. CPP-ACP

Kazein Fosfopeptit-Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP): CPP olarak bilinen bir grup peptit, kalsiyum ve fosfatı stabilize etmektedir. Bunları amorf kalsiyum fosfat (ACP), amorf veya çözünür bir formda korumaktadır. Kalsiyum ve fosfat, mine ve dentinin temel bileşenleridir ve yüksek oranda çözünmez kompleksler oluşturur, ancak CPP varlığında çözünür ve biyolojik olarak elde edilebilir. Dişlere; sakız, diş macunu, pastiller, ağız gargaraları veya spreyler yoluyla uygulanan bu CPP-ACP kompleksi, biyofilm ve mine hidroksiapatitine yapışarak biyolojik olarak kullanılabilir kalsiyum ve fosfat iyonları sağlar [10]. Daha önce CPP-ACP bazlı bileşiklerle işlem görmüş mine veya dentin yüzeylerinin daha düşük seviyede demineralizasyona uğradığı hem biyofilm hem de yüzey altı yeni başlayan çürük lezyonlarında önemli ölçüde yüksek kalsiyum ve fosfat seviyelerinin olduğu bulunmuştur. Erken çürük lezyonları olan bir dişin yüzeyine, CPP-ACP kompleksleri içeren macunlar uygulandığında, diş demineralizasyonu önlenir, mine remineralizasyonunu iyileştirebilir ve florür aktivitesi artırılabilir [10].

Melbourne Üniversitesi'nden araştırmacılar, CPP'yi sütün çürük önleyici bir bileşeni olarak tanımladılar, CPP-ACP çözeltisinin % 0,5-1,0'ının remineralizasyon etkisinin 500 ppm florüre eşit olduğunu buldular [11]. CPP-ACP, asidik koşullar altında diş yüzeyine kolayca bağlanır, serbest kalsiyum ve fosfat iyonlarını tamponlar, plaktaki kalsiyum fosfat seviyesini önemli ölçüde artırır. Demineralizasyon azalırken remineralizasyon artar [12]. Dentin yüzeyine CPP - ACP macunu ile muamelenin sonucunda, intratübüler yüzeyleri dolduran bir tabaka oluşur ve böylece sonraki asit saldırılarına bir bariyer meydana gelir. Mine yüzeyine CPP - ACP macunu uygulanması sonucunda ise, ara boşlukları dolduran ve prizmaları kısmen uzun süre kaplayan bir katman oluşumuna sebep olur ve böylece sonraki asit saldırısını önler [13]. Mine yüzey altı lezyonların CCP-ACP ile yeniden mineralizasyonunu in vitro inceleyen bir çalışma sonucunda, CPP-ACP macunun, yapay mine yüzey altı lezyonlarını önemli ölçüde yeniden mineralize ettiği ve remineralize etme oranlarının, numunelerin remineralize edici macunda tutulduğu süre ile arttığı tespit edilmiştir [14].

3. CPP-ACP+ Florür

CPP-ACP florür ile birleştirildiğinde yeniden mineralleştirme potansiyelinde bir sinerjizm olduğunu gösteren önemli sayıda çalışma vardır

[12]. Beyaz nokta lezyonları (WSL'ler), geri döndürülebilir diş çürüklerinin ilerlemesinin ilk işareti olarak kabul edilir. Kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum florür fosfat (CPP-ACFP) verniği, demineralize diş yapısının remineralizasyon sürecini teşvik edebilir [15]. CPP-ACFP diş yüzeylerinde lokalize olur. Asidojenik maruziyet sırasında kalsiyum, fosfat ve florür salabilir ve diş yüzeyinin kalsiyum ve fosfat iyonlarının aşırı doygunluğunu koruyabilir. Böylece demineralizasyonu baskılayabilir ve remineralizasyonun artırılmasını sağlayabilir [16]. Farklı çalışmalar, florür ile kombine CPP-ACP'nin remineralizasyon potansiyelinin daha etkili olduğunu göstermiştir [17-19].

Ayrıca CPP-ACP'li florür verniğinin erken çocukluk çağı çürüklerinde WSL'yi tersine çevirmekte etkin olduğu ve bu kombinasyonların kullanımının pediatrik diş hekimliği için önleyici tedbirler açısından ümit verici olduğu düşünülmektedir [20].

CPP-ACP'nin florür ile kombinasyonu, minenin yüzey mikrosertliğini iyileştirmekte ve uzun süreli kullanımı çocuklarda çürük insidansını azaltmaktadır [21, 22]. MI Varnish yakın zaman önce piyasaya sürülen , CPP-ACP'nin florür ile bir kombinasyonu olan, florürlü verniğe göre daha yüksek remineralizasyon potansiyeli gösteren bir verniktir (MI Varnish, GC Corporation, Tokyo, Japonya) [23]. Yapılan bir çalışma WSL'lerde florür verniği ile florürlü diş macununun kombine kullanımını ve CPP-ACP artı F diş macununun kombine kullanımının, remineralizasyonda etkili olduğunu ve remineralize edici etkinlikleri 1 ay sonra benzer olduğunu ancak CPP-ACP artı F diş macununun kombine kullanımının 3 ay sonra daha etkili olduğunu göstermiştir [24]. Diğer bir çalışmada diş beyazlatma işleminden sonra mine yüzeyine beş dakika süreyle CCP-ACPF uygulanmasının beyazlatma işlemi sonucu kaybedilen Ca' nın geri kazanılmasında etkili olduğunu göstermiştir [25]. Ayrıca beyazlatma sonrası oluşan post operatif hassasiyeti CPP-ACPF'nin %35 hidrojen peroksit ile kombinasyonunun diğer tedavilere kıyasla ilk seansta önemli ölçüde azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [26].

4. Bioaktif cam-Kalsiyum Sodyum Fosfosilikat (NovaMin)

Düşük tükürük kalsiyum ve fosfat iyon konsantrasyonlarında bile mine remineralizasyonunu sağlayabilen yeni geliştirilmiş materyallere duyulan ihtiyaç gün geçtikçe artmakta ve yeni materyal arayışı devam etmektedir. Yakın zamanda geliştirilen bu tür malzemelerden biri NovaMin'dir [26]. Mayıs 2010'da GlaxoSmithKline tarafından satın alınmış, NovaMin Technology, Inc. tarafından geliştirilmiş ve patenti alınmıştır [27]. NovaMin temel olarak kalsiyum, sodyum, fosfor ve silikadan oluşur. Açığa çıkan yan ürün, doğası gereği kristalize olan hidroksil-karbonat apatittir (HCA) ve dişlerdeki mineral ile benzer yapısal özelliğe sahiptir. Nanohidroksiapatit (NHA), diş minesine olan afinitesi nedeniyle oldukça biyouyumludur. Ayrıca

diş minesindeki apatit kristallerine benzerdir. NovaMin, remineralize edici diğer ajanlarda olduğu gibi, diş konservatif bir şekilde korumayı hedeflemektedir [28]. Kalsiyum sodyum fosfor-silikat olan NovaMin kemiği yenilemek için bir implant malzemesi olarak geliştirilmiş ve yakın zamanda ağız bakım ürünlerinde (NovaMin Technology Inc.) kullanılmak üzere uyarlanmıştır. NovaMin, dentin hassasiyeti, diş eti iltihabı, kanama, çürük olmayan lezyonlar, çürük lezyonlar, beyazlatma sonrası oluşan hassasiyeti gidermek gibi birçok diş probleminde kullanılmaktadır ve özellikle dişin remineralizasyonu için tedavi yöntemlerinden biri olarak ortaya çıkmaktadır [29]. Başlangıçta dentin tübüllerinin fiziksel tıkanması ile dentin hassasiyetinin tedavisi için geliştirilmiş olan NovaMin' in son yapılan çalışmalarda demineralizasyonu önleme ve / veya diş yüzeylerinin yeniden mineralizasyonuna yardımcı olma potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Bu malzemenin etki şekli, sulu çözeltilerle etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Oral ortamda, malzeme sodyum, kalsiyum ve fosfat iyonları salgılar ve bu iyonlar daha sonra oral sıvılarıyla etkileşime girer ve yapısal ve kimyasal olarak doğal diş mineraline benzeyen bir kristalin, hidroksikarbonat apatit (HCA) tabakasının, oluşumuyla sonuçlanır [9].

5. TiF₄ Teknolojisi

Sodyum florür (NaF), diş çürüklerinin klinik görünümünü kontrol etmek için "altın standart" terapötik ajan olarak kabul edilir [30]. Bununla beraber titanyum tetraflorür (TiF₄), florür ve titanyum içerikleri sebebiyle alternatif bir topikal terapötik ajan olarak araştırmacıların dikkatini çekmeye başlamıştır [31-35].

Fosfat grupları ve aside dirençli yüzey kaplaması ile bir kompleks oluşturma kapasitesi olan TiF₄' ün mine tarafından florür alımını artırabileceği tahmin edilmektedir [36-38].

Florür ile titanyumun kombinasyonu, TiF₄' ün [39] antikaryojenik etkisinden sorumlu tutulmuştur ; TiO₂ tarafından oluşan bu yüzeyin sır gibi bir tabaka olduğu tahmin edilmektedir. TiF₄ uygulanmasının diş sert dokusunun asit ile çözünmesini yavaşlatabilmesi NaF vernik ile karşılaştırıldığında bir avantaj olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte, sulu TiF₄ çözeltisi son derece higroskopiktir ve hidrolizle kolayca parçalanabilir ve bu yüzden son derece kısa bir raf ömrüne sahiptir [40].

TiF₄ ve NaF içeren deneysel çözeltilerin anti-eroziv etkisini araştıran bir çalışmada TiF₄ + NaF kombinasyonunu içeren deneysel çözeltinin, mine erozyonunu kısmen de olsa azaltma yeteneğine sahip olduğu bulunmuştur [41].

Farklı kompleksleşme sürelerinden (12 veya 72 saat) sonra titanyum tetraflorür (TiF₄) ile ilişkili hidroksipropil-β-siklodekstrin ve γ-siklodekstrinin nanokompleks solüsyonlarının in vitro çürük önleyici etkisini

değerlendirilen diğer bir çalışmada ise Hidroksipropil-siklodekstrin (TiF₄ 72 saat solüsyonu), mine yüzeyinde çürüğü önleyici etki göstermiştir [42].

TiF₄ 'ün etki şeklini, yüzeye mekanik koruma sağlayan aside dayanıklı bir yüzey tabakası oluşturması ve dental sert dokuların demineralizasyonunu kimyasal olarak azaltabilecek florür alımı olarak tarif edilebiliriz. In vitro çalışmaların çoğu, TiF₄ 'ün çürük ve mine-dentin lezyonlarının oluşumunun azaltılmasında etkili olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla TiF₄ 'ün etkisi sodyum florüre (NaF), aminflorüre veya kalay florüre (SnF₂) eşit veya onlardan daha fazladır. Klinik veriler çürüğü önleyici etkiyi doğrularken, TiF₄ 'nin aşınmayı önleyici etkisini analiz eden klinik deneyler eksiktir. TiF₄ 'ün asit demineralizasyonunu önleme potansiyelini doğrulamak için daha fazla araştırma gerekmektedir [31].

6. Tri-Kalsiyum Fosfat

Son dönemde ortaya çıkan bazı ürünlerin içeriğinde dentin hassasiyetinin tedavisi için tükürükte de doğal olarak bulunan kalsiyum fosfat ve florür etkin bir şekilde kullanılmıştır. Bu ürünlerden biri olan Clinpro White Varnish' in (3M ESPE, St. Paul, MN, ABD) içeriğindeki multimineral kompleksin faal ajanlarından biri tri-kalsiyum fosfat, kalsiyum hidroksiapatit formasyonu için kullanılan ve süratli hidrolize olabilen katı hâldeki kalsiyum fosfattır [43] Clinpro White Varnish' in faydalarıyla ilgili bazı iddialar şöyledir: Diş yüzeyine ve diş aralarına akabilme, uygulandığı alana yapışarak uzun müddet kalabilme ve yaklaşık 24 saat sürekli kalsiyum, florür serbestleştirilebilme. Ayrıca invitro çalışmalarda TCP ihtiva eden verniğin mine mikro sertliğini arttırdığı, sağlam ve demineralize dentinde aside dirençli mineral depoları oluşturduğu görülmüştür [44, 45]

Trikalsiyum fosfat (α-TCP veya Ca₃ (PO₄)) plak ve tükürükteki kalsiyum seviyelerini artırır. TCP ürünleri: %5 sodyum florür verniği ve 5000 ppm içeren sodyum florür diş macunudur. Clinpro 5000 TCP ürünleri ihtiva eden diş macunlarına örnektir. Bu macun kalsiyum oksitler, kalsiyum fosfat ve serbest fosfatlardan oluşur. Remineralizasyona yardımcı olan yüksek florür konsantrasyonuna (5000 ppm) sahip olan Clinpro 5000 sadece diş macunu olarak uygulanır ama gece kullanımına uygun değildir [46].

7. Nano Hidroksiapatit

Nano-hidroksiapatit (nano-HA), inorganik kemik yapısına benzerliği nedeniyle birden fazla kullanıma sahip olan biyoyumlu bir malzemedir; implantoloji, cerrahi, periodontoloji, estetik ve koruyucu diş hekimliği alanlarında kullanılan kalsiyum fosfat bileşimidir. Estetik ve koruyucu diş hekimliği alanında, dentin hassasiyeti tedavisinde, remineralizasyonda ve ağartma yardımcı ajanı olarak kullanılmaktadır. Yeni

bir malzeme olan Nano-HA'nın, olağanüstü fiziksel, kimyasal, mekanik ve biyolojik özellikleri nedeniyle birden fazla tedavi için idealdir [47].

Hidroksiapatit, kemik ve dişlerin mineral kısmının ana bileşeni olması ve biyoyumluluğu sayesinde tıp alanında en çok çalışılan biyomateriyaldir. Tedavi edici ve koruyucu diş hekimliği açısından nano-hidroksiapatit, ilk mine lezyonlarında remineralize edici tesiri vardır, geleneksel florürden daha üstündür ve dentin hassasiyeti üzerinde iyi sonuçlar vermektedir. Nano-HA, ayrıca katkı malzemesi olarak kullanılmaktadır. Restoratif alanda mevcut ve yaygın olarak kullanılan dental materyalleri iyileştirmede (mekanik özelliklerinde iyileştirmeler sağlamak için geleneksel cam iyonomer simanlara deneysel ekleme) kullanılmaya başlanmıştır [48].

Metal iyonları ilave edilmiş nano-hidroksiapatit içeren diş macunları, dişin sert dokularına kalsiyum ve fosfat iyonları sağlar, demineralizasyonu azaltır ve remineralizasyonu artırır. Bu biyoaktif bileşiklerin macun formlarının oral mikrobiyota üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışma sonucunda bu macunların kullanımının kompozitlerin yüzeylerinde mikrobiyal kolonizasyonu azaltmada etkili, ikincil çürüklerin önlenmesinde ise umut verici olduğu görülmüştür [49].

Günümüzde nano-hidroksiapatitler, açık dentin tübüllerini tıkayarak diş hassasiyetini azaltmak, ortadan kaldırmak veya minenin remineralizasyonunu arttırmak amacıyla diş macunları ve gargara gibi ağız bakım ürünlerine dahil edilmiştir [50-52].

8. Enamelon

Enamelon™ diş macunu, sodyum florürlü stabilize edilmemiş kalsiyum ve fosfat tuzlarından oluşur [53]. Kalsiyum tuzları, diş macunu tüpünün ortasındaki plastik bir bölücü ile fosfat tuzlarından ve sodyum florürden ayrılır [12]. Çözünür kalsiyum ve fosfat ile florürün taşınması sıvı kalsiyum formülü ile gerçekleşir. Enamelon™ diş macunu, mine beyaz lezyonlarının azaltılmasında ve daha önceki insan çalışmalarında gösterildiği gibi onarılmasında ve asitli içeceklerin neden olduğu erozyonların remineralizasyonunda etkilidir [54]. Enamelon™ ile ilgili teknik sorun, fosfat ve kalsiyumun stabilize olmamasıdır, bu da iki iyonun mine veya tükürük ile temas etmeden önce çözünmeyen çökelti hâlinde birleştirilmesine neden olmaktadır [55]. Ayrıca Enamelon™, kalsiyum fosfat, kalay florür ve nem oluşmasına yardım eden spilanthos (diş otu bitkisi) bitkisini ihtiva eden bir koruyucu tedavi jelidir. Bu yüzden kserostomi hastalarında rahatlıkla kullanılmaktadır [56].

9. Kaynaklar

1. Rao, A. and N. Malhotra, *The role of remineralizing agents in dentistry: a review*. Compendium, 2011. **32**(6): p. 27-34.

2. Silverstone, L., et al., *Variation in the pattern of acid etching of human dental enamel examined by scanning electron microscopy*. Caries research, 1975. **9**(5): p. 373-387.
3. Scott, D.B., J.W. Simmelink, and V. Nygaard, *Structural aspects of dental caries*. Journal of dental research, 1974. **53**(2): p. 165-178.
4. Balakrishnan, A., et al., *Evaluation to determine the caries remineralization potential of three dentifrices: An in vitro study*. Journal of conservative dentistry: JCD, 2013. **16**(4): p. 375.
5. Bagramian, R.A., F. Garcia-Godoy, and A.R. Volpe, *The global increase in dental caries. A pending public health crisis*. Am J dent, 2009. **22**(1): p. 3-8.
6. Ballard, R.W., et al., *Evaluation of 3 commercially available materials for resolution of white spot lesions*. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2013. **143**(4): p. S78-S84.
7. Bhatia, S. and M.M. Krishnaswamy, *Effect of two different dentin desensitizers on shear bond strength of two different bonding agents to dentin: an in vitro study*. Indian Journal of Dental Research, 2012. **23**(6): p. 703.
8. Bichu, Y.M., et al., *Prevention of enamel demineralization during orthodontic treatment: an in vitro comparative study*. Orthodontics (Chic.), 2013. **14**(1): p. e22-9.
9. Burwell, A., L. Litkowski, and D. Greenspan, *Calcium sodium phosphosilicate (NovaMin®): remineralization potential*. Advances in Dental Research, 2009. **21**(1): p. 35-39.
10. Llana, C., L. Forner, and P. Baca, *Anticariogenicity of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: a review of the literature*. J Contemp Dent Pract, 2009. **10**(3): p. 1-9.
11. Walsh, L.J., *Contemporary technologies for remineralization therapies: A review*. Int Dent SA, 2009. **11**(6): p. 6-16.
12. Jingarwar, M., N. Bajwa, and A. Pathak, *Minimal intervention dentistry—a new frontier in clinical dentistry*. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2014. **8**(7): p. ZE04.
13. Poggio, C., et al., *Analysis of dentin/enamel remineralization by a CPP-ACP paste: AFM and SEM study*. Scanning: The Journal of Scanning Microscopies, 2013. **35**(6): p. 366-374.

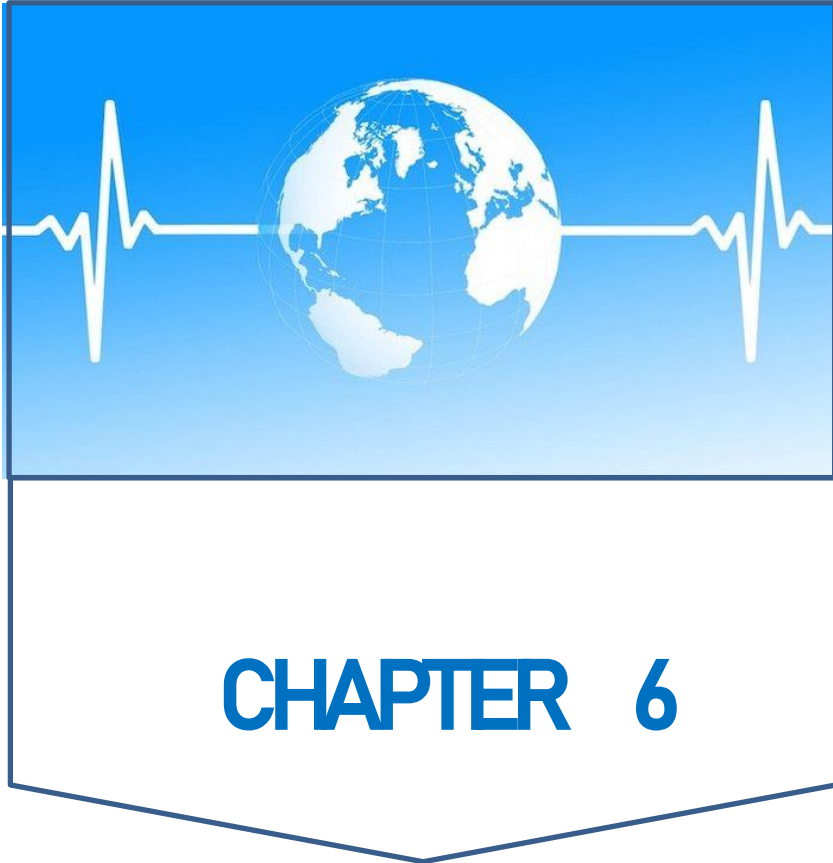
14. Hegde, M.N. and A. Moany, *Remineralization of enamel subsurface lesions with casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: A quantitative energy dispersive X-ray analysis using scanning electron microscopy: An in vitro study*. Journal of conservative dentistry: JCD, 2012. **15**(1): p. 61.
15. Baafif, H.A., et al., *The efficacy of resin infiltrant and casein phosphopeptide–amorphous calcium fluoride phosphate in treatment of white spot lesions (comparative study)*. Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry, 2020. **10**(4): p. 438.
16. Walsh, L.J., *Evidence that demands a verdict: latest developments in remineralization therapies*. Aust Dent Prac, 2009: p. 48-59.
17. Cochrane, N., et al., *Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride*. Caries research, 2008. **42**(2): p. 88-97.
18. Srinivasan, N., M. Kavitha, and S. Loganathan, *Comparison of the remineralization potential of CPP–ACP and CPP–ACP with 900 ppm fluoride on eroded human enamel: an in situ study*. Archives of oral biology, 2010. **55**(7): p. 541-544.
19. Wu, G., X. Liu, and Y. Hou, *Analysis of the effect of CPP-ACP tooth mousse on enamel remineralization by circularly polarized images*. The Angle Orthodontist, 2010. **80**(5): p. 933-938.
20. Radha, S., et al., *Comparative Evaluation of the Remineralizing Efficacy of Fluoride Varnish and its Combination Varnishes on White Spot Lesions in Children with ECC: A Randomized Clinical Trial*. International Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 2020. **13**(4): p. 311.
21. Huang, G.J., et al., *Effectiveness of MI Paste Plus and PreviDent fluoride varnish for treatment of white spot lesions: a randomized controlled trial*. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2013. **143**(1): p. 31-41.
22. Memarpour, M., et al., *Efficacy of fluoride varnish and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate for remineralization of primary teeth: a randomized clinical trial*. Medical Principles and Practice, 2015. **24**(3): p. 231-237.
23. Babu, K.G., P. Subramaniam, and S. Teleti, *Remineralization potential of varnish containing casein phosphopeptides-amorphous calcium phosphate with fluoride and varnish containing only fluoride: a comparative study*. Saudi Journal of Oral Sciences, 2018. **5**(1): p. 35.

24. Dai, Z., et al., *Effects of fluoride and calcium phosphate materials on remineralization of mild and severe white spot lesions*. BioMed Research International, 2019. **2019**.
25. Llena, C., et al., *The application of casein phosphopeptide and amorphous calcium phosphate with fluoride (CPP-ACPF) for restoring mineral loss after dental bleaching with hydrogen or carbamide peroxide: An in vitro study*. Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger, 2019. **225**: p. 48-53.
26. Alexandrino, L.D., et al., *Randomized clinical trial of the effect of NovaMin and CPP-ACPF in combination with dental bleaching*. Journal of Applied Oral Science, 2017. **25**(3): p. 335-340.
27. Baino, F., S. Hamzehlou, and S. Kargozar, *Bioactive glasses: where are we and where are we going?* Journal of functional biomaterials, 2018. **9**(1): p. 25.
28. Burwell, A., D. Jennings, and D.C. Greenspan, *NovaMin and dentin hypersensitivity--in vitro evidence of efficacy*. The Journal of clinical dentistry, 2010. **21**(3): p. 66-71.
29. Khijmatgar, S., et al., *Is there evidence for Novamin application in remineralization?: A Systematic review*. Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, 2020. **10**(2): p. 87-92.
30. Marinho, V., *Cochrane reviews of randomized trials of fluoride therapies for preventing dental caries*. European Archives of Paediatric Dentistry, 2009. **10**(3): p. 183-191.
31. Wiegand, A., A.C. Magalhães, and T. Attin, *Is Titanium Tetrafluoride (TiF₄) Effective to Prevent Carious and Erosive Lesions? A Review of the Literature*. Oral health & preventive dentistry, 2010. **8**(2).
32. Nassur, C., et al., *Characterization of a new TiF₄ and β -cyclodextrin inclusion complex and its in vitro evaluation on inhibiting enamel demineralization*. Archives of oral biology, 2013. **58**(3): p. 239-247.
33. Alcântara, P.C.d.C., et al., *Energy dispersive x-ray spectroscopy evaluation of demineralized human enamel after titanium tetrafluoride application*. Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 2015. **39**(2): p. 124-127.
34. Alcântara, P.C.d.C., et al., *In situ effect of titanium tetrafluoride and sodium fluoride on artificially decayed human enamel*. Brazilian Dental Journal, 2014. **25**(1): p. 28-32.

35. Comar, L.P., et al., *In situ effect of sodium fluoride or titanium tetrafluoride varnish and solution on carious demineralization of enamel*. European journal of oral sciences, 2012. **120**(4): p. 342-348.
36. Büyükyılmaz, T., et al., *The caries-preventive effect of titanium tetrafluoride on root surfaces in situ as evaluated by microradiography and confocal laser scanning microscopy*. Advances in dental research, 1997. **11**(4): p. 448-452.
37. Gu, Z., J.L. And, and R. Söremark, *Influence of tooth surface conditions on enamel fluoride uptake after topical application of TiF₄ in vitro*. Acta Odontologica Scandinavica, 1996. **54**(5): p. 279-281.
38. Mundorff, S.A., M.F. Little, and B.G. Bibby, *Enamel dissolution: II. Action of titanium tetrafluoride*. Journal of dental research, 1972. **51**(6): p. 1567-1571.
39. Skartveit, L., N.R. Gjerdet, and K.A. Selvig, *Release of fluoride and metal ions from root surfaces after topical application of TiF₄, SnF₂, and NaF in vitro*. Acta Odontologica Scandinavica, 1991. **49**(3): p. 127-131.
40. Laptash, N., M. Fedotov, and I. Maslennikova, *Hydrolysis of Volatile Ammonium Oxofluorotitanate According to 19 F, 17 O, and 49 Ti NMR Data*. Journal of Structural Chemistry, 2004. **45**(1): p. 74-82.
41. Souza, B., et al., *Effect of experimental mouthrinses containing the combination of NaF and TiF₄ on enamel erosive wear in vitro*. Archives of oral biology, 2014. **59**(6): p. 621-624.
42. Vieira, T.I., et al., *Characterization and effect of nanocomplexed fluoride solutions on the inhibition of enamel demineralization created by a multispecies cariogenic biofilm model*. Clinical oral investigations, 2020.
43. Leamy, P., et al., *Fluoride uptake by hydroxyapatite formed by the hydrolysis of alpha-tricalcium phosphate*. J Biomed Mater Res, 1998. **42**(3): p. 458-64.
44. Karlinsey, R.L., A.C. Mackey, and C.S. Schwandt, *Effects on dentin treated with eluted multi-mineral varnish in vitro*. Open Dent J, 2012. **6**: p. 157-63.
45. Alamoudi, S.A., S.C. Pani, and M. Alomari, *The effect of the addition of tricalcium phosphate to 5% sodium fluoride varnishes on the microhardness of enamel of primary teeth*. Int J Dent, 2013. **2013**: p. 486358.

46. Jindal, L. and N.B.K.T. Anukriti, *Tooth Remineralization: Averting the Dental Decay*.
47. Bordea, I.R., et al., *Nano-hydroxyapatite use in dentistry: a systematic review*. Drug Metabolism Reviews, 2020: p. 1-14.
48. Pepla, E., et al., *Nano-hydroxyapatite and its applications in preventive, restorative and regenerative dentistry: a review of literature*. Annali di stomatologia, 2014. **5**(3): p. 108.
49. Ionescu, A.C., et al., *Substituted Nano-Hydroxyapatite Toothpastes Reduce Biofilm Formation on Enamel and Resin-Based Composite Surfaces*. Journal of Functional Biomaterials, 2020. **11**(2): p. 36.
50. Vano, M., et al., *Effectiveness of nano-hydroxyapatite toothpaste in reducing dentin hypersensitivity: A double-blind randomized controlled trial*. Quintessence international, 2014. **45**(8).
51. Vano, M., et al., *Reducing dentine hypersensitivity with nano-hydroxyapatite toothpaste: a double-blind randomized controlled trial*. Clinical oral investigations, 2018. **22**(1): p. 313-320.
52. Jena, A., S. Kala, and G. Shashirekha, *Comparing the effectiveness of four desensitizing toothpastes on dentinal tubule occlusion: A scanning electron microscope analysis*. Journal of Conservative Dentistry: JCD, 2017. **20**(4): p. 269.
53. Hiiri, A., et al., *Pit and fissure sealants versus fluoride varnishes for preventing dental decay in children and adolescents*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(3).
54. Pradeep, K. and P. Rao, *Remineralizing agents in the non-invasive treatment of early carious lesions*. Int J Dent Case Rep, 2011. **1**: p. 73-84.
55. Wahengbam, P., A. Tikku, and W.B. Lee, *Role of titanium tetrafluoride (TiF4) in conservative dentistry: A systematic review*. Journal of conservative dentistry: JCD, 2011. **14**(2): p. 98.
56. Harding, J., *Do you have a drink problem?* BDJ Team, 2018. **5**(8): p. 18128.

New Developments in
Health and Life Sciences



**A Trend in Homeopathy: Bee Venom (Mustafa Selim
Doğru)**

A Trend in Homeopathy: Bee Venom

Mustafa Selim Doğru

*Aksaray University, Faculty of Veterinary Medicine,
Department of Pharmacology and Toxicology,
E-mail:mselimdogru@hotmail.com*

1. Introduction

The use of complementary and alternative medicine (CAM) has developed steadily in the U.S. and Europe over the last two decades. Homeopathy, acupuncture, herbal therapy, high dosage supplements, messaging therapy, and relaxation methods are typical examples of CAM (Groden et al., 2017). In their day-to-day healthcare, an approximately 200 million persons globally use homeopathic remedies. Homeopathic therapies are so common that some are included within national healthcare programs in nations such as India, Switzerland, Chile, Mexico, Brazil, and Pakistan being one of the most used CAM worldwide (Lobera and Rogero-García, 2020).

The term homeopathy comes from the Greek terms $\mu\omicron\iota\omicron\varsigma$ (hómoios: similar) and $\pi\acute{\alpha}\theta\omicron\varsigma$ (páthos: pain). Homeopathy has an integrative approach to therapy as its core concept, with "like cures like". Homeopathy has its own concepts of diagnosis and care, goods and procedures. Established in 1796 by Samuel Christian Hahnemann, the German physician, it cures patients with highly diluted formulations of substances suspected to induce effects identical to the symptoms presented in their undiluted form. The use of homeopathic medicinal products has become increasingly prevalent, and is now prevalent both in the European countries and in South Asian and American countries. In all regions of the World Health Organization (WHO) homeopathy is commonly used. The national framework and role of homeopathy varies between states in the medical system, but the homeopathic medicines, mostly as over-the-counter medicines, is used increasingly in many parts of the world. The exact state of the economy for homeopathic medicines in financial perspective is unknown, but marketing data show that homeopathic medicines are an important part of the medical economy (WHO, 2021).

It should be noted that the WHO has recommended the research and offering of conventional and alternative medicine in public health systems since the late 1970s (Qutubuddin et al., 2019).

2. Homeopathic Medicines

Homeopathic treatments are founded on the notion that a memory of the original compound is kept by high dilutions of possibly bioactive compounds. Therefore, the initial substances, homeopathic resources and/or

main extracts are exposed to serial dilution due to potentiate the substance with an immobile courier content. Hahnemann initially used this method to decrease the toxic effects of possibly dangerous substances (WHO, 2021).

The curing mechanism is pharmacologically started at a complex and irrelevant stage according to this method of treatment by identifying and using a drug that generates the entirety of the effects of the patient in the state of health of person. Homeopathic medicines are essential in different medications that involve relatively insignificant acute diseases through complex chronic pathologies. In addition, repeated infections and chronic illnesses in which conventional medicine has failed, or has been considered unsafe, have been notified to be efficient (Amaral et al., 2020).

Homeopathy's insignificant function in our culture is not recent. Treatments are inexpensive, and in order to treat a large number of patients, a tiny amount of medication is sufficient (D'amico and Guarino, 2020). One of the most common type of alternative medicines retains homeopathy (Partridge et al., 2003).

2.1. Resources

Materials used in homeopathy:

- Animal: bee, wasp, sneak, venoms, dog's milk, pus, whole blood, cartilage tissue, amniotic fluid, umbilical cord, whole embryo etc.
- Plant: arnica, belladonna, calendula etc.
- Mineral: gold, arsenic, zinc, phosphorus, calcium etc.
- Acid: Sulfuric acid and ascorbic acid
- Salts: Sodium, calcium, magnesium and potassium salts etc.
- Enzyme: Co-enzyme A etc.

Among these, vegetable and mineral substances are mostly used. Raw materials of plant and animal origin are used fresh or dried. Fresh ones should be kept in the refrigerator and protected in alcohol during storage or transportation.

The dried substances are kept with the solvent for at least 3 weeks, then filtered, and the liquid obtained is known as the parent material. From this, homeopathic preparations are prepared (Kaya, 2013).

2.2. Types of Homeopathy

In practice, there are many different types of homeopathy; "individualized," "clinical," "complex," and "isopathy."

- Individualized homeopathy: A particular homeopathic medicine is usually chosen on the basis of a patient's "totality of symptoms," involving neurological, general, and constitutional forms and "miasmatic expressions."
- Clinical homeopathy: For common clinical disorders or traditional diagnosis, one or more homeopathic medications are prescribed.

- Complex homeopathy: In a set formulation, various homeopathic medications are mixed.
- Isopathy: The use of homeopathic dilutions from the causative factor of the disease itself (e.g., organisms or allergens) or from the result of the disease process to cure the illness is often generally regarded as 'Homeopathic Immunotherapy' (HIT), technically distinct from individualized homeopathic medication (Qutubuddin et al., 2019).

3. Apitherapy and Bee Venom

Conventional and alternative medicine, along with modern medicine, have been adopted in recent times. Many consumers tend to use herbal and other natural products for their positive effects and, avoid medicine or surgery because of their potential side effects. Among these natural products, bee products occupy a significant position (Samancı and Kekeçoğlu, 2019).

An ancient medical cure for bee goods such as honey, pollen, propolis, royal jelly, and bee venom (BV) is called as apitherapy (Banks and Shipolini, 1986). Since the end of the 19th century, BV has been a research target for the possible medicinal applications of the biomolecules that compound it (Abd El-Wahed et al., 2019). In multiple therapies, the use of BV is connected to beekeepers, who are frequently bitten by bees and struggle from some health problems such as arthritis and other problems relating musculoskeletal system. From 3000 BC, folk medicine has been using BV to battle inflammatory diseases (Hellner et al., 2008; Zhang et al., 2018). The concept apitherapy and the use of BV for a baldness cure was firstly used by Hippocrates (460-370 BC) in Europe. In the 15th century, Ivan the Terrible was among the first to find BV to cure some ailments, including gout. Thus, the medicinal therapy of inflammatory conditions, skin illnesses and rheumatism has been related to BV since ancient times, and besides it has been used to treat neurological illnesses (asthma, arthritis etc.) and infectious diseases (malaria) (Carpena et al., 2020). Nowadays, several FDA approved venom and venom proteins are marketed as “**allergen**” category listed in Table 1 (FDA, 2019).

Table 1: FDA approved standardized injectable venom and venom proteins.

Venom or Venom Protein	Source
Honey Bee Venom	<i>Apis mellifera</i>
Wasp Venom Protein	<i>Polistes spp.</i>
White Faced Hornet Venom Protein	<i>Dolichovespula maculate</i>
Yellow Hornet Venom Protein	<i>Dolichovespula arenaria</i>
Yellow Jacket Venom Protein	<i>Vespula spp.</i>
Mixed Vespid Venom Protein	Mix of yellow jacket, yellow hornet, and white faced hornet

Since the first studies in apitherapy, various medicinal implementations for BV have been established for particular disorders. While it has been a clearer comprehension of activity of BV's constituents, there are many unexplained concerns. Because the anti-inflammatory effects of BV are known to treat chronic inflammatory illnesses and alleviate the effects of the illnesses, many traditional treatment methods such as live sting, venom injecting and venom acupuncture have been used (Orsolich, 2012; Munstedt et al., 2005). This therapy also is used for other diseases like cancer (Orsolich, 2012), skin diseases (Han et al., 2013), and Parkinson's disease (Cho et al., 2012).

BV is a bitter, colorless liquid which is generated in worker bees by the venom glands and deposited in the venom sacs. Newborn bees are not able to produce venom adequately. Shortly after the transition cycle from juvenile to adult, the venom glands begin to work and the optimum development level is achieved within two or three weeks. The structure of the venom of the worker bee varies over time. The transformation from 'home bee activity' to 'field bee activity' is presumably related to this. Throughout its lifespan, a worker bee is able to produce around 0.1 µg of dry venom. To produce 1 g of dried venom, ten thousand bee stings (the yield of a small colony) are needed (Pak, 2017; Hider, 1988).

Proteins and peptides are the primary ingredients of this venom (Table 2). Volatile warning pheromones (4%-8%) are also present in the venoms, which cause protective responses from nearby insects (Hider, 1988).

BV contains melittin, apamin, secapin, procapine, histamine, adolapin, catecholamines and mast cell degranulating (MCD) peptide, phospholipase A2 (PLA2), hyaluronidase, acid phosphomonoesterase, lysophospholypase and glucosidase. In addition, BV includes many physiologically active amines, fructose, glucose and phospholipids, which effects several cellular systems (Samancı and Kekeçoğlu, 2019). The most featured and examined compounds of BV are melittin and PLA2 (Carpena et al., 2020).

PLA2, a calcium-dependent enzyme, disrupt the integrity of the lipid bilayers. As a result phospholipids are destroyed and thus cells become susceptible to further degradation (Graler and Goetzl, 2002) Another enzyme in BV, found in very low amount in some venoms, is Phospholipase B (Doery and Pearson, 1964).

MCD peptide has a composition identical to apamine (Dotimas et al., 1987). It has a powerful anti-inflammatory property, but it is an important regulator of histamine release from mast cells at low concentrations as a result of mast cell degranulation, which are found in the systemic blood circulation and in all blood-perfused tissues (Ziai et al., 1990).

Apamine, a peptide in BV, shine out as its anti-inflammatory properties (Son et al., 2007). The basic active component of BV is mellitin which constitutes 40–50% of the total dry weight of BV. With enhanced penetration

of atomic ions and molecules, it links to the negatively-charged cell membrane and inhibits the cohesion of the phospholipid double layers, eventually contributing to cell death. It is an important factor for use in cancer therapy because of this function (Samancı and Kekeçoğlu, 2019).

Table 2: The basic proteins and peptides found in BV.

Constituent	Structure and MW	Constituent (%)*	Toxicity**
Phospholipase A2	Enzyme (~18kDA)	10-12	+
Phospholipase B	Enzyme (~26kDA)	1	+
Hyaluronidase	Enzyme (~54kDA)	1.5-2	+
Phosphatase	Enzyme (~60kDA)	1	-
A-Glucosidase	Enzyme (~170kDA)	0.6	-
Mellitin	Peptid (~2847DA)	40-50	+
Apamine	Peptid (~2027DA)	2-3	+
MCD peptid	Peptid (~2593DA)	2-3	+

MW: Molecular weight, MCD: Mast cell degranulating, * The percentage of constituent refers to the venom itself, and the water content is not taken into consideration. **This toxicity indicate the potential toxicity that each constituent could have (Moreno and Giralt, 2015).

BV comprises a mixture of chemicals, mainly proteins and peptides, enzymes and other molecules (Carpena et al., 2020). This combination of biologically active compounds may lead to poisoning. Systemic toxic effects, anaphylaxis and local reactions such as pain, mild edema, redness, swelling can occur as reactions to stings. (Hoffman, 2006). But, in folk medicine, many constituents of venom have been commonly used to alleviate pain and to ameliorate inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis and tendonitis. Other alternative venom-based therapies are presently under study for immune-related disorders, illnesses, tumor therapies (Moreno and Giralt, 2015), wound healing (Kurek-Górecka et al., 2021) and even SARS-CoV-2 infections (Kasozi et al., 2020).

4. References

Abd El-Wahed, A. A., Khalifa, S. A., Sheikh, B. Y., Farag, M. A., Saeed, A., Larik, F. A., ... & El-Seedi, H. R. (2019). Bee venom composition: from chemistry to biological activity. In *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 60, pp. 459-484). Elsevier.

Amaral, T. G., Zina, L. G., & Paula, J. S. D. (2020). Systematic Review on the Use of Homeopathy in Dentistry: Critical Analysis of Clinical Trials. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. DOI: 10.1089/acm.2020.0271

Banks, B. E., & Shipolini, R. A. (1986). Chemistry and pharmacology of honey-bee venom. In T. Piek (Ed.), *Venoms of the hymenoptera: Biochemical, pharmacological and behavioural aspects* (pp. 330-416) London: Academic Press.

Carpena, M., Nuñez-Estevez, B., Soria-Lopez, A., & Simal-Gandara, J. (2020). Bee Venom: An Updating Review of Its Bioactive Molecules and Its Health Applications. *Nutrients*, 12(11), 3360.

Cho, S. Y., Shim, S. R., Rhee, H. Y., Park, H. J., Jung, W. S., Moon, S. K., ... & Park, S. U. (2012). Effectiveness of acupuncture and bee venom acupuncture in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 18(8), 948-952.

D'amico, G., & Guarino, B. D. (2020). Homeopathy Has Always Been Under Attack: An Answer by Italian Classical Homeopaths to Professor Vithoulkas' Question. *Homeopathy*.

Doery, H. M., & Pearson, J. E. (1964). Phospholipase B in snake venoms and bee venom. *Biochemical Journal*, 92(3), 599.

Dotimas, E. M., Hamid, K. R., Hider, R. C., & Ragnarsson, U. (1987). Isolation and structure analysis of bee venom mast cell degranulating peptide. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 911(3), 285-293.

FDA (U.S. Food and Drug Administration) (2019, February 17). Injectable Allergen Extracts-Standardized. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/allergenic/injectable-allergen-extracts-standardized>.

Gräler, M. H., & Goetzl, E. J. (2002). Lysophospholipids and their G protein-coupled receptors in inflammation and immunity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1582(1-3), 168-174.

Groden, S. R., Woodward, A. T., Chatters, L. M., & Taylor, R. J. (2017). Use of complementary and alternative medicine among older adults: Differences between baby boomers and pre-boomers. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(12), 1393–1401.

Han, S. M., Lee, K. G., & Pak, S. C. (2013). Effects of cosmetics containing purified honeybee (*Apis mellifera* L.) venom on acne vulgaris. *Journal of integrative medicine*, 11(5), 320-326.

Hellner, M., Winter, D., von Georgi, R., & Münstedt, K. (2008). Apitherapy: Usage and experience in German beekeepers. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5(4), 475-479.

Hider, R. C. (1988). Honeybee venom: a rich source of pharmacologically active peptides. *Endeavour*, 12(2), 60-65.

Hoffman, D. R. (2006). Hymenoptera venom allergens. Clinical reviews in allergy & immunology, 30(2), 109-128.

Kaya, S. (2013). Homeopati. In S. Kaya (Ed.), *Veteriner Farmakoloji* (pp 667- 668), Ankara: Medisan Press.

Kasozi, K. I., Niedbała, G., Alqarni, M., Zirintunda, G., Ssempijja, F., Musinguzi, S. P., ... & Welburn, S. C. (2020). Bee Venom: A Potential Complementary Medicine Candidate for SARS-CoV-2 Infections. *Frontiers in public health*, 8, 755.

Kurek-Górecka, A., Komosinska-Vassev, K., Rzepecka-Stojko, A., & Olczyk, P. (2021). Bee Venom in Wound Healing. *Molecules*, 26(1), 148.

Lobera, J., & Rogero-García, J. (2020). Scientific appearance and homeopathy. Determinants of trust in complementary and alternative medicine. *Health communication*, 1-8.

Moreno, M., & Giralt, E. (2015). Three valuable peptides from bee and wasp venoms for therapeutic and biotechnological use: melittin, apamin and mastoparan. *Toxins*, 7(4), 1126-1150.

Munstedt, K., Hackethal, A., & Schmidt, K. (2005). Bee venom therapy, bee venom acupuncture or apipuncture: What is the evidence behind the various health claims?. *American bee journal*.

Oršolić, N. (2012). Bee venom in cancer therapy. *Cancer and metastasis reviews*, 31(1), 173-194.

Pak, S. C. (2017). Chemical composition of bee venom. In A. Suarez. *Bee Products-Chemical and Biological Properties* (pp. 279-285). Cham: Springer.

Partridge, M. R., Dockrell, M., & Smith, N. M. (2003). The use of complementary medicines by those with asthma. *Respiratory medicine*, 97(4), 436-438.

Qutubuddin, M., Singh, S. M., Nayak, C., Koley, M., & Saha, S. (2019). A Systematic Review of Controlled Trials of Homeopathy in Bronchial Asthma. *Complementary medicine research*, 26(2), 111-117.

Samancı, T., & Kekeçoğlu, M. (2019). Comparison of commercial and Anatolian bee venom in terms of chemical composition. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 19(1), 61-68.

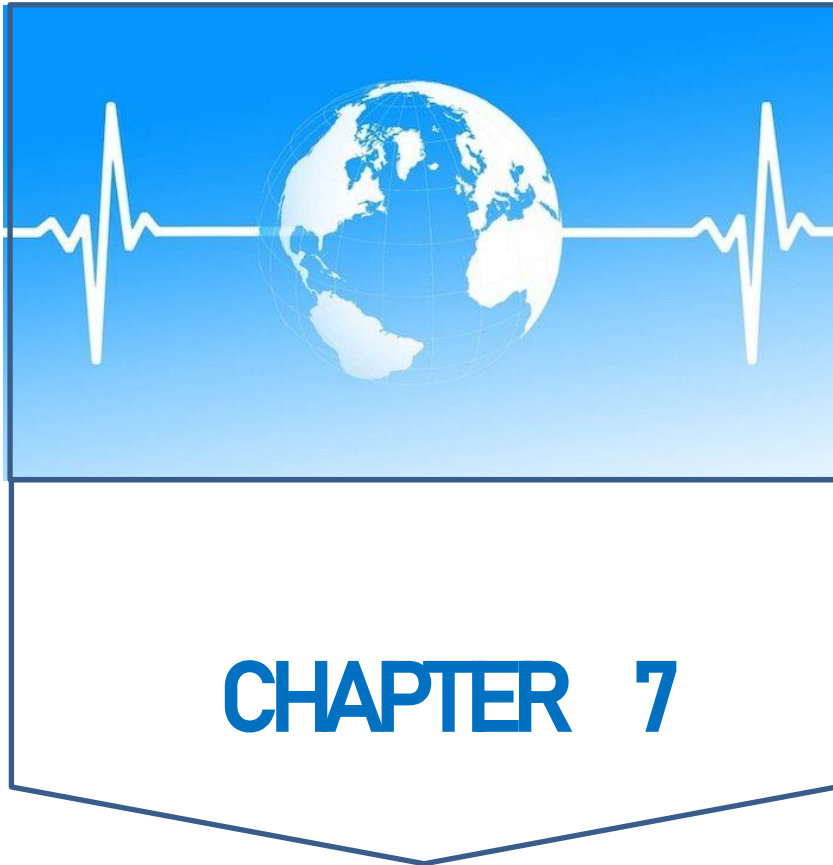
Son, D. J., Lee, J. W., Lee, Y. H., Song, H. S., Lee, C. K., & Hong, J. T. (2007). Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacology & therapeutics*, 115(2), 246-270.

WHO (World Health Organization, 2010) (2021, February 17). Safety issues in the preparation of homeopathic medicines. <https://www.who.int/medicines/areas/traditional/prephomeopathic/en/>.

Zhang, S., Liu, Y., Ye, Y., Wang, X. R., Lin, L. T., Xiao, L. Y., ... & Liu, C. Z. (2018). Bee venom therapy: Potential mechanisms and therapeutic applications. *Toxicon*, 148, 64-73.

Ziai, M. R., Russek, S., Wang, H. C., Beer, B., & Blume, A. J. (1990). Mast cell degranulating peptide: a multi-functional neurotoxin. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 42(7), 457-461.

New Developments in
Health and Life Sciences



**An Overview of Herbal Medicine in Treatment of Ulcerative
Colitis (Mustafa Selim Doğru)**

An Overview of Herbal Medicine in Treatment of Ulcerative Colitis

Mustafa Selim Doğru

*Aksaray University, Faculty of Veterinary Medicine,
Department of Pharmacology and Toxicology,
E-mail:mselimdogru@hotmail.com*

1. Ulcerative Colitis

Inflammatory bowel disease (IBD) is a pathology caused by chronic inflammation in gastrointestinal system (Loddo and Romano, 2015). Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are the two main forms of IBD (Kaistha and Levine, 2014). UC impacts only the colon and is mainly limited to the mucosal layer and to the submucosal layer to a smaller extent. Conversely, from the oral cavity to the anus, the CD can involve any part of the gastrointestinal tract and can affect the gut along with all layers (M'koma, 2013).

1.1. Etiology and Incidence

The etiology of IBD contains many variables, such as commensal flora, genetic parameters, malfunction of the immune system, and environmental risk factors (Chen et al., 2016). Patients with IBD generally suffer from intermittent rectal bleeding, severe pain, diarrhea, abscesses, fistulas, abdominal pain, and stenosis (Guo et al., 2017; Zheng et al., 2017). While UC progresses, several complications exist, including toxic mega-colon, intestinal perforation, lower intestinal bleeding, neoplasia in epithelium, and colorectal cancer (Ye et al., 2020). UC and CD are worldwide medical problems. The highest frequency and a prevalence rate of 0.5-1.0% are in Europe, however in Asian nations, particularly in China, the incidence of IBD is growing significantly (Loddo and Romano, 2015). Approximately five million people around the world are impacted by IBD, but there is no medication to prevent it (Schoultz and Keita, 2019). It is immediately necessary to establish appropriate therapies and/or to reduce the effects of patients with IBD (Chen et al., 2016).

1.2. Conventional Treatment in IBD/UC

Patients with IBD need lifetime treatment and very commonly surgery (Schoultz and Keita, 2019). 5-aminosalicylates (5-ASA), in oral and topical form, are prescribed for patients with mild-to-moderate UC in the first step of treatment. If 5-ASA treatment doesn't alleviate the clinics of UC, corticosteroids should be used. 30 days after the administration, corticosteroid impress is 80% but, only 49% of patients keep clinical stability

for 1 year, and steroid dependence occurs in 22%. Steroid depended and/or steroid-resistant patients with moderate-to-severe UC can be treated with immunosuppressant drugs such as thiopurines (azathioprine or 6-mercaptopurine), anti-TNF- α antibodies, and calcineurin inhibitors (Fukuda et al., 2019; Naganuma, 2019).

1.3. Novel Treatment Strategies

Recently, some new agents have been reported to immunosuppressant treatment including, anti α -4/ β -7 integrin antibody, Janus kinase (JAK) inhibitor and the first transgenic human monoclonal anti-TNF α antibody, golimumab (GLM), to be manufactured. Apart from immunosuppressant treatment, many other therapies such as fecal microbiota transplantation and Indigo naturalis, a type of Chinese herbal medicine are recommended and they have distinctive mechanism differ from immunosuppressant treatment (Fukuda et al., 2019; Naganuma, 2019)

New therapies and treatment strategies are constantly being developed, approved and incorporated into clinical practice (Amiot et al., 2021). Although several medical therapies developed in the last ten years, some patients do not acquire clinical alleviation. In clinical trials, clinical alleviation outcomes are not sufficient for UC patients. The rates of clinical remission of such drugs are tofacitinib with 16.6-18.5%; infliximab with 22-33.9%; infliximab+azathioprine with 40%; adalimumab with 16.5-18.5%; golimumab with 17.9% and vedolizumab with 17% (Naganuma, 2019).

The use of these drugs for a long time decreases their potency and generally causes many adverse effects such as drug dependence, loose stool, nausea, vomiting, osteoporosis, immunosuppression and cancer risk. (Ye et al., 2020). On the other hand, one-third of these case needs surgery after use conventional medicines (Guo et al., 2017). There is always surgery risk in lifespan and this risk is about 20-30% for UC and 70-80% for Crohn's disease depending on disease severity and site (Mowat et al., 2011).

The incidence of IBD is still rising in developed countries and is increasingly recognized as a major global health problem. People suffering from IBD have important social, mental, and economic problems with impaired life comfort. Besides, the global healthcare system and the economy as a whole will face an increasing financial effect/burden (M'koma, 2013). The high economic cost of these therapeutic strategies, as a result of the long-term therapy for UC, is a deterrent for many patients. So, it has been reported that mainstream treatments are insufficient to meet the needs of UC patients (Fan et al., 2019).

Current conventional treatments for IBD are not satisfied. In animal models and clinical trials with the following operations, natural products and herbal medicines demonstrated effectiveness for UC and CD (Guo et al., 2017):

- preservation of wholeness of the gut epithelial barrier
- arrangement of the activity of macrophages
- regulation of congenital and adaptive immune response
- blocking of TNF- α action

2. Herbal Medicine

While the synthesis combined with molecular adding enables to find many synthetic drugs, more than one third of the drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA) consist of natural products (Patridge et al., 2016). Organic substances extracted from herbs, organisms and aquatic resources are effective in medication or food exploration to avoid many illnesses (Huang et al., 2020).

Plants have significantly enhanced their metabolic processes to generate secondary metabolites with a wide spectrum of pharmacological activities in order to deal with the difficulties presented by environment (Han et al., 2020). Herbal remedies primarily derive from herbs and, in some ancient cultures, have gained long-standing and comprehensive scientific knowledge in the treatment of complicated ailments (Buyel, 2018). Instead of a single medication herbal medicines concentrate multi-component harmony. This integrated multi-component structure exhibits a challenge in determining which constituents respond to medicinal results and how they function symbiotically (Xu, 2011). The active chemical components, found in herbal medicinal products, represent the therapeutic effectiveness of the product and are described as the basic pharmacodynamic substance (Xi-Jun, 2015).

Nearly 500 million years ago, plants initially come out on earth. About 360,000 plants have been described and categorized today. The dietary trend obtained from plants at the Palaeolithic time aroused the consciousness of people using plants as medicinal products (Lietava, 1992). Many documented traditional therapeutic texts, some of them are Egyptian Papyrus Ebers and Shennong's Herbal Classic of *Materia Medica*, reported the unique functions of therapeutic drugs related to human's health preservation over the last thousands of years. Several patients throughout the world have been using herbal remedies over the past few decades, or some studies express that herbal remedies have achieved universal acceptance (Cheung, 2011).

Thanks to the improvements in health sciences, it has been explained the scientific evidences in the restrictions of the exploration of single aim medicine. Therefore, multiple drugs having multiple aims are arising the advanced medicine approach. The pharmacological effectiveness of herbal drugs is derived from the combination the several chemicals and several target sites and/or complementary activities at a single. Because of their special multi-component and multi-target impacts, herbal medicines are becoming increasingly important (Han et al., 2020).

The use of herbal medicines, unlike modern western medicine, is primarily derived from the practices and theories originating from ancient philosophy. Scientific evaluation of the effectiveness of herbal medicines with modern medical application techniques has been at the forefront of evidence-based medicine at this time, it is thought that it will contribute to the advancement of herbal medicines (Shan et al., 2020). However, due to the variety of chemical compounds and the difficulty of interactions between herbal medicinal products and the human body, it becomes difficult to access information on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and protection of herbal medicinal products. The demonstration of the therapeutic efficacy of herbal products has become a primary concern for health authorities and the public (Tachjian et al., 2010).

Historically, natural products used in traditional medicine have not been valuable for developing drugs Quinine, huperzine, aspirin, and artemisinin were good examples of the transition of conventional medicinal products into new medicinal products (Zhang et al., 2014).

Herbal medicine has been used in prevention and treatment for a very wide range of diseases such as lung diseases (pneumonia, asthma, idiopathic pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease) (Ma and Li, 2020; Cui et al., 2020), osteoarthritis (Zhou et al., 2020), intrahepatic cholestasis (Wang et al., 2020), various types of cancers (Wu et al., 2020), Covid-19 (Huang et al., 2020) and ulcerative colitis (Ye et al. 2020).

Researches have shown that herbal medicine, including natural products such as curcumin, catechin, rifaxamin, berberine, baicalin, epigallocatechin, indigo naturalis, andrographolide and bromelain, exhibit efficacy in the treatment of IBD (Chen et al., 2016) (Table 1).

Herbal medicine involves a wide variety of practices and therapies outside of traditional Western medicine fields. While herbal medicines are not without risk, they may still be more trustworthy than artificial medicines. The benefits of herbal medicine may be due to its high acceptance by patients, its effectiveness, safety and low cost relatively. Worldwide, patients are thought to be taking a positive approach to herbal medicine, and the effectiveness of herbal medicine on UC has been tested by numerous scientific studies. Findings on herbal medicines appear to be incomplete, complex and confusing, but they are linked to the risks and benefits of herbal medicines. In order to maximize the quality and safety of herbal medicines, advanced legislation should be prepared, and clinical trials should be conducted in a way that further control of the potential effectiveness of herbal medicine approaches in the treatment of UC is required (Ke et al., 2012).

Table 1: Recent natural compounds affecting the healing of UC.

Natural compound	PubChem CID	Molecular formula	Mechanism of action	Reference
Andrographolide	5318517	C ₂₀ H ₃₀ O ₅	Blocks the signal transduction by reducing IL-4/IL-13 specific binding to IL-4R and activates p-STAT6	Zhang et al., 2020
Andrographolide sulfonate	-	-	Decreased IL-6, IL-17A, TNF- α as well as IFN- γ levels and CD4+ T cell and macrophage infiltration. Suppressed CD4+IFN- γ + (Th1) and CD4+IL-17A+ (Th17)	Gao et al., 2020
AL-1	-	-	Regulates tight junction expression by suppression of the MLCK/MLC2 pathway	Jiang et al., 2020
Baicalein	5281605	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	Inhibits S1P-STAT3 signaling	Yao, et al., 2020
Berberin	2353	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄ ⁺	Inhibits of PLA2G4A activity	Zhai et al., 2020
Catechine	9064	C ₃₀ H ₃₄ O ₆ Si ₅	Inhibits TNF- activity	Guo et al., 2017
Curcumin	969516	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	Regulates the Treg/Th17 signaling pathway	Wei et al., 2021
Lupeol	259846	C ₃₀ H ₅₀ O	Decreases CD86+ M1 macrophages and increases CD206+ M2 macrophages	Guo et al., 2017
Piperine	638024	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	Inhibition of I kappa B-alpha/NF-kappa B and induces tight junction proteins (claudin-1, occludin, and ZO-1) signaling pathway	Guo et al., 2020
Triptolide	107985	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	Inhibits of PDE4B/AKT/NF- κ B signaling cascade	Tang et al., 2020

3. References

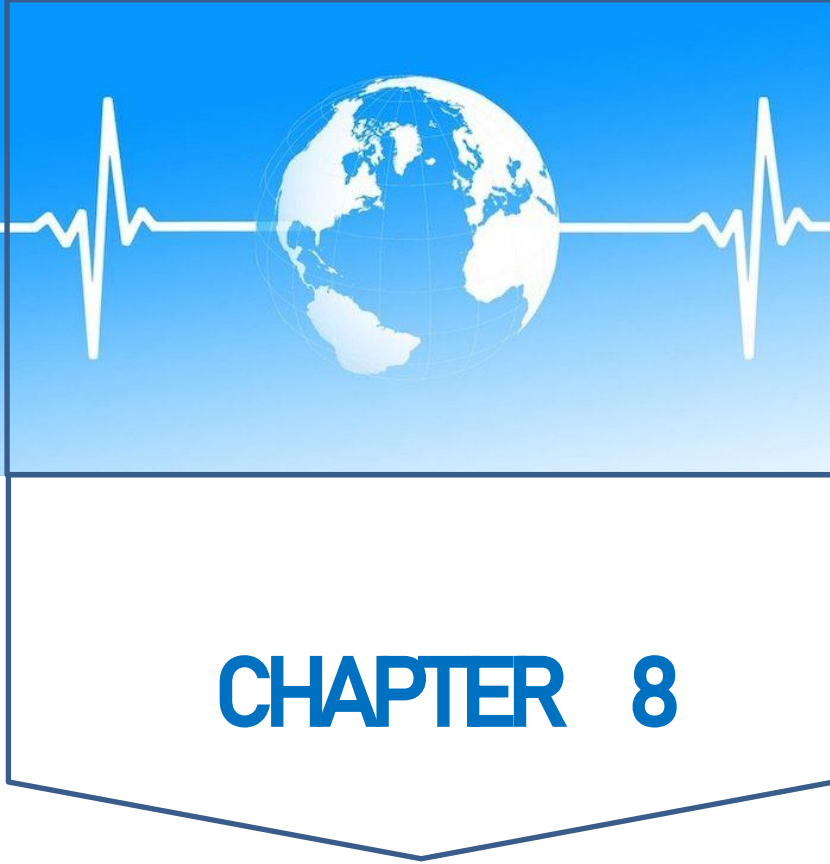
- Amiot, A., Bouguen, G., Bonnaud, G., Bouhnik, Y., Hagege, H., Peyrin-Biroulet, L., ... & Viennot, S. (2021). Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. *Digestive and Liver Disease*, 53(1), 35-43.
- Buyel, J. F. (2018). Plants as sources of natural and recombinant anti-cancer agents. *Biotechnology advances*, 36(2), 506-520.
- Chen, X., Nie, Y., Xiao, H., Bian, Z., Scarzello, A. J., Song, N. Y., ... & Oppenheim, J. J. (2016). TNFR2 expression by CD4 effector T cells is required to induce full-fledged experimental colitis. *Scientific reports*, 6(1), 1-12.
- Cheung, F. (2011). TCM: made in China. *Nature*, 480(7378), S82-S83.
- Cui, Y., Zhang, Z., Liu, Y., Cao, W., & Zhang, P. (2020). Traditional Chinese medicine classic herbal formula Qingjin Huatan decoction for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Integrative Medicine*, 101253.
- Fan, Y., Yi, W., Huang, H., Mei, Z., & Feng, Z. (2019). Efficacy of herbal medicine (Gegen Qinlian Decoction) on ulcerative colitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Medicine*, 98(52).

- Fukuda, T., Naganuma, M., & Kanai, T. (2019). Current new challenges in the management of ulcerative colitis. *Intestinal research*, 17(1), 36.
- Gao, J., Cui, J., Zhong, H., Li, Y., Liu, W., Jiao, C., ... & Xu, Q. (2020). Andrographolide sulfonate ameliorates chronic colitis induced by TNBS in mice via decreasing inflammation and fibrosis. *International immunopharmacology*, 83, 106426.
- Guo, B. J., Bian, Z. X., Qiu, H. C., Wang, Y. T., & Wang, Y. (2017). Biological and clinical implications of herbal medicine and natural products for the treatment of inflammatory bowel disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1401(1), 37-48.
- Guo, B. J., Bian, Z. X., Qiu, H. C., Wang, Y. T., & Wang, Y. (2017). Biological and clinical implications of herbal medicine and natural products for the treatment of inflammatory bowel disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1401(1), 37-48.
- Han, Y., Sun, H., Zhang, A., Yan, G., & Wang, X. J. (2020). Chinmedomics, a new strategy for evaluating the therapeutic efficacy of herbal medicines. *Pharmacology & therapeutics*, 107680.
- Huang, J., Tao, G., Liu, J., Cai, J., Huang, Z., & Chen, J. X. (2020). Current prevention of COVID-19: Natural products and herbal medicine. *Frontiers in Pharmacology*, 11.
- Jiang, N., Wei, Y., Cen, Y., Shan, L., Zhang, Z., Yu, P., ... & Xu, L. (2020). Andrographolide derivative AL-1 reduces intestinal permeability in dextran sulfate sodium (DSS)-induced mice colitis model. *Life sciences*, 241, 117164.
- Kaistha, A., & Levine, J. (2014). Inflammatory bowel disease: the classic gastrointestinal autoimmune disease. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 44(11), 328-334.
- Ke, F., Yadav, P. K., & Ju, L. Z. (2012). Herbal medicine in the treatment of ulcerative colitis. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 18(1), 3.
- Lietava, J. (1992). Medicinal plants in a Middle Paleolithic grave Shanidar IV?. *Journal of Ethnopharmacology*, 35(3), 263-266.
- Loddo, I., & Romano, C. (2015). Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Frontiers in immunology*, 6, 551.
- Ma, B. N., & Li, X. J. (2020). Resveratrol extracted from Chinese herbal medicines: A novel therapeutic strategy for lung diseases. *Chinese Herbal Medicines*.

- M'koma, A. E. (2013). Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*, 6, CGast-S12731.
- Mowat, C., Cole, A., Windsor, A. L., Ahmad, T., Arnott, I., Driscoll, R., ... & IBD Section of the British Society of Gastroenterology. (2011). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 60(5), 571-607.
- Naganuma, M., Mizuno, S., Nanki, K., Sugimoto, S., & Kanai, T. (2016). Recent trends and future directions for the medical treatment of ulcerative colitis. *Clinical journal of gastroenterology*, 9(6), 329-336.
- Patridge, E., Gareiss, P., Kinch, M. S., & Hoyer, D. (2016). An analysis of FDA-approved drugs: natural products and their derivatives. *Drug discovery today*, 21(2), 204-207.
- Schoultz, I., & Keita, Å. V. (2019). Cellular and molecular therapeutic targets in inflammatory bowel disease—focusing on intestinal barrier function. *Cells*, 8(2), 193.
- Shan, Q. Y., Sang, X. N., Hui, H., Shou, Q. Y., Fu, H. Y., Hao, M., ... & Qin, L. P. (2020). Processing and polyherbal formulation of *Tetradium ruticarpum* (A. Juss.) Hartley: Phytochemistry, pharmacokinetics, and toxicity. *Frontiers in pharmacology*, 11, 133.
- Tachjian, A., Maria, V., & Jahangir, A. (2010). Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(6), 515-525.
- Tang, B., Zhu, J., Zhang, B., Wu, F., Wang, Y., Weng, Q., ... & Ji, J. (2020). Therapeutic Potential of Triptolide as an Anti-Inflammatory Agent in Dextran Sulfate Sodium-Induced Murine Experimental Colitis. *Frontiers in Immunology*, 11.
- Wang, R., Cheng, N., Peng, R., Yu, Z., Nan, M., & Cao, H. (2020). Oral herbal medicine for women with intrahepatic cholestasis in pregnancy: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC complementary medicine and therapies*, 20(1), 1-24.
- Wei, C., Wang, J. Y., Xiong, F., Wu, B. H., Luo, M. H., Yu, Z. C., ... & Yao, J. (2021). Curcumin ameliorates DSS-induced colitis in mice by regulating the Treg/Th17 signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, 23(1), 1-1.

- Wu, Q., Dai, T., Song, J., Liu, X., Song, S., Li, L., ... & Jacob, J. A. (2020). Effects of herbal and mushroom formulations used in Traditional Chinese Medicine on in vitro human cancer cell lines at the preclinical level: An empirical review of the cell killing mechanisms. *Process Biochemistry*.
- Xi-Jun, W. (2015). Methodology for systematic analysis of in vivo efficacy material base of traditional Chinese medicine--Chinmedomics. *Zhongguo Zhong yao za zhi= Zhongguo zhongyao zazhi= China journal of Chinese materia medica*, 40(1), 13-17.
- Xu, Z. (2011). Modernization: one step at a time. *Nature*, 480(7378), S90-S92.
- Yao, J., Liu, T., Chen, R. J., Liang, J., Li, J., & Wang, C. G. (2020). Sphingosine-1-phosphate signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway contributes to baicalein-mediated inhibition of dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice. *Chinese medical journal*, 133(3), 292.
- Ye, Q., Hu, Z., Yang, M., Qin, K., & Zhou, Y. (2020). Effects and mechanisms of Chinese herbal medicine for ulcerative colitis: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(16).
- Zhai, L., Huang, T., Xiao, H. T., Wu, P. G., Lin, C. Y., Ning, Z. W., ... & Bian, Z. X. (2020). Berberine Suppresses Colonic Inflammation in Dextran Sulfate Sodium-Induced Murine Colitis Through Inhibition of Cytosolic Phospholipase A2 Activity. *Frontiers In Pharmacology*, 11.
- Zhang, L., Cao, N., Wang, Y., Wang, Y., Wu, C., Cheng, X., & Wang, C. (2020). Improvement of oxazolone-induced ulcerative colitis in rats using andrographolide. *Molecules*, 25(1), 76.
- Zhang, L., Li, Y., Guo, X., May, B. H., Xue, C. C., Yang, L., & Liu, X. (2014). Text mining of the classical medical literature for medicines that show potential in diabetic nephropathy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Zheng, K., Shen, H., Jia, J., Lu, Y., Zhu, L., Zhang, L., & Shen, Z. (2017). Traditional Chinese medicine combination therapy for patients with steroid-dependent ulcerative colitis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 18(1), 1-6.
- Zhou, X., Xiang, K., Yuan, X., Wang, Z., & Li, K. (2020). Chinese herbal medicine Wutou decoction for knee osteoarthritis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(43).

New Developments in
Health and Life Sciences



Uterus Doğal Katil Hücreleri (Fatma Çolakoğlu)

Uterus Doğal Katil Hücreleri

Fatma Çolakoğlu

*Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Beslenme Bilimleri Anabilim Dalı, Karaman,
fcolakoglu@kmu.edu.tr*

1. Giriş

Plasental yataktaki immün hücreler gebeliğin sağlıklı bir şekilde ilerlemesi açısından önemlidir. Bu yatağın sağlıklı gelişimi fõtal trofoblast invazyonuna ve uterus doğal katil hücreleri (uterine natural killer cell, uNK) gibi bazı bağışıklık hücrelerinin varlığına bağlıdır. Normal fõtal gelişim için uterus kan akışındaki artış trofoblast hücrelerinin invazyonu ile gerçekleşmektedir. Maternal kan direkt olarak trofoblast hücreleri ile ilişkilidir. Gebelikte insanlar ve kemirgenler gibi hemokoriyal plasentaya sahip türlerde fõtal trofoblastlar yarı allojenik olduğu için implantasyon tarafındaki lokal immün yanıt değişmektedir. Blastokist implantasyonunu takiben fõtal trofoblastların infiltre olmasıyla desiduaaya dönüßen endometriyum immün hücrelerce zengindir. İmplantasyon için önemli olan bu hücrelerin bileşimi kandaki ve diğer organlardaki bağışıklık hücrelerinin bileşiminden çok farklıdır. Plasental yataktaki lökositlerin %90'ını NK hücreleri ve makrofajlar iken sadece %10'u T hücreleridir.

uNK hücreleri "desidual NK hücresi" veya "endometriyal NK hücresi" olarak da adlandırılmaktadır. $CD45^+CD56^{bright}CD16^+CD9^+$ olarak karakterize edilen uNK hücreleri luteal faz endometriyumunda ve erken gebelik desiduasında artış gösteren en önemli bağışıklık hücrelerinden biridir. Bu hücreler doğal lenfoid hücre ailesinin (*Innate lymphoid cells*, ILCs) üyeleridir. ILC'ler, T ve B lenfositlerin aksine rekombinasyon aktivatör genlerine (recombination activator genes, RAG) bağlı somatik yeniden düzenlemeye ihtiyaç duymazlar. NK hücreleri; doku yerleşik (tissue-resident NK, trNK) ve dolaşımdaki (circulating NK, cNK) hücreler olarak lenfoid olmayan dokularda belirlenmiştir. gebe olmayan uterus bol miktarda trNK hücresi ve birkaç cNK hücresi içermektedir. Gebelik sırasında seks hormonlarına döngüsel olarak maruz kalan ve istilacı ekstravillöz trofoblastlı uterus dokusu trNK hücreleri, cNK hücreleri ve ILC1'leri içermektedir. Buradaki tüm alt kümeleri içeren hücreler uNK hücreleri olarak adlandırılmaktadır.

2. Maternal-Fõtal Arayüz

Maternal-fõtal arayüz maternal kaynaklı olarak desiduedan ve fõtal kaynaklı olarak da plasentadan köken alan bir yapıdır. Placenta blastokistin trofoektoderminde gelişmektedir. İmplantasyonda, plasentasyonun şekillendiği özelleşmiş uterus epiteline (desidua) istilacı trofoblastlar

blastokisti bağlamaktadır. Gebelik boyunca, plasenta fötüs ile anne arasındaki gaz, besin ve atık ürünlerin alış-verişindeki tek yoldur.

Kazanılmış immün toleransın keşfinden sonra gebeliğin immünolojik karmaşası araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Maternal-fötal arayüz iki allojenik varlığın iletişim kurması için ortak bir zemin hazırlayarak sağlıklı bir gebeliğin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu arayüzde blastosist implantasyonu, endometriyal desidualizasyon, plasental vaskülarizasyon ve maternal immün hücre bileşimi gibi olaylar şekillenmektedir. Uterusta anne ile direkt temas kuran fötal hücreler blastokisti çevreleyen trofoektoderm kökenli trofoblast hücreleridir. Plasentasyon sırasında ilk olarak implantasyon bölgesindeki endometriyum desidua bazalise farklılaşmaktadır. Daha sonra plasental villöz trofoblastlar interstisyel ve ekstravasküler trofoblastlar olarak ekstravillöz trofoblastlara dönüşmektedirler. İlk olarak interstisyel trofoblastlar desiduayı istila ederler. Daha sonra endovasküler trofoblastlar desidua içerisini ve miyometriyumun içteki üçte birlik kısmını istila ederek uterus spiral arterlerini yeniden şekillendirirler. Bu işlem sırasında, endovasküler trofoblastlar orijinal vasküler düz kasların yerini alan fibrinoid tabakaya intramural olarak gömülerek yeniden endotelizasyon meydana gelir. Bu sürecin sonunda, spiral arterler plasentanın intervillöz boşluğuna sürekli kan akışı sağlayan düşük dirençli geniş çaplı kanal damarlarına dönüşmektedirler. Hem desidual hem de miyometriyal segmentlerden oluşan ve (yeniden modellenmiş) spiral arterleri içeren plasental yatak intervillöz boşluğa kan temini sağladığı için önemlidir. Spiral arterlerin yeniden şekillenmesi, hem fötal trofoblast hücrelerinin hem de maternal immün hücrelerin varlığıyla gerçekleşmektedir.

Lökositler gebeliğin tüm evrelerinde plasental yatakta bulunmaktadır. Özellikle gebeliğin erken dönemine ait desiduadaki hücrelerin %30-40'ının lökositlerden oluştuğu bildirilmektedir. Plasental yataktaki en belirgin lökosit popülasyonları uNK hücreleri, makrofajlar ve T lenfositler oluşturmaktadır. T lenfositlerin çoğunluğu CD8 sitotoksik T lenfositleridir. Bu hücrelerin sayısı birinci ve ikinci trimesterde artış göstermektedir. Maternal-fötal arayüzün merkezinde yer alıp plasental vaskülatürün yeniden modellenmesinde, istilacı trofoblast hücrelerinin düzenlenmesinde ve bağışıklığın sağlanmasında rol oynayan hücreler uNK hücreleridir.

3. Uterus NK Hücreleri

Doğal katil (natural killer, NK) hücreler CD56 yüzey markırının ekspresyonu ile karakterize olan hücrelerdir. Bunlar; periferik NK (peripheral natural killer, pNK) ve uterus NK (uterine natural killer, uNK) hücreler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Her iki hücre tipi de immünomodülatör etkilere sahiptir. pNK hücreler antiviral ve antineoplastik etkilere sahip olan güçlü sitotoksik hücreler olup uNK hücrelerinden hem fenotipik hem de fonksiyonel olarak farklıdır. pNK hücrelerine benzemeyen uNK hücreleri zayıf sitotoksikiteye sahip olup T ve B lenfositlerinden farklı bir lenfosit popülasyonu olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca bu hücrelerin öldürücü hücre immünoglobulin-benzeri reseptörler (killer cell immunoglobulin-like receptors, KIRs), insan lökosit antijen-C (human leucocyte antigeni HLA-C), HLA-E

ve HLA-G gibi reseptör-gen ekspresyonu ve sitokinleri üreten bir profile sahip oldukları da bildirilmektedir. Normalde trofoblast hücrelerini öldürmeyen bu hücreler CD56 ekspresyonu ve CD3 ekspresyon eksikliği ile bilinmektedir.

uNK hücreleri perforin, granzimler ve granulizin gibi proteinler içeren belirgin sitoplazmik granüllere sahip büyük lenfositlerdir. Bu proteinlerin sitolitik olmayan fonksiyonları önemlidir. İnsanların endometriyumunda ve plasenta yatağında bulunan uNK hücreleri CD56⁺/CD16⁻ olmakla birlikte bu hücrelerin periferal kandaki CD56⁺/CD16⁻ NK hücrelerinden farklı olduğu bilinmektedir. Periferal kan CD56⁺/CD16⁻ NK hücreleri granüllü olmamasına karşın uNK CD56⁺/CD16⁻ hücrelerinin oldukça granüler bir yapıya sahip olduğu ve aynı zamanda farklı belirteçlerinin de varlığı bildirilmektedir. uNK hücreleri genel olarak istilacı fetal trofoblast hücrelerinin ve yeniden modellenen spiral arterlerin çevresinde yer almaktadır.

Endometriyumun menstrüel siklusun proliferatif ve erken sekretuar fazlarında az sayıda olup, siklusun geç sekretuar fazında sayıları artan uNK hücrelerinin ilk trimesterde daha baskın (%70) olduğu yapılan araştırmalarda ifade edilmektedir.

3.1. Uterus NK hücrelerinin kökeni

uNK hücrelerinin kökeni hakkındaki bilgiler hala tartışmalara açık olsa da onların uterusu çoğaldıkları ve farklılaştıkları bilinmektedir. Bu hücrelerin gen ekspresyon paternleri periferal kan NK (peripheral blood natural killer, pbNK) hücrelerinden farklıdır. Bu hücrelerin kökeni ve gebelik sırasındaki artışlarının nedeni olarak bazı fikirler ileri sürülmektedir. Bazı araştırmacılar uNK hücrelerinin desidual hücrelerden ve trofoblastlardan salgılanan indüklenebilir protein (inducible proteini, IP-10) ve monosit kemotaktik protein 1(monocyte chemotactic protein, MCP-1) gibi NK hücre kemoatraktanlarının etkisiyle periferal kan CD56⁺/CD16⁻ hücrelerinden farklılaştığını bildirmektedir. Bir başka araştırmacı ise uNK hücrelerinin hormonlar (progesteron) veya interlöykin-15 (IL-15), interlöykin-17 (IL-7), FMS benzeri tirozin kinaz 3 ligantı (FMS-like tyrosine kinase 3 ligand, Flt3L), kök hücre faktörü/KIT ligantı (Stem cell factor/KIT ligand, SCF/KL) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (TGFβ1) gibi gebelikle ilişkili faktörlere yanıt olarak endometriyal NK hücrelerinden olgunlaştığını söylemektedir. Bu faktörlerin çoğu luteal faz ve erken gebelik döneminde artmaktadır. Bir diğer öneri de uNK hücrelerinin desidual stromal faktörlere yanıt olarak desiduada bulunan hematopoietik öncül hücrelerden (hematopoietic precursor cells, HPCs) farklılaştığıdır. HPC'ler gebe olmayan endometriyumunda ve erken gebelik desiduasında %0.1-4 sıklığında bulunmaktadır. Bu hücreler desiduadan saflaştırılmakta ve desidual stromal hücreli (*decidual stromal cells*, DCS) ortamda ya da CD56^{bright}CD16⁻CD9⁺ uNK benzer hücrelerin ürettiği çeşitli sitokin kombinasyonlarında üretilmektedir.

uNK hücreleri sürekli olarak normal gebelikteki ektrauterin desiduayı, ektopik gebelikteki intrauterin desiduayı ve progesteronla tedavi edilen

endometriyumu kapsayan stromal desidualizasyon alanlarına yerleşmektedir. Bu durum DSC'lerin trofoblasta bağımlı olmadan uNK hücre farklılaşmasında veya alımında (veya her ikisinde de) bir rolünün olduğunu göstermektedir. Gebeliğin olup olmamasına göre endometriyumda farklı yönlerle hem kandan alımda hem de lokal farklılaşmada bir rol oynadıkları görülmektedir. Gebeliğin ilerlemesi ile birlikte fenotipik farklılıklar görülmektedir. İlk trimestere (6-12 hafta) göre ikinci trimesterde (13-20 hafta) HLA-C'ye özgü öldürücü immüoglobulin benzeri reseptör (KIR) ekspresyonu (6-12 hafta) azalmış, NKG2D ekspresyonu (8-12 hafta) artmış, NKp80 ile NKG2D ekspresyonu artmış ve CD56 parlaklığı azalmış bir popülasyon olduğu bildirilmektedir. 8-10 haftalık gebelik ile 12-14 haftalık gebelik karşılaştırıldığında değişen sitokin/büyüme faktörü ekspresyonunun ve trofoblast invazyonu üzerindeki farklı etkilerin CD56⁺ uNK hücrelerinde olduğu bildirilmektedir.

3.2. Uterus NK hücrelerinin fonksiyonları

uNK hücrelerinin fonksiyonları hakkındaki bilgiler erken gebelik desidual dokudan izole edilmiş ya da istemli kürtajlardan sonra alınmış uNK hücrelerinin kullanılmasıyla yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu hücrelerin kan damarlarını kaplayan trofoblast hücreleriyle yakın ilişki içerisinde olmalarından dolayı trofoblast invazyonunda rol oynadıklarını düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda bu hücrelerin sayısının arttığı, azaldığı ya da etkisiz kaldığına dair farklı sonuçların elde edildiği de bildirilmektedir.

Erken gebelik uNK hücreleri NK hücre hedefi K562'ye karşı sitotoksik aktivite sergilemektedir. Ancak bu sitotoksikite periferik kan NK hücrelerinden daha düşüktür. uNK hücreleri ekstrasvillöz trofoblast hücrelerine karşı sitotoksikite göstermez. Bu hücrelerin tümör nekrozis faktör α (tumor necrosis factor α , TNF α), interlökin-10 (interleukin 10, IL-10), interlökin-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β), dönüştürücü büyüme faktörü β (transforming growth factor β , TGF β) ve interferon γ (IFN γ) gibi çeşitli sitokinleri, vasküler endotelial büyüme faktörü-C (vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C), plasental büyüme faktörü (placental growth factor, PIGF) ve anjiyopoietin-1 gibi anjiyojenik büyüme faktörlerini ve metalomatriks gibi proteazları (matrix metalloproteinases, MMPs) ürettiği bildirilmektedir. Fonksiyonlarını lektin benzeri inhibitör reseptör olan CD94 (lectin-like inhibitory receptor, NKG2A), lökosit immüoglobulin benzeri reseptör B1 (leukocyte immunoglobulin-like receptor, LILRB1, CD85j) ve KIR ailesinin reseptörleri gibi NK hücre reseptörlerinin ekspresyonuyla düzenlemektedir. Bu reseptörler ekstrasvillöz trofoblast (extravillous trophoblast, EVT) olarak ifade edilen HLA sınıf I, HLA-C, E ve G formlarına bağlanmaktadır. Bu reseptör-ligand bağlanmalarının spesifik kombinasyonları normal plasenta gelişiminin sağlanması açısından çok önemlidir.

uNK hücrelerinin plasental vasküler yeniden şekillenmeyi de modüle ettikleri öne sürülmektedir. Spiral arterlerin yeniden şekillenmesinde iki farklı adım tanımlanmaktadır. İlk aşama, kassel-elastik yapının kaybı ve

endotel hücre tabakası bozulmalarıdır. Bu süreç trofoblast hücrelerinin yokluğunda, ancak uNK hücrelerinin ve makrofajların varlığında gerçekleşmektedir. İkinci aşamada ise, fetal trofoblastlar özellikle de endovasküler trofoblastlar geçici olarak desidua ve kısmen de miyometriyumdaki endotelial tabakayı değiştirerek arterlere doğru çekilmektedirler ve bu adımda spiral arterlerin çevresinde birçok uNK hücresi yer almaktadır. Gebelik sırasında spiral arteriyoller yüksek kapasiteli, düşük dirençli, ince duvarlı, büyük lümenli damarlara dönüşmektedir. Bu vasküler adaptasyon gelişmekte olan fütüsün beslenme ihtiyaçlarını karşılamaktadır. NK hücreleri tarafından üretilen IFN γ endotelial hücreler ve desidual stromal hücreler gibi NK olmayan hücreler üzerine etki ederek spiral arteriyollerin yeniden şekillenmesini sağlamaktadır.

Plasentanın şekillenmesinden önce embriyonel gelişim için gerekli olan bazı faktörlerin uNK hücreleri tarafından üretildiği ve böylece bu hücrelerin fetal büyümeyi doğrudan uyardığı yönünde bazı bilgiler verilmektedir. İnsanların ilk gebeliklerinde düşükler ve preeklampsi açısından daha yüksek risk altında olduğu bildirilmektedir. Bu duruma sebep olarak, sonraki gebeliklerde uNK hücrelerinin plasental vaskülarizasyon ve trofoblast invazyonu açısından hafıza sağlayabileceği söylenmektedir. Yapılan çalışmalarda, NK hücrelerinin bir alt kümesi olarak sadece tekrarlanan gebeliklerde var olduğu belirlenen gebelik eğitimli desidual NK (*pregnancy trained decidual NK cells*, PTdNK) hücrelerinin varlığına rastlanılmıştır. Bu hücrelerin eşsiz bir transkriptom ve epigenetik özelliğe sahip olduğu, plasentanın vasküler modifikasyonunda önemli rolleri olan IFN γ ve VEGF α 'yı daha fazla ürettiği bildirilmektedir. Daha sonraki yapılan çalışmalar sonucunda uterustaki doku yerleşik NK (tissue resident natural killer, trNK) hücrelerini tanımlayan ve CD49a'yı eksprese eden dNK1, dNK2 ve dNK3 olarak adlandırılan üç ayrı uNK hücre alt grubu tanımlanmıştır. İlk gebelik sırasında önceden hazırlanmış olan bu uNK hücre alt kümelerinin sonraki gebeliklerde hatırlama işlevi görebildiği ve plasental vasküler gelişimi desteklemede de daha donanımlı olabildiği ifade edilmektedir.

4. Uterusta NK Heterojenitesi

Gebelikte metriyal bezi işgal eden ve sitoplazmik granüller içeren granüle metriyal bez (GMG) hücreleri olarak da tanımlanan uNK hücreleri implantasyon yerinde uterusun kas katmanları arasına lokalize olmaktadır. Bu hücreler mezometriyal üçgen veya MLAp (mezometriyal lenfoid topluluğu gebeliğin, mesometrial lymphoid aggregate of pregnancy) olarak da isimlendirilmektedir.

uNK hücreleri gebelikte maternal lökositlerin büyük çoğunluğunu kapsamakla birlikte lenfosit fraksiyonunun %70'ini oluşturmaktadır. Yapılan histolojik çalışmalarda, uNK hücrelerinin erken gebelikte implantasyon sahasının hem MLAp hem de desidua bazalisini işgal ettiği, doğum sırasında her iki lokasyonda da sayılarının düştüğü bildirilmektedir. Bu hücreler arasındaki heterojenlik çoğunlukla MLAp'de bulunan daha küçük uNK

hücreleri ile olgunlaşma durumu ile ilişkili olarak boyut ve sitoplazmik granül içeriğindeki farklılıklarla tanımlanmaktadır. Klasik olarak histolojik yaklaşımlarla tanımlanan uNK hücreleri *Dolichos biflorus* aglutinin (DBA) lektin boyama, ko-reaktivite veya ko-reaktivite olmaksızın periyodik asit-Schiff (PAS) reaksiyonu ile tespit edilebilmektedir. DBA⁺ hücreler desidual NK hücreleri olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca akım sitometrisi de T ve B hücresi ile makrofaj markörlerinin ekspresyonundan yoksun olan, CD45 ve NK hücresine özgü reseptörleri eksprese eden uNK'yi daha fazla karakterize etmeye yardımcı olmaktadır.

Sonuç olarak, plasenta yatağındaki uNK hücrelerinin gebelik için tehlikeli olduğu düşünülse de, artık bu hücrelerin plasenta yatağının ve dolayısıyla plasentanın implantasyonu ve normal gelişimi için çok önemli olduğu bilinmektedir. NK hücrelerinin vasküler yeniden şekillenme ve trofoblast istilasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı açıkça ifade edilmektedir. Normal gebelikte NK hücrelerinin sitotoksik efektör hücreler olarak işlev görmek yerine sitokinleri, kemokinleri ve anjiyojenik faktörleri uygun şekilde salgılayarak fayda sağladığı bilinmektedir. Bu konuda yapılabilecek çalışmalar uNK hücrelerinin gebelik komplikasyonlarındaki rolünün ortaya konulması açısından önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Plasental yatağın fizyolojik ve patolojik gelişiminde uNK hücrelerinin rollerine ilişkin bu tür çalışmalar, gelecekte gebelik komplikasyonları için farklı tedavilerin geliştirileceğini de göstermektedir.

5. Referanslar

1. 1. Ander, SE, Diamond MS, Coyne CB. Immune responses at the maternal-fetal interface. *Sci Immunol.* (2019) 4(31):aat6114. doi: 10.1126/sciimmunol.aat6114
2. Ashkar AA, Di Santo JP, Croy BA. Interferon gamma contributes to initiation of uterine vascular modification, decidual integrity, and uterine natural killer cell maturation during normal murine pregnancy. *J Exp Med.* (2000) 192:259–270. doi: 10.1084/jem.192.2.259
3. Bulmer JN, Lash GE. Uterine natural killer cells: Time for a re-appraisal?. *F1000Research* (2010) 8.
4. Bulmer JN, Williams PJ, Lash GE. Immune cells in the placental bed. *Int J Dev Biol.* (2010) 54:281–294. doi: 10.1387/ijdb.082763jb
5. Carlino C, Stabile H, Morrone S, Bulla R, Soriani A, Agostinis C, Gismondi A. Recruitment of circulating NK cells through decidual tissues: a possible mechanism controlling NK cell accumulation in the uterus during early pregnancy. *Blood, Hematology Am Soc Hematol.* (2008) 111(6), 3108-3115.

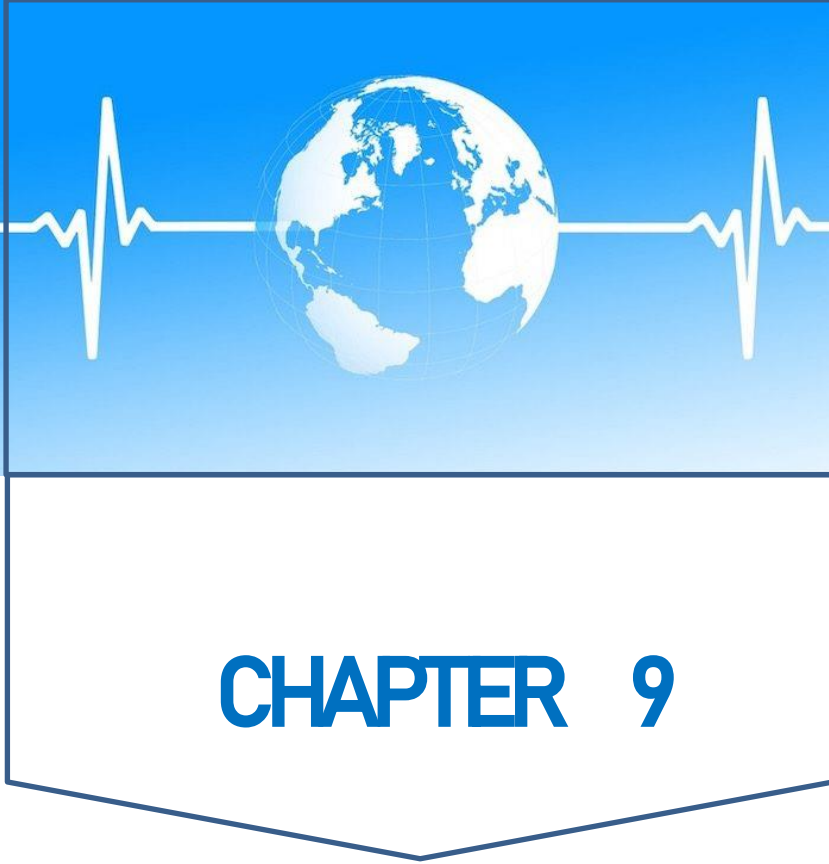
6. Carter AM, Mess A. Evolution of the placenta in eutherian mammals. *Placenta* (2007) 28(4), 259-262.
7. Chantakru S, Miller C, Roach LE, Kuziel WA, Maeda N, Wang WC, Croy BA. Contributions from self-renewal and trafficking to the uterine NK cell population of early pregnancy. *Immunol.* (2002) 168(1): 22-28.
8. Chen Z, Zhang J, Hatta K, Lima PD, Yadi H, Colucci F, Croy BA. DBA-lectin reactivity defines mouse uterine natural killer cell subsets with biased gene expression. *Biology of Reproduction* (2012) 87(4), 81.
9. Chen LJ, Han ZQ, Zhou H, Zou L, Zou P. Inhibition of HLA-G expression via RNAi abolishes resistance of extravillous trophoblast cell line TEV-1 to NK lysis, *Placenta* (2010) 31(6):519e527.
10. Cross JC, Hemberger M, Lu Y, Nozaki T, Whiteley K, Masutani M. Trophoblast functions, angiogenesis and remodeling of the maternal vasculature in the placenta. *Mol Cell Endocrinol.* (2002) 187:207–212. doi: 10.1016/S0303-7207(01)00703-1
11. Croy BA, Esadeg S, Chantakru S, van den Heuvel M, Paffaro VA, He H. Update on pathways regulating the activation of uterine Natural Killer cells, their interactions with decidual spiral arteries and homing of their precursors to the uterus. *J Reprod Immunol.* (2003) 59:175–191. doi: 10.1016/S0165-0378(03)00046-9
12. Doisne JM, Balmas E, Boulenouar S, Gaynor LM, Kieckbusch J, Gardner L. Composition, development, and function of uterine innate lymphoid cells. *J Immunol.* (2015) 195:3937–45. doi: 10.4049/jimmunol.1500689
13. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. *Ann Rev Immunol.* (2013) 31:387–411. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-100003
14. Faas MM, De Vos P. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta* (2017) 56, 44-52.
15. Gasteiger G, Fan X, Dikiy S, Lee SY, Rudensky AY. Tissue residency of innate lymphoid cells in lymphoid and nonlymphoid organs. *Science* (2015) 350:981–985. doi: 10.1126/science.aac9593
16. Hannan NJ, Paiva P, Meehan KL. Analysis of fertility-related soluble mediators in human uterine fluid identifies VEGF as a key regulator of embryo implantation. *Endocrinology* (2011) 152(12): 4948–4956.

17. Helige C, Ahammer H, Moser G, Hammer A, Dohr G, Huppertz B, Sedlmayr P. Distribution of decidual natural killer cells and macrophages in the neighbourhood of the trophoblast invasion front: a quantitative evaluation. *Human reproduction* (2014) 29(1), 8-17.
18. Jones RL, Stoikos C, Findlay JK. TGF-beta superfamily expression and actions in the endometrium and placenta. *Reproduction* (2006) 132(2):217–232.
19. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int.* (2005) 67:2101–2113. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00316.x
20. Keskin DB, Allan DS, Rybalov B. TGFbeta promotes conversion of CD16+ peripheral blood NK cells into CD16- NK cells with similarities to decidual NK cells. *Proc Natl Acad Sci* (2007) 104(9):3378–3383.
21. Kitaya K, Yasuda J, Yagi I, et al.: IL-15 expression at human endometrium and decidua. *Biol Reprod.* 2000; 63(3): 683–687.
22. Koopman LA, Kopcow HD, Rybalov B. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential. *J Exp Med.* (2003) 198(8):1201–1212.
23. Kwan M, Hazan A, Zhang J, Jones RL, Harris LK, Whittle W, Lye SJ. Dynamic changes in maternal decidual leukocyte populations from first to second trimester gestation. *Placenta* (2014) 35(12), 1027-1034.
24. Lash GE, Naruse K, Robson A. Interaction between uterine natural killer cells and extravillous trophoblast cells: effect on cytokine and angiogenic growth factor production. *Hum Reprod.* (2011) 26(9): 2289–2295.
25. Lash GE, Otun HA, Innes BA, Percival K, Searle RF, Robson SC, Bulmer JN. Regulation of extravillous trophoblast invasion by uterine natural killer cells is dependent on gestational age. *Hum Reprod.* (2010) 25(5):1137-1145.
26. Lima PD, Croy BA, Degaki KY, Tayade C, Yamada AT. Heterogeneity in composition of mouse uterine natural killer cell granules. *J Leukoc Biol.* (2012) 92:195–204. doi: 10.1189/jlb.0312136
27. Male V, Hughes T, McClory S, Colucci F, Caligiuri MA, Moffett A. Immature NK cells, capable of producing IL-22, are present in human uterine mucosa. *J Immunol.* (2010) 185(7), 3913-3918.

28. Marlin R, Duriez M, Berkane N. Dynamic shift from CD85j/ILT-2 to NKG2D NK receptor expression pattern on human decidual NK during the first trimester of pregnancy. *PLoS One* (2012) 7(1):e30017.
29. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *Clin Invest* (2014) 124(5):1872-1879.
30. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy, *Nature reviews, Immunology* (2002) 2(9):656e663.
31. Moffett A, Loke C. Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nat Rev Immunol.* (2006) 6(8): 584-594.
32. Naruse K, Lash GE, Innes BA, Otun HA, Searle RF, Robson SC, Bulmer JN. Localization of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and tissue inhibitors for MMPs (TIMPs) in uterine natural killer cells in early human pregnancy *Hum Reprod.* (2009) 24(3):553e561.
33. Peng H, Jiang X, Chen Y, Sojka DK, Wei H, Gao X, et al. Liver-resident NK cells confer adaptive immunity in skin-contact inflammation. *J Clin Invest.* (2013) 123:1444–56. doi: 10.1172/JCI66381
34. Pijnenborg R. The metrial gland is more than a mesometrial lymphoid aggregate of pregnancy. *J Reprod Immunol.* (2000) 46:17–19. doi: 10.1016/S0165-0378(99)00054-6
35. Ramathal CY, Bagchi IC, Taylor RN, Bagchi MK. Endometrial decidualization: of mice and men. *Reproductive medicine* (2010) 8(1):17.
36. Robson A, Harris LK, Innes BA, Lash GE, Aljunaidy MM, Aplin JD, Baker PN, Robson SC, Bulmer JN. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy, *FASEB* (2012) 26(12): 4876e4885.
37. Santoni A, Carlino C, Gismondi A. Uterine NK cell development, migration and function. *Reproductive biomedicine online* (2008) 16(2), 202-210.
38. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduc.* (2014) 20(3): 429-438.
38. Sojka DK, Yang L, Yokoyama WM. Uterine Natural Killer Cells. *Front Immunol* (2019) 10:960. doi: 10.3389/fimmu.2019.00960.

39. Szereday L, Miko E, Meggyes M. Commitment of decidual haematopoietic progenitor cells in first trimester pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* (2012) 67(1):9–16.
40. Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, Turco MY, Vento-Tormo M, Meyer KB, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. *Nature* (2018) 563:347–53. doi: 10.1038/s41586-018-0698-6
41. Vujaklija DV, Gulic T, Sucic S, Nagata K, Ogawa K, Laskarin G, Rukavina D. First trimester pregnancy decidual natural killer cells contain and spontaneously release high quantities of granulysin. *Am J Reprod Immunol.* (2011) 66(5):363-372.
42. Vacca P, Vitale C, Montaldo E, Conte R, Cantoni C, Fulcheri E, Darretta V, Moretta L. CD34 hematopoietic precursors are present in human decidua and differentiate into natural killer cells upon interaction with stromal cells. *Proc Natl Acad Sci.* (2011) 108(6):2402e2407.
43. Xiong S, Sharkey AM, Kennedy PR, Gardner L, Farrell LE, Chazara O, Bauer J, Hiby SE, Colucci F, Moffett A. Maternal uterine NK cell-activating receptor KIR2DS1 enhances placentation, *J Clin Invest.* (2013) 123(10):e4272.
44. Zhang J, Dunk CE, Kwan M. Human dNK cell function is differentially regulated by extrinsic cellular engagement and intrinsic activating receptors in first and second trimester pregnancy. *Cell Mol Immunol.* (2017) 14(2):203–213

New Developments in Health and Life Sciences



**Nuklear Por Kompleksi ve Transporttaki Rolünün Hastalık
Açısından Önemi (Ayşe Erol, Hayriye Şentürk Çiftçi, Filiz
Aydın)**

Nuklear Por Kompleksi ve Transporttaki Rolünün Hastalık Açısından Önemi

Ayşe Erol¹, Hayriye Şentürk Çiftçi¹, Filiz Aydın²

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

² İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi,
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

Semboller / Kısaltmalar Listesi

NZ :Nuklear Zarf	NTR :Nuklear taşıma reseptörleri
ER : Endoplazmik Retikulum	CRM1 :Kromozom bölgesi bakımı 1'dir
NPK :Nuklear Por Kompleksi	FTD :Frontotemporal demans
MHC :Büyük histo-uyumluluk kompleksleri	ALS :Amyotrofik lateral skleroz
FG :Fenilalanin-glisin	PH :Parkinson hastalığı
mRNP :Haberci ribonükleoproteinler	HD :Huntington hastalığına
TREX :Transkripsiyon transport kompleksleri	AH :Alzheimer hastalığı
SUMO :Küçük ubikitin ile ilgili modifiye ediciler	NFT :Nörofibriler düğümler
NLS :Nuklear lokalizasyon sinyalleri	HSV :Herpes simpleks virüsü
NES :Nuklear ihracat sinyalleri	HIV :İnsan immün yetmezlik virüsü

1. Giriş ve Amaç

Ökaryotlar, hücre içinde bölümlere ayrılmayı sağlayan ve böylece hücre ve içindeki düzenlemenin farklılaşmasını sağlayan çoklu iç zar yapılarına sahiptir. Bu yapıların en belirginini, ökaryotik hücrelerde tüm genetik materyali gizleyen ve adı Yunanca kökenli olan hücrenin merkezi yani “çekirdeği” (gr. “Karyo-”)dir. Ökaryotik bir hücrede DNA, total hücre hacminin yaklaşık %10’nu kaplayan nukleus içinde ve sitoplazmadan ayrı olarak bulunur. Nukleus, nukleoplazmı ve genetik materyali çevreleyen sitoplazmadan ayıran nuklear zarf (NZ) olarak adlandırılan bir çift zar ile bağlanır (1,2). Nuklear zarfın bariyer niteliğindeki fiziksel özelliği sitoplazmik proteinlerin DNA'ya erişilebilirliğini kısıtlayarak, ökaryotik hücrelerin prokaryotlarda bulunmayan transkripsiyonel düzenlemede bir karmaşıklığa ulaşmalarına neden olmuştur. NZ, dış ve iç nuklear membranlar olmak üzere iki ayrı lipid tabakasından oluşur. Dış nuklear membran, granüllü endoplazmik retikulum (ER) ile bağlantılıdır ve iç nuklear membran ise bir dizi integral membran proteiniyle karakterize edilmiştir. Nuklear por kompleksleri (NPK'ler) olarak bilinen büyük çoklu protein yapıları, iç ve dış nuklear membranın kaynaşmış olduğu yerlerde NZ'a nüfuz eder (3,4).

Ökaryotik hücrelerde gen ekspresyonu, hücre büyümesi ve hücre bölünmesi, nukleus ve sitoplazma arasındaki moleküllerin ve makromoleküllerin sürekli akışına bağlıdır (5). NPK'ler nukleusun kapı bekçileri olarak işlev görür ve nukleolazm ve sitoplazma arasındaki moleküllerin değişmesine aracılık etmenin temel hücresel rolünü

gerçekleştirir (3,6). NPK spesifik olmayan makromoleküllerin geçişini engeller, ancak su, şeker ve iyonların serbest dağılımını sağlar. Bununla birlikte, 40 kDa'dan büyük bir kütleyle sahip olan moleküllerin aktif olarak taşınması gerekir. Nukleositoplazmik taşıma, mayada karyoferinler ile sağlanırken ve memelilerde taşıma yönlerine bağlı olarak importin ve eksportin şeklinde adlandırılan büyük bir taşıma reseptör ailesi tarafından yürütülen karmaşık bir işlemdir (7).

Nuklear por kompleksi, mayada yaklaşık 60 MDa ve insanlarda 120 MDa moleküler boyuta sahiptir. NPK, 3 temel alt birimde düzenlenmiştir: sitoplazmik filamentle ve halka, membrana gömülü scaffold ve merkezi kanal ile nükleer halka ve sepet. Bunların her biri, 8 kat dönme simetrisi ile oldukça organize bir yapıya yerleştirilmiş olan ve nükleoporinler adı verilen ~30 proteinin 8 kopyasının katlarından oluşur. NPK başına nükleoporinlerin kopyalarının yapısını/sayısını belirlemek hala aktif bir araştırma alanıdır (5,8).

Nuklear por komplekslerinin merkezi, kargoların taşınması sırasında önemli görev alan, fenilalaninglisin (FG) ile tekrar dizileri içeren nükleoporinler tarafından oluşturulmaktadır. Metazoan ve bazı tek hücreli organizmalarda NZ, iç nükleer membran ve kromatin arasında bulunan yoğun bir lamin protein ağı olan nükleer lamina tarafından mekanik olarak desteklenir. Destek fonksiyonuna ek olarak, lamina genom organizasyonu ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (9,10). Laminlerdeki mutasyonlar, NZ şeklinin sıklıkla etkilendiği çeşitli kalıtsal hastalıklara, laminopatilere neden olur. Bir hücrenin ömrü boyunca, NZ sürekli morfolojik değişikliklere uğrar. Muhtemelen, en çarpıcı yeniden yapılanma, hayvan hücrelerinde mitozun metafaz aşaması meydana gelen NZ ayrışması ile nukleositoplazmik bariyerin yeniden kurulmasını sağlamak için geç anafaz ve telofazda yeniden şekillenmesi gerçekleşir (11,12).

Nuklear por kompleks mutasyonlarının neden olduğu hastalıkların veya kanser hücrelerinde yanlış ekspresyonun nedenlerinin daha iyi anlaşılması, NPK disfonksiyonu ve patolojik fenotiplerle bağlantılı olabilir. Özellikle yapısal çalışmalar, taşıma yollarını nasıl etkileyebileceğini daha iyi anlamamızı sağlar ve bunun sonucunda hücre çoğalmasını, hücre farklılaşmasını ve organizma gelişimini düzenlemek için gerekli olan sinyal proteinlerinin nukleositoplazmik taşınmasının kontrolünü çözmemizi sağlayacaktır.

Bu çalışmada, NPK'nin yapısal özellikleri, fonksiyonları, sağlık ve hastalıklarla olan ilişkisindeki son gelişmeler tartışılmıştır.

2. Genel Bilgiler

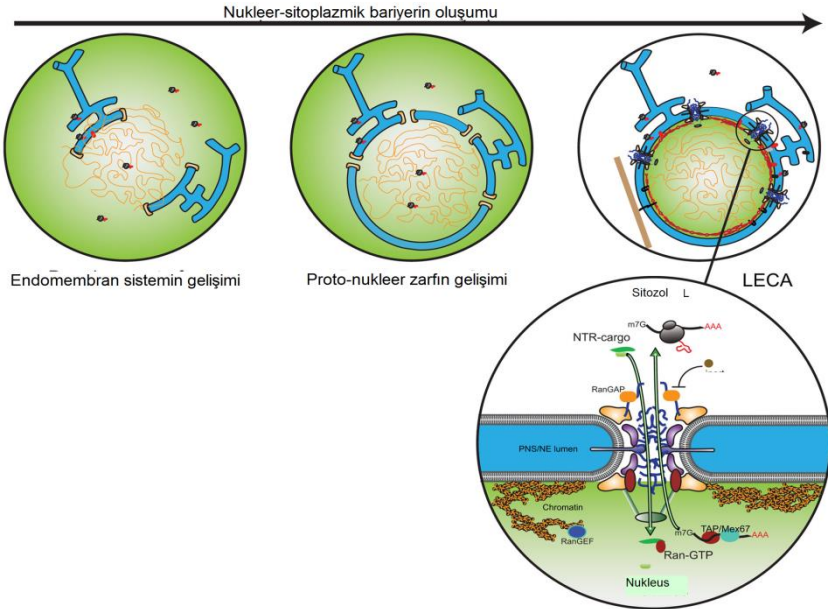
2.1. Nuklear Zarf

Ökaryotik bir hücrede DNA, total hücre hacminin yaklaşık %10'unu kaplayan nukleus içinde ve sitoplazmadan ayrı olarak bulunmaktadır.

Ökaryotlar, hücre ve içindeki düzenlemenin farklılaşmasını sağlayan çoklu iç zar yapılarına sahiptir. Nukleusun sınırı ve dolayısıyla diğer hücresel bölmelerden ayrılması, nuklear zarf tarafından oluşturulmaktadır (13).

Nuklear zarfı oluşturan iki lipit tabakası, ökaryotik hücreleri etkili bir şekilde nukleus ve sitoplazmaya bölecek bir bariyer oluşturur; Bu membranlar endoplazmik retikulum ile devam ettiğinden, NZ aslında bir ER alt bölmesidir.

Nuklear zarf ve ER'nin fiziksel entegrasyonu, muhtemelen endomembran sisteminin edinimi ile uyum içinde (veya sonrasında) bir zarla çevrelenmiş genom ve hücre arasındaki serbest difüzyonun meydana gelebileceği farklı bir nuklear kompartıman kurulmasının ortaya çıktığını göstermektedir (14,15,16). Aslında, NPK'nin iskelesi, klatrin ve COP kaplama komplekslerine çarpıcı bir yapısal benzerlik taşıyan yaklaşık bir düzine bileşen proteinden (nukleoporinler veya nups olarak adlandırılır) oluşur (16). İç ve dış nukleer membranların birleştiği “por zarında” bulunan ilk NPK membran kaplaması, muhtemelen tüm makromoleküllerin NZ'deki gözeneklerden geçirilmesini sağlamak için yapısal bir temel sağlamıştır (Şekil 2-1).



Nuklear zarf, yeni sentezlenmiş mRNA'nın ribozom içeren sitoplazmaya seçici olarak verilmesi ve nuklear genomun daha üst düzey organizasyon seviyelerinin oluşturulması gibi gen ekspresyonunun ilave seviyelerini düzenler. NZ, iç ve dış nukleer membranlar olmak üzere iki eş merkezli lipit katmanını içerir. Dış nukleer membran ER ile sürekli ve ribozomlarla çevili iken, iç nukleer membranı bir dizi entegre membran proteini ile

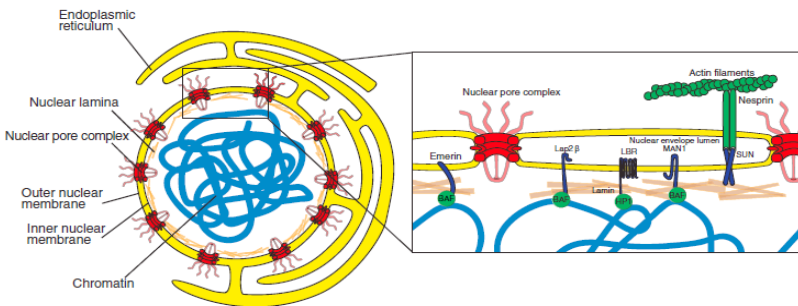
karakterizedir. NPK'ler olarak bilinen büyük multiprotein yapıları, iç ve dış membranların kaynaştığı bölgelerde NZ'a nüfuz eder (3, 4).

2.2. Nuklear Zarf Oluşumu (Protem Ve Lipit Sentezi)

Çoğalan hücrelerde, interfaz sırasında NZ yüzeyi sürekli artar. Bu, NPK'lerin ve diğer NZ bileşenlerinin sürekli bir sentezini gerektirir. Hücrede sentezlenen tüm lipitlerin bu zar sürekliliği sağladığını göstermektedir: bu nedenle hücrelerin lipit transfer proteinleri veya lipitleri spesifik olarak NZ'ye yönlendiren membran temas bölgeleri gibi özel bir sistem geliştirmesidir (17).

Mantarlarda, nuklear membran lipitlerinin homeostazı fosfatidik asit metabolizması ile kontrol edilir (17,18,19). Bu substrat, ya hücre zarlarını oluşturan fosfolipitlere ya da fosfatidik asit fosfataz lipin ile diasilgliserole dönüştürülebilir. Diasilgliserol ayrıca lipit depolanması için triasilgliserole dönüştürülür. Bu metabolik dallanma noktasında yer alan lipin aktivitesi, membran ve depolama lipit sentezi arasındaki dengeyi kontrol eder (17,18).

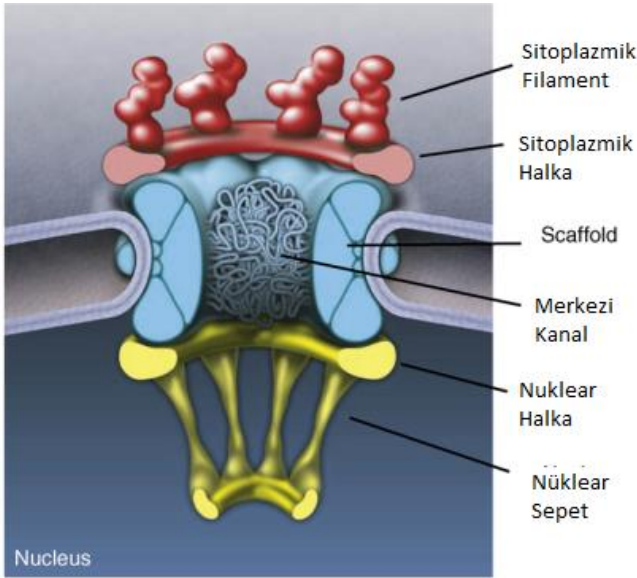
Nuklear zarfın integral membran proteinlerinin çoğu ER'ye trans-translasyonel olarak eklenir ve lipid çift tabakası içinde difüzyonla iç ve dış nuklear membrana ulaşır (Şekil 2-2). İç nuklear membran proteinleri, nükleoplazmik alanlarının büyüklüğünü yaklaşık 60 kDa ile sınırlayan NPK'leri çevreleyen pordan geçmelidir (21,22). Bu proteinlerin çoğu, lamina ve / veya kromatine bağlanarak iç nuklear membranda tutulur. Bu nedenle, birkaç istisna olmasına rağmen, çoğu iç nuklear membran proteininin doğru konumlandırılması için NPK'ler yoluyla aktif bir transport yapılmaz, ancak bunlar bir difüzyon mekanizması ile iç nuklear membranda zenginleştirilir. Laminalar, nukleusa aktif olarak taşınan çözünür proteinler arasındadır ve işlemden sonra, lamina ağına entegrasyon yoluyla iç nuklear mambrana lokalize olurlar (17).



Şekil 0-2: Nuklear Zarf Yapısı

2.3. Nukleer Por Kompleksi Yapısı

Nukleer Por Kompleksleri 1950'lerde keşiflerinden bu yana benzersiz yapısal özellikleri ve işlevsel özelliklerinden dolayı, aktif olarak incelenmiştir. Genel NPK yapısının başlangıç tanımları 40 yıl önce yapılmış olmasına rağmen, elektron mikroskopisi (FEISEM), 4 π i ve atomik kuvvet mikroskopisi ve geliştirilmiş hücre fiksasyon protokolleri üç boyutlu organizasyonunun ayrıntılı bir resmini sağlamıştır (23,24). Genel olarak, NPK, merkezi bir nakil kanalını çevreleyen NZ-gömülü bir iskelet ve sekiz filamanın bağlandığı iki halka (sitoplazmik ve nukleer halkalar) içeren sekizgen simetrik bir yapıdır (Şekil 2-3). Sitoplazmik filamanların gevşek uçları olmasına rağmen, nukleer filamanlar nukleer sepet olarak bilinen bir yapı oluşturan distal bir halkada birleştirilir. NPK boyutu türler arasında farklılık gösterse de, genel yapısı evrimsel olarak mayalardan memelilere kadar korunur (3).



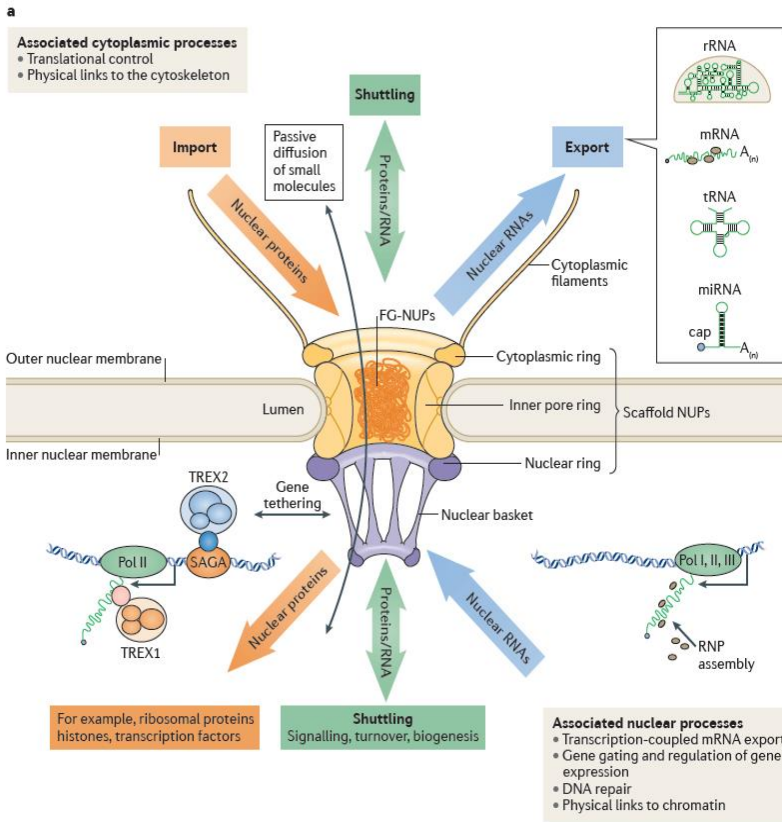
Şekil 0-3: Nukleer Por Kompleksi Yapısı

Ökaryotik hücrelerdeki gen ekspresyonu, hücre büyümesi ve hücre bölünmesi çekirdek ve sitoplazma arasındaki moleküllerin ve makromoleküllerin sürekli akışına bağlıdır. Bu nakil, dış ve iç nukleer zarları birleştiren, nukleer zar içine bir kanal oluşturmak için yerleştirilmiş büyük makromoleküler düzenekler olan nukleer gözenek kompleksleri (NPK'ler) vasıtasıyla gerçekleşir.

Memelilerde 60–125 MDa ve mayalarda 40–60 MDa yüksek moleküler kütlelerine rağmen, proteomik analizler NPK'lerin çoklu nukleoporinler veya nups olarak bilinen ve ökaryotlar arasında korunan yaklaşık 30 farklı protein

içerdiğini göstermiştir (1,25,26). Nukleoporinlerin (NUP) isimlendirilmesinde (ancak her zaman değil), çoğu zaman bir tür farklı türler arasında değişken olan moleküler kütlelerinden esinlenilmiştir. Nukleoporinler, b-pervaneleri, a-solenoidleri, fenilalanin-glisin (FG) tekrarları, sarmal sargılı ve transmembran alanları ile sınırlı çok sınırlı bir alan setine sahiptir. Bu proteinlerin çoğu, NPK'nin 'yapı taşları' olarak işlev görür ve biyokimyasal olarak kararlı alt komplekslerde birleşir (26).

NPK'nin temel yapısal elemanları şunları içerir: kaynaşmış iç ve dış nükleer membranlarda bulunan iç por halkası; iç por halkası tarafından tutturulmuş nükleer ve sitoplazmik halkalar; nükleer sepet; ve nükleer ve sitoplazmik halkalardan çıkan periferik elementler olan sitoplazmik filamentler (Şekil 2-4) (1).

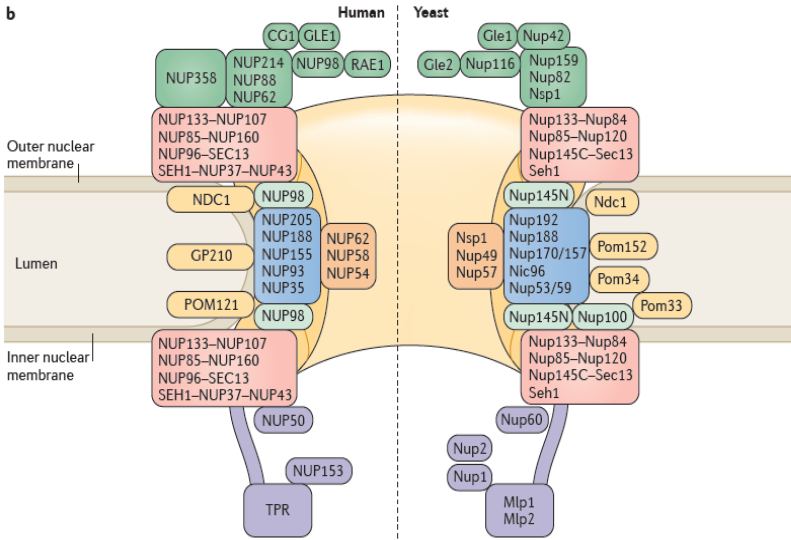


Şekil 0-4: Nükleer Por Kompleksi Ayrıntılı Yapısı

Nükleer por kompleksleri, güçlü şekilde etkileşen birkaç NUP'dan oluşan ve NPK'in yapı taşlarını oluşturan kararlı alt kompleksler halinde düzenlenmiştir (Şekil 2-5). En iyi çalışılan modül korunmuş mayada Nup84 kompleksi ve insanlarda NUP107 kompleksi olarak da bilinir (27,28) ancak

NUP214 kompleksi (Nup159 veya Nup82 olarak bilinir) dahil olmak üzere diğer modüller de daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Mayada kompleks, NUP62 kompleksi (mayada nükleoskeletal benzeri 1 (Nsp1) kompleksi) ve iç halka kompleksi (insanlarda NUP93 kompleksi olarak da bilinir ve mayada 96 kDa (Nic96) kompleksi NUP ile etkileşen bileşen olarak da bilinir) (29,30). NPK'nin işlevleri arasında, nuklear çevre ile yakından ilişkili diğer komplekslerin mekansal organizasyonunu (örneğin, transporttan önce haberci ribonükleoproteinlerin (mRNP'ler) bağlanması ve gözetimi ile ilgili transkripsiyon transport (TREX) kompleksleri, transkripsiyonun düzenlenmesi, transkripsiyonel bellek ve kromatin organizasyonudur (30).

NPK'lerin sumolasyon ve desumolasyon enzimlerini tuttuğu ve modüle ettiği gösterilmiştir. Sitoplazmik filamanların ana bileşeni olan Nup358, sumolasyon reaksiyonunda aktif bir E3 ligazdır (31,32). Bu nedenle, SUMO (küçük ubikitin ile ilgili modifiye ediciler) yolu yoluyla, NPK'ler dolaylı olarak gen transkripsiyonu, DNA replikasyonu, DNA hasarı ve onarımı, kromozom ayrımı, genom stabilitesi, hücre ölümü ve yaşlanma gibi çok sayıda hücresel sürecin düzenlenmesinde yer alır.

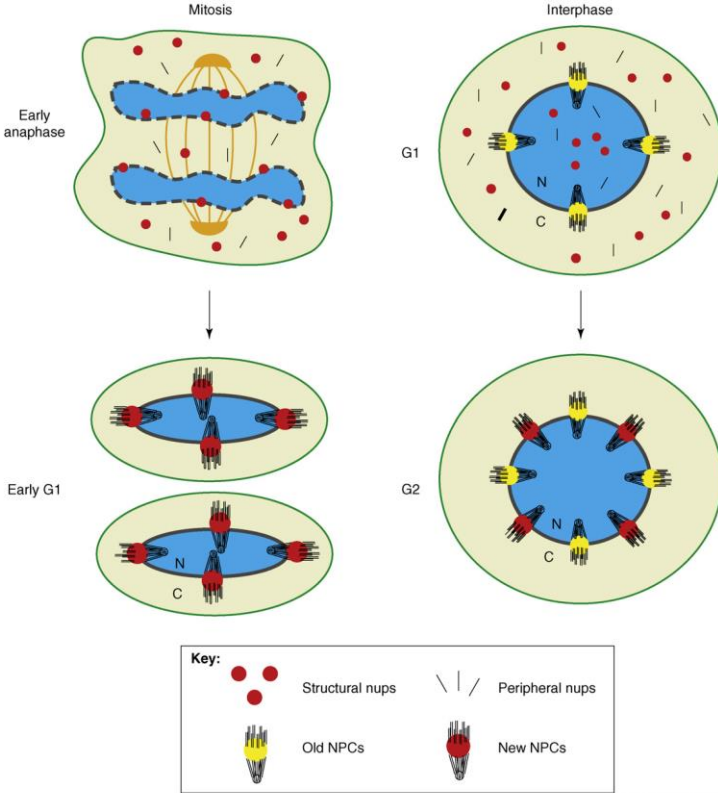


Şekil 0-5: Nuklear Por Kompleksi'nin yapı taşlarını oluşturan kararlı alt kompleksler

2.4. Nuklear Por Kompleks Yaşam Döngüsü

Nuklear porların biyogenezi, hücrenin hayatta kalması ve çoğalması için gereklidir. Mitotik-NPK düzeneği, ayrıştırılmış kromozomlar etrafında nükleer membranın reformasyonu ile eşzamanlı olarak gerçekleşir. NPK'ler, NZ'nin parçalanması sırasında sitoplazmaya dağılmış olan alt

komplekslerden yeniden oluşturulur (Şekil 2-6). İnterfaz sırasında NPK tutunması, yeni sentezlenmiş nuplar kullanılarak ve nukleusun ve sitoplazmanın fiziksel olarak ayrıldığı hücrel bir ortamda bozulmamış bir şekilde meydana gelir (Şekil 2-6).



Şekil 0-6: Mitoz ve İnterfaz sırasında NPK oluşumu:

Mitoz sırasında sitoplazmik ve nuklear içerik birbirine karışır. Mitotik montaj, erken anafaz sırasında yapısal nupların kromatine bağlanmasıyla başlayan ve adım adım gerçekleşen bir süreçtir. İnterfaz sırasında, NPK'ler, çekirdek ve sitoplazmayı fiziksel olarak ayıran sağlam bir NZ'ye monte edilir. Bu işlem sırasında NPK'ler, nuklear zarfın her iki tarafında bulunan yeni sentezlenmiş nukleoporinleri kullanır.

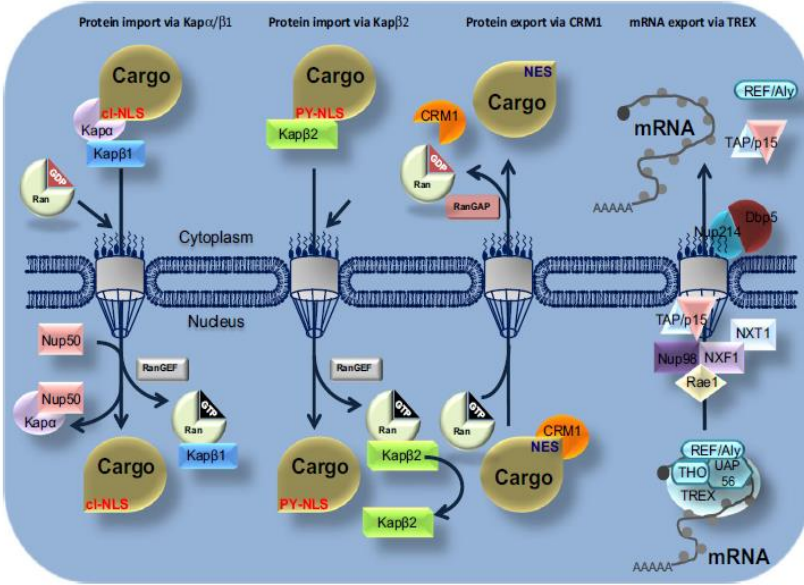
2.5. Nuklear Por Kompleks Transportu

Hücre homeostazı için nukleositoplazmik taşınmanın sıkı bir şekilde düzenlenmesi önemlidir. Sonuç olarak, NPK üyeleri veya nuklear taşıma sürecindeki değişiklikler hücre büyümesi ve hayatta kalması üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir ve şaşırtıcı bir şekilde, kanser ve nadir görülen otozomal

resesif bozukluk olan triple A sendromu gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (33).

Tüm nükleositoplazmik trafik, NPK ile gerçekleşir. 60 kDa veya daha düşük iyonlar ve proteinler gibi küçük moleküller por boyunca taşınabilir (34,35). Bununla birlikte, histonlar gibi 20-30 kDa'dan daha küçük proteinler bile NPK'yi taşıyıcı-aracılı bir şekilde aktif olarak geçer (36). Nukleusa veya nukleusun dışına taşınacak substratlar, yönlü aktarımlarını hedefleyen farklı dahili sinyaller içerir. Kargo olarak düşünülebilecek taşıma substratları arasında proteinler, çeşitli RNA türleri ve RNA artı proteinlerin kompleksleri (ribonükleer proteinler; RNP'ler) bulunur. Nukleusa taşınacak proteinler, nükleer lokalizasyon sinyalleri (NLS'ler) olarak adlandırılan diziler içerir ve nukleustan ihraç edilecek proteinler de nükleer ihracat sinyalleri (NES'ler) içerir. Bu sinyaller, nukleusa içe veya dışa aktarmayı koordine etmek için RanGTPase döngüsü ile çalışan çözünür faktörler tarafından tanınır.

Nükleer taşıma (import-eksport) için makromoleküller genellikle spesifik taşıma sinyalleri, yani bir nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) veya bir nükleer ihracat sinyali (NES) gerektirir (Şekil 2-7). Karyoferin protein ailesinin (importin ve eksportin olarak bilinir) çözünür taşıma reseptörleri, makromoleküller içindeki bu sinyalleri tanır. NLS ve NES, taşıma için gerekli ve yeterli olan proteinler içindeki sinyal dizileri olarak tanımlanabilir. Bu diziler taşıma reseptörlerini doğrudan veya adaptör molekülleri yoluyla bağlar ve translokasyon işleminin sonunda nakil kompleksinin salınmasını sağlar (37). Importin-a (Imp-a), importin-b (Imp-b), CRM1 (eksportin1 veya Xpo1 olarak da bilinen kromozom bölgesi bakımı 1) ve transportin-1 (karyoferin-b2 olarak da bilinir) ile etkileşen taşıma sinyalleri iyi tanımlanmış olmakla birlikte, diğer 16 insan karyoferin-b için belirlenmeye devam etmektedir (38,39). Bilinen NLS'ler klasik NLS'lere veya klasik olmayan NLS'ler olarak sınıflandırılabilir. Klasik NLS'ler ayrıca monopartit veya bipartit NLS'lere ayrılabilir. Klasik olmayan NLS'ler, kargo proteininin Imp-b ile doğrudan etkileşime aracılık eden karyoferin-b2'ye bağlanmasına izin veren prolintirosin NLS'leri (PY-NLS'ler) içerir. Nükleer taşıma için, lösince zengin NES (CRM1 tarafından tanınan) en kapsamlı karakterize edilen taşıma sinyalidir, CRM1-snurportin1 ve RanGTP kompleksinin yapısı açıklanmıştır (40,41).



Şekil 0-7: Nukleer Transporta Genel Bakış

2.5.1. Nukleer Transport Reseptörleri

40 kDa'dan daha büyük proteinler, NPK'den çözünür nukleer taşıma reseptörleri (NTR'ler) yoluyla taşınır. NTR'ler nukleus ve sitoplazma arasında sürekli olarak hareket eder, yüklerini nukleusun bir tarafına bağlar ve diğer tarafta serbest bırakır. Nukleer-sitoplazmik taşıma reseptörlerinin çoğu, b-karyoferin protein ailesinin üyeleridir ve her üye birbirinden farklı kargo proteinleri veya RNA grubu tanır (Tablo 2-1) (42). İnsanlarda karyoferin familyasının Ran bağlanma alanlarında belirtilen en büyük homoloji ile dizi homojisini paylaştığı varsayılan 22 üyesi vardır [43,44]. Karyoferin ailesi içinde spesifik olan, kısa bir tekrar tekrar döngüsü ile bağlanan anti-paralel helikslerin oluşturduğu tandem HEAT tekrar kıvrımıdır. Bu tekrarlayan yapılar doğası gereği esnekler ve Ran kontrollü kargo tanıma ve kargo taşınmasına önemli ölçüde katkıda bulunur. Karyoferin-b proteinleri, adaptörler yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak yükleriyle etkileşime girebilir. Ek olarak, insanlarda tanımlanmış olan ve bu sürece daha fazla karmaşıklık katan Imp-a protein ailesine ait altı homolog adaptör proteini vardır. Örneğin, üridin açısından zengin küçük nukleer RNP'lerin Imp-b aracılı nukleer ithalatı, snuportin-1 adı verilen farklı bir adaptör proteini içerir ve Imp-a örneğinde olduğu gibi snuportin-1, Imp-b'yi bir IBB alanı yoluyla bağlar. Karyoferin-b proteinleri, bir kargo bağlanma alanı, bir NPK bağlanma alanı ve küçük Ras-benzeri GTPase Ran için bir bağlanma alanı içeren çok alanlı taşıma faktörleridir (45,46). Aile üyeleri hem import hem de eksport alıcıları içerir; bununla birlikte, bunlardan sadece

birkaçı işlevsel olarak daha yüksek ökaryotlarda karakterize edilmiştir (Tablo 2-1) (42).

Tablo 0-1: Karyoferin Protein Ailesinin Üyeleri

Vertebrate karyoferins	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> karyoferins	Cargoes (selection) vertebrate (V) yeast (Y)
Imp-β/Kapβ1	Kap95	Classical NLS via Imp-α; cyclin B1; snurportin1; SRY; PTHFp; CREB, AP-1, TRF1, Smad3; SREBP-2; HTLV-1 Rex, HIV-1 Tat, HIV-1 Rev; NF-YA; adenovirus core protein pVII; aristales/Arx; cJun; H1; HPV16E6; H1; H2A; H2B; H3; H4; rPL23a, rPS7, rPL5, rPL18a, rPL6, rPL4; PP2A (PR65)
Kapβ2 (Transportin/Transportin-2)	Kap104	(V) PY-NLS cargoes; PQBP-1, YBP1, PABP2, EWS, FUS, SAM68, hnRNP M, hnRNP A1, hnRNP A0, hnRNP A2, hnRNP A3, hnRNP D, hnRNP F, JKTIP-1, TAP (INXF1), HuR, HEXIM1, RB15B, CLK3, WBS16, Cyclin T1, TAFI68, CPSF6, HCC1, ETL; tfg2p non PY-NLS cargoes: TAFI48; NPM-ALK, SRP19; H2A; H2B; H3; H4; cJun; rPL23a, rPS7, rPL5; adenovirus core protein pVII; HIV-1 Rev; HPV16 E6, HPV16 L2, HPV18 L2 (Y) Nab2p; Hrp1p; Tfg2p
Importin-5 (Kapβ3 or RanBP5)	Kap121 (Pse1)	(V) p60TRP; Rag-2; PGCT/Stella; apolipoprotein A-I; influenza A PB1-PA; HPV18 L2; HPV16 L2; CDK5 activator p35; TAFI48, cJun; HIV-1 Rev; rPL23a, rPS7, rPL5, rPS3a; H2A; H2B; H3; H4 (Y) Aft1p; Asr1p; Egd1p; Nop1p, Nup53p; Pdr1p; Pho4p; Sas2p; Sof1p; Spo12p; Ste12p; Yap1p; Yra1p; secondary pathway for histones, ribosomal proteins, Ho, SRP, TBP
Importin-4 (RanBP4)	Kap123	(V) Vitamin D receptor, TP2, HIF-1-α, rPS3a (Y) Egd1p; H3 (Hht2p), H4 (Hht2p); Sas2p; SRP; Rpl25p, Rpl0a, Rps1p, Rpl4p, Rpl15p, Rpl16p, Rpl18p, Rpl25p, Rpl41p; secondary pathway for Asr1p, Asf1p, H2A, H2B, Htz1p, Yap1p, Yra1p, TBP
Importin-9	Kap114	(V) Hepatocellular carcinoma associated protein, HSP27, rPS3, rPS9, rPL19, rPL18a, rPS7, rPL6, rPL4; cJun; H2A, H2B, H3, H4; aristales (Arx); PP2A (PR65); (Y) H2A (Hta1p), H2B (Htb1p), Nap1p, TBP (Spt15p); TFIIB Sua7p; rfp1; secondary pathway for Asr1p
Importin-7	Kap119 (Nmd5)	(V) Proline-rich homeodomain; EZI, RK-2, MEK1, Smad3; HIV-1 integrase; CDK5 activator p35; HIF-1-α; cJun; glucocorticoid receptor; HIV-1 Rev; rPL23a; rPS7; rPL5; H2A, H2B, H3, H4; Imp-β/7 heterodimer; H1; HIV-1 integrase, adenovirus core protein pVII; rPL6, rPL4, rPS3a; (Y) Crz1p; Gal4p; Hog1p; Ssa4p; TFIIS (Dst1p), Rpl1p; secondary pathway for histones H3 and H4
Importin-8 (RanBP8)	Kap108 (Sxm1)	(V) Ago2; Smad4, Smad1; NPM-ALK; SRP19; (Y) Lhp1p, Pab1p, Rpl16p, Rpl25p, Rpl34p; secondary pathway for Ho, histones H3 and H4
Transportin-SR (-SR2/3/TNPO3)	Kap111 (Mtr10)	(V) ASF/SF2, SC35, TRA2x, TRA2β; HPV E2, RBM4, ALEX3, BAB71287, BAP1, MLF2, ODF2; dASF, dSC35, dθG8, Rbp1, B52, RSF1; HIV1 IN; (Y) Gbp2p; Hrb1p; Npl3p; tRNAs
–	Kap122 (Pdr6p)	(Y) Imports sc-cargo – Toa1 and Toa2, TFIIA
Importin-13	–	NF-YB/NF-YC; NC2a/NC2β; Myopodin, hUBC9, eIF1A Y14-Mago; glucocorticoid receptor CHRAC-15/CHRAC-17, p12/CHRAC-17; PAX6, Pax3, Crx; Aristales (Arx); rPL5; histone fold heterodimers
CRM1 (Exportin-1)	CRM1 (Xpo1/Kap124p)	Leu-rich NES cargoes; HIV genomic RNA; m7G-capped UsnRNAs; 40S and 60S pre-ribosomal subunits via NMD3 adaptor; snurportin1 (SPN1)
CAS (Exportin-2)	Kap109 (Cse1)	Imp-as (Y) Kap60/Srp1
Exportin-4/ Bidirectional NTRs	–	Sox-2, SRY; eIF5A, Smad3
Exportin-5	Kap142 (Msn5)	tRNA, eEF1A (via aa-tRNA); dsRNA-binding proteins (via dsRNA); pre-miRNAs; 60S pre-ribosomal subunits
Exportin-6	–	Actin-profilin complexes
Exportin-7 (RanBP16)	–	p50-RhoGAP, 14-3-3σ
Exportin-t (Xpo-t)	Kap127 (Los1)	tRNA

2.5.1.1. İmport Reseptörleri

Klasik bir NLS içeren bir protein, NLS bağlama cebi tarafından Imp-a adaptör proteini içinde bağlanır. Taşıma reseptörü Imp-b, Imp-a'ya bağlanır ve daha sonra NLS içeren proteini NPK'ye hedefler. Imp-b'nin kargo bağlanma alanından uzakta bulunan FG açısından zengin motifler için iki bağlanma yeri içerdiği gösterilmiştir. Çoğu karyoferin-b proteini, temel histonların temel ribozları ve ribozomal proteinler veya bazı RNA bağlayıcı proteinlerin arginin-glisinden zengin NLS'leriyle doğrudan etkileşime girebildikleri için yüklere bağlanmak için adaptörlere gerek duymaz (47).

2.5.1.2. Eksport Reseptörleri

En kapsamlı karakterize edilen eksport reseptörü, reseptör proteinleri karyoferin-b ailesinin bir üyesi olan kromozom bölgesi bakımı 1'dir (CRM1). CRM1, nukleustan lösince zengin NES içeren proteinleri sitoplazmaya aktarır (48). CRM1, RanGTP'nin bağlanmasına izin veren 20 HEAT etki alanına sahiptir. Yük bağlama, genel bir NES yerleştirme yeri üreten hidrofobik bir yarıktan bu HEAT alan halkasının dışında gerçekleşir. CRM1, yapısal olarak ilgisiz çok çeşitli proteinlerde bulunan NES'leri tanır. CRM1 ayrıca nukleustan eksport edilecek bir proteine doğrudan bağlanmadığı durumlarda adaptör molekülleri tarafından da alınabilir (örn. Exp5, büyük ribozomal alt birimleri eksport etmek için CRM1 ile işbirliği yapar). CRM1 ayrıca 40'lı ve 60'lı ribozomal pre-altbirimlerin yanı sıra temel RNP'lerin eksportuna da katılmaktadır. İki adaptör ile [Cap bağlama kompleksi (CBC) kompleksi ve PHAX] CRM1, splikeozomal U snRNP'lerin olgunlaşması için de gereklidir. Ayrıca CRM1, RanBP1, Ran-GAP ve nükleer kompartımanın kimliğine katkıda bulunan diğer çeviri faktörlerinin sitoplazmik lokalizasyonunu aktif olarak sürdürmektedir. CRM1'in bir diğer önemli fonksiyonu da sitoplazmaya geri dönüş yapan SPN1 geri dönüşümündeki (U snRNP'ler için bir adaptör) rolüdür. İlginç bir şekilde, CRM1'in aşırı ekspresyonu çeşitli tümör tiplerinde bildirilmiştir ve kötü prognoz ve tedaviye direnç ile korele edilmiştir. Ayrıca, birçok virüsün enfeksiyonu sırasında CRM1 gösterilmiştir (49,50,51).

2.5.2. Ran Sistemi

Karyoferin protein ailesinin üyelerinin aracılık ettiği nukleositolazmik taşıma işlemi metabolik enerji gerektirir. Taşıma reseptörlerinin kargo molekülleri ile yüklenmesi ve boşaltılması küçük Ras-benzeri GTPase Ran tarafından kontrol edilir ve GTP hidrolizi gerektirir (52). Ran, iki farklı nükleotide bağlı durumda bulunan 25 kDa'lık bir proteindir: RanGDP ve RanGTP. Ran, GTP'yi çok yavaş hidrolize eder ve Ran-GAP1 (Ran GTPase aktive edici protein 1) ve RanBP1 dahil Ran tarafından GTP hidrolizini önemli ölçüde arttıran düzenleyici proteinlerle etkileşir (53). Tersine, Ran düzenleyici protein RanGTP değişim faktörü (insan hücrelerinde RCC1 olarak da adlandırılan RanGEF), RanGTP havuzunu restore eden nukleotidlerin değişimini hızlandırır. RanGAP1 sadece sitoplazmiktir ve RanBP1 ağırlıklı olarak sitoplazmada yer alırken RanGEF nukleardır. RanGEF ve sitoplazmik RanGAP1'in bu sıkı nuklear lokalizasyonunun bir sonucu olarak, GTP ile kompleks halinde Ran çoğunlukla sitoplazmada ve RanGDP'de (GDP ile kompleks halinde Ran) nukleusta lokalizedir. Bu RanGTP gradyanı, nuklearsitoplazmik taşınmaya yönlülük sağlar (54). Eksport kompleksleri, RanGTP ile birleşerek oluşan import komplekslerinin aksine RanGTP bağlaması ile ayrılır. Hem eksportinler hem de importinler RanGTP'yi doğrudan bağlar ve RanGTPase sistemi tarafından sağlanan

metabolik enerjiyi yönlü taşıma için kullanır (55). Eksporinler yüklerini düşük RanGTP seviyesinde (sitoplazmada) bağlar ve NPK'yi kargo taşıyan dimerik kompleksler olarak hareket ettirir (Şekil 2-7). Eksporinler, yüklerini çekirdeğin yüksek RanGTP seviyelerinde toplayarak ters yönde hareket ederler (Şekil 2-7). RanGTP-ekspor-kargo kompleksi NPK'yi sitoplazmaya geçer ve burada taşınan yükü serbest bırakan GTPase aktivasyonunun ardından demonte eder. Serbest ekspor, başka bir ekspor döngüsüne aracılık etmek için tekrar çekirdeğe taşınır (42).

2.5.3. Nukleer İmport

NLS'lerin Imp-a ile tanınması ve Imp-b ile heterodimerizasyon nukleer import sürecini başlatır. Kargo proteini ve Imp-a / b kompleksinden oluşan import kompleksi, nukleer zarfta lokalize olur, RanGDP'ye bağlanır ve nukleer pora yerleştirilir. Imp-a / b kompleksi NPK'ye bağlanmaya ve NPK'ye translokasyona aracılık eder. Por içinden translokasyon yapıldıktan sonra, import kompleksinin ayrılması, nukleusta RanGTP tarafından uyarılır. Importin-a nukleer import CAS aracılığıyla sitoplazmaya geri dönüştürülürken, Imp-b RanGTP ile birlikte sitoplazmaya ayrı olarak geri aktarılır. RanGAP1 ile kolaylaştırılmış Ran'ın sitoplazmik taraftaki HTP hidrolizi, bir sonraki döngü için Imp-b'nin salınmasına neden olur.

2.5.4. Nukleer Ekspor

Nukleer ekspor süreci, kargo proteinleri üzerindeki NES dizilerini tanıyan CRM1 gibi spesifik nukleer ekspor reseptörleri kullanılarak nukleer import kurallarına benzer ilkelere göre gerçekleştirilir. Çoğu NES için CRM1'in afinitesi düşüktür ve ekspor kompleksinin oluşumu, CRM1'i kromatin bağlayıcı protein RCC1'e bağlayan ve RanGTP'nin aktif konsantrasyonunu arttıran RanBP3 tarafından desteklenir. Bu, NES yükünün ekspor reseptörü için afinitesini artırır. Bu kompleks, FG tekrar proteinleri ile etkileşim yoluyla NPK'den geçer. Sitoplazma içinde CRM1 kompleksi sitoplazmik filaman kompleksine (Nup88, Nup214 ve Nup358) bağlanır ve protein kompleksinin ayrılmasını teşvik eden GTP'nin hidrolizine neden olan RanGAP ile etkileşir. Bu ayrışmayı takiben, kargo sitoplazmada serbest bırakılır (40,56).

2.5.5. Rna'nın Eksportu

Nukleuta transkribe olan RNA'lar, protein sentezindeki işlevlerini yerine getirmek veya fonksiyonel partiküllere olgunlaşmak için ekspor sitoplazmaya taşınmalıdır. mRNA öncesi işlenir ve toplu veya spesifik ekspor yoluyla taşınmak üzere haberci ribonükleoprotein (mRNP) komplekslerine paketlenir. Poli-A transkriptlerinin çoğu, RanGTP gradyanından bağımsız olarak karyoferin olmayan heterodimer Nxf1 / Nxt1 yoluyla ihraç edilir. Tersine, endojen transkriptlerin belirli bir alt kümesi, CRM1 yoluyla

nukleustan dışarı aktarılır. Verimli ihracat için RNA'lar, birleştirme, poli-A kuyruğunun 30-uç formasyonu ve 50-uçlarına bir metil-7-guanosin (m7G) kapak yapısı eklenmesini içeren işleme tabi tutulmalıdır. Transkriptlerin çoğunda, m7G kapağı CBC'ye bağlanır ve daha sonra ihracat mRNP'lerinin NPK'ye bağlanmasına ve hidrofobik merkezi kanaldan geçmesine izin veren ihracat faktörlerini aktive eder. Axfl (TAP olarak da bilinir) ihracat mRNP ve NPK arasındaki etkileşimin ana itici gücüdür. Nxf1/Nxt1 heterodimeri, transkripsiyon-ihracat (TRES) kompleksi aracılığıyla mRNP'ye alınır. TRES kompleksi, THOC1 / Hpr1, hTho2, THOC5, THOC6, THOC7 ve Tex1'den oluşan UAP56, REF/a Aly, CIP29 ve THO çok alt birim kompleksinden oluşur. REF/Aly ve THO kompleksleri, kargo mRNA'larının merkezi kanaldan geçişe izin vermek için mRNP'leri ribonükleik asit ihracat proteini Rae1 ve Nup98 ile nuklear sepetle ilişkilendiren Nxf1 reseptörü ile etkileşimini teşvik eder (Şekil 2-7). Sitoplazmik yüzde kargo mRNP'leri serbest bırakılır ve ihracat faktörleri geri dönüştürülür. RanBP2, Nup88 ve Nup214 ile ilişkilidir ve toplu mRNA ihracatından sonra kargo tahliyesi ve geri dönüşümünde çok önemli bir rol oynamaktadır. mRNA'ların çoğunluğu NPK'yi geçmek için Nxf1 reseptörünü kullanmasına rağmen, transkript alt kümeleri genel CRM1 yolu yoluyla dışa aktarılır. Ek olarak, protein kofaktörler aracılığıyla CRM1, spesifik mRNA tipleri, küçük nükleer RNA'lar (U snRNA'lar) ve ribozomal RNA'ların ihracatında yer alır. CRM1, RNA'yı doğrudan bağlamaz, ancak RNA'ya veya diğer RNA bağlayıcı proteinlere bağlanan NES içeren adaptör proteinleri aracılığıyla taşınır. Bu adım tamamlandığında, CRM1-kargo kompleksleri ayrışarak RNA'nın sitoplazmaya girmesine ve ihracat faktörlerini geri dönüştürmesine izin verir. Toplu mRNA dışa aktarımında olduğu gibi, Nup88, Nup214 ve RanBP2, CRM1'e bağımlı dışa aktarma için geri dönüşüm ve serbest bırakma adımlarında kritik roller oynar (42).

Nukleositoplazmik taşıma işlemleri, kargo protein modifikasyonları ve nakil reseptörleri, NPK ve Ran sistemi dahil taşıma sistemleri yoluyla hücrel sinyalleme sistemleri tarafından düzenlenir. Gerçekten de nukleositoplazmik taşınmayı hedeflemek, anormal protein hücre-altı lokalizasyonu gösteren kanserleri tedavi etmek için yeni heyecan verici terapötik yollar geliştirmeyi yönlendirmiştir (57,58).

2.6. NPK Ve Hastalıkla İlişkisi

NPK'nin, onu oluşturan proteinlerin (nUkleoporinler) ve kontrol ettiği nukleositoplazmik taşınmanın incelenmesi, patojenik hastalık başlangıcına ve ilerlemesine katkı sağlamıştır. Nukleoporinlerin hatalı çalışması, hematolojik neoplazmlarda NUP214 ve NUP98'in gen füzyonları ve çeşitli insan kanserlerinde NUP88'in aşırı ekspresyonu gibi insan malignitelerinde iyi bilinmektedir. Öte yandan, nuklear gözenek kompleksinin yapı iskelesini oluşturan nukleoporinler mutasyona açıktır. NPK kompozisyonu ve

fonksiyonunun düzenlenmesi çalışmasındaki son gelişmeler, hastalıkların ortaya çıkmasını veya ilerlemesini önlemek için bu yapının kesin kontrolünün gerekli olduğunu göstermektedir. NPK biyolojisinin bu hastalıklarda ve dolayısıyla sağlıklı yaşlanma sürecinde doğrudan rol oynadığı gösterilmiştir (Tablo2-2) (59).

Tablo 0-2: Nukleer Por İçerikleri ve Hastalıklarla İlişkisi

Nucleoporin	Alteration	Human disorder	Affected tissue	References
ALADIN	Homozygous and compound heterozygous mutations	Triple A syndrome	Stomach cardia, eye, adrenal, central nervous system	Tullio-Pelet et al. (2000); Handschug et al. (2001)
NUP358 (RANBP2)	Heterozygous mutation	Acute (infection-induced) necrotizing encephalopathy	Central nervous system	Neilson et al. (2009)
NUP62	Decreased RNA expression in brain cortex	Depression	Brain	Kinoshita et al. (2014)
	Homozygous mutation	Infantile bilateral striatal necrosis	Central nervous system	Basel-Vanagaite et al. (2006)
NUP107, NUP205, RanGAP1	Abnormal nuclear protein aggregation	C9ORF72-mediated amyotrophic lateral sclerosis	Brain	Zhang et al. (2015)
NUP62	Irregular protein distribution at the nuclear envelope	Sporadic amyotrophic lateral sclerosis	Brain	Kinoshita et al. (2009)
	Irregular protein distribution at the nuclear envelope	Alzheimer's disease	Brain	Sheffield et al. (2006)
GLE1, RanGAP1, NUP62	Mislocalization	Huntington's disease	Brain	Gasset-Rosa et al. (2017); Grima et al. (2017)
NUP160	Risk gene	Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis	Central nervous system	Ryan et al. (2017)
GLE1	Compound heterozygous mutations	Lethal arthrogryposis with anterior horn cell disease	Central nervous system, skeletal muscle	Nousiainen et al. (2008)
	Homozygous and compound heterozygous mutations	Lethal congenital contracture syndrome-1	Central nervous system, skeletal muscle	Nousiainen et al. (2008)
NUP88	Homozygous and compound heterozygous mutations	Fetal akinesia deformation sequence	Neuromuscular dysfunction, skeletal muscle	Bonnin et al. (2018)
NUP93	Decreased RNA expression in thymus	Down syndrome	Central nervous system	Lima et al. (2011)
NUP107	Homozygous mutation	Unspecified neurogenetic disorder with glomerulosclerosis	Central nervous system, kidney	Alazami et al. (2015)
NUP214	Hemizygous mutation	Neurodevelopmental disorder	Central nervous system	Egloff et al. (2018)
NUP155	Homozygous mutation	Atrial fibrillation with sudden cardiac death	Heart	Zhang et al. (2008)
NUP188, NUP43, NUP37	Heterozygous mutations	Cardiovascular disease	Heart	HaskeII et al. (2017)
NUP188	Heterozygous mutations	Congenital heart disease/heterotaxy	Heart	Fakhro et al. (2011)
NUP93, NUP160, NDC1, NUP153, NUP62	Increased protein expression in the heart	Dilated and ischemic cardiomyopathy	Heart	Cortés et al. (2010); Tarazón et al. (2012)
NUP85	Increased RNA expression in endomyocardium of the heart	Congestive heart failure	Heart	Satoh et al. (2007)
NUP93	Homozygous and compound heterozygous mutations	Nephrotic syndrome	Kidney	Braun et al. (2016)
NUP205	Homozygous mutations	Nephrotic syndrome	Kidney	Braun et al. (2016)
NUP107	Compound heterozygous mutations	Nephrotic syndrome	Kidney	Miyake et al. (2015); Park et al. (2017)

2.6.1. Nukleer Por Kompleksinin Nörodejeneratif Hastalıklarla İlişkisi

2.6.1.1. Triple A Sendromu

En iyi incelenen nukleoporinle ilişkili nörolojik bozukluğa triple A sendromudur. Semptom hem şiddet hem de zamanlama açısından oldukça

değişkendir, ancak net otozomal resesif kalıtım paterni nedeniyle mutasyonun genetik haritalaması mümkün olmuştur. Hastalık, protein Aladin'i kodlayan AAAS genindeki mutasyonlar ile gösterilmiştir.. Genetik haritalama sırasında Aladin'in subseleler yerleşimi bilinmemekle birlikte daha sonra NPK'nin bir bileşeni olduğu bulunmuştur. Triple A sendromuna bağlı bilinen birçok Aladin mutasyonu vardır, ancak hastalık şiddeti en yüksek olanlar Aladin'in NPK'ye doğru lokalize olmamasına neden olur. Şaşırtıcı bir şekilde, Aladin nakavt farelerinde sadece hafif nörolojik defektler vardır ve triple A sendromu ile ilişkili başka semptom yoktur (8,60).

AAAS genindeki farklı mutasyonlar hakkında kapsamlı bilgi olmasına ve nükleoporin mutasyonlarının nasıl üçlü A sendromuna yol açabileceğine dair tanımlayıcı modeller olmasına rağmen, moleküler bir mekanizmayı destekleyen çok az kanıt vardır. Aladin, transmembran nükleoporin NDC1 tarafından doğrudan NPC'ye bağlanır. NDC1'in tükenmesi sadece Aladin NPC sabitlemesini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda nükleer ithalatı da bozar (8,61).

2.6.1.2. Frontotemporal Demans, Amyotrofik Lateral Skleroz, Parkinson Hastalığı

Frontotemporal demans (FTD), amyotrofik lateral skleroz (ALS) ve Parkinson hastalığı (PH), giderek artan bilişsel yetenek kaybına neden olan ciddi nörodejeneratif bozukluklardır. Son yıllarda bu farklı bozukluklar ile NPK biyolojisi arasında bir bağlantı ortaya çıkmıştır. Bu bağlantının yeni bir örneği, oksidatif stres yanıtında rolleri bilinen sitoplazmik bir nükleoporin filament olan Nup358'in (RanBP2 olarak da bilinir) motor nörona özgü nakavtının bir fare ALS fenotipine neden olmasıdır (Tablo 2-2). Fare motor nöronlarında Nup358'in şartlı ablasyonu, ALS hipoaktivite, arka ekstremitte felci, solunum sıkıntısı ve sonunda ölüm semptomlarının başlamasına neden olur. Her yerde bulunan Nup358 heterozigot null fareler, nörotoksin MPTP'ye maruz kaldıklarında akinetik PH şiddetini arttırırlar. PH ve ALS arasındaki bağlantı belirlenmemiştir, ancak Nup358'in bu nörodejeneratif fenotiplerin her ikisinde de rol oynadığı görülmektedir (62).

2.6.1.3. Huntington Hastalığı

ALS'de yaygın olarak bulunan C9orf72, geninde bir CAG tekrarları poliglutamin (polyQ) protein agregatlarının oluşumuna yol açar ve Huntington hastalığına (HD) neden olur. HD, nöronal hücre ölümü, motor bozukluk, kişilik değişiklikleri ve bunama ile ilişkili otozomal dominant nörodejeneratif bir hastalıktır (8,63). Huntingtin geninde 100'den fazla CAG tekrar dizisine sahip bir fare soyunun, HD'nin ayırt edici semptomlarına sahip bir hastalığın gelişmesinden sonra ileri yaşta öldüğü bulunmuştur. Bu fareler, aynı zamanda hastalarda görüldüğü gibi nöronal intranükleer

inklüzyonlar da oluşturmuştur (63). 20'den fazla CAG tekrarına sahip olan genin mutant formları, proteinin peolitik parçalanmaya dirençli ve hücre ölümüne neden olan perinükleer agregatlarının oluşmasına neden olur. Hücre nükleusunda değil sitoplazmada protein birikmesi, düşük karmaşıklığa sahip proteinlerin ve nüklear taşıma faktörleri gibi düzensiz bölgelerin yanlış yerleşmesine yol açar. İlginç bir şekilde, nükleer zarf agregatları nükleoplazmadan ayırmaya devam etmesine rağmen, büyük perinükleer poliQ agregatlarının bazıları NPK'lerle ilişkilendirilmiştir. NPK'lerin HD'deki rolü hakkında birçok soru kalmaktadır, ancak nükleostoplazmik transporttaki değişikliklerin hastalığın patolojisinin ayrılmaz olduğunu gösteren yeterli kanıt vardır (63).

2.6.1.4. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), hafıza kaybı, bilişsel işlev bozukluğu ve sonunda erken ölüm ile karakterize ciddi bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın prevalansının önümüzdeki birkaç on yıl içinde dört katına çıkması ve topluma artan bir yük getirmesi beklenmektedir. Hastalığın en yaygın formunun yaklaşık % 60-80 genetik katkısı olmasına karşın kesin bir mekanizma gösterilmemiştir. AH'nin erken teşhis edilmesi zordur, ancak hücre dışı amiloid beta protein agregatları, hiperfosforile tau (mikrotübül ile ilişkili bir protein) ve tau proteininden oluşan hücre içi nörofibriler düğümlerin (NFT'ler) ortaya çıkması ile karakterize edilebilir. AH'deki NPK'lerin rolü belirlenmemiştir, ancak AH hasta hipokampal nöronlarında alfa1 importin alfa1 sitoplazmik inklüzyonlara anormal bir şekilde yerleşmiştir, NPK'ler agregalarda bulunur ve nükleuslar anormal şekle sahiptir.

Hücre içi NFT'ler, HD'de görülen PolyQ agregalarına ve ALS'de görülen PolyGA agregalarına benzerdir, çünkü hepsi proteostazda, protein konsantrasyonu, konformasyon ve lokal hücrenel homeostazında bir başarısızlığı temsil eder (79). PolyQ ve PolyGA agregatlarının nükleostoplazmik taşımacılıkta oynadığı rolün kanıtları dikkate değerdir ve AH NFT'lerde de taşımayı değiştirebileceğine dair çok az kanıt olsa da, bu bozukluğun da kritik bir NPK yönüne sahip olacağı muhtemel görünmektedir (64,65,66).

2.6.2. Viral Enfeksiyon Ve Immun Sistemle NPK İlişkisi

2.6.2.1. NPK Temelli Viral Nükleer Girişi

Yukarıda belirtildiği gibi, ~ 390 Angstrom'dan daha büyük moleküller nükleusa geçemez, bu nedenle herpes simpleks virüsü (HSV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve adenovirüs gibi büyük virüslerin giriş için 3 yerleşik yöntemden birini kullanması gerekir: 1) sitozolde kapsid bozulması, ardından klasik nükleer geçişi, 2) NPK'de yerleştirme, ardından kapsid bozulması ve modifiye nükleer geçişi ve 3) NPK ve ardından nükleusa

doğrudan geçiş. Hepatit B virüsü gibi daha küçük virüslerin bile nükleer girişi aktif bir taşıma mekanizmasına dayanmaktadır. Tüm bu yöntemler NPK'yi doğrudan veya dolaylı olarak kapsamaktadır. Göreceğimiz gibi, virüsler konakçılarının nükleostoplazmik taşıma fonksiyonunu kullanmak için mekanizmalar geliştirmiş ve konakçılar da bu viral nükleer giriş yöntemleri ile mücadele etmek için farklı mekanizmalar geliştirmiştir. Normal şartlar altında nükleer ithalatta rol oynayan nükleoporinler, virüslerin nükleer giriş için hedefidir. Nükleositoplazmik transportta bilinen rolleri olan bir sitoplazmik halka nükleoporini olan Nup214, adenovirüs 2 nükleokapsitlerinin doğrudan fonksiyonel import reseptörü ile etkileşir ve işlev görür. Importin alfa / beta aracılı protein importunda doğrudan rol oynayan nuklear sepet nükleoporin Nup153, HIV kapsidine bağlanır ve bu nükleoporinin nakledilmesi kapsid girişini azaltır. HCV kapsid ile etkileşen proteinlerin proteomik bir analizinde Nup98, HCV'nin nukleusa girmesi ve daha sonra virüsün yayılması için kritik olarak tanımlanmıştır. NPK'nin her iki yüzünde bulunan bir nükleoporin, hCG1 HIV proteini Vpr'e bağlanır ve bu etkileşim viral proteinin nuklear importuna yardımcı olur. Bu örnekler virüslerin, konakçılarının nukleuslarına giriş yapmak için NPK yapısal bileşeninden bağımsız olarak çeşitli konakçı nükleoporinlerini nasıl kullandıklarını vurgulamaktadır (67,68).

2.6.2.2. Nükleoporinlerin İmmunolojik Cevaptaki Rolü

Nükleoporinlerin viroloji ve antiviral tepkilerdeki rolü iyi çalışılmıştır, ancak bu proteinlerin sadece virüslere değil, aynı zamanda diğer enfeksiyonlara karşı immünolojik tepkilerdeki rolü de hala başlangıç niteliğindedir. Bir monosit hücre hattında, iskele nükleoporin Nup85'in (FROUNT) CCR2 ve CCR5: hücre motilitesinden sinyal vermekten sorumlu kemokin reseptörlerini bağladığı bulunmuştur. Bağlanma psödopodi oluşumu ve kemotaksi için CCR2/CCR5 sinyalleşmesi için gereklidir. Şaşırtıcı bir şekilde, bu çalışmada Nup85 esas olarak NPK'de değil, hücrelerin sınırında bulundu. İskele nükleoporin Nup96 için immün cevabını heterozigot null farelerin modüle ettiği bir nükleoporinin ilk in vivo kanıtını gösteren viral enfeksiyonlara karşı bozulmuş bir tepki gösterdiği belirtilmiştir. Fareler, diğer nükleoporinlerin normal seviyeleri ve normal sayıda NPK ile Nup96'da spesifik bir azalmaya sahiptir. Düşük Nup96 protein seviyeleri özellikle büyük doku uyumluluk kompleksi / majör histokompatibilite kompleksi (MHC) I ve II için mRNA importunu azaltır. MHC'ler immün efektör hücrelere antijen sunumu için kritik olduğundan, bu farelerde virüse karşı immün cevap baskılanmıştır (69). Nup96 heterozigot fareler gibi, Nup96 ile bir alt komplekste bulunan bir iskele nükleoporin olan hipomorfik Sec13'e sahip fareler gibi, uyarılmış T hücrelerinde MHC I ve II ekspresyonu ve daha düşük sitokin üretimi seviyeleri vardır. Bu fare modellerinin her ikisi de, antijen sunan hücrelerde nükleoporinlerin önemini göstermektedir.

Nukleoporinlerin immün sisteminin efektör hücrelerinde doğrudan bir rolü in vivo olarak gösterilmemiştir, ancak fare T hücre hatlarında, immün adaptörünün SLP-76'nın NPK sitoplazmik filaman ile ilişkili protein RanGap1'e bağlanması gereklidir (70).

3. Sonuç

Nukleositoplazmik taşıma, NPK ve nukleoporinlerin çalışma prensipleri ile ilgili birçok yeni gelişme, hastalıkların ortaya çıkmasını veya ilerlemesini önlemek için organizmaların bu süreçleri ve yapıları düzenleme yeteneğinin sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerektiğini göstermektedir. Burada tartışılan hastalıkların çoğu AH ve HD gibi yaşlanma ile doğrudan ilişkilidir, ancak kanser ve kardiyovasküler hastalık gibi kalan hastalıkların çoğu da dolaylı olarak yaşla birlikte kötüleşir. Ne olursa olsun, insanların yaşlanması nukleoporinlerin doğrudan rol oynadığı gösterilen hastalıkların oluşumunu ve şiddetini artırır. Bu hastalıklar ve dolayısıyla nukleoporinler, insan yaşamı üzerinde en azından dolaylı bir rol oynamaktadır. Yukarıda görüldüğü gibi, bu işlem, kanser hücreleri tarafından nukleoporin füzyon proteinleri yoluyla çekirdeğe onkojenik transkripsiyon faktörlerini bağlamak veya getirmek için kullanılan işleyişe benzerdir. Protein alt kümelerini (diğer nukleoporinler dahil) genomdaki belirli bölgelere yönlendirmek için nukleoporinlerin kullanılması, bu proteinlerin hücre işlevini ve kaderini değiştirebildiği mekanizmaları, hastalıklar ve yaşlanmayla da ilişkilidir.

4. Kaynaklar

- 1- Susan R. Wentz and Michael P. Rout. The Nuclear Pore Complex and Nuclear Transport. Cite this article as Cold Spring Harb Perspect Biol 2010;2:a000562.
- 2- Ahmed S, Brickner JH. 2007. Regulation and epigenetic control of transcription at the nuclear periphery. Trends Genet 23: 396–402.
- 3- Maximiliano A. D'Angelo and Martin W. Hetzer. Structure, dynamics and function of nuclear pore complexes. Trends in Cell Biology Vol.18 No.10. 9 September 2008.
- 4- D'Angelo, M.A. and Hetzer, M.W. (2006) The role of the nuclear envelope in cellular organization. Cell. Mol. Life Sci. 63, 316–332.
- 5- Cook, A. et al. (2007) Structural biology of nucleocytoplasmic transport. Annu. Rev. Biochem. 76, 647–671.
- 6- Mosammaparast, N. and Pemberton, L.F. (2004) Karyopherins: from nuclear-transport mediators to nuclear-function regulators. Trends Cell Biol. 14, 547–556.

- 7- Terry, L.J. et al. (2007) Crossing the nuclear envelope: hierarchical regulation of nucleocytoplasmic transport. *Science* 318, 1412–1416.
- 8- Stephen Sakumaa and Maximiliano A. D’Angelo. The roles of the nuclear pore complex in cellular dysfunction, aging and disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2017 August ; 68: 72–84. doi:10.1016/j.semcdb.2017.05.006.
- 9- Kosinski J, Mosalaganti S, von Appen A, Teimer R, DiGiulio AL, Wan W, et al. Molecular architecture of the inner ring scaffold of the human nuclear pore complex. *Science.* 2016; 352:363–365. [PubMed: 27081072].
- 10-Schmidt, H.B., and Gorlich, D. (2016). Transport selectivity of nuclear pores, phase separation, and membraneless organelles. *Trends Biochem. Sci.* 41, 46–61.
- 11-Worman, H.J., Ostlund, C., and Wang, Y. (2010). Diseases of the nuclear envelope. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2, a000760.
- 12-de Leeuw, R., Gruenbaum, Y., and Medalia, O. (2017). Nuclear lamins: thin filaments with major functions. *Trends Cell Biol.* 28, 34–45.
- 13-C. Patrick Lusk, Megan C. King. The nucleus: keeping it together by keeping it apart. *Curr Opin Cell Biol.* 2017 February ; 44: 44–50.
- 14-Cavalier-Smith T. Origin of the cell nucleus, mitosis and sex: roles of intracellular coevolution. *Biol Direct.* 2010; 5:7.
- 15-Devos D, Dokudovskaya S, Alber F, Williams R, Chait BT, Sali A, Rout MP. Components of coated vesicles and nuclear pore complexes share a common molecular architecture. *PLoS Biol.* 2004; 2:e380.
- 16-Schwartz T. Functional insights from studies on the structure of the nuclear pore and coat protein complexes. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013:5.
- 17-Magistris P.D., Antonin W. The Dynamic Nature of the Nuclear Envelope. *Current Biology* 28, R487–R497, April 23, 2018.
- 18-Santos-Rosa, H., Leung, J., Grimsey, N., Peak-Chew, S., and Siniossoglou, S. (2005). The yeast lipin Smp2 couples phospholipid biosynthesis to nuclear membrane growth. *EMBO J.* 24, 1931–1941.
- 19- Barbosa, A.D., Sembongi, H., Su, W.M., Abreu, S., Reggiori, F., Carman, G.M., and Siniossoglou, S. (2015). Lipid partitioning at the nuclear envelope controls membrane biogenesis. *Mol. Biol. Cell* 26, 3641–3657.

- 20-Grillet, M., Dominguez Gonzalez, B., Sicart, A., Pottler, M., Cascalho, A., Billion, K., Hernandez Diaz, S., Swerts, J., Naismith, T.V., Gounko, N.V., et al. (2016). Torsins are essential regulators of cellular lipid metabolism. *Dev. Cell* 38, 235–247.
- 21-Ungrecht, R., and Kutay, U. (2015). Establishment of NE asymmetrytargeting of membrane proteins to the inner nuclear membrane. *Curr. Opin. Cell Biol.* 34, 135–141.
- 22-Soullam, B., and Worman, H.J. (1995). Signals and structural features involved in integral membrane protein targeting to the inner nuclear membrane. *J. Cell Biol.* 130, 15–27.
- 23-Gall, J.G. (1967) Octagonal nuclear pores. *J. Cell Biol.* 32, 391–399
- 24-Huve, J. et al. (2008) 4Pi microscopy of the nuclear pore complex. *Biophys J.* 95, 877–885.
- 25-Doye, V. & Hurt, E. C. From nucleoporins to nuclear pore complexes. *Curr. Opin. Cell Biol.* 9, 401–411 (1997).
- 26-Schwartz, T. U. The structure inventory of the nuclear pore complex. *J. Mol. Biol.* 428, 1986–2000 (2016).
- 27-Siniosoglou, S. et al. A novel complex of nucleoporins, which includes Sec13p and a Sec13p homolog, is essential for normal nuclear pores. *Cell* 84, 265–275 (1996).
- 28-Walther, T. C. et al. The conserved Nup107–160 complex is critical for nuclear pore complex assembly. *Cell* 113, 195–206 (2003).
- 29-Belgareh, N. et al. Functional characterization of a Nup159p-containing nuclear pore subcomplex. *Mol. Biol. Cell* 9, 3475–3492 (1998).
- 30-Grandi, P., Schlaich, N., Tekotte, H. & Hurt, E. C. Functional interaction of Nic96p with a core nucleoporin complex consisting of Nsp1p, Nup49p and a novel protein Nup57p. *EMBO J.* 14, 76–87 (1995).
- 31-Palancade, B. and Doye, V. (2008) Sumoylating and desumoylating enzymes at nuclear pores: underpinning their unexpected duties? *Trends Cell Biol.* 18, 174–183.
- 32- Pichler, A. et al. (2004) The RanBP2 SUMO E3 ligase is neither HECT- nor RING-type. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 11, 984–991.

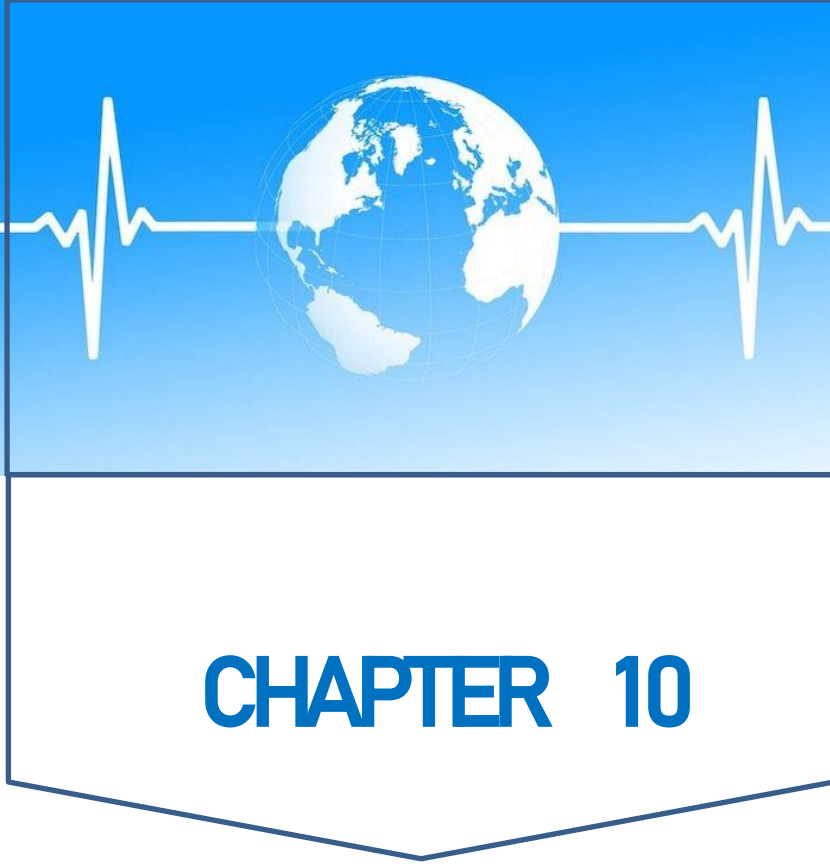
- 33-Cronshaw, J.M. and Matunis, M.J. (2004) The nuclear pore complex: disease associations and functional correlations. *Trends Endocrinol. Metab.* 15, 34–39.
- 34-B. B. Quimby and A. H. Corbett. Nuclear transport mechanisms. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 58 (2001) 1766–1773.
- 35-Görlich D. (1999) Transport between the cell nucleus and the cytoplasm. *Annu. Rev. Cell Biol.* 15: 607–660.
- 36-Breeuwer M. and Goldfarb D. S. (1990) Facilitated nuclear transport of histone H1 and other small nucleophilic proteins *Cell* 60: 999–1008.
- 37-Lange A, Mills RE, Lange CJ, Stewart M, Devine SE & Corbett AH (2007) Classical nuclear localization signals: definition, function, and interaction with importin alpha. *J Biol Chem* 282, 5101–5105.
- 38-Dingwall C, Sharnick SV & Laskey RA (1982) A polypeptide domain that specifies migration of nucleoplasmin into the nucleus. *Cell* 30, 449–458.
- 39-Wen W, Meinkoth JL, Tsien RY & Taylor SS (1995) Identification of a signal for rapid export of proteins from the nucleus. *Cell* 82, 463–473.
- 40-Dong X, Biswas A, Suel KE, Jackson LK, Martinez R, Gu H & Chook YM (2009) Structural basis for leucine-rich nuclear export signal recognition by CRM1. *Nature* 458, 1136–1141.
- 41- Monecke T, Guttler T, Neumann P, Dickmanns A, Gorlich D & Ficner R (2009) Crystal structure of the nuclear export receptor CRM1 in complex with Snurportin1 and RanGTP. *Science* 324, 1087–1091.
- 42-Bastien Cautain, Richard Hill, Nuria de Pedro and Wolfgang Link. Components and regulation of nuclear transport processes. *FEBS Journal* 282 (2015) 445–462.
- 43-Gorlich D, Dabrowski M, Bischoff FR, Kutay U, Bork P, Hartmann E, Prehn S & Izaurralde E (1997) A novel class of RanGTP binding proteins. *J Cell Biol* 138, 65–80.
- 44-Conti E & Izaurralde E (2001) Nucleocytoplasmic transport enters the atomic age. *Curr Opin Cell Biol* 13, 310–319.
- 45-Harel A & Forbes DJ (2004) Importin beta: conducting a much larger cellular symphony. *Mol Cell* 16, 319–330.

- 46-Macara IG (2001) Transport into and out of the nucleus. *Microbiol Mol Biol Rev* 65, 570–594.
- 47-Bayliss R, Littlewood T & Stewart M (2000) Structural basis for the interaction between FxFG nucleoporin repeats and importin-beta in nuclear trafficking. *Cell* 102, 99–108.
- 48-Fukuda M, Asano S, Nakamura T, Adachi M, Yoshida M, Yanagida M & Nishida E (1997) CRM1 is responsible for intracellular transport mediated by the nuclear export signal. *Nature* 390, 308–311.
- 49-Turner JG, Dawson J & Sullivan DM (2012) Nuclear export of proteins and drug resistance in cancer. *Biochem Pharmacol* 83, 1021–1032.
- 50-Turner JG & Sullivan DM (2008) CRM1-mediated nuclear export of proteins and drug resistance in cancer. *Curr Med Chem* 15, 2648–2655.
- 51-Fornerod M, van Deursen J, van Baal S, Reynolds A, Davis D, Murti KG, Franssen J & Grosveld G (1997) The human homologue of yeast CRM1 is in a dynamic subcomplex with CAN/Nup214 and a novel nuclear pore component Nup88. *EMBO J* 16, 807–816.
- 52-Sorokin AV, Kim ER & Ovchinnikov LP (2007) Nucleocytoplasmic transport of proteins. *Biochemistry (Mosc)* 72, 1439–1457.
- 53-Bischoff FR, Krebber H, Smirnova E, Dong W & Ponstingl H (1995) Co-activation of RanGTPase and inhibition of GTP dissociation by Ran-GTP binding protein RanBP1. *EMBO J* 14, 705–715.
- 54-Kalab P, Pralle A, Isacoff EY, Heald R & Weis K (2006) Analysis of a RanGTP-regulated gradient in mitotic somatic cells. *Nature* 440, 697–701.
- 55-Melchior F, Paschal B, Evans J & Gerace L (1993) Inhibition of nuclear protein import by nonhydrolyzable analogues of GTP and identification of the small GTPase Ran/TC4 as an essential transport factor. *J Cell Biol* 123, 1649–1659.
- 56-Dong X, Biswas A & Chook YM (2009) Structural basis for assembly and disassembly of the CRM1 nuclear export complex. *Nat Struct Mol Biol* 16, 558–560.
- 57-Cautain B, de Pedro N, Murillo Garzon V, Munoz de Escalona M, Gonzalez Menendez V, Tormo JR, Martin J, El Aouad N, Reyes F, Asensio F et al. (2014) High-content screening of natural products reveals novel nuclear export inhibitors. *J Biomol Screen* 19, 57–65.

- 58-Hill R, Cautain B, de Pedro N & Link W (2014) Targeting nucleocytoplasmic transport in cancer therapy. *Oncotarget* 5, 11–28.
- 59-Ramona Jühlen, Birthe Fahrenkrog. Moonlighting nuclear pore proteins: tissue-specific nucleoporin function in health and disease. *Histochemistry and Cell Biology* (2018) 150:593–605.
- 60-Huebner A, Mann P, Rohde E, Kaindl AM, Witt M, Verkade P, et al. Mice lacking the nuclear pore complex protein ALADIN show female infertility but fail to develop a phenotype resembling human triple A syndrome. *Mol. Cell. Biol.* 2006; 26:1879–1887. [PubMed: 16479006].
- 61-Cronshaw JM, Matunis MJ. The nuclear pore complex protein ALADIN is mislocalized in triple A syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100:5823–5827. [PubMed: 12730363].
- 62-Cho K-I, Searle K, Webb M, Yi H, Ferreira PA. Ranbp2 haploinsufficiency mediates distinct cellular and biochemical phenotypes in brain and retinal dopaminergic and glia cells elicited by the Parkinsonian neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Cell. Mol. Life Sci.* 2012; 69:3511–3527. [PubMed: 22821000].
- 63-Scherzinger E, Lurz R, Turmaine M, Mangiarini L, Hollenbach B, Hasenbank R, et al. Huntingtin-encoded polyglutamine expansions form amyloid-like protein aggregates in vitro and in vivo. *Cell.* 1997; 90:549–558. [PubMed: 9267034].
- 64-Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem. Pharmacol.* 2014; 88:640–651. [PubMed: 24398425].
- 65-Lee H, Ueda M, Miyamoto Y, Yoneda Y, Perry G. Aberrant localization of importin 1 in hippocampal neurons in Alzheimer disease. *Brain Research.* 2006.
- 66-Sheffield LG, Miskiewicz HB, Tannenbaum LB, Mirra SS. Nuclear pore complex proteins in Alzheimer disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006; 65:45–54. [PubMed: 16410748].
- 67-Greber UF, Fassati A. Nuclear import of viral DNA genomes. *Traffic.* 2003; 4:136–143. [PubMed: 12656986].
- 68-Rabe B, Vlachou A, Panté N, Helenius A, Kann M. Nuclear import of hepatitis B virus capsids and release of the viral genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003; 100:9849–9854. [PubMed: 12909718].

- 69-Faria AMC, Levay A, Wang Y, Kamphorst AO, Rosa MLP, Nussenzveig DR, et al. The nucleoporin Nup96 is required for proper expression of interferon-regulated proteins and functions. *Immunity*. 2006; 24:295–304. [PubMed: 16546098].
- 70-Liu K-Y, Shyu Y-C, Barbaro BA, Lin Y-T, Chern Y, Thompson LM, et al. Disruption of the nuclear membrane by perinuclear inclusions of mutant huntingtin causes cell-cycle re-entry and striatal cell death in mouse and cell models of Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2015; 24:1602–1616. [PubMed: 25398943].

New Developments in
Health and Life Sciences



Sünnet (Mehmet Sezai Oğraş)

Sünnet

Mehmet Sezai Oğraş

*SBÜ Elazığ Fethi Sekin Şehir SUAM
m.sezai23@gmail.com*

1. Giriş

Sünnet distalde penil derinin glans penis üzerinde katlanarak glans penis ve meatusu kaplayan prepsiyumun eksizyonudur. Sünnet dünya genelinde medikal, sosyal, kültürel ve dini nedenlerle uygulanan en yaygın ve en eski cerrahi prosedürdür.(1) Eskiden daha çok dini ve kültürel nedenlerle yapılırken, yapılan çalışmalarda HIV başta olmak üzere cinsel yolla bulaşan bazı hastalıkların geçişini azalttığı bildirilince, sağlık örgütleri tarafından da önerilmektedir.(2) Daha önce yaygın olarak sağlık profesyoneli olmayan kişiler tarafından hijyen gözetmeksizin çeşitli ortamlarda tek ve ya toplu olarak yapılırken, günümüzde sağlık profesyoneli kişilerce sağlık kuruluşlarında yapılmaktadır. Dünyanın bazı bölgelerinde ve bazı kültürlerde doğar doğmaz en erken dönemde yapılırken bazı bölgelerinde ise adolesan ve ya genç erişkinlik döneminde yapılmaktadır.(3) Sünnetin faydaları çocuklarda üriner sistem enfeksiyon insidansını azaltmaktadır. Cinsel yolla bulaşan bazı hastalıkların yayılımını azaltmaktadır. Sünnetin tıbbi endikasyonları tekrarlayan üriner enfeksiyonlar, fimosiz ve parafimosizdir. Sünnetin konterndikasyonları ise düşük doğum ağırlığı, kanama bozuklukları ve hipospadias gibi penil anomalilerdir.(4,5) Sünnette en önemli nokta ağrı kontrolüdür. Ağrı kontrolünde şekerli emzikler, kremler, lokal anestezi ve genel anestezi gibi yöntemler uygulanmaktadır.(6) Sünnet cerrahi veya sünnet için özel geliştirilen bazı aparatlar kullanılarak yapılmaktadır. Cerrahi teknik olarak dorsal slit, giyotin ve sleeve yöntemi, aparat olarak ise gomco klemp, plastibell, mogen klemp kullanılmaktadır. Son zamanlarda giyotin yönteminde eksizyonun yüksek ısı oluşturan cihazlarla yapıldığı bir teknikte uygulanmaktadır. Sünnetin komplikasyonları, sünnet derisinin az veya fazla eksizyonu, glans amputasyonu erken dönemde kanama, hematoma, yara enfeksiyonu, ödem geç dönemlerde ise yapışıklık ve fimosizdir.(5) Müslüman ve Yahudi erkeklerde dini nedenlerden dolayı sünnet olma oranları yüksektir. Türkiye ve Mısır'da erkeklerin yakalşık %95'i sünnetli iken Danimarka'da erkeklerin %1,5'i sünnetli Slovenya'da bu oran % 4,5'tir.(7-9) Müslüman ve Yahudi olmayan toplumlarda sünnetler daha çok algılanan sağlık yararları ve doktor önerileri nedeniyle aileler tarafından yaptırılmaktadır. Sünnet her yaşta yapılabilmekte olup yenidoğanlarda doğum ağırlığı 2500 gramdan fazla ise ve kontrendikasyon yok ise yapılabilir. Sünnetin psikolojik etkileri ve sünnetin uygulanma yaşı ve yöntemi en çok tartışılan konulardan bir tanesidir. Fallik dönemde (3-6 yaş)

yapılan sünnetin hem kısa hem de uzun dönemdeki muhtemel psikolojik etkileri ile ilgili literatürde yeterli kanıt bulunmamaktadır. Uzun dönemde sünnetin psikolojik etkilerinin anlamlı olmadığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Kısa dönemde ise sünnete bağlı gelişen psikolojik etkilerin geçici olduğu ve bunların birçoğunun fallik dönemde yapılan sünnetlerde olduğu gözlenmektedir. Bu nedenle sünnet uygulamasının 2 yaş öncesi veya 6 yaş sonrasında, çocuk ve ailenin bilinçlendirilmesiyle, uygun anestezi veya analjezi yöntemleri kullanılarak yapılması psikolojik olumsuzlukları en aza indireyecektir.(10) Yapılma yaşı ülkeler ve kültürlere göre değişiklikler gösterir.Sünnet doğumdan sonra başlamak üzere her yaşta yapılmaktadır. en fazla sünnet 1 ile13 yaş arsında yapılmaktadır. (7,11) Erken yaşlarda yapılan sünnet daha az zamanda iyileşmektedir, yaş büyüdükçe komplikasyon görülme oranları artmaktadır.

2. Sünnetin Tıbbi Endikasyonları

Yeni doğanlarda prepsial epitelyum ile glans epitelyumu birbirinde ayrılmadığı için genellikle sünnet derisi geri çekilemez. 3 yaşına gelindiğinde bu oran %10 iken erişkin erkekelerin hemen hemen tümünde sünnet derisi rahatlıkla geri çekilebilmektedir. Sünnetin endikasyonları sünnet derisinin geri çekilmesini engelleyen hatta idrar yapmayı zorlaştıran fimozis, fimozis giderilmeye çalışılırken korona gerisine itilen prepsiyumun tekrar eski konumuna getirilmemesi vede ödem nedeniyle gelişen parafimozis, erkek çocuklarda başka nedenlerle açıklanamayan tekrarlayan üriner enfeksiyonlar, tekrarlayan balanitopostit, erişkinlerde kanser için bir risk faktörü olabilen balanitis xerotica obliteranstır.(12,13)

3. Sünnetin Kontrendikasyonları

Yeni doğan sünnetinde kontrendikasyonlar düşük doğum ağırlığı, kanama diyatezleri, sarılık ve hipospadias, epispadias gibi penil anomalilerdir.(5) Balanit ve üriner trakt enfeksiyonu varsa tedavi edildikten sonra sünnet işlemi yapılmalıdır. Kanama diyatezi olan çocuklar eksikliğin replase edilebileceği ileri merkezlerde sünnet edilmelidir.

4. Sünnette Anestezi

Farmakolojik ve farmakolojik olan yöntemler kullanılmaktadır. Yenidoğanlarda şekere batırılmış emzikler kullanılmakta olup ağrıyı azalttığı gösterilememiştir.(14) Topikal kremler ağrı hissini azaltsada lokal anestetikler kadar etkili değildir. Topikal krem olarak % 4 lidokain krem veya % 5 lik, % 2.5 lidocaine ve % 2.5 prilocaine karışımı içeren kremler kullanılabilir.(15) Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde lidokain-prilokain karışımı krem methemoglobinemiye yol açabilir. Ayrıca bu bebeklerde deride eritem, şişme ve kabarıklıklar görülebilir.(16-18) Dorsal penil sinir bloğu %1'lik adrenalinsiz lidokainin saat 10 hizasında penis köküne enjekte

edilmesi ile yapılır. Sünnet yapılan tekniğe bakılmaksızın iyi bir anestezi elde edilir. Enjeksiyondan sonra ağrılı işlemler yapılmamalı en az 5 dakika beklenmeli daha sonra işleme başlanılmalıdır. Yapılan enjeksiyon yerinde morarma veya hematoma görülebilir.(19) Lidokain dozu 1,5-2 mg/kg'dir. Ring blok 0,8 ml adrenaliniz lidokainin penis köküne subkutanöz olarak çepeçevre enjekte edilmesi ile yapılır.(20) Lidokainin dozu yaşa ve kiloya göre ayarlanabilir. Enjeksiyondan sonra 5 dakika kadar beklemek gerekir. Bu yöntemle de başarılı bir anestezi elde edilir, enjeksiyon yerlerinde morarma görülebilir. Kaudal blok 3 yaşından büyük çocuklarda kaudal bölgeye bupivakain enjekte edilerek yapılır. (21,22) Çok fazla kullanılan bir yöntem değildir. Çocuklar büyüdükçe sedasyon altında sünnet cerrahlar tarafından daha çok tercih edilmektedir. Bunun nedeni sünnet işleminin daha uzun sürmesidir. Sedasyonla anesteziye ek olarak ring blok yapılırsa işlem sonrasında daha az ağrı hissedilir.

5. Sünnet Teknikleri

Tüm cerrahi işlemlerde olduğu gibi sünnetinde bazı riskleri vardır. Bu riskleri azaltmak ve de iyi bir kozmetik görünüm vermek için sünnet steril şartlarda sağlık profesyonelleri tarafından yapılmalı sünnet derisi ne fazla nede eksik eksize edilmeli, iyi bir kanama kontrolü yapılmalı, iyileşmeyi hızlandırmak için mukoza ve deri uçları birbirine sütürüze edilmelidir.(5) Sünnet sırasında kanama kontrolü, kanayan damarların klemplerle tutulup emilebilir iplerle bağlanması veya koterize edilmesiyle sağlanır. Bipolar veya monopolar koterler kullanılabilir. Penil cerrahide bipolar koterler düşük enerji seviyesinde hemostaz için güvenli bir şekilde kullanılabilir.(23,24) Hemostaz koterle yapıldığında işlem daha kısa sürmektedir. Yöntem tercihi genellikle sünneti uygulayan hekimin deneyimi ile ilgilidir. Sünnette cerrahi yöntemler ve sünnete özel klempler kullanılmaktadır.(3,4).. Yenidoğanlarda daha ziyade klempler tercih edilirken, daha büyük yaş grubunda cerrahi yöntemler tercih edilmektedir. Hangi yöntem tercih edilirse edilsin mutlaka sünnet derisi geriye doğru retrakte edilmeli fimozis varsa açılmalıdır. Smegma varsa temizlenmeli işleme daha sonra başlanmalıdır. Emilebilir sütürler tercih edilmelidir.(24,25)

5.1. Dorsal Slit Eksizyon - Dorsal Slit

Sünnet derisi klemplerle tutulup saat 12 hizasında koronaya dik bir insizyon yapılır. Daha sonra sünnet derisi çepeçevre eksize edilir. Kanama kontrolü yapıp deri ve mukoza birbirine sütürüze edilerek işleme son verilir. Parafimozisli hastalarda bu yöntem tercih edilmelidir. Sadece parafimozis giderilmek isteniyorsa saat 12 hizasındaki insizyon yapıp sünnet derisi retrakte edilir ve kanama kontrolü yapılarak işleme son verilir. Bu yöntemde glans görüldüğü için glans yaralanması olmaz.(26,27)

5.2. Giyotin Yöntemi

Bu yöntemde prepisyum klemplerle askıya alındıktan sonra, glans bir elin baş ve işaret parmağı ile aşağı çekilir ve glans arasında kalmayacak şekilde düz klemp yerleştirilir. Klempin üzerinden arada glans kalmadığından emin olunduktan sonra prepisyum bistüri ile kesilir. Bazı cerrahlar klemp sıkıştırması nedeniyle ödem oluşmaması için klempin altında kesmeyi tercih etmekte fakat buda glans amputasyonu riskini arttırmaktadır. Klemp açılıp deri hafifçe geriye doğru itilerek mukoza kontrol edilir eğer uzun kalmışsa klemplerle tutularak fazlası eksize edilir. Kanama kontrolü yapıp deri ve mukoza birbirine sütürüze edilerek işleme son verilir. Son zamanlarda bazı sünnet uygulayıcıları tarafından prepisyum bistüri yerine yüksek ısı veren özel cihazlarla kesilmektedir. Bu yöntemde kanama olmamakta işlem kısa sürmektedir, fakat uzun dönem sonuçları belli değildir.(28)

5.3. Sleeve Yöntemi

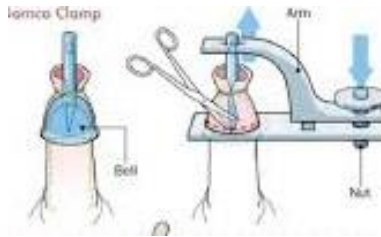
Eksizyon sınırlarını belirlemek için deri ve mukoza kalem ile çizildikten sonra çizilen hat üzerinden cilt ve mukoza, bistüri ile çepeçevre insize edilir. İki insizyon arasında kalan deri ve mukoza parçası çıkartılır. Kanama kontrolü yapıldıktan sonra deri ve mukoza birbirine sütürüze edilerek işleme son verilir. (29)

5.4. Gomco Klemp

Genellikle yenidoğanlarda tercih edilmektedir. Sütür gerektirmeyen kozmetik görünümü iyi olan bir yöntemdir. Glansı koruyacak şekilde dizayn edilmiş olup 4 parçası vardır. Fimozis varsa açılıp yapışıklıklar giderildikten sonra prepisyum klemplerle askıya alınıp 12 hizasından düz bir klemp ile prepisyumun derisi sıkılıp açılarak kesilecek hat belirlenir. Çeşitli boyuttaki Gomco çanlarından boyutça uygun olan glans üzerine yerleştirilir. Daha sonra ikinci aparat yerleştirilip penil derinin yeteri uzunlukta kalmasına dikkat edilerek prepisyum sıkıştırılır. Prepisyum, çanın üzerinden çepeçevre bistüri yardımıyla kesilir. Çan ve Gomco' nun diğer aparatları hemostaz için bir süre beklendikten sonra glans penisten çıkarılarak işlem tamamlanır.(30,31) (Resim 1, Resim 2)



Resim1. Gomco Klempli



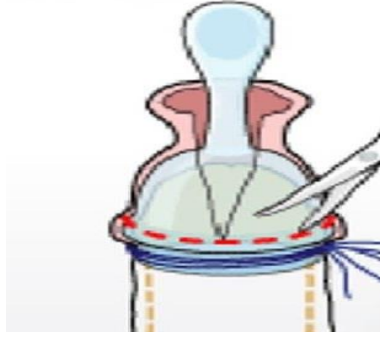
Resim 2. Gomco Tekniği

5.5. Plastibell

Plastibell oluklu plastik an ve bir bağlama ipinden oluşur, glans penisin üzerine yerleştirilir, lokal veya genel anestezi altında yapılabilir. nce saat 12 hizasında dorsal slit yapılır sonra uygun hacimli plastibell anı glans üzerine yerleştirilir. Plastibell oluğunun üzerine denk gelecek şekilde prepisyum derisi polyester ipe bağlanır. Bağlama ipinin distalindeki fazla deri kesilir. Bağlama hattının üzerinde dokunun nekroza gitmesi nedeniyle 5-6 gün içinde nekrotik doku, bağlama ipi ve plastibell birlikte düşer. 3 hafta içinde kendiliğinden düşmez ise kesilerek çıkartılır. Küçük ocuklarda daha erken düşer Kozmetik sonuçlar iyi olup daha erken düştüğü için 1 yaş altı çocuklarda daha fazla tercih edilmektedir. (31- 33). (Resim 3, Resim 4)



Resim 3. Plastibell



Resim 4. Plastibell Tekniği

5.6. Mogen Klempı

Museviler tarafında sık kullanılan bir aparatır. Fimozis açılıp yapışıklıkların ayrılmasından sonra prepisyum yukarı doğru kaldırılıp glans “V biçimli” klempin altında kalacak şekilde klemp yerleştirip sıkılır ve üstteki deri eksize edilir. Klemp uygun pozisyonda yerleştirilmez ise asimetrik ve inkomplet eksizyonlar olabilir. Tipik olarak aşağı tarafta daha fazla deri kalır. Klempin uygunsuz yerleştirilmesi, glans amputasyonlarına yol açabilir (34) (Resim 5, Resim 6)



Resim 5. Mogen Klempı



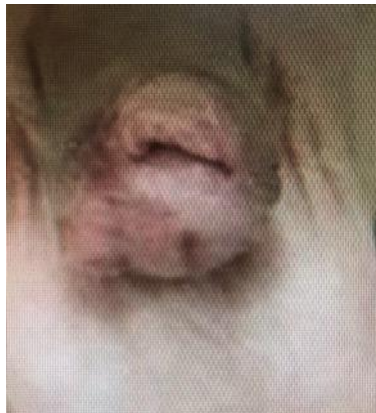
Resim 6. Mogen Tekniği

6. Sünnetin Komplikasyonları

Tüm cerrahi işlemlerde olduğu gibi sünnetinde bazı riskleri vardır. Bu riskleri azaltmak ve de iyi bir kozmetik görünüm vermek için sünnet en steril şartlarda sağlık profesyonelleri tarafından yapılmalı sünnet derisi ne fazla ne de eksik eksize edilmeli, iyi bir kanama kontrolü yapılmalı, iyileşmeyi hızlandırmak için mukoza ve deri uçları birbirine sütürüze edilmelidir.(5) Sünnetin erken komplikasyonları kanama, ağrı, yetersiz veya fazla cilt çıkarma, hematoma, glanüler amputasyondur. Ayrıca sünnetten sonra erken dönemde yara enfeksiyonu, glanüler nekroz, iyatrojenik hipospadias veya epispadias görülebilir. Geç komplikasyonlar arasında epidermal smegma kistleri, yetersiz deri alınanlarda fimozis, sütür yerlerinde sinüs oluşması, kordi, penil adezyonlar, özellikle şişman ve suprapubik yağ dokusu fazla olanlarda gömülü penis, meatit, meatal stenoz, ürerokutanöz fistül ve glans hassasiyeti görülebilir.(35) (Resim 7,Resim 8, Resim 9)



Resim 7. Fimozis



Resim 8. Glans yapışıklığı

<https://www.erdalturk.com.tr/hastaliklar/sunnet-komplikasyonlari-nelerdir.html>



Resim 9. Glanüler Amputasyon
<https://turkjsurg.com/full-text/962/tu>

Komplikasyonların yönetimi çok önemlidir. Komplikasyonların çoğu dikkat ve uygun teknikle önlenebilir. Sünnetten sonra taburcu edilen bir hastanın kanama veya hematom nedeniyle sağlık kuruluşuna getirilmesi aile ve çocuk için travmatiktir. Kanama diyatezlerinin atlanılmaması için sünnet işleminden önce iyi bir anamnez alınmalı ve koagülasyon testleri yapılmalıdır. Kanaması olan hastanın öncelikle ağrı kontrolü yapılmalı daha sonra müdahale edilmelidir. Hematom varsa gerekirse sütürler açılıp hematoma boşaltılmalı kanamanın kaynağı tespit edilerek kanama durdurulmalı tam emin olunduktan sonra tekrar sütürüze edilmelidir. Yara enfeksiyonu uygun antibiyotikler ve yara bakımı ile tedavi edilmelidir. Glans amputasyonu olan hastalar ilk 8 saat içinde mikrocerrahi yöntemlerle reanastomozise edilebilir.(36) Glans nekrozu iskemiyeye bağlı olarak gelişir. İskeminin nedeni adrenalini lokal anestezi kullanılması, monopolar koterle aşırı koterizasyon, dorsal sinir bloğu sırasında mikrotravmaya bağlı arteriyel spazm, sık sütür atılması ve sıkı bandaja bağlı olabilir, glans koyu mor renktedir.(37) Glans iskemisi gelişen hastada öncelikle bandaj varsa gevşetilmeli, sütürler sık atılmışsa seyreltilmelidir. eğer düzelme olmaz ise düşük molekül ağırlıklı heparin, oral pentoksifilin, steroid, hiperbarik oksijen tedavisi, % 2,5'lük dihidrotesteron topikal uygulanabilir.(38,39) Smegma kistlerinin çoğunluğu spontan olarak iyileşir, eğer düzelmez ise cerrahi müdahale ile kist eksize edilir, fimozis gelişmiş ise dorsal slit yapılır eğer sünnet derisinde fazlalık var ise tekrar eksizyon yapılır. Meattite topikal antibiyotikli ve steroidli pomadlar kullanılabilir. Meatal stenozda dilatasyon veya meatotomi yapılabilir. Kordi, penil adezyonlar, iyatrojenik hipospadias veya epispadias, üreterokutanöz fistül cerrahi olarak tedavi edilmelidir.

7. Sünnetin Faydaları

2 yaşın altındaki sünnetli çocuklarda sünnet olmayanlar göre daha az üriner trakt enfeksiyonu (UTİ) görülmektedir. Anatomik bozukluğu olan çocuklarda da sünnet tekrarlayan üriner trakt enfeksiyonlarını azaltmaktadır. Sünnetsiaz çocuklarda UTİ daha fazla görülmesinin nedeni intakt prepisyumda periuretral bakteriyel kolonizasyon artmakta buda enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Sünnet ile bu risk ortadan kalkmaktadır.(40) Seksüel yolla geçen hastalıkların geçişini azaltmaktadır. Afrika'da sünnetin heteroseksüel erkeklerde HİV bulaşma riskini %50-60 azalttığı bildirilmiştir. HİV prevalansı sünnetli erkeklerde daha düşüktür.(41-43) Genital siğillere yol açan HPV prevalansı sünnetli erkeklerde daha düşüktür. Genital herpes yol açan HSV tip 2 prevalansı daha düşüktür. (44- 46) Sfiliz prevalansını düşürüyor dense de yeterli kanıt yoktur.(47) Sünnetli erkeklerin partnerlerinde trikomonans vajiniti daha az görülmektedir.(48) Gonore ve klamidya görülme oranını azatlığı ile ilgili bulgular yoktur.(49) Muhtemel koruma mekanizması sünnet derisi iç yüzeyinin hassasiyeti nedeniyle cinsel ilişki boyunca mikrotravma ve abrazyonlar görülebilmekte ve patojenler bu yüzeyden daha rahat bulaşabilmektedir. Ayrıca sünnet deri yüksek düzeyde HİV' in hedef aldığı langerhans hücresi, CD4 ve makrofaj hücreleri içerir. Buda HİV için kolay bir konakçılık sağlar. Sünnetsiz erkeklerde geniş ve hassas bir yüzey varken sünnetlilerde daha az, daha dayanıklı daha keratinize bir yüzey vardır. Buda patojenlerin geçilebilirliğini etkilemektedir.(50-52) Çalışmalar sünnet ile azalmış penil kanser arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir.(53) Ayrıca sünnetli erkeklerin partnerlerinde daha az servikal kanserlerin görüldüğü bildirilmiştir.(54) Sünnet edilen çocuk taburcu edilirken aileler oluşabilecek olumsuzluklar hakkında bilgilendirilmeli, ağrı için analjezik verilmeli, sargı uygulanmış ise 1 gün sonra çıkartılması söylenmelidir.

8. Referanslar

1. Johnson P. Israelites. In: Johnson P, A history of the Jews. Phoenix Press, London, 1993:37
2. Cummins RO, Hazinski MF. The most important changes in the international ECC and CPR guidelines 2000 [editorial]. *Circulation*. 2000;102(suppl 8):I371-I376
3. Günsar C, Kurutepe S, Alparslan O, et al. The effect of circumcision status on periurethral and glanular bacterial flora. *Urol Int*. 2004;72(3):212-215
4. Kaplan GW. Complications of circumcision. *Urol Clin North Am* 1983;10(3):543-9

5. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics*. 2003;112(1 pt 1):191–192
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn and Section on Surgery; Canadian Paediatric Society and Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain in the neonate: an update [published correction appears in *Pediatrics*. 2007;119(2):425]. *Pediatrics*. 2006;118(5):2231–2241
7. Sahin F, Beyazova U, Akturk A. Attitudes and practices regarding circumcision in Turkey. *Child Care Health Dev* 2003;29(4):275-80
8. Frisch M, Friis S, Kjaer SK, Melbye M. Falling incidence of penis cancer in an uncircumcised population (Denmark 1943-90). *Bmj* 1995;311(7018):1471
9. Klavs I, Hamers FF. Male circumcision in Slovenia: results from a national probability sample survey. *Sex Transm Infect* 2008;84(1):49-50.
10. M. Selçuk SILAY Fallik Dönemde Sünet ve Psikolojik Boyut .*Turkiye Klinikleri J Urology-Special Topics*. 2018;11(1):45
- 11 Yegane RA, Kheirollahi AR, Salehi NA, Bashashati M, Khoshdel JA, Ahmadi M. Late complications of circumcision in Iran. *Pediatr Surg Int* 2006;22(5):442-5
12. Rickwood AM. Medical indications for circumcision. *BJU Int* 1999;83 Suppl 1:45-51
13. Holman JR, Stuessi KA. Adult circumcision. *Am Fam Physician* 1999;59(6):1514-8.
14. Herschel M, Khoshnood B, Ellman C, Maydew N, Mittendorf R. Neonatal circumcision. Randomized trial of a sucrose pacifier for pain control. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152(3):279–284
15. Taddio A, Stevens B, Craig K, et al. Efficacy and safety of lidocaine-prilocaine cream for pain during circumcision. *N Engl J Med*. 1997;336(17):1197–1201

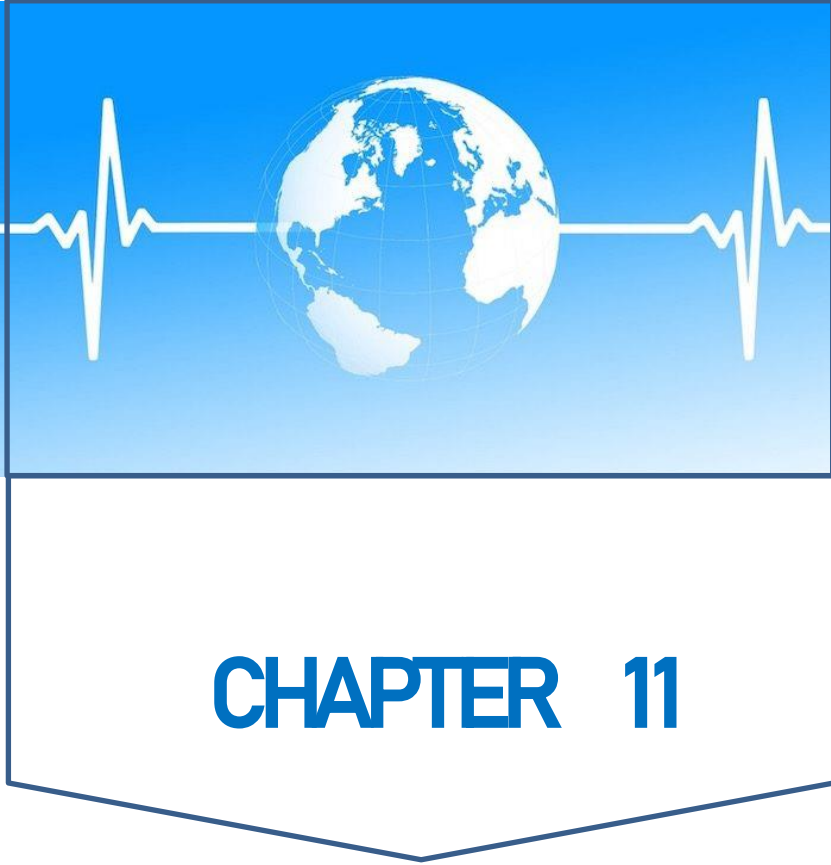
16. Benini F, Johnston CC, Faucher D, Aranda JV. Topical anesthesia during circumcision in newborn infants. *JAMA*. 1993;270(7): 850–853
17. Lehr VT, Cepeda E, Frattarelli DA, Thomas R, LaMothe J, Aranda JV. Lidocaine 4% cream compared with lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5% or dorsal penile block for circumcision. *Am J Perinatol*. 2005;22(5):231–237
18. Nioloux C, Floch-Tudal C, Jaby-Sergent MP, Lejeune C. Local anesthesia with Emla cream and risk of methemoglobinemia in a premature infant [in French]. *Arch Pediatr*. 1995;2(3):291–292
19. Snellman LW, Stang HJ. Prospective evaluation of complications of dorsal penile nerve block for neonatal circumcision. *Pediatrics*. 1995;95(5):705–708
20. Hardwick-Smith S, Mastrobattista JM, Wallace PA, Ritchey ML. Ring block for neonatal circumcision. *Obstet Gynecol*. 1998;91(6):930–934
21. Gauntlett I. A comparison between local anaesthetic dorsal nerve block and caudal bupivacaine with ketamine for paediatric circumcision. *Paediatr Anaesth*. 2003;13(1):38–42
22. Irwin MG, Cheng W. Comparison of subcutaneous ring block of the penis with caudal epidural block for post-circumcision analgesia in children. *Anaesth Intensive Care*. 1996;24(3):365–367
23. Peters KM, Kass EJ. Electrosurgery for routine pediatric penile procedures. *J Urol*. 1997; 157:1453-1455.
24. Harty NJ, Nelson CP, Cendron M, Turner S, Borer JG. The impact of electrocautery method on post-operative bleeding complications after non-newborn circumcision and revision circumcision. *J Pediatr Urol*. 2013; 9: 634-637
24. Tahmaz ML, Erduran. Sünnet. In: Dayanç M, ed. *Güncel Çocuk Ürolojisi*. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2004; 281-294.
25. Male circumcision. Task force on circumcision. *Pediatrics*. 130: e756, 2012. 7. Uzun G, Ozdemir Y, Eroglu M, Mutluoglu M. Electrocautery-induced gangrene of the glans penis in a child following circumcision. *BMJ Case Rep*. 2012; 29: 2012

26. Başaklar AC. Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Cilt II. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006; 1535- 1570.
27. Baskin LS. Circumcision. In: Baskin LS, Kogan BA, eds. Handbook of Pediatric Urology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 1-9
28. Başaklar AC. Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Cilt II. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006; 1535- 1570.
29. WHO/UNAIDS/JHPIEGO. Surgical Manual for Male Circumcision under Local Anaesthesia Geneva: World Health Organisation, 2008.
30. Gee WF, Ansell JS. Neonatal circumcision: a ten-year overview: with comparison of the Gomco clamp and the Plastibell device. Pediatrics. 1976; 58: 824-827.
11. Holman JR, Lewis EL, Ringler RL. Neonatal circumcision techniques. Am Fam Physician. 1995; 52: 511-520
32. Fraser IA, Allen MJ, Bagshaw PF, Johnstone M. A randomised trial to assess childhood circumcision with the plastibell device compared to a conventional dissection technique. Br J Surg. 1981; 68: 593-595.
33. Samad A, Khanzada TW, Kumar P. Plastibell circumcision: a minör surgical procedure of major importance. J Pediatr Urol. 2010; 6: 28-31.
34. Kaweblum YA, Press S, Kogan L, Levine M, Kaweblum M. Circumcision using Mogen clamp. Clin Pediatr. 1984; 23: 679-682.
35. Mayer E, Caruso DJ, Ankem M, Fisher MC, Cummings KB, Barone JG. Anatomic variants associated with newborn circumcision complications. *The Canadian Journal of Urology*. 2003;10(5):2013–2016.
36. Sherman J, Borer JG, Horowitz M, Glassberg KI. Circumcision: successful glanular reconstruction and survival following traumatic amputation. J Urol. 1996;156(2 pt2):842-844
37. Aslan A, Karaguzel G, Melikoglu M. Severe ischemia of the glans penis following circumcision: a successful treatment via pentoxifylline. Int J Urol 2005;12:705–7

38. Tzeng YS, Tang SH, Meng E, et al. Ischemic glans penis after circumcision. *Asian J Androl* 2004;6:161–36.
39. Efe E, Resim S, Bulut BB, et al. Successful treatment with enoxaparin of glans ischemia due to local anesthesia after circumcision. *Pediatrics* 2013;131:e608–11
40. Fussell EN, Kaack MB, Cherry R, Roberts JA. Adherence of bacteria to human foreskins. *J Urol*. 1988;140(5):997–1001
41. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005;2(11):e298.
42. O’Farrell N, Morison L, Moodley P, et al. Association between HIV and subpreputial penile wetness in uncircumcised men in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(1):69–7
43. O’Farrell N, Quigley M, Fox P. Association between the intact foreskin and inferior standards of male genital hygiene behaviour: a cross-sectional study. *Int J STD AIDS*. 2005;16(8):556–559
44. Sexually transmitted diseases (STDs): genital herpes. CDC fact sheet. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; January 31, 2012. Available at: www.cdc.gov/std/herpes/stdfact-herpes.htm
45. Wawer MJ, Tobian AA, Kigozi G, et al. Effect of circumcision of HIV-negative men on transmission of human papillomavirus to HIV-negative women: a randomised trial in Rakai, Uganda. *Lancet*. 2011;377(9761): 209–218
46. Chernes TL, Meyn LA, Krohn MA, Hillier SL. Risk factors for infection with herpes simplex virus type 2: role of smoking, douching, uncircumcised males, and vaginal flora. *Sex Transm Dis*. 2003;30(5): 405–410
47. Weiss HA, Thomas SL, Munabi SK, Hayes RJ. Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2006;82(2):101–109

48. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, et al. The effects of male circumcision on female partners' genital tract symptoms and vaginal infections in a randomized trial in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(1):42.e1–e7
49. 2010 Sexually transmitted diseases surveillance: gonorrhea. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; November 17, 2011. Available at: www.cdc.gov/std/stats10/gonorrhea.ht
50. Sullivan PS, Kilmarx PH, Peterman TA, et al. Male circumcision for prevention of HIV transmission: what the new data mean for HIV prevention in the United States. *PLoS Med.* 2007;4(7):e223
51. Warner L, Ghanem KG, Newman DR, Macaluso M, Sullivan PS, Erbelding EJ. Male circumcision and risk of HIV infection among heterosexual African American men attending Baltimore sexually transmitted disease clinics. *J Infect Dis.* 2009;199 (1):59–65
52. Telzak EE, Chiasson MA, Bevier PJ, Stoneburner RL, Castro KG, Jaffe HW. HIV1 seroconversion in patients with and without genital ulcer disease. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1993;119 (12):1181–1186
53. Frisch M, Friis S, Kjaer SK, Melbye M. Falling incidence of penis cancer in an uncircumcised population (Denmark 1943-90). *BMJ.* 1995;311(7018):147
54. Castellsagué X, Peeling RW, Franceschi S, et al; IARC Multicenter Cervical Cancer Study Group. Chlamydia trachomatis infection in female partners of circumcised and uncircumcised adult men. *Am J Epidemiol.* 2005;162(9):907–916

New Developments in Health and Life Sciences



**Teriparatidin El Cerrahisi Uygulamalarında Gelecekteki
Olası Kullanım Alanları (Ömer Faruk Kümbüloğlu)**

Teriparatidin El Cerrahisi Uygulamalarında Gelecekteki Olası Kullanım Alanları

Ömer Faruk Kümbüloğlu

*Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
omerkumbul@gmail.com*

1. Giriş

Parathormon, polipeptit yapıda bir hormondur ve kalsiyum metabolizmasının esas düzenleyicilerinden biridir. Salınımı kan kalsiyum seviyesi tarafından düzenlenir. Parathormonun kemik üzerindeki temel etkisi kalsiyumun kemikten kana geçmesini sağlamaktır. Sonuç olarak kalsiyumun kan düzeyinin artırılmasını sağlar. Ancak parathormonun kemik üzerindeki etkisi, kan düzeyinin aralıklı olarak yükseldiği durumlarda farklılık göstermektedir. Bu durumda osteoblastları aktive etmekte ve kemik yapımını artırmaktadır (1, 2, 3). Parathormonun osteoporoz tedavisinde kullanımı bu özelliğine dayanmaktadır.

Teriparatid (PTH 1-34) sentetik parathormon analogudur ve parathormonun 34 aminoasitlik bir segmentinden oluşmaktadır (4). Teriparatid günümüzde subkutan enjeksiyon şeklinde (20 µg/gün) osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır (5).

2. Teriparatidin kırık iyileşmesi üzerine etkileri

2.1) Hayvan Deneyleleri

Parathormonun kırık iyileşmesi üzerine etkisi bir hayvan deneyinde ilk olarak Holzer ve ark. tarafından 1999 yılında gösterilmiştir (6). Bu çalışmada hazırlanan fare femur kırığı modelinde, sonuç olarak elde edilen kallus büyüklüğü ve kemik kuvvetinin, günlük parathormon uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Yazarlar aralıklı olarak uygulanan parathormonun, farelerde kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu sonucuna varmışlardır. Bu değerlendirmeyi destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur (2,7). Lin ve ark. 2012 yılında fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarını yayınlamışlardır (8). Bu çalışmada, yapılan femur osteotomisinden sonra günlük sistemik parathormon verilen farelerde atrofik nonunionun daha az geliştiği gösterilmiştir.

2.2) Klinik Çalışmalar

Teriparatidin kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisi hayvan deneylerinde gösterildikten sonra pekçok vaka takdimi ve vaka serisi ile insanlarda bu

amaçla kullanımı ile ilgili yayınlar yapılmıştır. Ancak bu alanda sadece bir tane prospektif, randomize, çift kör çalışma bulunmaktadır (9).

2010 yılında Oteo-Alvaro ve Moreno tarafından yayınlanan vaka sunumu, teriparatidin uzun kemiklerde kırık kaynaması üzerine etkisi ile ilgili ilk ortopedik klinik uygulamanın sonuçlarını sunmuştur (10). Bu çalışmada, humerus kırığı sebebiyle ameliyat olan ve altı ay içinde kaynama sağlanamayan bir hastada teriparatid tedavisinin sonuçları değerlendirilmiştir. Beş aylık teriparatid tedavisi (20 µg/gün) sonrası kaynama elde edilmiştir. 2012 yılında Lee ve ark., teriparatid ile tedavi ettikleri üç hastanın sonuçlarını yayınlamışlardır (11). Daha önce femur shaft kırığı, distal femur kırığı ve femur boyun kırığı sebebiyle ameliyat edilmiş fakat kaynama elde edilememiş olan üç hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara teriparatid tedavisi (20 µg/gün) (3-9 ay) uygulanmıştır. Her üç hastada da kaynama elde edildiği bildirilmiştir. Tachiiri ve ark. 2014 yılında, haftalık teriparatid tedavisi (56.5 µg/hafta) uyguladıkları iki hastanın sonuçlarını yayınlamışlardır (12). Bu hastalardan birinin halluks valgus sebebiyle birinci metatars osteotomisi ameliyatı olmuş olduğu, diğerinin ise olekranon kırığı sebebiyle ameliyat edilmiş olduğu bildirilmiştir. Ameliyat sonrası dört aylık takiplerinde kaynama elde edilemeyen hastalara uygulanan dört aylık teriparatid tedavisi sonrası kaynama sağlanmıştır. Mancilla ve ark. 2015 yılında, tibia ve femur kırığı ameliyatı sonrası gecikmiş kaynama ve kaynamama sebebiyle teriparatid tedavisi (20 µg/gün) uyguladıkları altı hastanın sonuçlarını yayınlamışlardır (13). Bu hastaların beşinde kaynama elde ederken Seckel sendromuna sahip bir hastada kaynama elde edemediklerini bildirmişlerdir. 2019 yılında Kastirr ve ark. yayınladıkları prospektif çalışmada, nonunion sebebiyle teriparatid tedavisi (20 µg/gün) uyguladıkları 32 hastanın sonuçlarını yayınlamışlardır (14). Yazarlar iki hasta hariç tüm hastalarda kaynama elde ettiklerini bildirmişlerdir. Yukarıda değinilen çalışmaların hiçbirinde teriparatide bağlı bir yan etki gelişmediği yazarlarca bildirilmiştir. Son olarak 2019 ve 2020 yıllarında yayınlanan iki sistematik derleme makalesinde, yapılacak yeni çalışmalarla beraber ilerleyen dönemde teriparatidin kaynamamanın önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilceği vurgulanmıştır. Bununla beraber kaynamanın hızlandırılması amacı ile de kullanımının mümkün olabileceği belirtilmiştir (15,16).

3. Teriparatidin El Cerrahisi Alanında Gelecekteki Olası Kullanım Alanları

Kırık kaynamamalarında biyolojik ve mekanik faktörler beraber rol alırlar. Bu etkenlerin en önemlileri kemik kanlanması bozulması ve instabilite olarak değerlendirilir (17). Yaş, malnutrisyon, steroid ilaçlar, anti inflamatuvar ilaçlar ve sigara diğer etkenler olarak karşımıza çıkar (17). Kaynamanın gecikmesi ve kaynamama el cerrahisi alanında özellikle bazı

kemiklerde karşımıza oldukça sık çıkan bir sorundur. Skafoid en sık kırılan karpal kemiktir ve tüm karpal kemik kırıklarının %60' ını skafoid kırıkları oluşturur (18, 19). Alçı ile tedavi edilen skafoid kırıklarında kaynamama oranı %10 olarak bildirilmektedir (20). Proksimal skafoid kırıklarında ise bu oran %20 ile %40 arasındadır (18, 21, 22, 23). Skafoid kaynamamaları başarı ile tedavi edilemezse ağrı ve artrozla sonuçlanabilmektedir. İlerleyen yıllarda yapılacak çalışmalar ışığında, skafoid gecikmiş kaynamaları ve skafoid kaynamamalarının tedavisinde teriparatid kullanımının yer bulabileceği değerlendirilebilir.

Ulnar impaksiyon sendromunun tedavisinde sık kullanılan metodlardan biri ulnar kısaltma osteotomisidir. Bu cerrahiden sonra kaynamama oranı %4 olarak bildirilmektedir (24). Uemura ve ark., ulnar kısaltma osteotomisi sonrası kaynamama gelişen iki hastada teriparatid tedavisi uygulamışlar (20 µg/gün) ve kaynama elde etmişlerdir (25).

Kaynama süresinin kısa olması; daha erken harekete başlanması ve böylece eklem sertliklerinin önüne geçilmesi açısından oldukça önemlidir. Aspenberg ve ark., 102 hasta ile yaptıkları çalışmalarında distal radius kırığı sebebiyle alçı ile tedavi edilen hastalarda teriparatid tedavisinin etkinliğini değerlendirmişlerdir (9). Yazarlar, teriparatid (20 µg/gün) verilen hastalarda kaynama süresinin plasebo verilenlere göre daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. İlerleyen dönemde yapılacak yeni çalışmalarda da bu yönde sonuçlar alındığı taktirde, teriparatidin kaynamanın daha hızlı sağlanması amacıyla kullanımının da mümkün olabileceği görülmektedir.

Teriparatid günümüzde osteoporoz tedavisinde kullanıldığı için yan etkisi ile ilgili çalışmalar da osteoporoz tedavisinde kullanımı üzerine yapılmıştır. En sık yan etkileri sırt ağrısı (%11) , hiperürisemi (%10) ve hiperkalsemi (%9) olarak bildirilmiştir (20 µg/gün kullanım için) (5). Teriparatid kullanımının gecikmiş kaynama ve kaynamama tedavilerinde değerlendirildiği bir derleme makalede ise, toplam 64 hastanın dahil olduğu 20 çalışmada hiçbir hastada yan etki görülmediği bildirilmiştir (15).

Sonuç olarak kırıkların ve kaynamamaların tedavisinde teriparatid kullanımı henüz rutin olarak kullanılan bir tedavi seçeneği değildir. Ancak gelecekte yapılacak çalışmalarla beraber teriparatid kullanım endikasyonlarının bu yönde genişlemesi öngörülebilmektedir.

4. Referanslar

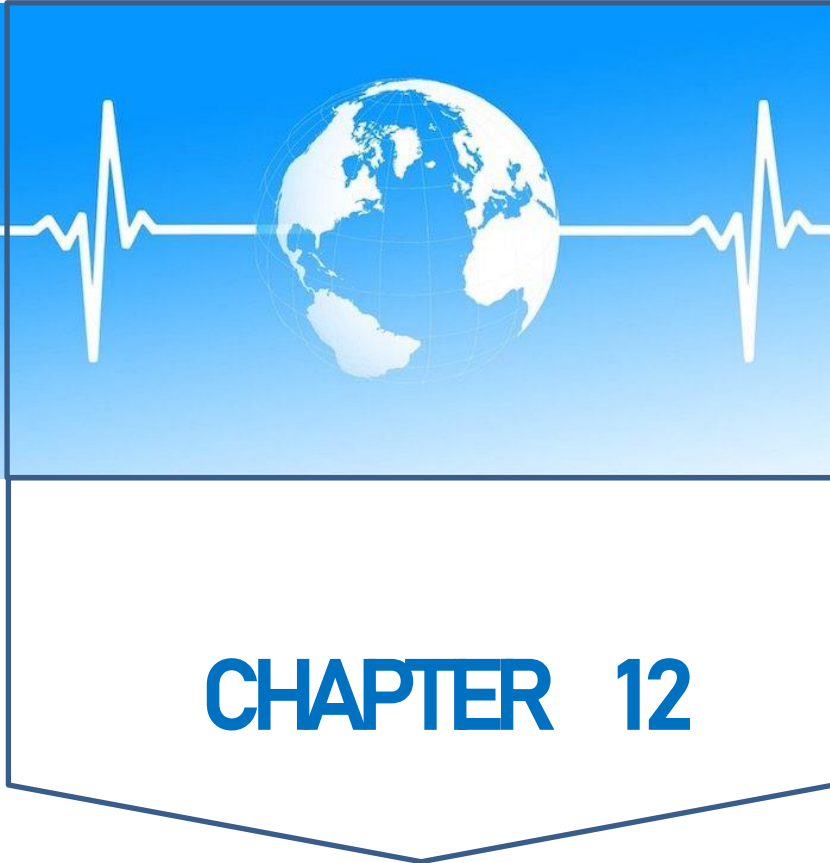
1. Kahwati, Leila C., et al. "Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force." *Jama* 319.15 (2018): 1600-1612.

2. Alkhiary, Yaser M., et al. "Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34)." *JBJS* 87.4 (2005): 731-741.
3. Hock, J. M., and Il Gera. "Effects of continuous and intermittent administration and inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone." *Journal of bone and mineral research* 7.1 (1992): 65-72.
4. Kent, G. N., et al. "Pharmacokinetics of synthetic human parathyroid hormone 1-34 in man measured by cytochemical bioassay and radioimmunoassay." *Clinical Science* 68.2 (1985): 171-177.
5. Kendler, David L., et al. "Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial." *The Lancet* 391.10117 (2018): 230-240.
6. Holzer, Gerold, et al. "Parathyroid hormone enhances fracture healing: a preliminary report." *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 366 (1999): 258-263.
7. Andreassen, Troels T., Charlotte Ejersted, and Hans Oxlund. "Intermittent parathyroid hormone (1–34) treatment increases callus formation and mechanical strength of healing rat fractures." *Journal of bone and mineral research* 14.6 (1999): 960-968.
8. Lin, Edward A., et al. "Prevention of atrophic nonunion by the systemic administration of parathyroid hormone (PTH 1–34) in an experimental animal model." *Journal of orthopaedic trauma* 26.12 (2012): 719-723.
9. Aspenberg, Per, et al. "Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures." *Journal of Bone and Mineral Research* 25.2 (2010): 404-414.
10. Oteo-Álvaro, Ángel, and Enrique Moreno. "Atrophic humeral shaft nonunion treated with teriparatide (rh PTH 1-34): a case report." *Journal of shoulder and elbow surgery* 19.7 (2010): e22-e28.
11. Lee, Y-K., Y-C. Ha, and K-H. Koo. "Teriparatide, a nonsurgical solution for femoral nonunion? A report of three cases." *Osteoporosis International* 23.12 (2012): 2897-2900.
12. Tachiiri, Hisakazu, et al. "Weekly teriparatide administration for the treatment of delayed union: a report of two cases." *Archives of osteoporosis* 9.1 (2014): 1-4.

13. Mancilla, Edna E., et al. "Teriparatide as a systemic treatment for lower extremity nonunion fractures: a case series." *Endocrine Practice* 21.2 (2015): 136-142.
14. Kastirr, I., et al. "Therapy of aseptic nonunions with parathyroid hormone." *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology* 29.1 (2019): 169-173.
15. Canintika, Anissa Feby, and Ismail Hadisoebroto Dilogo. "Teriparatide for treating delayed union and nonunion: a systematic review." *Journal of clinical orthopaedics and trauma* 11 (2020): S107-S112.
16. Yoon, Byung-Ho, and Ki-Choul Kim. "Does Teriparatide Improve Fracture Union?: A Systematic Review." *Journal of bone metabolism* 27.3 (2020): 167.
17. Panagiotis, Megas. "Classification of non-union." *Injury* 36.4 (2005): S30-S37.
18. Eastley, N., et al. "Union rates after proximal scaphoid fractures; meta-analyses and review of available evidence." *Journal of Hand Surgery (European Volume)* 38.8 (2013): 888-897.
19. Hove, Leiv M. "Epidemiology of scaphoid fractures in Bergen, Norway." *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery* 33.4 (1999): 423-426.
20. Symes, T. H., and J. Stothard. "A systematic review of the treatment of acute fractures of the scaphoid." *Journal of Hand Surgery (European Volume)* 36.9 (2011): 802-810.
21. Clay, Nigel R., et al. "Need the thumb be immobilised in scaphoid fractures? A randomised prospective trial." *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 73.5 (1991): 828-832.
22. Gellman, H. A. R. R. I. S., et al. "Comparison of short and long thumb-spica casts for non-displaced fractures of the carpal scaphoid." *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 71.3 (1989): 354-357.
23. Terkelsen, Carsten J., and Jørn M. Jepsen. "Treatment of scaphoid fractures with a removable cast." *Acta Orthopaedica Scandinavica* 59.4 (1988): 452-453.
24. Owens, Jessell, et al. "Nonunion rates among ulnar-shortening osteotomy for ulnar impaction syndrome: a systematic review." *The Journal of hand surgery* 44.7 (2019): 612-e1.

25. Uemura, Takuya, et al. "Successful bone healing of nonunion after ulnar shortening osteotomy for smokers treated with teriparatide." *Orthopedics* 38.8 (2015): e733-e737.

New Developments in
Health and Life Sciences



**Verification of BI-RADS 4 Sonographic Findings by
Ultrasonography Guided Tru-cut Biopsy (Feray Aydın,
Gonca Çabuk)**

Verification of BI-RADS 4 Sonographic Findings by Ultrasonography Guided Tru-cut Biopsy

Feray Aydın¹, Gonca Çabuk²

¹29 Mayıs States Hospital Department of General Surgery, Ankara, Turkey,
ferayaydin2008@gmail.com

²29 Mayıs States Hospital Department of Radiology, Ankara, Turkey,
goncacabuk@hotmail.com

Abstract:

The primary purpose of this retrospective study is to reveal the histopathological verification of the probable ultrasonographic pre-diagnosis in patients from BI-RADS 4 category. Our cases were non-palpable and smaller than 1 centimeter in diameter breast lesions. Tru-cut biopsies performed under the guidance of US for female patients under the age of 40. The main question we aimed to detail at the beginning of our study was to what extent the histopathological definitive diagnosis and US prediagnosis coincided who had malignant or benign breast mass lesions in the ultrasonography report. Because, it is a necessity to make the definitive diagnosis of patients with a probability of malignancy in US examination and not to delay their follow-up treatments.

Keywords: Breast mass lesion, BI-RADS 4, ultrasonography, Tru-cut biopsy

1. Introduction

Ultrasonographic imaging (US) is an important non-invasive and easily accessible technique in the evaluation of breast pathologies [1]. The field of application is wide in the first diagnosis of mass lesions that are likely to be missed by other conventional techniques, especially in young age group patients. In the categorization of these lesions, the "Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)" is recommended by the American Radiology Association in 2003 and later modified. Basic diagnostic studies including US and mammography in the BI-RADS systematic [2,3]. Diagnostic information such as shape, orientation, border features, echogenicity features (homogeneity or heterogeneity), surrounding tissue changes, elasticity and posterior acoustic properties of the mass lesion are included. In addition, calcification of the mass lesion is also defined [4, 5]. Based on this data, a breast lesion is divided into 7 categories between BI-RADS 0 and 6. In general terms, "category 0" defines more benign lesions, while the risk of malignancy increases in the following categories depending on the lesion characteristics. BI-RADS 4 category can be accepted as a borderline 'mixt'

type group. Although the lesions in this group do not give classical and clear findings of malignancy, they inhalt conditions with sufficient suspicion for biopsy. It is always possible to detect malignancy after histopathological evaluation in BI-RADS 4 patients. Reported pathology and verified malignancy rates vary widely across studies [6,7]. Although this malignancy rate is expressed between 2% and 95%, it is more likely to be between these two extreme statistics. With clinical evaluation, BI-RADS 4 patients were divided into 3 subgroups in medical practice: 4a, 4b and 4c.

The primary purpose of this retrospective study is to reveal the histopathological verification of the probable ultrasonographic pre-diagnosis in patients from BI-RADS 4 category. Our cases were non-palpable and smaller than 1 centimeter in diameter breast lesions. Tru-cut biopsies performed under the guidance of US for female patients under the age of 40. The main question we aimed to detail at the beginning of our study was to what extent the histopathological definitive diagnosis and US prediagnosis coincided who had malignant or benign in the US report. Because, it is a necessity to make the definitive diagnosis of patients with a probability of malignancy in US examination and not to delay their follow-up treatments.

Medical practice can only be continued when the pathological study is completed in patients with suspected malignancy in US examination.

2. Materials and Methods

We started this retrospective study after obtaining the necessary ethics committee approval and informing the patients.

Patients with non-palpable lesions that take up space in the breast were included in our study. With a multidisciplinary perspective including radiology, general surgery and pathology departments, 4 parameters were accepted as exclusion criteria: Patients who had a surgery history for breast mass in an external center and who did not undergo US examination in our hospital, cases who have undergone tru-cut or excisional biopsy in our hospital in their medical records, patients who have mass lesions larger than 1 centimeter in diameter and male patients who are followed up with gynecomastia.

The information of 337 patients under 40 years of age who were evaluated for breast pathology in our hospital between January 2004 and August 2020 were scanned. 21 male patients were excluded from the study. US examination was performed for mass lesions in 316 female patient group.

In US evaluations (General Electric Systems, linear 10 MHz probe), standard bilateral breast tissue and adjacent lymph nodes were detailed. Morphological findings of mass lesions were classified by BI-RADS methodology for each patient. As a result of this classification, 86 patients were accepted as BI-RADS 4.

The patients accepted to be in the BI-RADS 4 group consisted of mixed patients who did not fall into the BI-RAD3 and BI-RAD 5 categories by a general evaluation. While patients in the BI-RADS 3 group have benign characteristics (oval and smooth lesion edges, parallel orientation, increased posterior acoustic imaging, echogenic homogeneity, no significant changes in adjacent tissues, and no ultrasonographic changes that can be considered as local or lymph node metastasis). Patients in the BI-RADS 5 category had images suggestive of malignancy (irregular borders, clear posterior acoustic shadowing, echogenically pronounced heterogeneity, antiparallel orientation, presence of echogenic halo, impaired echogenicity in adjacent tissue). BI-RADS 4 patients were in between these two groups BI-RADS 3 and BI-RADS 5 showed some malignancy criteria at the same time. With the images available in these patients, the patients were divided into 4a, 4b and 4c with advanced classification.

The BI-RADS 4a group includes patients with more prominent benign features and whose histopathological results are reported as 2-10% malignant in the literature. The BI-RADS 4b group is an intermediate category with a malignancy rate of 10-50%. On the other hand, US images in patients in the BI-RADS 4c group include lesions with a higher risk of malignancy, and the rates of malignancy reported in post-US biopsies in this group vary between 50% and 70% (8, 9,10).

Tru-cut biopsy was performed under local anesthesia using 14 Gauge needles. The results of histopathological studies conducted in our hospital after US examination of 86 patients in the BI-RADS 4 category were detailed. Histopathological results were benign, malignant and high risk atypical hyperplasia. In accordance with the primary purpose of the study, the extent to which these histopathological results confirmed the probability of malignancy and benignity in US examinations performed before biopsy.

3. Results

In our patient group (n=316), mean age 35.7 ± 2.2 years, non-palpable lesion 71 patients, palpable lesion 245 patients, Body Mass Index average 2388 ± 1.9 kg / m², chronic obstructive lung disease 10 (3.16 %), Diabetes Mellitus 24 (6.3%), arterial HT 34 (10%), renal disease with dialysis 4 (1.2%), breast trauma 29 (8.6%) and existence of other malignities during admission 18 (0.5%) cases. In trauma group, 9 of cases were violence related breast injuries and the rest in 20 were accidents. Concomittant malignities consisted of lung cancer in 9, gastrointestinal tract malignities in 5, throid gland cancer in 4 and 3 malign melanomas. The latter group was referred from oncology department for sporadically observed breast lesions during their whole body scans.

Bilateral breast US examination was performed on 316 female patients reviewed. Bilateral breast and axillary lymph node examinations were

performed together in all examinations. Within the BI-RADS group; There were 173 (51.3%) cases in the 0-3 category and 78 (23.1%) patients in the BI-RADS 5-6 category.

In this present study, there were 86 (27.2%) patients in the BI-RADS group that we tried to elaborate. Within the BI-RADS 4 category, 44 (13.3%) cases were seen as 4A, 22 (7.7%) cases as 4B and 20 (6.2%) cases as 4C patients, all cases were nonpalpable breast cases.

Table 1 demonstrates BI-RADS 4 category US findings.

Table 1. BI-RADS 4 group (n=86) US findings

US Variable	BI-RADS 4a (44)	BI-RADS 4b (22)	BI-RADS 4c (20)
<u>Shape</u>			
.Oval	42	17	11
.Irregular	2	5	9
<u>Margins</u>			
.Circumscribed	42	18	7
.Microlubulated	1	4	7
.Angular	1	2	3
.Spiculated	-	-	-
<u>Orientation</u>			
.Parallel	40	21	11
.Non-parallel	4	3	6
<u>PAS</u>	1	2	2
<u>Echogenic Halo</u>	-	1	4
<u>Echogenity</u>			
.Hypoechoic	44	16	12
.Hyperechoic	-	6	8
.Axillary lymph node	-	2	4
PAS: Posterior Acoustic Shadowing, US: Ultrasonography			

Mean diameter from the study group was 6.87 ± 2.31 mm horizontally and 5.1 ± 1.98 mm vertically. Furthermore, in malignant lesions group, these diameter were 8.5 ± 3.2 mm and 6.8 ± 2.09 mm. Malignant lesion presented a tendency to have larger masses in US, generally. Malignant lesions were slightly larger in diameter. Mass lesions larger than 1 centimeter were excluded from the study.

In addition, most of the benign lesions were oval shaped, microlobule margined lesions with clear borders. Irregular borders were observed mostly in malignant lesions.

In 2 patients from category BI-RADS 4b, the lymph node was interpreted as reactive lymph adenopathy. Histopathological evaluation of both patients was completed as benign.

Table 2 represents histopathological results of BI-RADS 4 group patients

Table 2. BI-RADS 4 patients' pathological results after tru-cut biopsies

Diagnosis	BI-RADS 4a (44)	BI-RADS 4b (22)	BI-RADS 4c (20)
Malignant total	5 (11.3%)	8 (36.6%)	12 (60%)
Benign total	39 (88.6%)	14 (63.4%)	8 (40%)
IDC	1	4	5
DCinSitu	1	2	3
MedullaryCarcinoma	-	1	2
IMC	-	1	1
Metastasis	3	1	1
Fibrocystic Change	17	4	2
Fibroadenoma	14	3	3
Ductal Hyperplasia	-	1	-
Papilloma	1	-	-
Fatty Necrosis	4	2	1
PosttraumaticChange	-	1	1
Other diagnosis	1	2	1

Values presented are mean±SD, ADH: Atypical ductal hyperplasia, DCinSitu: Ductal Carcinoma inSitu, IDC:Infiltrative Ductal Carcinoma, IMC: Invasive mixt Carcinoma

By pathological reports, our most common malignant lesion was infiltrative ductal carcinoma in 10 cases which was followed by ductal carcinoma in situ in 6 cases. On the other hand, most common benign lesions were fibrocystic change in 23 cases and fibroadenomas in 21 patients. Lesion were significantly differed in US demonstrated shapes between benign and malign lesions.

Histopathological results from 86 BI-RADS 4 cases were; malignancy in 25 patients and benign in 61 patients.

In BI-RADS 4a group 5 cases (n=44, 11.3%) were malignant.

Likewise, 8 cases were malignant from BI-RADS 4b (n=22,36.6%) and 12 malignities from group BI-RADS 4c (n=20, 60%).

As expected, the highest rates of malignancy were seen in the 4c subgroup in patients in the BI-RADS 4 category.

In 86 patients in the category BIRADS 4; In the light of radiological findings, the probable US diagnosis and post-biopsy histopathological diagnosis were similar in 72 patients (83.7%). Among these patients, US findings in favor of benignity or malignancy overlapped with the cytology results.

On the other hand, in 14 patients (16.3%), the results of cytological examination showed discordance with US pre-diagnosis.

Table 3. Verification of US results and by biopsy histopathological results

US Prediction	Pathology b	Pathology m	Accuracy of US
BI-RADS 4(86)	n=61, 70.9%	n=25, 29.1%	n=72, 83.7%
BI-RADS 4a (44)	n=39,88.3%	n=5, 11.7%	n=39,88.63%
BI-RADS 4b(22)	n=14,63.6%	n=8,36.4%	n=15,68.18%
BI-RADS 4c(20)	n=8,40%	n=12,60%	n=18,90%

Values presented are mean±SD, b: benign, m:malignant

As summarized in Table 3; This discordance was reported as benign in 5 patients in the BI-RADS 4a group (histopathological examination performed

with benign prediagnosis in 3 patients and histopathological examination performed with a pre-diagnosis of malignancy in 2 patients), in 7 patients in the 4b group (US result was more likely to be benign in 4 patients). Cytology was considered to be malignant and benign pathology was detected in 2 patients with a pre-diagnosis of malignant lesions) and only 2 patients in the 4c group (both patients had a high likelihood of benign in the US findings, while both results were histopathologically diagnosed as malignant).

When this mismatch is detailed among the subgroups, the highest discordance rate was measured with 31.82% in the 4b category. While the same data was 11.37% in the 4a group, the lowest value in this sense appeared with 10% in the 4c category. Therefore, the predictive value of US examination was the highest in the 4c group with 90%, while it was seen at the lowest level with 88.63% in the 4a group and 68.18% in the 4b group.

Case Samples with US and Histopathology Mismatches

In this study, these are selected samples of patients whose pathology result is incompatible with US evaluation in terms of malignancies.

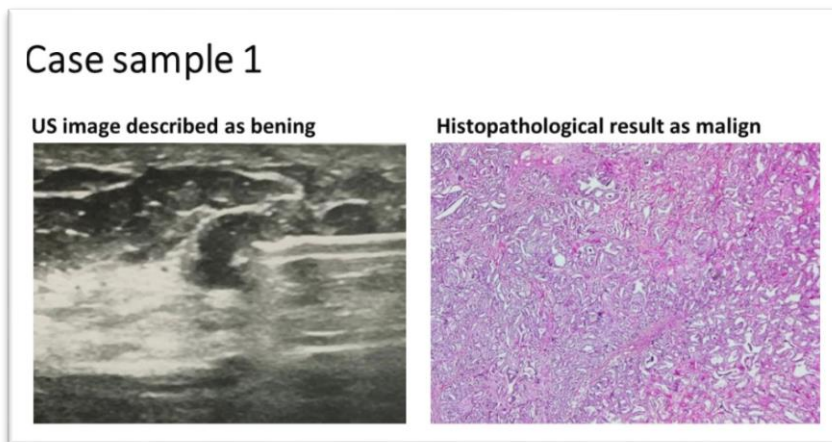


Figure 1. 33 years, BI-RADS 4b, Hematoxylin&Eosin, X10. In this case, histopathological diagnosis was found to be invasive ductal carcinoma after tru-cut biopsy of the patient, whose primary US evaluation was a ruptured cystic mass lesion.

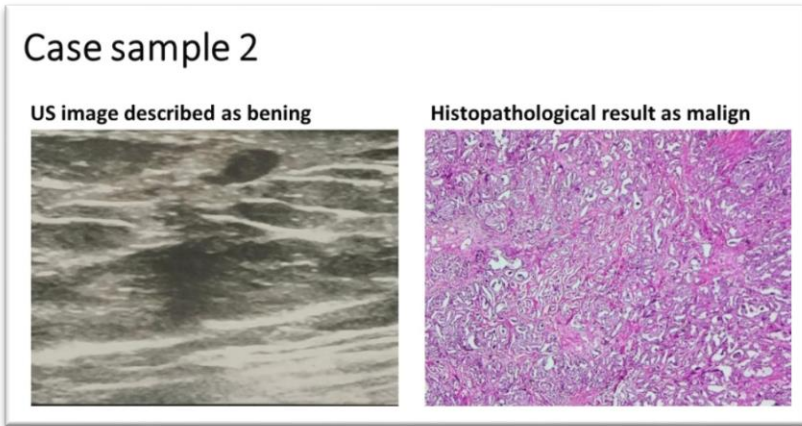


Figure 2. 39 years, BI-RADS 4a, Hemotoxylin&Eosin, X10; this BI-RADS 4a patient was suggested as a benign breast pathology which resulted as invasive ductal carcinoma.



Figure 3. 27 years, BI-RADS 4c, Hemotoxylin&Eosin, X4. In this patient; US prediction was a malignant lesion, after tru-cut biopsy and histopathological evaluation patient diagnosed as intraductal papilloma.



Figure 4. 30 years, BI-RADS 4b, Hemotoxylin&Eosin, X4. This sample was from a case from BI-RADS 4b group. There was a mismatch between US pre-diagnosis as a malignant mass lesion due to radiological pattern. Definitive cytological diagnosis was benign as fibroadenoma.

4. Discussion

Majority of breast cancers are epithelial tumors of ductal or lobular origin. It is the most common life-threatening cancer in women [11,12]. They are usually diagnosed at the age of 40 or over. Carcinomas in the early stages are usually asymptomatic. For this reason, they are usually detected sporadically on mammographic scans before they are detected by the patient or the clinician. Evaluation of breast space-occupying lesions includes three components; imaging techniques, biopsy for clinical examination and histopathological diagnosis. Early diagnosis should be the primary strategy in breast cancers because if there is swelling, discoloration, papilla inversion, dilated veins, ulcerations or other skin findings detected by the patient, an advanced diagnosis usually occurs at the stage of diagnosis. US examination can be used safely not only in the differentiation of solid and cystic lesions, but also in the differentiation of malignancy and benignity. Özel et al [13] reported that ; technological developments with even higher resolution ultrasonography devices are being used, researchers are able to find and define pleomorphic microcalcifications and malignities recently.

Parallel to our study, Özal evaluated 102 solid breast masses in 96 patients and grouped them with BI-RADS criteria. When the patients in the BI-RADS 4 category with suspicious ultrasonographic lesion characteristics and in the group requiring biopsy were detailed; the rates of malignancy we reached in both this study and our patient groups revealed that US examinations of the BI-RADS 4 category and the pre-diagnosis of malignancy were compatible and that BI-RADS grouping was reliable in this sense. For this reason, we also think that patients in the BI-RADS 4 group have a biopsy indication.

In the presence of a finding indicating a single malignancy criterion ultrasonographically, the sensitivity of malignancy in pathological diagnosis is reported as 98.4% [14,15,16]. In our study, the histopathological diagnosis was found to be compatible with US in almost all patients who were pre-diagnosed in favor of malignancy by US examination. 102 solid breast masses were included in the series of Ozel et al. 23% of all lesions were detected as malignant and 79% as benign. Similar to our study, the most common benign lesion was fibroadenoma. The most common malignant lesion was invasive ductal carcinoma with 18 cases.

Imaging examinations in breast mass lesions include mammography, ultrasonography and MRI. US and MRI are reported to be more sensitive than mammography in invasive cancers. However, MRI examination may not always be available. Pre-biopsy routine MRI examination will also mean significant increases in transaction costs compared to US [17].

After imaging studies, histopathological diagnosis can be reached with US-guided biopsy or open surgical excision of the swelling and total excision. Approximately 75% of malignant cases are reported as infiltrative ductal carcinoma [18]. Surgery and radiotherapy are combined with adjuvant hormone or chemotherapy after histopathological diagnosis and cancer staging. Therefore, survival times increase significantly in early diagnosis and early cancer stages. 10-year survival rates are reported as 70% and 5-year recurrence rates are reported as 19-20% in patients with early stage carcinoma without node involvement. On the other hand, the 5-year recurrence rate increases to 30-40% in patients with 1-3 lymph node involvement, and 44-70% in patients with 4 or more lymph involvement (19). Being a non-invasive examination with easy accessibility and ease of application in early diagnosis, US evaluation is important. Although mammography and physical examination are used as routine screening tests, US comes to the fore as a technique that is used extensively in clinical practice immediately after suspicious patients. US has been reported with a low sensitivity of 34-40% in terms of breast masses in some scientific publications [20]. It has deficiencies especially in detecting microcalcifications. On the other hand, it stands out as a very valuable examination in the differential diagnosis of solid breast lesions and cystic breast lesions that do not require biopsy, although its sensitivity increases in the detection of lesions that take up larger space. Biopsy is applied to solid lesions for histopathological diagnosis. As we also apply, US-guided tru-cut biopsies are the first diagnostic approach recommended in breast lesions. The point of concern in excisional biopsies is the risk of tumor local spread. Excisional biopsies can be planned after the tru-cut biopsy is negative in the presence of high malignancy risk in US examination.

Another prominent feature of US examination is the effective reveal of axillary lymph node metastases. As with the mass lesions in the breast tissue,

especially the assessment of axillary lymph node is directly related to the case experience of the examining radiologist. The radiologist's experience provides a valuable bridge between US evaluation and histological biopsy. Likewise, insufficient clinical experience may cause malignancy cases to be missed during US, especially in breast and axillary lymph node examination for lesions 1 cm or less. Normal lymph nodes usually contain echogenic fatty hilum and thin hypoechoic cortex, while lymph nodes with echogenic hilum loss are considered suspicious in US examination. Likewise, the detection of heterogeneity in the lymph node is an alarming finding of US. Pathological evaluation is recommended in the presence of suspicious axillary lymph node US image.

One of the largest series in which evaluation of breast lesions by US and the effectiveness of US is discussed belongs to Cho et al [21] In this study, 48,251 patients were included. As a result of their general evaluations, US success rate in detecting breast cancers was given as 96.5%. This ratio is very valuable when compared to other methods such as mammography and digitally aided mammography, considering the application prevalence and ease of application. In the same study, the success rate of full-field digital mammography plus computer aided detection is expressed as 88.3%. US stands out as a reliable evaluation examination in this respect.

Studies on US sensitivity and meta-analysis reported 68-97%, specificity 74-94%, and 92% positive predictive value in palpable masses. These values increase even more in patients under 35 years of age with palpable lesions. These values are especially high in simple cyst patients. Wiratkapun et al [22] reported excellent results in terms of US negative predictive value in simple cystic lesions. For simple cysts; thick and indistinct wall, thick septations (0.5 mm) suggest pathological evaluation in terms of malignancy in the presence of intracystic mass lesions, eccentric cystic foci.

Similar to our study, Elverici et al [23] stated that US was significantly correlated with pathological diagnoses in the BI-RADS 4 patient group. The most common malignant lesions were invasive ductal carcinoma (17.2%), ductal carcinoma in situ (62.5%), medullary carcinoma (18.7%) and tubular carcinoma (6.2%). These rates are in parallel with our study. Benign lesions were also detected as fibrocystic change (21.9%), fibroadenoma (19.2%), columnar cell lesions (18.1%) and ductal hyperplasia (18.4%), with a similar agreement to ours. Elverici pointed out that oval shape, microlobulation, and angular margins are generally presented as a benign lesion description. In contrast, irregular margins and speculated shapes were detected in malignant lesions. Identification of orientation and morphology for non-palpable lesions gave the most reliable malignancy distinction among US findings. Irregular shape is an important malignancy indicator. In the light of the information we have obtained in this study, ellipsoid / parallel orientation, multiple gentle lobulations, intense uniform hyperechogenicity and a thin echogenic lesion

capsule should be counted as benign criteria in US examination. On the other hand, the features we identified among the malignancy criteria were seen as contour spiculations, non-parallel orientation, deep angular margins, existence of posterior acoustic shadow, punctate calcifications and microlulation.

5. Conclusion

Ultrasonographic scanning is an examination that reveals high diagnostic data in the evaluation of breast lesions, especially in revealing the risk of malignancy in the BI-RADS 4 category. after ultrasonography definitive diagnosis can be made histopathologically by biopsy. From our study data, we can strongly express that, histopathological diagnosis largely overlaps with prior ultrasonographic results.

Conflict of interest disclosure

The authors of this article declared no conflicts of interest. This study also took place under the supervision of Ankara City Hospital 1stEthical Committee approval (August, 2020, number; E1-20-832)and principles of WMA Declaration of Helsinki 2018.

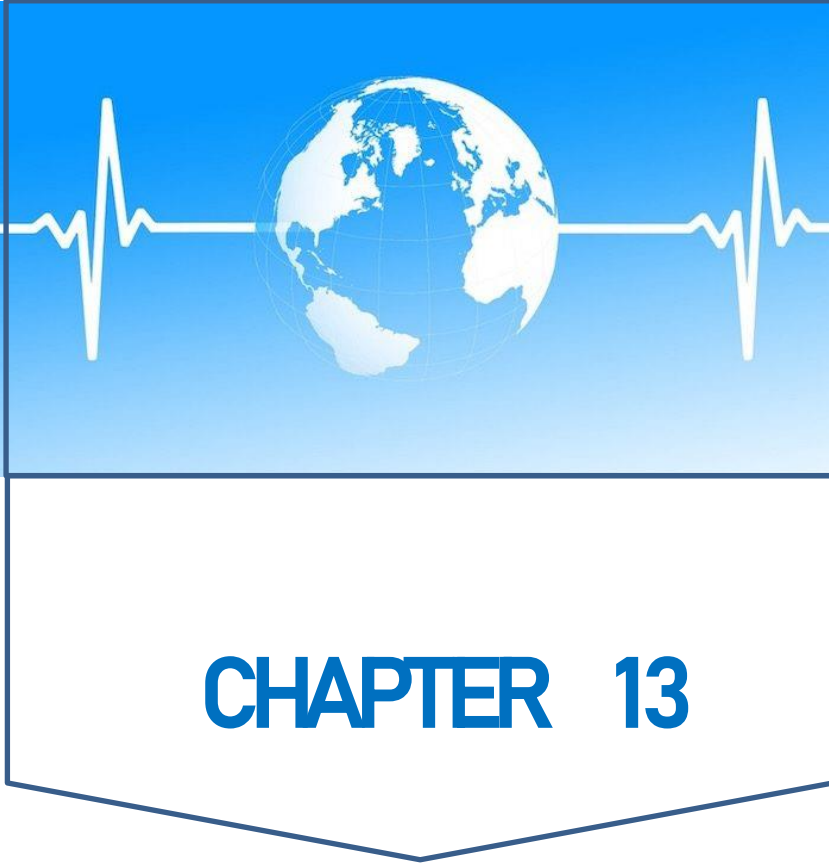
6. References

1. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA et al. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin* 2017;67:439-448
2. Kim SY, Kim MJ, Moon HJ, et al. Application of the downgrade criteria to supplemental screening ultrasound for women with negative mammography but dense breasts. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5279
3. Heinig J, Witteler R, Schmitz R et al. Accuracy of classification of breast ultrasound findingsbased on criteria used for BI-RADS. *Ultrasound ObstetGynecol* 2008; 65:293-298
4. Kim MY, Cho N, Yi A, et al. Sonoelastography in distinguishing benign from malignant complex breast mass and making the decision to biopsy. *Korean J Radiol* 2013;14:559-567
5. Bassett LW, Mahoney MC, Apple SK. Interventional breast imaging: current procedures and assessing for concordance with pathology. *RadiolClin North Am* 2007;45:881-894

6. Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, et al. The accuracy of ultrasound, stereotactic, and clinical core biopsies in the diagnosis of breast cancer, with an analysis of false-negative cases. *Ann Surg* 2005;242:701- 707
7. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology* 1999; 213: 889-94
8. Shaobo Pan, Wenguang Liu, Ketao Ji. Cytological evolution of BIRADS IV and V breast masses. *Int J ClinExp Med* 2014; 7: 239-46
9. Özbek S, Kıvrak AS, Nayman A. *Selçuk Tıp Dergisi* 2013;29 OnkolojiEk Sayı-1: 5-9
10. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196: 123-34
11. Brenner RJ, Fajardo L, Fisher PR, et al. Percutaneous core biopsy of the breast: effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy. *AJR* 1996; 166: 341-6
12. He Q, Fan X, Yuan T, Kong L, et al. Eleven years of experience reveals that fine-needle aspiration cytology is still a useful method for preoperative diagnosis of breast carcinoma. *Breast* 2007;16:303-6
13. Özel BD, Özel D, Özkan F et al. BIRADS Ultrasonografi Solid Meme Lezyonlarında Biopsi Öncesi Yeterli Fikir Verebilir Mi? *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital* 2015; 49(4):284-288
14. Hukkinen K, Kivisaari L, Heikkilä PS, et al. Unsuccessful preoperative biopsies, fine needle aspiration cytology or core needle biopsy, lead to increased costs in the diagnostic workup in breast cancer. *Acta Oncol* 2008;47:1037-45
15. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, et al. Missed breast cancers at US-guided core needle biopsy: how to reduce them. *Radiographics*. 2007 Jan-Feb;27:79-94
16. Hong AS, Rosen EL, Soo MS, et al. BI-RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1260–1265
17. Costantini M, Belli P, Ierardi C, Franceschini G, et al. Solid breast mass characterization: use of the sonographic BI-RADS classification. *Radiol Med* 2007; 112:877–894

18. Philpotts LE, Hooley RJ, Lee CH. Comparison of automated versus vacuum-assisted biopsy methods for sonographically guided core biopsy of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:347-351
19. Sanders MA, Roland L, Sahoo S. Clinical implications of subcategorizing BI-RADS 4 breast lesions associated with microcalcification: A radiology-pathology correlation study. *Breast J* 2010; 16:28–31
20. Kim EK, Ko KH, Oh KK, et al. Clinical application of the BIRADS final assessment to breast sonography in conjunction with mammography. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:1209–1215.
21. Cho KR, Seo BK, Woo OH et al. Breast cancer detection in a screening population: Comparison of digital mammography, computer-aided detection applied to digital mammography and breast ultrasound. *J Breast Cancer*. 2016;19 (3):316-323
22. Lee HJ, Kim EK, Kim MJ, et al. Observer variability of Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) for breast ultrasound. *Eur J Radiol* 2008; 65:293–298
23. Wiratkapun C, Bunyapaiboonsri W, Wibulpolprasert B, et al. Biopsy rate and positive predictive value for breast cancer in BI-RADS category 4 breast lesions. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 830–836
24. Elverici E, Barça N, Aktas H et al. Nonpalpable BI-RADS 4 breast lesions: sonographic findings and pathology correlation. *DiagnInterventRadiol* 2015;21:189-194

New Developments in
Health and Life Sciences



**Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromundan Korunma
Stratejileri (Uğurkan Erkayıran)**

Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromundan Korunma Stratejileri

Uğurkan Erkayran¹

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ugurkanerkayiran@gmail.com

1. Giriş

Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile overlerin fazla uyarılmasına bağlı gelişen vücut boşluklarında sıvı birikmesi ile karakterize ciddi bir komplikasyondur. OHSS yaklaşık olarak 3/100000 oranında anne ölümlerine sebep olabilmektedir (1). OHSS sıklığı yardımcı üreme sikluslarında yaklaşık olarak %0,2 ila %1 arasında değişmektedir (2). YÜT uygulanmasının artmasından dolayı OHSS sıklığı da her geçen gün artmaktadır.

1.1. Etyopatogenez

Oosit elde etmek için uygulanan ovaryan stimülasyon rejimlerinde overin LH ve hCG maruziyeti sonrasında vasküler endotelial büyüme faktörün (VEGF) aşırı salınımı sonrasında oluştuğu bilinmektedir (3). VEGF vazoaktif anjiojenik maddelerin salınımına yol açarak kapiller permeabilitede artışa sebep olarak kapiller dışına sıvı çıkışına ve bu sıvının vücudun üçüncü boşlukları geçmesine nedeniyle sıklıkla batında daha az sıklıkla plevra ve perikardial alanda sıvı birikimine neden olur. Kapiller permeabilitenin artışı elektrolit kaybı ve serum osmolaritesinde azalmaya eşlik eder. Ağır vakalarda arterial tromboemboli, iskemik inme, myokard enfarktüsü, çoklu organ yetmezliği sendromu gibi durumlarda görülebilmektedir.

OHSS gelişiminde hCG enjeksiyonu önemli bir rol oynamaktadır. hCG uygulanmayan hastalarda OHSS neredeyse hiç gelişmemektedir(4). hCG uygulaması sonrasında granüloza hücrelerinde özellikle VEGF ve diğer proinflamatuvar mediatörler aşırı olarak salınmaktadır (5). Bu maddelerin salınımı da intravasküler alandan ekstrasvasküler alana sıvı geçişine sebep olmaktadır. FSH reseptöründe ki gen mutasyonlarında OHSS ile ilişkilendirilmiştir. FSH reseptörlerinin devamlı olarak uyarılması aşırı folliküler büyüme ve gelişmeye sebep olmakta ve OHSS'ye sebep olabilmektedir. hCG değerlerinin aşırı yüksek olduğu gestasyonel trofoblastik hastalıklar ve çoğul gebeliklerde de OHSS görülme ihtimali artmaktadır.

Yüksek TSH düzeyleri yapısal benzerlikten dolayı hCG gibi algılanarak OHSS görülme ihtimalini artırabilir. Nadir olarak gonadotrop adenom varlığı ve FSH'nin farklı odaklardan aşırı salınımı da OHSS ye sebep olabilmektedir (6).

1.2. Risk Faktörleri

OHSS risk faktörleri iki ana başlık altında toplanmaktadır. Primer risk faktörleri ovaryan hiperstimülasyon yapılmadan önceki faktörlerdir. Sekonder risk faktörleri ise ovaryan stimülasyon sırasında ortaya çıkan faktörlerden oluşmaktadır.

Primer risk faktörleri; Önceden bilinen OHSS öyküsü varlığı bu durumda OHSS riski daha fazla olmaktadır (7). Diğer bir sebep polikistik over sendromu varlığıdır. Polikistik over sendromunda periferik yerleşimli çok sayıda antral follikül varlığının olması OHSS riskinin artmasına yol açmaktadır (8). Ovaryan stimülasyona başlamadan önce 2. gün bakılan transvajinal ultrasonografide (TVUSG) 8 ve üzeri antral follikül olması, bazal AMH düzeyinin 3.4ng/ml değerinden fazla olması da OHSS'nin primer risk faktörleri arasındadır (9,10,11). Nükleotid polimorfizmde OHSS riskini artırmaktadır. Bone morfojenik protein 15 (BMP 15) artışı da OHSS ile ilişkili olarak bulunmuştur (12).

Sekonder risk faktörleri; Ovaryan stimülasyon sonrası 10 mm'den büyük 24'den fazla follikül gelişiminin olması, serum estradiol düzeyinin 3500pg/ml den fazla olması, toplanan oosit sayısının 24'den fazla olması, ovulasyon tetiklenmesinde GnRH yerine hCG kullanılması, luteal faz desteği için progesteron yerine hCG kullanılması ve gebelik oluşması OHSS'nin sekonder risk faktörleridir.

Tablo 1. OHSS Risk Faktörleri

<p>Primer Risk Faktörleri OHSS öyküsü PKOS Antral follikül sayısının (AFS)> 8 Bazal AMH >3,4ng/ml BMP 15 değerinin yüksekliği</p>
<p>Sekonder Risk Faktörleri 10 mm'den büyük antral follikül sayısı >24 Trigger zamanı serum E2 düzeyinin >3500pg/ml olması Toplanan oosit sayısının 24 ve daha fazla olması Trigger için hCG kullanılması Luteal faz desteğinde hCG kullanılması Serumda ve foliküler sıvıda artmış VEGF düzeyi Gebelik</p>

1.3. OHSS'den korunma stratejileri

OHSS'den korunmada en önemli basamak hastaları bireysel olarak değerlendirip riskleri mevcut olan hastaları belirlemek ve ona göre tedavi planlaması yapmaktır.

OHSS'den kaçınmada ovaryan stimülasyon öncesi hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, ikinci gün bakılan TVUSG'sinde ki antral follikül sayısı, bazal AMH düzeyi, daha önce ovaryan stimülasyon yapılmış ise ne kadar doz

verlip nasıl sonuç alındığına bakılarak kişisel bir tedavi planı ortaya çıkarılmalıdır.

Ovaryan stimülasyon yapılacak hastalarda GnRH agonisti ile başlamak yerine GnRH antagonistlerinin kullanımı OHSS gelişim riskini azalttığı bildirilmiştir. GnRH antagonistleriyle tedavi etmenin iyi yanlarından biri de ovulasyon tetiklemesinde hCG yerine GnRH agonisti kullanılabilmesidir. GnRH kullanımında OHSS riskinin azaldığını destekleyen A kanıt düzeyinde kanıt vardır (12).

OHSS gelişiminin önlenmesinde follikül gelişimi için düşük dozda gonadotropinlerle başlanmalıdır. Siklus takibi özellikle riskli hastalarda sıkı yapılmalı ve her vizitte TVUSG ve estradiol değerleri takip edilmelidir. Gonadotropinlerin verilmesinden itibaren 5. gün bakılan estradiol seviyeleri 500 pg/ml'nin üzerinde olduğunda doz azaltılması düşünülebilir. Kan estradiol seviyesi >3500pg/ml olduğunda ve dominant follikül >16 mm olduğunda coasting işlemi uygulanabilir. Coasting yapılmasında ki amaç gonadotropinlerin follikülleri daha fazla uyarmasını engellemek, FSH bağımlı folliküllerin atreziye uğramasını sağlamak ve bu şekilde OHSS riskini azaltmak için uygulanan bir yöntemdir. Coasting işleminin 3 günden fazla sürdürülmesi gebelik oranlarını azalttığı için 3 günden fazla sürdürülmemelidir.

Coasting işleminin yanısıra bu hastalarda siklus iptali de düşünülebilir. hCG yapılmadığından OHSS gelişme riski azalmaktadır. Endojen LH nedeniyle bu hastalarda OHSS gelişebileceği unutulmamalıdır.

OHSS gelişme ihtimali yüksek bir diğer hasta grubu da PKOS'lu hastalardır. Bu hastalarda stimülasyondan yaklaşık 8 hafta önce metformin başlanması bu hasta grubunda OHSS ihtimalini kanıt A düzeyinde azalttığı gösterilmiştir (12).

Folliküler büyüme sağlandıktan sonra ovulasyonun tetiklenmesi için hCG dozunun azaltılmasında düşünülebilir. Standart olarak uygulanan 10000 IU hCG dozu yerine 5000IU hCG düşünülebilir. Ancak bu uygulamada yeterli düzeyde kanıtlar bulunmamaktadır (13).

GnRH antogonist protokolünde ovulasyon tetiklenmesinde hCG yerine GnRH agonisti kullanılması OHSS gelişim riskini azaltmaktadır (12).

Ovulasyon tetiklemesinde hCG yerine GnRH agonisti kullanılması da OHSS insidansını azaltan bir diğer yöntemdir.

Ovulasyonun tetiklendiği günden itibaren 0,5 mg/gün dozunda Dopamin agonisti (Kabergolin) kullanılması OHSS riskinde azalmaya sebep olan bir diğer yöntemdir.

Siklusun başından embriyo transferinden sonraki ikinci haftaya kadar metilprednizolon kullanımının OHSS riskini azalttığı gösterilmiştir.

Ovulasyonun tetiklendiği gün insan albümin uygulamasının OHSS riskini azalttığına dair bazı bilgiler olsa da bu konuda çelişkilerin olduğu ve OHSS riskini azalttığını destekleyecek yeterli kanıtın olmadığı yönünde kanaat ağır basmaktadır (12).

Oositlerin toplanmasından sonra Hidroksietil Starch (HES) kullanılması da OHSS gelişim riskinde azalmaya neden olmaktadır. Bu konuda HES daha az alerjik reaksiyon geliştirmesi, enfeksiyon riskinin az olması ve maliyetinin daha düşük olması sebebiyle albümine tercih edilebilir.

Ovulasyon tetiklenmesinden sonra taze embriyo transferi yapılacak hastalarda luteal faz desteği için hCG yerine Progesteron tercih edilmesi OHSS riskini azaltmaktadır (14).

İn vitro oosit maturasyon yöntemi de OHSS gelişim riskini azaltan bir diğer uygulamadır. Bu yöntemde yaklaşık 12-14 mm boyutuna ulaşan immatür oositler toplanarak bunların laboratuvar ortamında maturasyonu ve fertilize olmaları sağlanmaktadır. Bu yöntemde canlı gebelik oranlarının çok düşük olması önemli bir dezavantajdır.

Başka bir yaklaşımda oositlerin toplandıktan sonra taze siklus transfer yerine embriyoların dondurulması ve bunların daha sonraki sikluslarda hastaya nakledilmesidir.

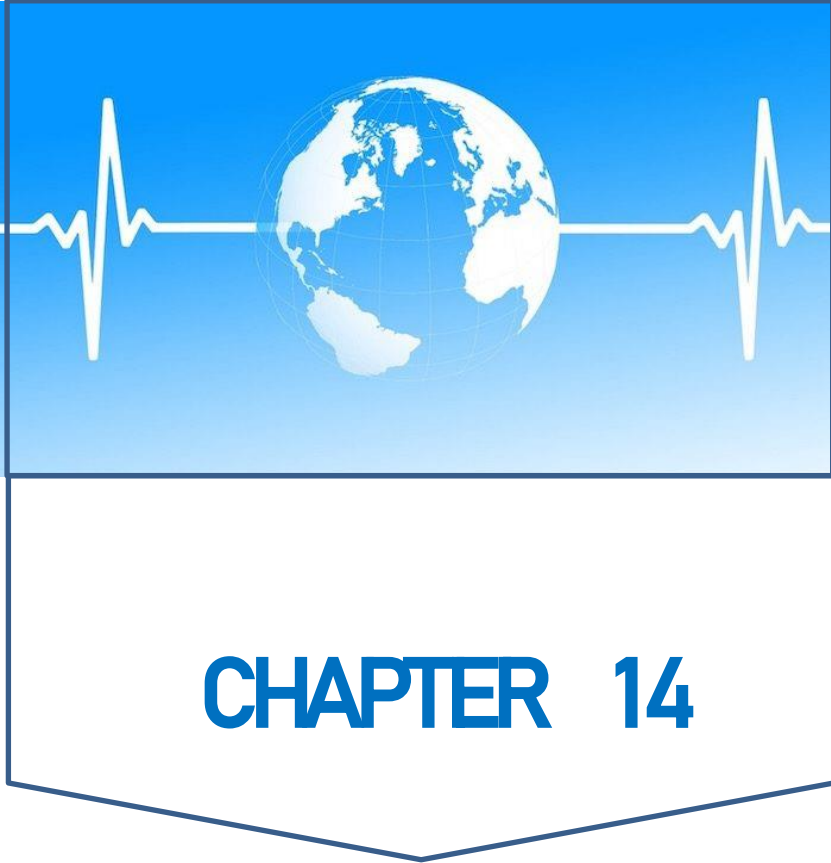
Sonuç olarak OHSS'nin önlenilebilir bir klinik durum olduğu, önemli olan OHSS tedavisi değil OHSS'den kaçınmak olduğu, hastaların her birine bireysel tedavi planı yapıp o şekilde tedavi edilmesi gerektiği, eğer kaçınılmazsa OHSS'nin ciddi komplikasyonlara hatta mortaliteye sebep olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

2. Referanslar

1. Paul Devroey, Nikolaos P Polyzos, Christophe Blockeel An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment Hum Reprod. 2011 Oct;26(10):2593-7. doi: 10.1093/humrep/der251. Epub 2011 Aug 9.
2. Binder H, Dittrich R, Einhaus F, Krieg J, Muller A, Strauss R, et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1--incidence and pathogenesis. Int J Fertil Womens Med 2007;52:11-26.
3. Wang TH, Horng SG, Chang CL, Wu HM, Tsai YJ, Wang HS, et al. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. J Clin Endocrinol Metab 2002;87: 3300-8.
4. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: Classifications and critical analysis of preventive measures. Hum Reprod Update 2003;9:275-89.
5. Kamat BR, Brown LF, Manseau EJ, Senger DR, Dvorak HF. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human granulosa and theca lutein cells. Role in corpus luteum development. Am J Pathol 1995;146:157-65
6. Miras AD, Mogford JT, Wright J, Mendoza NN, Xekouki P, Lakhani A, et al. Ovarian hyperstimulation from ectopic hypersecretion of follicle stimulating hormone. Lancet 2015;385: 392.
7. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (ohss): A review. Hum Reprod Update 2002;8:559- 77.

8. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: A systematic review*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:611-6.
9. Ocal P, Sahmay S, Cetin M, Irez T, Guralp O, Cepni I. Serum anti-mullerian hormone and antral follicle count as predictive markers of ohss in art cycles. *J Assist Reprod Genet* 2011;28:1197-203.
10. Sezai Sahmay & Gökhan Demirayak & Onur Guralp & Pelin Ocal & Levent M. Senturk & Engin Oral & Tulay Irez Serum Anti-müllerian hormone, follicle stimulating hormone and antral follicle count measurement cannot predict pregnancy rates in IVF/ICSI cycles *J Assist Reprod Genet* (2012) 29:589–595 DOI 10.1007/s10815-012-9754-6
11. Broer SL, Dölleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011 Jan-Feb;17(1):46-54. doi: 10.1093/humupd/dmq034. Epub 2010 Jul 28. PMID: 20667894.
12. Fiedler, K., Ezcurra, D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol* **10**, 32 (2012). <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-32>
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline *Fertil Steril*. 2016 Dec;106(7):1634-1647. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.048.
14. Joint Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada-Canadian Fertility Andrology Society Clinical Practice Guidelines Committee; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee of the SOGC; Executive and Council of the Society of Obstetricians; Gynaecologists of Canada; Board of the Canadian Fertility and Andrology Society, Shmorgun D, Claman P. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33:1156-62.
15. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane DatabaseSystRev*.2015Jul7;2015(7):CD009154.doi:10.1002/14651858.CD009154.pub3. PMID: 26148507; PMCID: PMC6461197.

New Developments in
Health and Life Sciences



**İlaca Bağlı Çene kemiği Osteonekrozu (MRONJ)
(Adalet Çelebi)**

İlaça Bağlı Çene kemiği Osteonekrozu (MRONJ)

Adalet Çelebi

Bingöl Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD,
adalet_celebi@hotmail.com

1. Giriş

Bifosfonatlar (BP) osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kemik döngüsünü baskılar. Antirezorpsiyonun yanı sıra, BP ayrıca antianjiyojenik ve antikanser aktiviteye sahiptir (1). Antiresorptif ilaçlar, çeşitli kemik erimesi hastalıklarının tedavisinde önemli bir rol oynar. İlaçla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ) ilk kez 2003 yılında Marx (2) tarafından rapor edilmiş ve sonraki yıllarda açıkça kabul edilmiştir.

BP'nin yanında denosumab (3) (RANKL inhibitörü), bevacizumab (4) (monoklonal antikor; VEGF-A inhibitörü, avasküler büyüme faktörü), sunitinib (tirozin kinaz inhibitörü) ve temsirolimus (spesifik mTOR inhibitörü), MRONJ için diğer risk faktörleridir (5). Giderek daha fazla anti-resorptif ve antianjiyojenik ilaçlar geliştirildikçe, bu yeni ilaçların MRONJ insidansını artırma riski vardır. Kanser hastalarında MRONJ gelişme riski zoledronat veya denosumab uygulandığında sırasıyla% 6.7 veya% 1.9'a kadar çıkmaktadır (6). Mevcut literatüre göre, osteoporotik hastalar için MRONJ riski, oral BP'ye dört yıldan daha uzun süre maruz kaldığında% 0.21'e ve intravenöz (IV) BP veya denosumab kullanıldığında% 0.04'e kadar çıkmaktadır (5,6).

65 yaş üstü yaşlıların sayısı, uzun ortalama yaşam süreleri ve azalan doğum oranları nedeniyle dünya çapında artmıştır. Sonuç olarak, yaşlı insanların sayısındaki artışın, osteoporoz ve kanser hastalarının sayısını artırması muhtemeldir; bu, antiresorptif ajanların ve anjiyogenez inhibitörlerinin kullanımını daha da arttırır ve ayrıca dünya çapında MRONJ hastalarının sayısını arttırmak için bir risktir. Bu nedenle, hem araştırmacılar hem de sağlık hizmeti sağlayıcıları MRONJ ile ileri yaş arasındaki ilişkinin farkında olmalıdır. Ayrıca, ilaçlar arasında etki modları oldukça farklı olduğu için, ONJ ile indüklenen her bir ilaca ilişkin bilgiye sahip olmaları gerekir (7,8).

2. MRONJ Patofizyolojisi

Sağlıklı bir kemik dokusunda yeniden oluşum (remodeling) önemlidir. Çene kemiklerinde herhangi bir nedenden meydana gelen kemik yıkımlarının iyileşmesinde önemli bir noktadır. Ancak bu remodeling ilaçlar tarafından bozulursa, nekrotik doku birikimi olacağı için çene kemiği osteonekrozu oluşma ihtimali artar. Bu hipotez, MRONJ'un sadece çene kemiklerinde

görülyor olmasını açıklanabilmektedir. Mandibular kemiğin daha dens yapıya sahip olması ve tek kaynaktan beslenir olması, maksillaya oranla iki kat daha fazla MRONJ geliştiği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (9).

3. MRONJ Klinik Bulgular ve Tanısı

Klinik bulgu ve semptomlar;

- Odontojenik kaynağı olmayan diş ağrıları,
- Çenede olan veya TME bölgesine uzanan künt ağrı,
- Maksiller sinüs membranında kalınlaşma ve inflamasyonla ilişkili olabilen sinüs ağrısı,
- İnférieur alveolar sinir duyarlılığında bozulma,
- Periodontal sıkıntı olmayan dişlerde mobilite,
- Diş çürüğü, travma veya başka sebeple açıklanamayan periapikal veya periodontal fistülün var olmasıdır (5).

MRONJ tanısını koyabilmek için hastanın;

- Bifosfonat benzeri ilaç kullanıyor olması,
- Maksillofasiyal alanda 8 haftadan daha uzun devam eden enfeksiyon, ekpoz kemik veya intraoral / ekstraoral fistülün varlığı ve sondalanması ile kemiğin hissedilmesi,
- Baş boyun bölgesinde radyoterapi hikayesi olmayan ve metastazı düşündürmeyen durumlardan herhangi birine sahip olması gerekmektedir (10).

4. MRONJ Radyolojik Bulgular

MRONJ vakalarına eşlik eden radyografik bulgular AAOMS tarafından 2014 yılındaki bildiride şöyle sıralanmıştır;

- Kronik periodontal enfeksiyon ile bağlantısı bulunmayan kemik kaybı,
- Kemiğin trabeküler oluşumunda meydana gelen değişiklikler (yeni kemik yapısının meydana gelmemesi),
- Alveolar kemikte veya mandibular basis alanda osteoskleroz bölgelerin varlığı,
- PDL de kalınlaşma veya silikleşme (5).

Tablo 1: Mronj radyografik bulguları (11)

Radyopak	Radyolusent	İleri Evre / Komplikasyon Bulguları
Skleroz, fokal/diffüz	Çekim soketlerinde gecikmiş iyileşme, persiste iyileşme	Sekestr
Laminadurada kalınlaşma	Kortikal/spongöz kemikte osteolizis	Patolojik kırık
Belirgin mandibular kanal	Fokal kortikal bozulma	Sinüzit belirtileri
Periosteal reaksiyon	Periradiküler radyolusensi	

5. MRONJ Evrelendirme Sistemi

MRONJ, aşağıdaki gibi beş aşamaya bölünmüştür: Risk aşamasında, antiresorptif tedavi ile tedavi edilen hastalarda görünür nekrotik kemik yok.

Evre 0, nekrotik kemiğin klinik kanıtı olmaması, ancak spesifik olmayan semptomlar veya klinik ve radyografik bulgularla ortaya çıkması olarak tanımlanır.

Evre 1, asemptomatik olan ve enfeksiyon kanıtı olmayan hastalarda açıkta kalan nekrotik kemik veya kemiği araştıran bir fistül olarak tanımlanır.

Evre 2, açıkta kalan nekrotik kemik veya enfeksiyon kanıtıyla kemiği araştıran bir fistül olarak tanımlanır. Bu hastalar semptomatiktir.

Evre 3, enfeksiyon kanıtıyla kemiğe sondaj yapan ve şunlardan en az biriyle kemiğe problemlenmiş açık ve nekrotik kemik veya fistüller olarak tanımlanır; alveolar kemik bölgesinin ötesine uzanan açıkta kalan nekrotik kemik (örn. mandibula, maksiller sinüs ve maksillada zigoma), patolojik kırık, ekstraoral fistül, oral antral veya oral nazal iletişim veya mandibula veya sinüs tabanının alt sınırına uzanan osteolizis (5,7,8).

6. MRONJ Tedavisi

MRONJ tedavisinde asıl amaç, osteonekrozun olduğu alanda ağrıyı ortadan kaldırmak, yumuşak ve sert dokulardaki enfeksiyonu kontrol altına almak ve alanda meydana gelen nekrozu temizlemektir.

MRONJ ile ilgili en tartışmalı konu yönetimidir. MRONJ için mevcut ana tedavi stilleri tıbbi konservatif (uzun süreli antibiyotikler ve antiseptikler) ve cerrahidir (debridmandan segmental rezeksiyona ve serbest flep rekonstrüksiyonuna kadar). Kılavuzlar, tedavinin evre 0 ve I için tıbbi konservatif yaklaşım, evre II için minimal invazif cerrahi yaklaşım ve evre III için radikal cerrahi yaklaşım öneren aşamaya özgü olması gerektiğini belirtmektedir (5).

Bazı çalışmalara göre, hem tıbbi konservatif hem de cerrahi yaklaşımlar olabilir. İyileşme sürecini iyileştirmek için geleneksel olmayan ancak

yardımcı bir tedavi eklenerek optimize edilebilir (9). Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, etkinliklerini kanıtlamak için alternatif protokoller önermiştir. MRONJ tedavisi zor olabileceğinden, önleyici yaklaşımlar, cerrahi ve adjuvan tedavi düşünülmelidir.

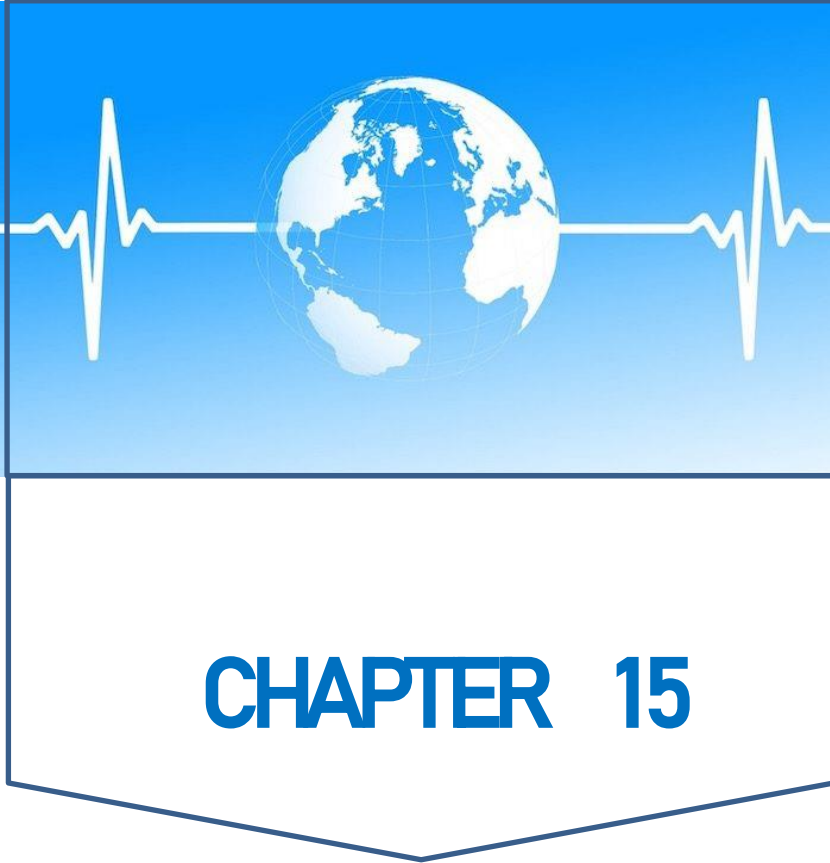
Adjuvan tedavilerden bazılarını şöyle açıklanabilmektedir. Örneğin, Hiperbarik Oksijenasyon Terapisi (HBO) reaktif oksijenin kullanılabilirliğini artırır ve kemik döngüsü için sinyal verme artabilir (10). Ayrıca nekrotik kemik, Lazer Ablasyon ile buharlaştırılabilir ve termal artış riski olmaksızın daha hızlı bir kemik iyileşmesi ile bağlantılıdır (11). Düşük Seviyeli Lazer Terapisi (LLLT), hücre döngüsü düzenleyici proteinlerin indüksiyonu yoluyla hücre çoğalmasını ve kemik oluşumunu uyarır (11,12). Lökosit ve Plateletten Zengin Fibrin (LPRF) ve varyasyonları (Platelet Rich Fibrin (PRF), Platelet Rich Plasma (PRP) veya Lökosit- ve Plateletten Zengin Plazma (LPRP)) kemik iyileşmesinin iyileştirilmesi için kullanılır ve önemli bir iyileşme göstermiştir. Yaşam kalitesi açısından (13). Antioksidan sistemi uyarmak ve kırmızı kan hücrelerini ve hemoglobinin konsantrasyonunu artırmak için Ozon Terapisi kullanılabilir (14). Son olarak, Pentoksifilin ve tokoferol (PENTO), iltihabı inhibe ederek ve hücre zarlarını koruyarak, böylece MRONJ'nin iyileşmesini mümkün kılarak, osteoradyonekroz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (15).

7. Kaynakça

1. Clézardin P. Mechanisms of action of bisphosphonates in oncology: a scientific concept evolving from antiresorptive to anticancer activities. *Bonekey Rep* [Internet]. 2013;2(267):1–7.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2003;61:1115–7.
3. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bisphossy jaw): Is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2005;63(5):682–9.
4. Kyrgidis A, Toulis KA. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* [Internet]. 2011;22(1):369–70.
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938-56.
6. Ramírez L, López-Pintor RM, Casañas E, Arriba L de, Hernández G. New Non-Bisphosphonate Drugs that Produce Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Health Prev Dent* [Internet]. 2015;13(5):385–93.

7. Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27(4):479-87.
8. Otto S. Medication-related osteonecrosis of the jaws: Springer; 2016.
9. Fliefel R, Troltsch M, Kuhnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg [Internet].* 2015 May;44(5):568–85.
10. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg [Internet].* 2012;70(7):1573-1583.
11. Merigo E, Cella L, Oppici A, Cristina Arbasi M, Clini F, Fontana M, et al. Combined Approach to Treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Lasers Med Sci* 2018;9(2):92–100.
12. Karu T. Is it time to consider photobiomodulation as a drug equivalent? *Photomed Laser Surg [Internet].* 2013;31(5):189–91.
13. Giudice A, Barone S, Giudice C, Bennardo F, Fortunato L. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet].* 2018;126(5):390–403.
14. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg [Internet].* 2007;18(5):1071–5.
15. Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, Yom SK. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet].* 2016 Oct;122(4):455–9.

New Developments in
Health and Life Sciences



Distal Femur Kırıkları (Abbas Tokyay)

Distal Femur Kırıkları

Abbas Tokyay

*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü,
dr.abbas_tokyay@hotmail.com*

1. Giriş

Distal femur kırıkları tüm kırıkların $\% 1$'ini oluştururken femur kırıklarının ise yaklaşık $\% 3$ ila $\% 6$ 'sını oluşturur (1,2). Bu kırıklar bimodal dağılım şeklinde görülmekte olup, osteoporotik yaşlı hastalarda basit bir düşme sonrası distal femur da kırık meydana gelirken kemik kalitesi iyi olan gençlerde motorlu taşıt kazası gibi ciddi bir yaralanma sonrası meydana gelmektedir (3).

Bu kırıklar daha çok aksial yüklenme sonrası meydana gelirken az bir kısmı ise rotasyonel travma sonrası meydana gelmektedir. Özellikle yaşlı nüfusun artması ve diz protez cerrahisindeki artış distal femurda periprotetik kırıklarında da artış görülmektedir (4). Distal femur kırıkları, ekstra-artiküler, kısmi artiküler ve intra-artiküler olarak kırık lokalizasyonuna göre de sınıflandırılmaktadır. Bu kırıklar için temel yaklaşım eklemde anatomik redüksiyon, uygun dizilim ve erken mobilizasyondur. Distal femurun kompleks anatomik yapısı, kırığın tipi, kemiğin kalitesi, yumuşak dokunun durumu ve hastanın genel durumuna göre uygun implant ve cerrahi tipine karar verilir.

1.1. Anatomi

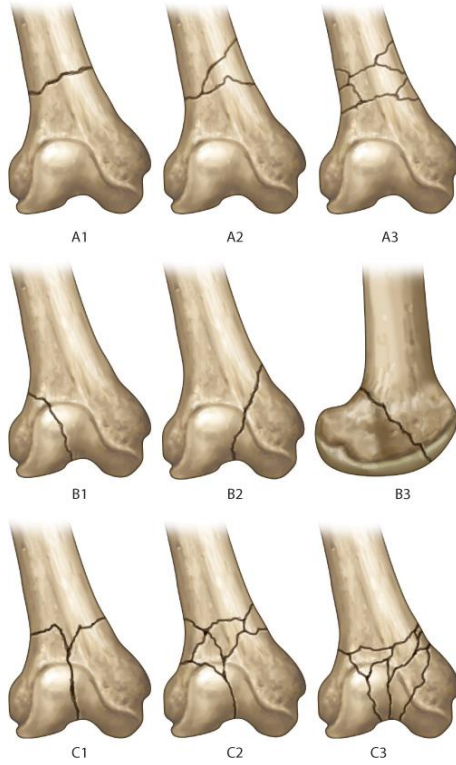
Femurun yaklaşık üçte bir distal kısmı distal femurolarak tanımlanmaktadır. Femurun anatomik aksı femur başının merkezinden ayak bileği eklemine talusun ortasından geçen çizgi olarak kabul edilip mekanik aksın yaklaşık 8-10 derece lateralinden geçer. Femur proksimalden distale doğru medulla genişler ve korteks incilir. Distal femur anatomik olarak suprakondiler ve interkondiler bölge olarak tanımlanır. Suprakondiler bölge de koronal planda medial lateralden daha fazla, sagittal planda ise lateral medialden daha fazla genişler. Distal femur anterior patella ile eklem yüzeyini oluşturur ve bu oluk interkondiller çentik olarak posteriora doğru sonlanır. Bu posterior çentiğe çapraz bağlar bağlanır. Distal medial kondil posteromedialden anterolaterale doğru yaklaşık 25 derece sloop oluştururken, lateral kondil posterolateral den anteromediale doğru yaklaşık 15 derece sloop oluşturmaktadır. Distal femur kırığında kırığın lokalizasyonuna göre uyluk kasları kısalarak kırığı varus yada valgusa çeker. Gastroknemius kası ise kırığın posteriora açılmasına sebep olur. Distal femurun bu anatomik yapısının bilinmesi kırıklarında redüksiyon ve seçilecek implant için oldukça önemlidir.

1.2. Etioloji

Distal femur kırıkları bimodal olarak genç erkeklerde ve yaşlı kadınlarda daha çok görüldüğü bildirilmektedir. Özellikle yaşlılarda meydana gelen bu kırıklar morbidite ve mortalite üzerinde ciddi etkileri bulunmaktadır. Meydana gelen bu kırıklarda; Bir yılda %18'i ölüm, %18'i desteksiz, % 23'ü ise kısıtlı yürüyebilmiştir. Bu hastaların 5 yılda %48,8'inde ölüm tespit edilmiştir. Düşük enerjili yaralanmalar genellikle osteopenik veya osteoporotik kemiği olan hastalarda basit düşme sonucu meydana gelmektedir. Bu kırıkların osteoporotik olmaları nedeniyle fiksasyonlarında zorluklarla karşılaşmaktadır (5). Periprostetik kırıklar daha çok ileri yaşlarda ,osteopeni/osteoporotik olanlar veya protez etrafında gevşeme bulguları olanlarda görülmektedir. Distal femurda meydana gelen periprostetik kırıklar daha çok basit düşme sonrası meydana gelmektedir. Paraplejik veya tetraplejik hastalarda da meydana gelen osteoporoz ve kontraktürler dedistal femur kırıkları için risk faktörleri oluşturmaktadır.

1.3. Sınıflama

Distal femur kırıkları için tarihte bir çok sınıflama yapılmıştır; 1967'de Neer ve ark. daha sonra 1988'de Seinsheimer, deplese oranı ve suprakondiler bölge kırıkları gibi parametrelerle sınıflandırmalar yapılmıştır.Fakat günümüzde en çok kullanılan AO/OTA sınıflama sistemidir. (Şekil 1). Bu sınıflamada Tip A' da, ekstraartiküler, TipB'de tek kondil ve Tip C'de bikondiler kırıklar olarak tanımlanmıştır (6).



Şekil 1: AO/OTA Sınıflama sistemi: Tip A: Ekstraartiküler, Tip B: Parsiyel artiküler/tek kondil, Tip C: Tüm eklem/iki kondil(Müller ME, et al. The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones. Springer, Berlin, 1990.)

2.Tanı

Travmaya ile gelen hastalara genel durum değerlendirilmesi sonrası travmaya uğramış olan ekstremiteye odaklanmalıdır. Tam bir öykü ve fizik muayene ile birlikte travma mekanizmasında sorgulanıp travma şekli tam anlaşılmalıdır. Hastanın öyküsü sorgulanırken travma öncesi ekstremitte kullanım durumu, ek hastalıkları da sorgulanmalıdır. Distal femur kırıklarında tipik olarak ağrı, şişlik ve deformite şikayetleri ile kendini gösterir. Bu hastalarda açık yara olup olmadığına bakılmalı ve yumuşak doku ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Ekstremitenin nörolojik ve vasküler muayenesi yapıp kayıtları tutulmalıdır. Diz de dislokasyon varsa redüksiyon öncesi ve sonrasında nörovasküler muayene yapılmalıdır. Distal femur kırığı şüpheli travma hastalarında ilk olarak düz grafi çekilip değerlendirilmelidir. Kompleks kırıklar yada eklem içine uzanım varsadaha ayrıntılı değerlendirme için bilgisayarlı tomografi (BT) ve vasküler yaralanmadan şüphelendiğinde vasküler anjiyografi ile değerlendirme yapılmalıdır. İlk

değerlendirmeden hemen sonra dizilim düzeltilip uygun şekilde atele alınmalıdır.

3. Tedavi

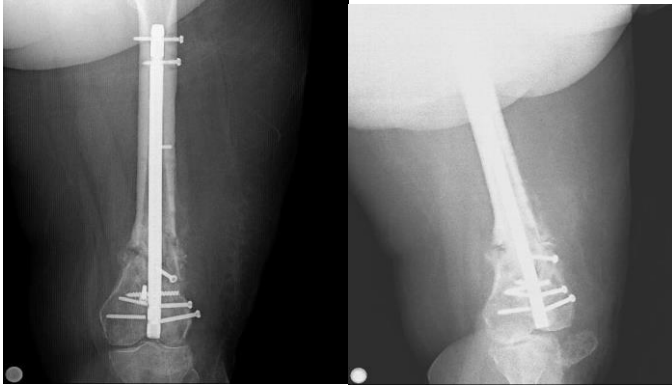
Distal femur kırıklarında tedavinin amacı uygun dizilimi ve tedavi sonrasında yeterli eklem hareket açıklığını sağlamaktır. Daha çok cerrahi olarak tedavi edilen distal femur kırıklarının bir kısmı ise konservatif olarak tedavi edilmektedir. Yatalak hastalar, komorbid hastalar minimal deplese kırıklar ve avülzyon kırıkları konservatif olarak tedavi edilmektedir. Konservatif olarak iskelet traksiyonu yada atel ile takip edilir. Bu hastalarda uzun süre immobilizasyon nedeniyle tromboemboli, dekübit yaralar ve eklemlerde kontraktürler görülebilir. Bunları önlemek için trombolitik tedavi, yatak içi egzersiz ve erken dönemde eklem hareketlerine başlanmalıdır. Özellikle yüksek enerjili travmalarda, genel durum kötü olanlarda yada yumuşak dokunun internal fiksasyon için uygun olmadığı durumlarda geçici eksternal fiksasyon uygulanabilir. Bu fiksasyon ile hastanın genel durumu toparlandıktan sonra yada yumuşak doku uygun hale gelinceye kadar devam edilir (7).

Eklem içi kırık varsa plak yada intramedüller çivi planlanırken uyulması gereken kurallar maddeler şeklinde özetlenmektedir (8).

- Eklemde anatomik redüksiyon sağlanmalı
- Koronal ve sagittal düzlem dizilimi tam olmalı
- Bacak uzunluğu sağlanmalı
- Rotasyon kusuru düzeltilmeli
- Proksimal ve distal fragman stabil olmalı

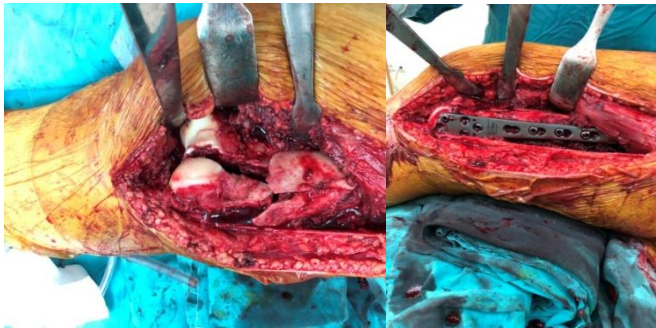
Cerrahi yaklaşım kırığın tipi ve kullanılacak implanta göre planlama yapılmaktadır. Distal femur kırıkları için en sık kullanılan yaklaşım lateral cerrahi girişimdir. Alternatif olarak medial yada anterior yaklaşımda kullanılabilir. Lateral yaklaşımda hasta sırtüstü pozisyonda yatırılarak gastroknemius kasının distal fragmanı çekmesini önlemek için diz hafif fleksiyona getirilir. Kesi uyluğun orta yan tarafı boyunca başlar ve distal de lateral femoral epikondile uzanır. Eklem içi kırık varsa kesi distale uzatılarak patellar tendonun orta kısmından öne doğru kıvrılır. Eklem kapsülü yeterli oranda açılarak patellanın medial subluksasyonu sağlanarak eklem tam olarak görünür hale getirilir. Cerrahi yaklaşımda periost dikkatlice korunmalı ve kırık fragmanlarının devaskularizasyonunu önlemek için medial diseksiyondan kaçınılmalıdır. Kırık morfolojisine göre en uygun implanta karar verilir. Retrograde çivi için distal fragman yeterli uzunlukta olmalı ve eklem dışı kırık olmalıdır. Retrograd intramedüller çivi, patellar tendonun üzerinden insizyon ile patellar tendonun lateralinden artrotomi yapılır. Ön çapraz bağ ve patellar tendona dikkat edilerek ideal giriş yeri interkondiller çentiginde çapraz bağın yapıştığı yerin yaklaşık 1 cm yukarisından ve 1-2

mm medialden femurun anatomik aksına uygun şekilde gönderilir (9). Standart uzunlukta bir retrograd çivi, subtrokanterik bölgedeki stresi en aza indirmek için küçük trokanter seviyesine kadar uzanmalıdır. (Şekil 2)



Şekil 2: Femur suprakondiler kırığı olan bir hastamızın ameliyat sonrası 4. ay anteroposterior ve lateral radyografileri

Kamalı plaklar, dinamik kompresyon plakları ve intramedüller çivilemeler bazı femur distal kırıklarında tercih edilmektedir fakat klinik, radyolojik ve biyomekanik açıdan en iyi sonuçlar kilitli kompresyon vidalarında elde edilmektedir (10). Çoğu distal femur plakları anatomik olarak tasarlandığı için iyi bir plaktama için distal femurun anatomik yapısı iyi bilinmelidir. Doğru plaktama için önce kırık olan distal femurda AP ve lateralde yeterli uzunluk ve uygun açılarda redüksiyon sağlanmalıdır. Fiksasyon için önce distalde başlanmalıdır. Vida ile plak arasında kilitleme mekanizması ancak vidaları belli açılarda gönderilerek sağlanabilir. Uygun anatomik redüksiyon ve plak anatomik olarak yerleştirilmezse vidalar kilitlenmez ve uygun açılarda gönderilemez. (Şekil 3)



Şekil 3: Femur suprakondiller bölge kırığı olan bir hastamızın intraop redüksiyondan önce ve plak vida ile redükte görünümü

Kilitli plaklar perkutan tekniği kullanılarak perkütan da uygulanabilir. Dikkat edilmesi gereken noktalar distal femurun eklem yüzü redüksiyonu ile beraber distalde varus/valgus ve fleksiyon /ekstansiyon uyumunu sağlamaktır. (Şekil 4, 5).



Şekil 4: Suprakondiller femur kırığı olan bir hastamızın ameliyat öncesi iki yönlü radyografileri



Şekil 5: Aynı hastamızın ameliyat sonrası 7. Ay da çekilmiş iki yönlü radyografileri

İntraoperatif dönemdeki stabilizasyonuna bağlı olarak, eklem sertliği ve fonksiyon kaybını önlemek için postoperatif hareketler en kısa sürede başlanmalıdır. Kırığa destek için menteşeli dizlik kullanılmalıdır. İyi bir eklem hareket açıklığını elde etmek için quadriceps ve hamstring kaslarına erken dönemde güçlendirme egzersizlerine başlanmalıdır. Yaklaşık 12 haftaya kadar tam yük verme konusunda çok dikkatli olunmalı ve kırık

iyileşmesi radyolojik olarak görüldükten sonra hafif yük vermektan tam yük vermeye tedrici olarak arttırılmalıdır. Bu hastalarda alta yatan bir osteoporozdan şüpheleniliyorsa postop dönemde ilgili birimlere yönlendirilmelidir.

4. Komplikasyonlar

Konservatif tedavide alçıdan kaynaklanan cilt yaralanmaları, uzun süre hareketsizliğe bağı sertlik, malunion ve nonunion görülebilir fakat eklemi ilgilendiren kırıklarda en sık eklem hareket kısıtlılığı görülmektedir (11). Ayrıca konservatif tedavi takiplerinde derin ven trombozu, bası yaraları ve solunum yolu enfeksiyonları görülmektedir. Cerrahi tedavide en önemli komplikasyon enfeksiyondur. Enfeksiyon riskini arttıran faktörlere bakıldığında açık kırıklar, yüksek enerjili travmalar, uzun ameliyat süresi ve yetersiz stabilizasyon yer almaktadır (12). Distal femur kırıklarında kaynamama varsa mutlaka enfeksiyon ekarte edilmelidir. Enfeksiyonu minimize etmek için özellikle açık kırıklarda ilk başvuru esnasında iyi debridman ve uygun antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır. Bir başka komplikasyon ise enfeksiyon yada yeterli stabilizasyonun sağlanamadığı durumlarda, ileri yaş osteoporotik hastalarda daha çok görülen nonuniondur. Son dönemlerde nonunion az görülmekte olup gelişmesi halinde uygun tedavi ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

5. Özet

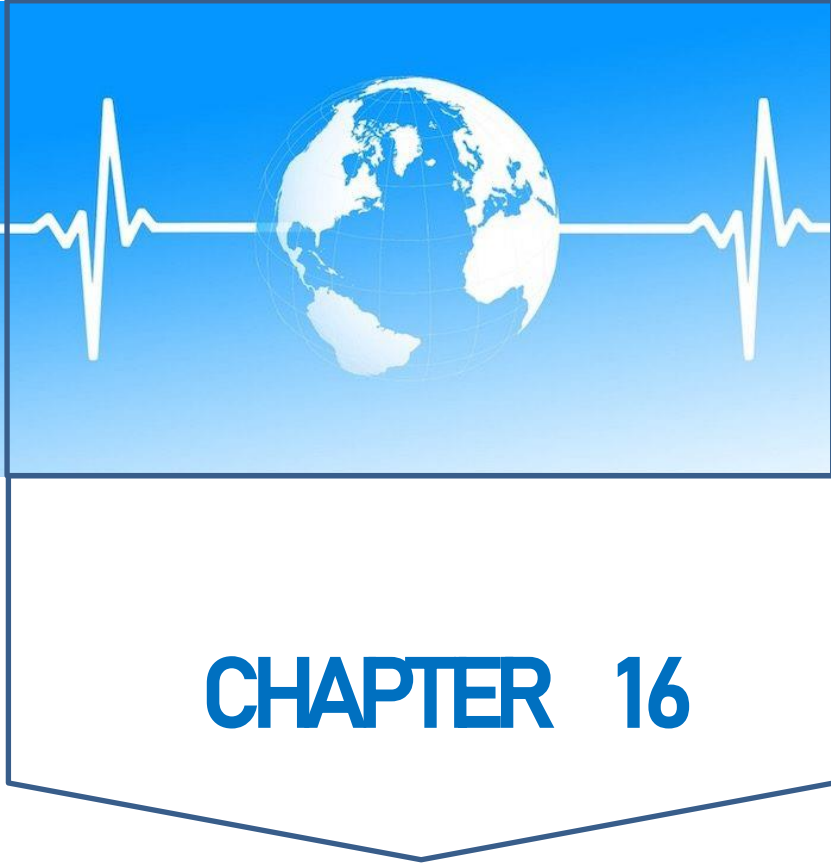
Distal femur kırıkların çoğı cerrahi olarak tedavi edilmektedir. Hastanın genel durumu ve kırık tipine göre ilk başta uygun yaklaşım nihai tedavide önemli bir basamak olup özellikle enfeksiyon ve nonunion gibi komplikasyonların gelişmesini önlemektedir. Kırığı tam anlamak için ihtiyaç halinde BT'nin çekilmesi ve uygun implantın seçimi tedaviyi kolaylaştırmaktadır. Güncel olarak en uygun implant kilitli kompresyon plağı olarak görülmektedir fakat kırığın tipi ve kişinin anatomisine uygun olan implantın tasarımı da gelecek teknolojik gelişmelerde yerini alacağına inanıyoruz.

6. Referanslar

1. Court-Brown CM, Caesar B: Epidemiology of adult fractures: A review. *Injury* 2006;37(8):691-697.
2. Martinet O, Cordey J, Harder Y, Maier A, Bühler M, Barraud GE: The epidemiology of fractures of the distal femur. *Injury*2000;31(suppl 3):C62-C63.

3. Fakler JKM, Ponick C, Edel M, Mobius R, Brand AG, Roth A, Josten C, Zajonz D. A new classification of TKA periprosthetic femur fractures considering the implant type. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18(1):490
4. Nauth A, Ristevski B, Begue T, Schemitsch EH. Periprosthetic distal femur fractures: current concepts. *J OrthopTrauma* 2011;25 Suppl 2:S82–5.
5. Kolmert, L. Wulff, K.: Epidemiology and treatment of distal femoral fractures in adults. *Acta Orthop. Scand.*, 53: 957–962, 1982.
6. Marsh JL, Slongo TF, Agel J, et al: Fracture and dislocation classification compendium - 2007: Orthopaedic Trauma Association classification, database, and outcomes committee. *J OrthopTrauma* 2007;21(10 suppl):S1-S133.
7. Gwathmey FW Jr, Jones-Quaidoo SM, Kahler D, Hurwitz S, Cui Q. Distal femoral fractures: current concepts. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010 Oct;18(10):597-607. doi: 10.5435/00124635-201010000-00003. PMID: 20889949.
8. Ryan Stancil R, Haidukewych GJ, Sassoon AA (2018) Distal Femur Fractures. In: . Insall&ScottSurgery of the Knee. 6th edn. Elsevier, Inc, pp 1168-1179.
9. Carmack DB, Moed BR, Kingston C, et. al.: Identification of the optimal intercondylar starting point for retrograde femoral nailing: an anatomic study. *J Trauma* 2003; 55: pp. 692.
10. Ehlinger M, Ducrot G, Adam P, Bonnomet F. Distal femur fractures. Surgical techniques and a review of the literature. *OrthopTraumatolSurgRes* 2013;99(3):353–60.
11. Rademakers MV, Kerkhoffs GM, Sierevelt IN, et. al.: Intraarticular fractures of the distal femur. *J OrthopTrauma* 2004; 18: pp. 213.
12. Helfet DL, Lorich DG: Fractures of the distal femur. *Browner BD Jupiter JB Levine AM et. al.* 1997. WBSaunders Philadelphia, PA: pp. 2003.

New Developments in
Health and Life Sciences



**Endodontik Perforasyonlarda Kullanılan Tamir
Materyalleri (Güney Mustafa Yüzer, Merve Ece Uysal)**

Endodontik Perforasyonlarda Kullanılan Tamir Materyalleri

Güney Mustafa Yüzer¹, Merve Ece Uysal²

¹Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti A.D. Diyarbakır/Türkiye,
E-mail: guneymustafayuzer@gmail.com

²Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti A.D. Diyarbakır/Türkiye,
E-mail: eceuyosal07@gmail.com

1. Giriş

Kök perforasyonları, iyatrojenik olarak veya rezorpsiyon gibi patolojik süreçler sonucu meydana gelen ve kök kanal sisteminin periodontal ligament boşluğu ile ilişkide olduğu açıklıklar olarak tanımlanabilir. Perforasyonlar istenmeyen durumlardır ve ilgili bölgede enflamasyona, kemik rezorpsiyonlarına, görüldüğü seviyeye göre diş eti büyümesine neden olabilir. Cerrahi olarak ve cerrahi olmadan iki farklı şekilde tedavi edilebilir. Klinik uygulamaların tarihsel süreci boyunca yüksek başarısızlık oranına sahip, sonuçları öngörülemez bir uygulama olarak karşımıza çıkmaktadır [1]. Ancak biyouyumlu ve sızdırmaz bir materyal kullanılarak onarılan perforasyonların prognozunun iyi olduğu belirtilmektedir [2].

Perforasyon tamirinde asıl hedef enflamatuvar süreci durdurarak dokudaki ataçman kaybını engellemektir [3]. Perforasyon öncesi mevcut durumda herhangi bir lezyon bulunuyorsa dokunun yeniden ataçmanını sağlamak daha da zorlaşacaktır. Bu durumda rejeneratif süreci başlatabilecek uygun materyalin seçilmesi son derece önemlidir.

İdeal bir perforasyon tamir materyalinde bulunması gereken özellikler şu şekilde sıralanabilir [4]:

- ❖ Yeterli sızdırmazlık sağlamalıdır.
- ❖ Biyouyumlu olmalıdır.
- ❖ Osteogenezis ve sementogenezisi indükleyebilmelidir.
- ❖ Bakteriyostatik ve radyopak olmalıdır.
- ❖ Kapatma esnasında dolgu maddesine karşı bir matris olarak görev yapabilmelidir.
- ❖ Nispeten ucuz olmalıdır.
- ❖ Toksik ve karsinojenik olmamalıdır.
- ❖ Yerleştirilmesi kolay olmalıdır.
- ❖ Boyutsal stabilite göstermelidir.
- ❖ Perforasyon duvarlarına iyi adaptasyon göstermelidir.

Perforasyonların tamiri için şimdiye kadar pek çok tamir materyali kullanıma sunulmuş olsa da hiçbir tamir materyali bu özelliklerin tamamını içerisinde barındırmamıştır.

Geçmişten günümüze perforasyonların tamiri için tercih edilen çeşitli materyaller şunlardır;

- ✓ Amalgam
- ✓ Paris alçısı
- ✓ Çinko oksit ojenol (ZOE)
- ✓ Super EBA
- ✓ Intermediate Restorative Material (IRM)
- ✓ Gutta perka
- ✓ Cavit
- ✓ Cam iyonomer siman
- ✓ Kompozit
- ✓ Dentin bağlayıcı ajan
- ✓ Dekalsifiye dondurulmuş kemik parçacıkları
- ✓ Kalsiyum fosfat siman
- ✓ Trikalsiyum fosfat siman
- ✓ Hidroksiapatit
- ✓ Kalsiyum hidroksit
- ✓ Mineral Trioxide Aggregate (MTA)
- ✓ Biodentine
- ✓ Endosequence
- ✓ Bioaggregate
- ✓ New endodontic cement (NEC)

Yukarıda görüldüğü üzere perforasyonların tamiri amacıyla pek çok materyal denenmiş olsa da günümüzde klinik pratiğinde sıklıkla yer bulan belli başlı materyaller vardır. Materyallerin özelliklerini geliştirmek için pek çok çalışma yapılmakta ve her geçen gün yeni materyaller klinik pratiğine kazandırılmaktadır. MTA ve biyoseramik esaslı malzemeler son yıllarda hekimler arasında perforasyon tamiri için sıklıkla tercih edilen popüler materyaller olsa da amalgam, çinko oksit ojenol, cam iyonomer siman, kalsiyum fosfat siman gibi geleneksel materyallerin de kullanımı devam etmektedir.

1.1. Amalgam

Diş hekimliğinde amalgam geçmişten günümüze kadar birçok farklı amaç için kullanılmıştır. Çoğunlukla restoratif materyal olarak kullanılsa da endodontik perforasyonların tamirinde de tercih edilmiştir. Amalgam; uygulama kolaylığı, yüksek bir radyoopasiteye sahip olması ve rezorbe olmaması gibi avantajlarından dolayı perforasyon tamir materyali olarak tercih edilir. Ayrıca amalgamın ağızda kaldığı süre boyunca korozyona

uğramasına bağlı olarak marjinal adaptasyonu artar ve sızdırmazlık özellikleri gelişir.

Perforasyon tairinde kullanılan amalgamın olumlu özelliklerinin yanında bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Başlangıç sitotoksitesi yüksektir ve bu amalgamın civa içeriğinden kaynaklanmaktadır. Sert ve yumuşak dokuları boyaması istenmeyen özelliklerinden biridir. Ayrıca başlangıç marjinal sızıntısının iyi olmaması tedavinin prognozunu olumsuz etkileyebilmektedir [5].

1.2. Paris Alçısı

Tıp ve diş hekimliğinde geniş kullanım alanına sahip malzemelerden birisi de Paris alçısıdır. Guilford, 1901'de furkasyon perforasyonu onarımı için Paris alçısını önermiştir [6]. Tamir materyali periodontal ligament aralığı ile temasta kalacağı için biyolojik olarak uyumlu olmalı ve tercihen rezorbe olabilmelidir. Paris alçısı, rezorbe olabilme hızı dokuda yeni kemiğin büyümesine eşit olan bir malzemedir [7].

1.3. Çinko Oksit Ojenol

Çinko oksit ojenol diş hekimliği kliniklerinde çeşitli amaçlar için kullanılan terapötik simanlardan biridir. Bazı araştırmacılar ZOE ile tamir edilen perforasyonların prognozunun kötü olduğunu bildirmiştir. Furkasyon perforasyonu tamirinde kullanıldığında apse oluşumu ve alveolar kemikte rezorpsiyona sebep olan enflamatuar reaksiyonlara neden olabileceği belirtilmiştir [8].

1.4. Super EBA (Super Etoksi Benzoik Asit)

Alümina ile güçlendirilmiş bir çinko oksit ojenol siman olan Super EBA, pulpa tabanı veya kök kanalındaki perforasyonların kapatılmasında kullanılmıştır. Manipülasyonu kolaydır ve periapikal dokularla biyolojik olarak uyumluluk gösterir. Yüksek adeziv özelliği sayesinde dentin duvarlarına adaptasyonunun iyi olması ek bir avantajdır [9].

Yapılan bir araştırmaya göre ilk 24 saatte Super EBA, MTA'dan önemli ölçüde daha az mikrosızıntı gösterir. Aynı araştırmada MTA ve Super EBA kombinasyonu tek başına MTA'dan daha hızlı bir sızdırmazlık sağlamıştır [10].

1.5. IRM

IRM güçlendirilmiş bir çinko oksit ojenol simandır. Dahili bir matris olmadan kullanıldığında önemli miktarda sızıntı göstermiştir, bu yüzden sadece bir matris yardımıyla kullanılmalıdır [11]. Yapılan bir araştırma, IRM'nin deneysel olarak indüklenen lateral perforasyonların onarımı amacıyla kullanıldığında amalgamdan önemli ölçüde daha az mikrosızıntı gösterdiğini bildirmiştir [12].

Deneyisel olarak oluşturulan kök perforasyonlarının tamiri için amalgam, IRM ve MTA karşılaştırılarak yapılan bir çalışmanın sonuçları MTA'nın IRM ve amalgamdan önemli ölçüde daha az sızıntıya sahip olduğunu göstermiştir [13].

1.6. Gutta Perka

1867'de Bowman tarafından tanıtılmıştır. Gutta perka, endodontide en sık kullanılan kanal dolgu malzemesidir. Gutta perkanın perforasyonun onarımı için kullanıldığında çinko fosfat siman veya amalgamdan daha az enflamasyon meydana getirdiği bildirilmiştir [14]. Ancak gutta perka onarımlarının amalgam onarımlarından daha sık başarısız olduğu sonucuna varılmıştır [15].

1.7. Cavit

Cavit, öjenol içermeyen önceden karıştırılmış bir polivinil macunudur. Manipülasyon kolaylığı ve yeterli sızdırmazlık kabiliyeti gibi özellikleri nedeniyle endodontik perforasyonların tamirinde tercih edilmiştir. Cavit'in bir perforasyon bölgesinde lezyonların iyileşmesini engellemediği veya başlangıçta lezyon bulunmayan bir perforasyon alanına uygulandığında o bölgede lezyon oluşma olasılığının düşük olduğu belirtilmiştir [16].

1.8. Cam İyonomer Siman

Cam iyonomer siman toz ve likit olmak üzere iki komponentten oluşan bir sistemdir. Cam iyonomer tozu silika, alümina, alüminyum florür, alüminyum fosfat, kalsiyum florür, sodyum florürden oluşur. Likit kısmı ise poliakrilik asit, tartarik asit ve sudan oluşur. Perforasyon tamir malzemesi olarak kullanılan ışıkla sertleşen cam iyonomer siman, amalgam veya Cavit'ten daha iyi bir sızdırmazlık sergilemiştir [17]. Yapılan farklı bir çalışmada ise ışıkla sertleşen cam iyonomer simanın kimyasal olarak sertleşen cam iyonomer simana kıyasla üstün sızdırmazlık özelliğine sahip olduğu ileri sürülmüştür [18].

1.9. Kompozit

Bisfil 2B kendiliğinden sertleşen hibrid kompozit, perforasyon tamir malzemesi olarak denenmiştir [12]. Bisfil, lateral perforasyon onarımı için kullanıldığında amalgam ve IRM'den daha iyi sızdırmazlık yeteneği göstermiştir [19].

1.10. Dentin Bağlayıcı Ajan

Perforasyon defektlerinin onarımında matris olarak kullanılır. Petersson ve ark. perforasyon defektlerinin tamiri için AH26 altında matris olarak dentin bağlayıcı ajan kullanmışlardır. Kullanılan tekniğe bakılmaksızın perforasyonun apikalinde periodontal cep oluşumu bildirmişlerdir [20].

1.11. Dekalsifiye Dondurulmuş Kemik Parçacıkları

Biyolojik olarak uyumlu, nispeten toksik olmayan, kullanımı kolay, elde edilmesi kolay, nispeten ucuz, dolgu malzemesinin yerleştirilebileceği mükemmel bir bariyer görevi gören ve onarım işlemi süresince tamamen bozulan bir tamir materyalidir.

Hartwell ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, dekalsifiye dondurulmuş kemik parçacıklarının perforasyon onarım materyali olarak kullanımı ile ilişkili pozitif ve negatif bulgular bulmuştur. Pozitif bulgular 6. ayın sonunda mükemmel klinik ve radyografik bulguları içerirken, negatif bulgular ise tüm örneklerde yeni kemik oluşumu ve epitel büyümesi gözlenmemesidir [4].

1.12. Kalsiyum Fosfat Siman

Yapılan çalışmalarda kalsiyum fosfat simanın sert ve yumuşak dokularla yüksek derecede uyumlu olduğu ve zamanla yerini yeni oluşan kemiğe bıraktığı gösterilmiştir. Ayrıca kalsiyum fosfat siman kemik iliği boşluklarındaki defektlerde de kullanılmış ve enflamatuar hücreler ya da nekrotik kemikle ilişkili bulunmamıştır [21].

1.13. Trikalsiyum Fosfat Siman

Trikalsiyum fosfat biyobozunur seramikten (synthograft) oluşur ve periodontal tedavide çok umut verici bir materyal olarak gösterilmiştir çünkü periodontal dokularla uyumludur. Perforasyon tamir malzemesi olarak kullanıldığında, perforasyon bölgesinde az sayıda enflamatuar hücre bulunan epitel, kollajen ve kemik tabakalarının varlığıyla iyileşme kanıtı göstermiştir ancak neden olduğu enflamasyon derecesi amalgam, hidroksiapatit ve kalsiyum hidroksitten daha azdır [21].

1.14. Hidroksiapatit

Hidroksiapatit perforasyon bölgesinde kullanılacak materyal için bir matris görevi üstlenebileceği gibi tek başına tamir materyali olarak da kullanılabilir. Furkasyon bölgelerindeki perforasyonları kapatmak amacıyla kullanılan hidroksiapatitin iyatrojenik kök perforasyonuna bağlı kemik kaybını yeniden yapılandığı görülmüştür [22]. Cam iyonomer siman gibi tamir için kullanılacak bir materyalin ekstrüzyonunu önlemek amacıyla dahili bir matris olarak kullanıldığında tamir materyalini destekleyen, kararlı bir matris olarak işlev görür [23].

1.15. Kalsiyum Hidroksit

Herman'ın 1920'lerde kalsiyum hidroksiti tanıtmıştıktan bu yana diş hekimliğinde hem restoratif alanda hem de endodontide çok çeşitli amaçlar için kullanılmıştır [24]. Pulpal ve periodontal dokular ile biyolojik olarak uyumlu bir maddedir. Kalsiyum hidroksit bir baz pastası ve katalizörden oluşur. Baz pastası, 1-metil trimetil enedisalisilat, kalsiyum sülfat, titanyum

dioksit, kalsiyum tungstat orbaryum sülfattan oluşur. Katalizör kısmı ise kalsiyum hidroksit, çinko oksit, çinko stearat, etilen toluen, sülfonamidden oluşur [25].

1.16. Mineral Trioksit Aggregate (MTA)

MTA, 1990'ların başından beri endodontik uygulamalar için araştırılan bir biyomateryaldir. MTA dental literatürde ilk kez 1993 yılında tanımlanmıştır [13]. ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 1998 yılında dental amaçlar için kullanımı onaylanmıştır [26].

MTA materyalleri içerik olarak bir Portland çimentosu ve bizmut oksidin karışımı olarak tanımlanır ve eser miktarda MgO, CaO, SiO₂, K₂SO₄ ve Na₂SO₄ içermektedir [27, 28]. Portland çimentosu MTA'nın ana bileşenidir ve trikalsiyum alüminat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum silikat, tetrakalsiyum alüminoferrit ve alçı karışımıdır. Alçı taşı, sertleşme zamanın ayarlanmasında önemli bir belirleyicidir [28]. İçeriğindeki bizmut oksit materyale dentinden daha fazla bir radyoopasite sağlamak için eklenmiştir [29].

MTA büyük ölçüde portland çimentosundan meydana gelse de Portland çimentosunun ve MTA'nın aynı malzemeler olmadığını vurgulamak önemlidir. MTA ürünlerinin partikül boyutlarının daha küçük olduğu, daha az miktarda toksik ağır metal içerdiği, çalışma süresinin daha uzun olduğu ve Portland çimentolarından daha fazla işleme maruz kaldığı bildirilmiştir [30, 31].

MTA, toz kısım steril su ile 3: 1 oranında karıştırılarak hazırlanır ve nemli bir pamuk peletin malzeme ile doğrudan temas ettirilerek bir takip randevusuna kadar bekletilmesi önerilir. MTA materyali karıştırıldığında yaklaşık 3-4 saat içinde sert bir yapıya katılan koloidal bir jel oluşur ve çevre dokulardan gelen nem sertleşme reaksiyonuna yardımcı olur [13]. MTA karıştırıldıktan sonra başlangıç pH'ı 10.2'dir ve üç saat sonra yükselerek 12.5 olmaktadır [29, 32]. Sertleşme işlemi bir hidrasyon reaksiyonu olarak tanımlanır [28]. Hidrasyon davranışı, inflamatuvar pH (pH 5) aralığına maruz kaldığında olumsuz etkilenir [33].

Piyasaya sürülen ilk MTA gri renkli tozdan oluşmaktaydı ve 2002 yılına kadar sadece bir MTA materyali bulunuyordu. O yıl estetik kaygıların önüne geçmek için ProRoot MTA (Dentsply Endodontics, Tulsa, OK, ABD) adında beyaz bir MTA tanıtıldı [28]. Böylece MTA iki tipe ayrılmış oldu: geleneksel gri MTA ve beyaz MTA. İki MTA arasındaki en büyük fark içeriğindeki bileşenlerin özellikle de Al₂O₃, MgO ve FeO konsantrasyonlarındaki farklılıktır [34]. Beyaz MTA'nın içeriğindeki magnezyum miktarındaki azlık açık rengine katkıda bulunmaktadır ve beyaz MTA griye göre daha küçük boyutlu parçacıklar içerir [28, 35].

MTA'nın tam olarak sertleşmesi için gerekli sürenin, 3-4 saat olarak belirtilen başlangıç sertleşmesinden sonra da devam eden uzun bir süreç

olduğu belirtilmektedir [36]. Furkasyon perforasyonlarının onarımı için gri MTA kullanılan bir çalışmada MTA'nın retansiyonunun 72 saat sonunda ilk 24 saate göre önemli ölçüde iyi olduğu tespit edilmiştir. MTA'nın 7 ve 21. günlerdeki push-out gücünün değerlendirildiği çalışmaların sonuçları da bu bilgiyi destekler niteliktedir [36]. Uygulanacak materyal kalınlığının MTA'nın retansiyonuna etkisi üzerine yapılan bazı çalışmalar sonucu, 4 mm kalınlığındaki MTA'nın yer değiştirmeye 1 mm kalınlığındaki uygulamalara göre daha fazla direnç gösterdiği bildirilmiştir [37].

MTA'nın kanla kontamine olmuş kök dentinine bağlanma dayanımının, kontamine olmamış dentine göre önemli ölçüde daha az olduğu bulunmuştur [38]. Perforasyon bölgelerindeki kanama varlığı düşünüldüğünde bu durum prognoz üzerinde olumsuz bir etkiye neden olabilir. Ayrıca inflamatuvar pH'a maruz kalmanın da hidrasyon davranışı üzerindeki etkisi göz önünde bulundurularak perforasyonların tamiri öncesi ilgili alanda optimum koşullar sağlanmaya çalışılmalıdır.

Furkasyon perforasyon tamirinde kullanılan gri ve beyaz MTA mikrosızıntı yönünden karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir. Fakat ilginçtir ki bu çalışmada koronal mikrosızıntının önemi apaçık gözler önüne serilmiştir ve retrograd yöndense ortograd yönden mikrosızıntı tehdidinin çok daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu durum furkasyon onarımlarından sonra tamir materyalinin üzerinde yeterli bir koronal sızdırmazlığa ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir [39].

MTA ve amalgam kullanılarak furkasyon perforasyonlarının onarıldığı bir çalışmada, 45 günlük değerlendirme süresince MTA ile onarılanlarda herhangi bir bakteri sızıntısı izlenmezken amalgamla onarılan örneklerin yaklaşık yarısının F. nucleatum penetrasyonuna izin verdiği görülmüştür [40]. Beyaz ve gri MTA arasında ise F. nucleatum'un penetrasyonuna karşı dirençte anlamlı bir fark bulunmamıştır [41].

MTA'nın biyoyumluluğu çok sayıda araştırmacı tarafından incelenmiş ve sonuçlar MTA'nın ne mutajenik ne de genotoksik özellik göstermediğini bildirmiştir [42, 43]. Literatürde MTA için spesifik kanserojenlik testi bulunmamaktadır. Buna rağmen mevcut literatüre dayanarak, tüm kanserojenlerin mutajen olduğu düşünülürse mutajenik bir materyal olmayan MTA'nın kanserojenik de olmadığı söylenebilir. Ayrıca MTA, periodontal ligament (PDL) fibroblastlarının aktivitesini indükler ve PDL hücresi ataçmanları MTA yüzeylerine büyüme ve bağlanma gösterir [44]. PDL ataçmanları beyaz MTA üzerine gelişmiş proliferasyon gösterirken gutaperka yüzeylerinde herhangi bir oluşum izlenememiştir [45, 46]. Bu durum beyaz MTA'nın PDL fibroblastlarında alkanlin fosfataz aktivitesini indüklemesi ve genel olarak osteojenik bir fenotipi desteklemesi ile ilişkilendirilebilir [46].

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışma mandibula içine doğrudan yerleştirilen gri MTA'nın bir ZOE preparatına kıyasla çok az inflamatuvar

yanıt oluşturduğunu veya hiç inflamatuvar yanıt oluşturmadığını göstermiştir. Ek olarak bir gri MTA örneğinin yüzeyinde kemik oluşumu rapor edilmiştir [47]. Hem gri MTA hem de Portland imentosu kullanılan başka bir çalışmada benzer doku reaksiyonları ile materyal yüzeyleri üzerinde doğrudan kemik birikimi gözlenmiştir [48]. Başka bir çalışmada hem beyaz MTA hem de bir Portland imento karışımına maruz kalan rat bağ dokusunda inflamatuvar yanıt açısından bir fark bulunmamıştır [49].

1.17. Biodentine

Kalsiyum silikat esaslı materyaller MTA'ya olan benzerlikleri ve MTA kullanılan durumlarda uygulanabilen alternatif bir materyal olmaları nedeniyle son yıllarda popülerlik kazanmıştır. Çeşitli kalsiyum silikat bazlı ürünler piyasaya sürülmüş fakat ilerinden bir tanesi özellikle odak noktası olmuştur. Kalsiyum silikat esaslı olan bu ürün 2009 yılında Biodentine ticari adıyla piyasada yerini almış ve özellikle “dentin replasmanı” malzemesi olarak tasarlanmıştır. Biodentine diş hekimliğinde dentin replasman materyali olarak geniş bir kullanım alanına sahiptir. Özellikle rezorptif lezyonlar dahil frkasyon ve kök perforasyonlarının onarımı, apeksifikasyon ve endodontik cerrahide retrograd dolgu malzemesi olarak pek çok endodontik tedavi prosedüründe ve restoratif diş hekimliğinde kullanılmaktadır. Materyal aslında bir MTA bazlı siman teknolojisi ürünüdür ve bu tip simanların fiziksel nitelikleri ve manipülasyon yeteneği gibi bazı özelliklerinin iyileştirilmesiyle formüle edilmiştir [50].

Biodentine toz içeriğinin trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, kalsiyum karbonat, zirkonyum oksit ve demir oksit bileşenlerinden oluştuğu görülür. Trikalsiyum silikat ana bileşendir ve dikalsiyum silikat ikinci önemli bileşen olarak belirtilir. Materyalin radyopasitesini ise zirkonyum oksit sağlar. Tamir materyalleri genellikle düşük kalınlıklarda uygulanır ve evre dokulardan kolayca ayırt edilmeleri gerekir. Bu nedenle radyoopasite retrograd veya tamir malzemesinden beklenen önemli bir özelliktir. Diğer materyallerden farklı olarak Biodentine'de radyoopasiteyi sağlayan içeriğin bizmut oksit yerine zirkonyum oksit olmasının nedeni, zirkonyum oksidin biyoyoumlu özelliklere sahip olması ve uygun mekanik özelliklere ve korozyona karşı dirence sahip bir biyoinert malzeme olarak gösterilmesidir [51]. Biodentine'nin likit kısmı, hızlandırıcı işlevi gören kalsiyum klorür ve suda znerek su azaltıcı görevi gören bir polimerden oluşur. Materyalin alışma süresi 9–12 dakika kadar kısadır. Diğer kalsiyum silikat esaslı materyallerle kıyasla daha kısa çalışma süresi önemli bir gelişmedir. rn benzersiz kılan bu hızlı çalışma süresinin partikül büyüklüğünün artırılması, sıvı bileşene kalsiyum klorür eklenmesi ve sıvı içeriğinin azaltılmasıyla elde edildiği belirtilmiştir. Materyal zelti halindeyken kalsiyum salınımı ile karakterizedir ve trikalsiyum silikat esaslı materyaller sentetik doku sıvısıyla temas ettiklerinde hidroksiapatit kaynağı olarak tanımlanır [52, 53].

Biodentine'deki trikalsiyum silikat tanelerinin daha ince olduğu da bildirilmiştir [54].

Biodentine tozu ayrıca siman partiküllerine kıyasla nispeten büyük olan kalsiyum karbonat kalıntılarına sahiptir. Kalsiyum karbonat partiküllerinin çevresinde hidrasyon ürünleri vardır ve kalsiyum karbonatın bir çekirdekleşme alanı olarak hareket ettiği ve mikro yapıyı güçlendirdiği gösterilmiştir [53]. Çekirdekleşme alanı olarak hareket etmesi sayesinde indüksiyon periyodunun süresi kısalmış ve daha hızlı bir sertleşme süresi sağlanmıştır [54].

Sertleşme süresi, karıştırma başlangıcından materyalin karıştırma yüzeyinde iz bırakmayana kadar geçen süre olarak tanımlanır. Biodentine için bu süre 45 dakika olarak belirlenmiştir. Sertleşme süresinin kısalığı, özellikle karıştırma sıvısına kalsiyum klorür eklenmesine bağlanmıştır [55]. Biodentine'nin ürün açıklamasında, sertleşme süresi 9-12 dakika olarak belirtilir fakat bu süre Grech ve ark. tarafından yapılan çalışmada gözlemlenenenden daha kısadır. Ürün açıklamasında belirtilen 9-12 dakika başlangıç sertleşme süresidir oysa Grech ve ark. son sertleşme süresini değerlendirmiştir [55].

Biodentine, klinik pratiğinde karşılaşılabilecek muhtemel perforasyonların tamirinde kullanılabilir. Bir perforasyon tamir malzemesinin, uygulama alanından ayrılmasının önüne geçebilmek için dentin duvarlarına yeterli miktarda push-out bağlanmasına sahip olması önemlidir. Furkasyon perforasyonlarının tamirinde Biodentine, ProRoot MTA ve MTA Plus'ın push-out bağlanma kuvvetlerini inceleyen bir çalışma push-out bağlanma gücünün zamanla arttığını belirtmiştir [56]. Çalışmanın sonuçlarına göre MTA'nın 24 saatlik push-out bağlanma gücü Biodentine'den daha azdır. Ayrıca kan kontaminasyonu MTA Plus'ın push-out bağlanma gücünü etkilemiştir. Bununla birlikte kan kontaminasyonunun Biodentine'nin push-out bağlanma kuvveti üzerinde hiçbir etkisinin olmaması araştırmacılar tarafından materyalin olumlu bir özelliği olarak belirlenmiştir. Biodentine'nin ürün açıklamasında, materyalin doğal dentin ile benzer bir aralığa ulaşana kadar zamanla basınç dayanımı açısından gelişmeye devam etme kapasitesi olduğu belirtilmektedir. Grech ve ark. Biodentine'nin test edilen diğer materyallere kıyasla en yüksek basınç dayanımı gösteren materyal olduğunu belirtmiştir [55]. Yüksek basınç dayanımı özelliği Biodentine'de kullanılan düşük su / toz oranından dolayı artan mukavemet ile ilgilidir.

Biodentine'nin endodontik amaçla kullanılan çeşitli irrigasyon solüsyonlarına (NaOCl, klorheksidin ve salin gibi) maruziyetinden sonra bile tamir malzemesi olarak önemli bir performans sergilediği fakat aynı koşullardaki MTA'nın kök dentinine karşı düşük bağlantı kuvveti gösterdiği belirtilmiştir [57].

Vital pulpa tedavileri, retrograd dolgu ve perforasyon tamiri gibi tedavilerde istenilen başarının elde edilebilmesi için hermetik sızdırmazlık zorunludur. Trikalsiyum silikat esaslı materyallerin gözeneklilik derecesi, uygulanan bu tedavilerin genel başarısında çok önemli bir rol oynar. Gözeneklilik derecesi sızıntı miktarını belirleyen kritik bir faktördür ve adsorpsiyon, geçirgenlik, kuvvet ve yoğunluk gibi diğer birçok faktör üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir [58]. Yapılan bir araştırmada, trikalsiyum esaslı materyaller davranış açısından benzer sonuçlar vermiş ve bu materyallerin klinik ortamda mikrosızıntı, çözünürlük ve mikroçatlaklar açısından MTA ile benzer oldukları belirtilmiştir [59].

Araştırmacılar, Biodentine'nin estetik açıdan hassas alanlarda ışıkla sertleşen restoratif materyaller altında kullanım için bir alternatif olabileceğini öne sürmüştür [60]. Bir çalışmada, Biodentine 4 farklı materyalle birlikte farklı oksijen ve ışık koşullarına maruz kalmış ve 5 güne kadar farklı dönemlerde spektrofotometrik analiz yapılarak değerlendirilmiştir. Portland simanı ve Biodentine için olumlu sonuçlar elde edilmiş ve bu iki materyal 5 günlük bir süre boyunca renk stabilitesi göstermiştir.

Bir dental materyalin biyouyumluluğu, özellikle pulpa kaplama, perforasyon tamiri veya retrograd dolgu olarak kullanıldığında dikkate alınması gereken önemli bir faktördür. Yukarıda belirtilen prosedürler sırasında, malzeme bağ dokusu ile doğrudan temas halindedir ve periradiküler ve pulpal hücrelerin canlılığını etkileme potansiyeline sahiptir. Bu koşullar altında hücre ölümü apoptoz veya nekroz nedeniyle oluşur [61]. Bu nedenle, malzemenin doğrudan çevre doku ile temas halinde olduğu prosedürler sırasında toksik maddelerden kaçınılmalı ve onarımı teşvik eden veya biyolojik olarak nötr olan malzemeler tercih edilmelidir. Biodentine'nin biyouyumluluğu ile ilgili şu ana kadar toplanan bilgiler oldukça sınırlı olmasına rağmen, mevcut veriler genellikle sitotoksikite ve doku kabul edilebilirliği bakımından materyal lehinedir [62, 63]. Laurent ve ark. insan fibroblast kültürleri üzerinde Biodentine'nin ümit verici biyolojik özelliklerini ilk gösteren kişilerdir. Biodentine'nin, pulpa hücrelerinden TGF-B1 sekresyonunu önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur. TGF son araştırmalarda anjiyogenez, progenitör hücrelerin alımı, hücre farklılaşması ve mineralizasyondaki rolü vurgulanan bir büyüme faktörüdür [64].

Mevcut literatürde Biodentine kullanımını içeren henüz çok az vaka raporu olsa da tüm yayınlar materyalin klinik uygulamalar için olumlu ve umut verici bir alternatif olarak göstermektedir.

1.18. Endosequence

Endosequence bir biyoseramik materyaldir. Biyoseramikler, kalsiyum silikat ve kalsiyum fosfat kombinasyonunu ifade eder. Kalsiyum silikat, zirkonyum oksit, tantal oksit, kalsiyum fosfat ve doldurucu maddelerden

oluşur. 30 dakikadan fazla bir çalışma süresine sahiptir. Nem varlığında sertleşme reaksiyonu başlar ve yaklaşık olarak 4. saatin sonunda final sertleşmesi gerçekleşmiş olur. Materyalin dentin tübüllerine girmesini ve dentinde bulunan nem ile etkileşimini sağlayan nanosfer parçacıklar bulunur. Bu parçacıklar, sertleşme sırasında mekanik bir bağ oluşturur ve materyale olağanüstü bir boyutsal stabilite sağlar. Bununla birlikte materyalin yüksek pH'ı materyalin oldukça iyi bir biyouyumluluk göstermesinde etkilidir [65, 66]. Jeevani ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Endosequence, perforasyon tamir materyali olarak MTA ve Biodentine ile karşılaştırıldığında daha iyi sızdırmazlık yeteneği göstermiştir [67].

1.19. Bioaggregate

Bioaggregate trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, kalsiyum fosfat, amorf silikon dioksit ve tantalum oksitten oluşan biyoseramik bir materyaldir [68]. MTA ile karşılaştırılabilir biyouyumluluk ve sızdırmazlık özelliğine sahiptir. Hashem ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, perforasyon tamir materyali olarak kullanılan Bioaggregate'nin asidik pH'a MTA'dan daha dayanıklı olduğu sonucuna varılmıştır [69].

1.20. New Endodontic Cement (NEC)

Çeşitli kalsiyum bileşenlerinden oluşan biyoaktif bir materyaldir. Kalsiyum oksit, kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat, kalsiyum silikat, kalsiyum sülfat, kalsiyum hidroksit ve kalsiyum klorürden oluşur [70]. 1 saatten daha az sertleşme süresine sahiptir ve nemli ortamda sertleşir [71]. Asgary ve ark. perforasyon tamir materyali olarak NEC kullanarak yaptıkları bir çalışmada ilgili alanda sementogenez ve periodontal rejenerasyon gözlemlenmiştir [72].

2. Kaynakça

1. Roda, R.S., *Root perforation repair: surgical and nonsurgical management*. Practical procedures & aesthetic dentistry: PPAD, 2001. **13**(6): p. 467-72; quiz 474.
2. da Silva, E.J.N.L., et al., *Furcal-perforation repair with mineral trioxide aggregate: Two years follow-up*. Indian Journal of Dental Research, 2012. **23**(4): p. 542.
3. Main, C., et al., *Repair of root perforations using mineral trioxide aggregate: a long-term study*. Journal of endodontics, 2004. **30**(2): p. 80-83.

4. Hartwell, G.R. and M.C. England, *Healing of furcation perforations in primate teeth after repair with decalcified freeze-dried bone: a longitudinal study*. Journal of endodontics, 1993. **19**(7): p. 357-361.
5. Gartner, A. and S. Dorn, *Advances in endodontic surgery*. Dental Clinics of North America, 1992. **36**(2): p. 357-378.
6. Himel, V.T. and H.A. Alhadainy, *Effect of dentin preparation and acid etching on the sealing ability of glass ionomer and composite resin when used to repair furcation perforations over plaster of Paris barriers*. Journal of endodontics, 1995. **21**(3): p. 142-145.
7. Bahn, S.L., *Plaster: a bone substitute*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1966. **21**(5): p. 672-681.
8. Bramante, C.M. and A. Berbert, *Root perforations dressed with calcium hydroxide or zinc oxide and eugenol*. Journal of endodontics, 1987. **13**(8): p. 392-395.
9. Oynick, J. and T. Oynick, *Treatment of endodontic perforations*. Journal of endodontics, 1985. **11**(4): p. 191-192.
10. Weldon Jr, J.K., et al., *Sealing ability of mineral trioxide aggregate and super-EBA when used as furcation repair materials: a longitudinal study*. Journal of Endodontics, 2002. **28**(6): p. 467-470.
11. Hashem, A.A.R. and E.E. Hassanien, *ProRoot MTA, MTA-Angelus and IRM used to repair large furcation perforations: sealability study*. Journal of endodontics, 2008. **34**(1): p. 59-61.
12. Mannocci, F., A. Vichi, and M. Ferrari, *Sealing ability of several restorative materials used for repair of lateral root perforations*. Journal of endodontics, 1997. **23**(10): p. 639-641.
13. Lee, S.-J., M. Monsef, and M. Torabinejad, *Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral root perforations*. Journal of endodontics, 1993. **19**(11): p. 541-544.
14. Lantz, B. and P. Persson, *Periodontal tissue reactions after root perforations in dog's teeth. A histologic study*. 1967.
15. Benenati, F.W., et al., *Recall evaluation of latrogenic root perforations repaired with amalgam and gutta-percha*. Journal of endodontics, 1986. **12**(4): p. 161-166.

16. Widerman, F.H., W.B. Eames, and T.P. Serene, *The physical and biologic properties of Cavit*. The Journal of the American Dental Association, 1971. **82**(2): p. 378-382.
17. Alhadainy, H.A. and V.T. Himel, *Evaluation of the sealing ability of amalgam, Cavit, and glass ionomer cement in the repair of furcation perforations*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1993. **75**(3): p. 362-366.
18. Alhadainy, H.A. and V.T. Himel, *Comparative study of the sealing ability of light-cured versus chemically cured materials placed into furcation perforations*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1993. **76**(3): p. 338-342.
19. Kakani, A.K., et al., *A review on perforation repair materials*. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2015. **9**(9): p. ZE09.
20. Petersson, K., G. Hasselgren, and L. Tronstad, *Endodontic treatment of experimental root perforations in dog teeth*. Dental Traumatology, 1985. **1**(1): p. 22-28.
21. Himel, V.T., J. Brady Jr, and J. Weir Jr, *Evaluation of repair of mechanical perforations of the pulp chamber floor using biodegradable tricalcium phosphate or calcium hydroxide*. Journal of Endodontics, 1985. **11**(4): p. 161-165.
22. Roane, J.B. and F.W. Benenati, *Successful management of a perforated mandibular molar using amalgam and hydroxylapatite*. Journal of endodontics, 1987. **13**(8): p. 400-404.
23. Lemon, R.R., *Nonsurgical repair of perforation defects. Internal matrix concept*. Dental Clinics of North America, 1992. **36**(2): p. 439-457.
24. Farhad, A. and Z. Mohammadi, *Calcium hydroxide: a review*. International dental journal, 2005. **55**(5): p. 293-301.
25. Fava, L. and W. Saunders, *Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications*. International endodontic journal, 1999. **32**(4): p. 257-282.
26. Lee, D. and G. Bogen, *Multifaceted use of ProRoot™ MTA root canal repair material*. Pediatric Dent, 2001. **23**(4): p. 326-30.

27. Sarkar, N., et al., *Physicochemical basis of the biologic properties of mineral trioxide aggregate*. Journal of endodontics, 2005. **31**(2): p. 97-100.
28. Dammaschke, T., et al., *Chemical and physical surface and bulk material characterization of white ProRoot MTA and two Portland cements*. Dental Materials, 2005. **21**(8): p. 731-738.
29. Torabinejad, M., et al., *Physical and chemical properties of a new root-end filling material*. Journal of endodontics, 1995. **21**(7): p. 349-353.
30. Abdullah, D., et al., *An evaluation of accelerated Portland cement as a restorative material*. Biomaterials, 2002. **23**(19): p. 4001-4010.
31. Islam, I., H.K. Chng, and A.U.J. Yap, *Comparison of the physical and mechanical properties of MTA and Portland cement*. Journal of endodontics, 2006. **32**(3): p. 193-197.
32. Camilleri, J., et al., *The constitution of mineral trioxide aggregate*. Dental Materials, 2005. **21**(4): p. 297-303.
33. Lee, Y.-L., et al., *Effects of physiological environments on the hydration behavior of mineral trioxide aggregate*. Biomaterials, 2004. **25**(5): p. 787-793.
34. Asgary, S., et al., *Chemical differences between white and gray mineral trioxide aggregate*. Journal of endodontics, 2005. **31**(2): p. 101-103.
35. Duarte, M.A.H., et al., *pH and calcium ion release of 2 root-end filling materials*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2003. **95**(3): p. 345-347.
36. Sluyk, S., P. Moon, and G. Hartwell, *Evaluation of setting properties and retention characteristics of mineral trioxide aggregate when used as a furcation perforation repair material*. Journal of Endodontics, 1998. **24**(11): p. 768-771.
37. Hachmeister, D.R., et al., *The sealing ability and retention characteristics of mineral trioxide aggregate in a model of apexification*. Journal of Endodontics, 2002. **28**(5): p. 386-390.

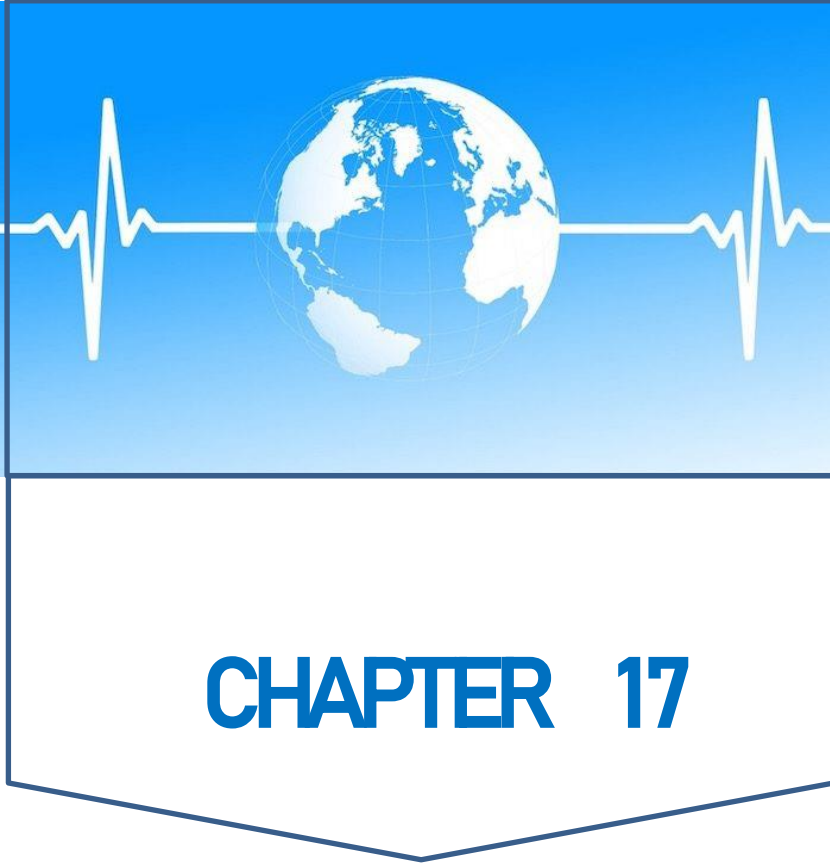
38. VanderWeele, R.A., S.A. Schwartz, and T.J. Beeson, *Effect of blood contamination on retention characteristics of MTA when mixed with different liquids*. Journal of endodontics, 2006. **32**(5): p. 421-424.
39. Hamad, H.A., P.A. Tordik, and S.B. McClanahan, *Furcation perforation repair comparing gray and white MTA: a dye extraction study*. Journal of endodontics, 2006. **32**(4): p. 337-340.
40. Adamo, H., et al., *A comparison of MTA, Super-EBA, composite and amalgam as root-end filling materials using a bacterial microleakage model*. International Endodontic Journal, 1999. **32**(3): p. 197-203.
41. Ferris, D.M. and J.C. Baumgartner, *Perforation repair comparing two types of mineral trioxide aggregate*. Journal of endodontics, 2004. **30**(6): p. 422-424.
42. Kettering, J.D. and M. Torabinejad, *Investigation of mutagenicity of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials*. Journal of endodontics, 1995. **21**(11): p. 537-539.
43. Braz, M.G., et al., *Evaluation of genetic damage in human peripheral lymphocytes exposed to mineral trioxide aggregate and Portland cements*. Journal of oral rehabilitation, 2006. **33**(3): p. 234-239.
44. Balto, H.A., *Attachment and morphological behavior of human periodontal ligament fibroblasts to mineral trioxide aggregate: a scanning electron microscope study*. Journal of Endodontics, 2004. **30**(1): p. 25-29.
45. Fayad, M.I., et al., *The effect of CO2 laser irradiation on PDL cell attachment to resected root surfaces*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2004. **97**(4): p. 518-523.
46. Bonson, S., B. Jeansonne, and T. Lallier, *Root-end filling materials alter fibroblast differentiation*. Journal of dental research, 2004. **83**(5): p. 408-413.
47. Torabinejad, M., et al., *Tissue reaction to implanted super-EBA and mineral trioxide aggregate in the mandible of guinea pigs: a preliminary report*. Journal of Endodontics, 1995. **21**(11): p. 569-571.

48. Saidon, J., et al., *Cell and tissue reactions to mineral trioxide aggregate and Portland cement*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2003. **95**(4): p. 483-489.
49. de Morais, C.A.H., et al., *Evaluation of tissue response to MTA and Portland cement with iodoform*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2006. **102**(3): p. 417-421.
50. Malkondu, Ö., M.K. Kazandağ, and E. Kazazoğlu, *A review on biodentine, a contemporary dentine replacement and repair material*. BioMed research international, 2014. **2014**.
51. Piconi, C. and G. Maccauro, *Zirconia as a ceramic biomaterial*. Biomaterials, 1999. **20**(1): p. 1-25.
52. Camilleri, J., *Characterization of hydration products of mineral trioxide aggregate*. International endodontic journal, 2008. **41**(5): p. 408-417.
53. Grech, L., B. Mallia, and J. Camilleri, *Characterization of set Intermediate Restorative Material, Biodentine, Bioaggregate and a prototype calcium silicate cement for use as root-end filling materials*. International endodontic journal, 2013. **46**(7): p. 632-641.
54. Camilleri, J., F. Sorrentino, and D. Damidot, *Investigation of the hydration and bioactivity of radiopacified tricalcium silicate cement, Biodentine and MTA Angelus*. Dental Materials, 2013. **29**(5): p. 580-593.
55. Grech, L., B. Mallia, and J. Camilleri, *Investigation of the physical properties of tricalcium silicate cement-based root-end filling materials*. Dental Materials, 2013. **29**(2): p. e20-e28.
56. Aggarwal, V., et al., *Comparative evaluation of push-out bond strength of ProRoot MTA, Biodentine, and MTA Plus in furcation perforation repair*. Journal of conservative dentistry: JCD, 2013. **16**(5): p. 462.
57. Guneser, M.B., M.B. Akbulut, and A.U. Eldeniz, *Effect of various endodontic irrigants on the push-out bond strength of biodentine and conventional root perforation repair materials*. Journal of endodontics, 2013. **39**(3): p. 380-384.

58. De Bruyne, M.A., R.J. De Bruyne, and R.J. De Moor, *Capillary flow porometry to assess the seal provided by root-end filling materials in a standardized and reproducible way*. Journal of Endodontics, 2006. **32**(3): p. 206-209.
59. De Souza, E.T.G., et al., *Tridimensional quantitative porosity characterization of three set calcium silicate-based repair cements for endodontic use*. Microscopy research and technique, 2013. **76**(10): p. 1093-1098.
60. Vallés, M., et al., *Influence of light and oxygen on the color stability of five calcium silicate-based materials*. Journal of endodontics, 2013. **39**(4): p. 525-528.
61. Zhou, H.-m., et al., *In vitro cytotoxicity evaluation of a novel root repair material*. Journal of endodontics, 2013. **39**(4): p. 478-483.
62. Han, L. and T. Okiji, *Uptake of calcium and silicon released from calcium silicate-based endodontic materials into root canal dentine*. International endodontic journal, 2011. **44**(12): p. 1081-1087.
63. Han, L. and T. Okiji, *Bioactivity evaluation of three calcium silicate-based endodontic materials*. International endodontic journal, 2013. **46**(9): p. 808-814.
64. Laurent, P., J. Camps, and I. About, *Biodentine™ induces TGF-β1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization*. International endodontic journal, 2012. **45**(5): p. 439-448.
65. Damas, B.A., et al., *Cytotoxicity comparison of mineral trioxide aggregates and EndoSequence bioceramic root repair materials*. Journal of endodontics, 2011. **37**(3): p. 372-375.
66. Nasseh, A., *The rise of bioceramics*. Endodontic practice, 2009. **2**: p. 17-22.
67. Jeevani, E., et al., *Evaluation of sealing ability of MM-MTA, Endosequence, and biodentine as furcation repair materials: UV spectrophotometric analysis*. Journal of conservative dentistry: JCD, 2014. **17**(4): p. 340.
68. Zhang, H., F.G. Pappen, and M. Haapasalo, *Dentin enhances the antibacterial effect of mineral trioxide aggregate and bioaggregate*. Journal of Endodontics, 2009. **35**(2): p. 221-224.

69. Hashem, A.A.R. and S.A.W. Amin, *The effect of acidity on dislodgment resistance of mineral trioxide aggregate and bioaggregate in furcation perforations: an in vitro comparative study.* Journal of endodontics, 2012. **38**(2): p. 245-249.
70. Asgary, S., et al., *The properties of a new endodontic material.* Journal of endodontics, 2008. **34**(8): p. 990-993.
71. Asgary, S., et al., *Comparison of mineral trioxide aggregate's composition with Portland cements and a new endodontic cement.* Journal of endodontics, 2009. **35**(2): p. 243-250.
72. Asgary, S., et al., *Cytotoxic effect of MTA and CEM cement in human gingival fibroblast cells. Scanning electronic microscope evaluation.* The New York state dental journal, 2012. **78**(2): p. 51-54.

New Developments in
Health and Life Sciences



**Spinal Kord Yaralanmalarında Mezenkimal Kök Hücre
Uygulamalarının Yeri (Necmi Cam)**

Spinal Kord Yaralanmalarında Mezenkimal Kök Hücre Uygulamalarının Yeri

Necmi Cam

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, İstanbul, drnecmicam@gmail.com

1. Giriş

Spinal kord yaralanmaları (SKY) sakatlık bırakıcı oranları oldukça yüksek olan hastalıklardan biridir. Spinal kord yaralanması sonucunda, yaralanma seviyesine göre değişmek ile birlikte vücudun motor, duyuşal ve otonom fonksiyonlarında geçici veya kalıcı hasarlar oluşmaktadır. Yaralanma sonucu merkezi sistem ile periferik sinir sistemi arasındaki bağlantı kaybedilmekte ve yaralanmanın şiddetine bağılı olarak hayat kaybına veya fiziksel yetersizliklere neden olmaktadır. Bu yaralanmalar, hastalardaki fonksiyonel kayıpların yanında psikolojik ve sosyoekonomik kayıpları da birlikte getirmektedir.¹

2. Spinal Kord Yaralanması

Spinal kord yaralanması sonrası gelişebilecek patolojiler, ilk olarak yaralanmanın şiddetine ve seviyesine bağılı, ikincil olarak ise yaralanma sonrası başlayan iskemik süreçler ve enflamatuar hücrelerin bölgeye göç etmesi sonucu oluşan enflamasyon sürecine bağılı olarak ortaya çıkmaktadır.¹

Yaralanmanın ardından, yaralanma bölgesinde nöronal ve glial hücre ölümleri gerçekleşir. Oluşan kanama ile birlikte vasküler ve medüller bölgede bulunan nötrofiller, makrofajlar, lenfositler ve mikrogliaların başlattığı enflamatuar bir süreç gelişir. Bu ikincil süreç, omuriliğin daha fazla zarar görmesine yol açarak hasarın daha da ilerlemesine neden olur. Yaralanmanın ikinci aşamasında, ilk olarak medullaya nötrofil ekstravazasyonu gerçekleşir, ardından lenfositlerin, makrofajların ve mikrogliaların yaralanma bölgesine migrasyonu başlar. Bu dönemde, özellikle aktive edilmiş mikroglia ve makrofajlar tarafından TNF- α ve IL-6 β gibi proinflamatuar faktörler ile birlikte proteazlar ve lizozomal enzimlerin üretimi ve salınımı söz konusudur. Enflamatuar ortam, hasarın yayılmasını teşvik eder, hücre ölümünü indükler ve gelişebilecek olan omurilik rejenerasyonunu önler. İkincil olaylar esas olarak yaralanmadan sonraki ilk saatlerde gelişen nöron nekrozuna ve apoptozise yol açar. Aynı zamanda vücut, yaralanmanın daha ciddi hale gelmesini önlemek amacı ile rejenerasyon sürecini başlatır. Bu süreçte yeni damar yapısı oluşturarak, hücre kalıntılarını ortadan kaldırarak ve hasarlı nöronları yeniden şekillendirerek hasarı tersine çevirmeye çalışır.¹

Rejenerasyon süreci ile birlikte spinal kord kendini onarmaya çalışır. Schwann hücreleri ve periferik sinirlerdeki rejenerasyona katkı sağlayacak hücreler, spinal köklerden hasarlı dokuya ve spinal kordun aksonlarına göç

ederler. Bölgesel yetişkin kök hücrelerin ve progenitör hücrelerin çoğalmasında bir artış ortaya çıkar. Buna karşın, miyelin debristeki oligodendrositlerde ve skar dokusundaki hücrelerde bulunan büyüme inhibitörleri tarafından aksonal büyüme engellenir.²

Sonuç olarak inhibitörler ile birlikte geç aşamada oluşan glial ve fibrotik skara bağlı olarak nöronal rejenerasyon engellenmiş olur.³⁻⁴

3. Güncel Tedaviler

Günümüzde yaygın olarak uygulanan güncel tedavilerin çoğu hasarlanan spinal kordu ikincil hasarlardan korumaya ve ortaya çıkabilecek olan komplikasyonları azaltmaya yöneliktir. Güncel tedavi ana hatları ile cerrahi, medikal ve rehabilitasyon yöntemlerinden oluşmaktadır. Tedavi aşamasındaki en önemli ve mümkün olduğunca acil olarak uygulanması gerekenler, hemostazın sağlanması ve spinal kordun dekompresyonu ile birlikte vertebral kolonun stabilizasyonunun elde edilmesidir.⁵

Metilprednizolon akut safhada oldukça sık kullanılan bir ilaçtır. Metilprednizolon, nöronlarda ve kan damarlarında meydana gelen yaralanma sonrası lipid peroksidasyonunu inhibe ederek yaralanma sonrası aerobik enerji metabolizmasını destekler ve oluşan omurilik iskemisini ve nörofilament kaybını azaltır. Spinal kord yaralanmasında hücre ölümünü ve disfonksiyonunu azaltmak amacı ile nöroprotektif ajanların kullanımı tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Nöroprotektif tedaviler arasında yer alan sodyum kanal blokleri olan riluzolün ve merkezi sinir sisteminin metabolizmasını azaltmaya yönelik uygulanan hipotermi, omurilik hasarının tedavisi için etkili olduğu gösterilmiştir.¹

Rehabilitasyon ile fonksiyonel kayıplar azaltılmaya ve fonksiyon geri kazanılmaya çalışılmaktadır. Bilgisayar kontrollü fonksiyonel elektrik stimülasyonları gibi tedavi yöntemleri ile kazanımlar elde edilmeye ve ortaya çıkabilecek komplikasyonlar azaltılmaya çalışılmaktadır.^{1,5,6}

Tüm bu tedavilere rağmen spinal kord yaralanmasında elde edilen iyileşmeler oldukça sınırlıdır ve hasarlanan omuriliğin rejenerasyonunu sağlayamamaktadırlar.⁶ Yetişkin kişilerde nöronlara farklılaşabilen kök hücrelerin merkezi sinir sisteminde, diğer organ ve dokularda mevcut olduğunu tanımlanmıştır. Buna bağlı olarak spinal kord yaralanmalarında kök hücrelerin olası tedavi potansiyellerine yönelik ilgi artmıştır.²

4. Kök Hücreler

Kök hücrelerin, yüksek proliferatif potansiyeli, kendini yenileme ve asimetric hücre bölünmesi gibi 3 temel özelliği vardır. Kök hücreler arasında, üretebilecekleri hücre türleri açısından büyük farklılıklar vardır. Totipotent hücre, organizmadaki tüm hücre tiplerine farklılaşabilir. Buna en iyi örnek fertilizasyon sonucu oluşan zigot hücresidir. Zigot hem plasenta hücresine hem de embriyonik hücreye farklılaşabildiğinden birçok kişi tarafından tek

gerçek totipotent kök hücre olduğu düşünülmektedir. Embriyonik kök hücreler ise pluripotent hücrelerdir ve 3 germ tabakasına (ektoderm, mezoderm ve endoderm) farklılaşabilmektedirler. Multipotent kök hücreler ise germ tabakasındaki birçok hücreye farklılaşmaktadır. Bu hücrelere yetişkin kök hücreleri denmektedir. Göbek kordonunda, embriyonda ve yetişkin kişilerin organlarında bu hücreler mevcuttur.^{2,7} Multipotent hücreler kendi germ katmanındaki belirli bir hücre grubunun unipotent hücrelerine farklılaşırlar. Unipotent hücreler, bu belirli hücre soyunda herhangi bir hücre tipi haline gelebilir. Birbirini izleyen farklılaşma aşamalarında ortaya çıkan bu yeni hücrelere, kendini yenileyebilen kök hücre benzeri hücreler yani progenitör hücreler denmektedir. Merkezi sinir sistemi içinde bulunan unipotent progenitör hücreler, beyin ve omurilikte bulunan nöron ve glial hücrelere dönüşürler.²

5. Spinal Kord Yaralanmasında Kök Hücre Kullanımı

Büyüme faktörlerinin uygun indüksiyon teknikleri ile kombinasyonu sonucu embriyonik kök hücreler nöron ve glial hücreler elde etmek için kullanılabilir. Embriyonik kök hücre kaynaklı nöronların, yaralı fare omuriliğine enjeksiyonundan sonra bu hücrelerin hayatta kalabildiği ve entegre olabildiği gösterilmiştir.² Embriyonik kök hücreler farklılaştırılmadan kullanılırlar ise teratom oluşturabilirler. Bu neden ile bu hücreler uygun protokoller ile transplantasyondan önce spesifik hücrelere farklılaştırılırlar. Pluripotent embriyonik kök hücreler, gelişen blastosistlerin iç hücre kütesinden elde edilir.⁷

Embriyonik kök hücreler, multipotent nöral öncü, motor nöron ve oligodendrosit progenitör hücrelerini oluşturmaya yönlendirilebilir. İn vivo ve in vitro ortamlarda oligodendrositlere farklılaşabildikleri gösterilmiştir. Bu hücreler yaralı fare omuriliğine transplante edildiğinde aksonları yeniden miyelinize ederek, lokomotor işlevde iyileştirme göstermiştir.^{2,6,7}

Çok çeşitli kök hücrelerin spinal kord yaralanmasında kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcut olsa da, spinal kord yaralanmasında kök hücre kullanımı ile ilgili çalışmaların birçoğu mezenkimal kök hücreler ile yapılmıştır.⁶

6. Spinal Kord Yaralanması Sonrası Mezenkimal Kök Hücre Kullanımı

Mezenkimal kök hücrelerin, nöron hücreleri de dahil olmak üzere çok çeşitli yetişkin hücrelere farklılaşma potansiyelleri mevcuttur.^{8,9} Daha kolay elde edilebilmeleri, etik sorun oluşturmamaları ve tümör geliştirme risklerinin az olması gibi avantajlarından dolayı mezenkimal kök hücreler üzerine ilgi fazlalaşmıştır.¹⁰⁻¹²

Mezenkimal kök hücrelerin spinal kord yaralanmasının tedavisindeki rejeneratif etkisinin sadece nöral ve glial hücrelere farklılaşması ile sınırlı olmadığı gösterilmiştir.^{13,14} Mezenkimal kök hücrelerin nakli sonrasında birçok yenilenme süreci gerçekleşir. Sinir dejenerasyonunu ve apoptozisi

azaltan, nöroenezisi, aksanal büyüme, remiyelinizasyonu ve hüresel metabolizmayı destekleyen nörotrofik faktörlerin salınımı başlar. Anti-enflamatuar sitokinler gibi çeşitli moleküller salgılanarak nöroenezasyonun azaltılmasına ve anjiyogenezin indüksiyonuna katkıda bulunur. Böylece kaybedilmiş olan nörolojik fonksiyonların geri kazanılmasını sağlayabilecek mekanizmalar aktive olur.¹⁵⁻¹⁷ Mezenkimal kök hücreler, spinal kord yaralanmasının ikinci aşamasında hasar artışına neden olan enflamasyonu da azaltarak fonksiyonel iyileşme üzerine de katkıda bulunur.⁶

Mezenkimal kök hücre nakli sonrası, spinal kord yaralanmasında fonksiyonel iyileşmeyi sağlayan kesin mekanizma hala belirsizdir. Nakledilen mezenkimal kök hücrelerin faydasının farklı faktörlerin ve biyomoleküllerin salgılanmasına bağlı olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir.¹⁸

Birçok çalışmada, mezenkimal kök hücrelerin konak doku içine entegrasyonları ve farklılaşmaları yoluyla değil, büyük olasılıkla salgıları yoluyla hareket ettiğine dair bulgular gösterilmektedir.¹⁹⁻²¹ Bazı yayınlarda ise, mezenkimal kök hücrelerin farklılaşma potansiyelleri olduğu ve omuriliğe infüzyonundan sonra farklılaşan bu hücrelerin muhtemelen nöron markırlarına sahip oldukları için nöronların yenilenmesini destekledikleri bildirilmiştir.²²⁻²⁵

Mezenkimal kök hücreler intraspinal, intratekal ve intavenöz yol ile uygulanabilmektedir. İntravenöz yol ile uygulanan mezenkimal kök hücreler lezyon alanına kemotaktik faktörlerin etkisi ile kan spinal kord bariyerini geçerek ulaşmaktadır. İntravenöz uygulamalar sırasında kök hücreler, diğer organlar tarafından yakalandığı için lezyon alanına ulaşan hücre sayısı az olmaktadır, bu nedenle çalışmalarda intratekal ve intraspinal uygulamalar daha çok tercih edilmektedir.⁶

Mezenkimal kök hücreler kemik iliğinden, yağ dokudan, göbek kordonundan, amnion sıvısı veya membranından, deriden ve dental dokudan elde edilebilmektedir. Çalışmaların çoğunda ise kemik iliği, yağ doku ve göbek kordonu kaynaklı hücreler kullanılmıştır.^{6,26,27}

Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler (Kİ-MKH) ile ilgili klinik öncesi çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Maymunlar ile yapılan bir çalışmada, dorsal spinal kord yaralanmasından iki hafta sonra Kİ-MKH nakli uygulanmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Sonuç olarak hafif bir motor iyileşme ile birlikte kısmi fonksiyonel gelişmeler saptanmıştır.²⁸ Başka bir çalışmada, domuzlara dorsal spinal kord yaralanmasından üç ay sonra Kİ-MKH nakledilmiş ve sonuçları değerlendirilmiştir. Nakilden on iki hafta sonra, motor fonksiyonlar açısından gelişme gözlenmiş ve bazı domuzların kendiliğinden ayağa kalkabildiği bildirilmiştir.²⁹ Köpekler üzerinde yapılan klinik öncesi bir başka çalışmada, lomber ve dorsal spinal kord yaralanmasından on gün sonra Kİ-MKH tedavisi uygulanmış. Sonuç olarak reflekslerde iyileşme ile birlikte bağırsak

ve mesane fonksiyonlarında orta düzey bir iyileşme saptanmıştır.³⁰ Bir başka çalışmada dorsal spinal kord yaralanması olan farelerin bir gurubuna dorsal yaralanma sonrası hemen Kİ-MKH uygulanmış, diğer guruba ise 1 hafta sonra aynı tedavi uygulanmıştır. Hemen nakil uygulanan farelerde, nöron hücre markırları olan nöron benzeri hücre oluşumları izlenmiştir. Bu hücrelerin membranlarında, gelişmiş nöronlardaki gibi depolarizasyon saptanmamıştır. Bir hafta sonra Kİ-MKH uygulanan gurupta ise, lezyon bölgesinde konağa ait nöron öncü hücreler ve astrositler saptanmıştır.³¹

Klinik öncesi deneylerde mezenkimal kök hücrelerin spinal kord yaralanmasında etkili olduğu gösterildiğinden, mezenkimal kök hücre tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini gösteren klinik çalışmalar yapılmıştır.¹ Jeon S.R ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada servikal spinal kord yaralanması olan hastalara Kİ-MKH tedavisi uygulanmıştır. Yaralanma sonrası en az bir ay geçmiş olan hastalara, intramedüller aralığa toplam 8×10^6 Kİ-MKH, intradural aralığa ise 4×10^7 hücre uygulanmıştır. Dördüncü ve sekizinci haftalarda ise 5×10^7 Kİ-MKH lomber bölgeye enjekte edilmiştir. Sonuçlar, Frankel / ASIA (American Spinal Injury Association) Impairment skalası (AIS), elektrofizyolojik parametreler ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen on hastanın hiçbirinde ciddi bir komplikasyon izlenmemiş ve yan etki görülmemiştir. Altı hastanın motor fonksiyonlarında gelişme izlenmiştir. Bu hastaların üçünde günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme saptanmıştır. Beş hastada elektrofizyolojik olarak, altı hastada ise MRG'de olumlu değişiklikler gözlenmiştir.³² Yazarların bu serinin üzerine, kronik servikal spinal kord yaralanması olan 16 hasta ile yaptıkları üçüncü faz çalışmalarında ise sadece lezyon bölgesine intramedüller ve intradural alanlara 4.8×10^8 hücre nakledilmiştir. Komplikasyon ve yan etki saptanmamış ancak sadece 2 hastada gelişme kaydedilmesi üzerine birden fazla mezenkimal kök hücre uygulamasının daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır.³³ Yapılan başka bir çalışmada servikal ve torakal kronik spinal kord yaralanması olan 50 hastaya, 2×10^6 hücre/kg'a ulaşana kadar ortalama 4 kez lomber ponksiyon ile Kİ-MKH uygulaması ile birlikte fizyoterapi uygulanmıştır. 20 hastaya ise kontrol grubu olarak sadece fizyoterapi uygulanmıştır. Kİ-MKH uygulanan 50 hastanın 23'ünde fonksiyonel gelişme kaydedilmiştir. Kontrol grubuna göre Kİ-MKH uygulanan hasta gurubunun fonksiyonel olarak daha iyi gelişme gösterdiği saptanmıştır. Servikal yaralanması olan hastalara kıyasla, yaralanma sonrası geçen süre kısa olan ve daha küçük kord lezyonları olan torasik spinal kord yaralanması bulunan hastalarda daha yüksek oranda fonksiyonel iyileşme sağlanmıştır.³⁴ Karamouzine ve arkadaşları AIS evre A olan subakut dönemdeki 11 hastaya, 7×10^5 ile 1.2×10^6 arası hücreyi lomber ponksiyon ile enjekte etmişlerdir. Yazarlar Kİ-MKH uygulamaları sonucunda 5 hastanın AIS evre C'ye yükseldiğini saptamışlardır. Kontrol gurubunu oluşturan 20 hastanın sadece üçünde gelişme kaydedildiği

bildirilmiştir.³⁵ 30 hastadan oluşan bir başka çalışmada ise intratekal 2 veya 3 enjeksiyon ile uygulanan Kİ-MKH (1×10^6 hücre/kg) uygulaması sonrası 2 hastada önemli ilerleme kaydedilmiştir. Bu iki hastanın destek ile oturabilip yürüyebildiği bildirilmiştir. Diğer hastaların motor fonksiyonlarında ise ilerlemeler gözlemlenmiştir. 3 hastada ise mesane fonksiyonlarında gelişme kaydedilmiştir.³⁶ Vaquero ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik SKY olan 11 hastaya ayda bir kez olmak üzere toplamda üç intratekal uygulama ile toplamda 300×10^6 Kİ-MKH verilmiştir. Sonuç olarak duyu, motor ve mesane fonksiyonlarında anlamlı iyileşmeler bildirilmiştir.³⁷

Göbek kordonu kaynaklı mezenkimal kök hücreler (GK-MKH) oldukça düşük immünojeniteye sahiptir ve greft rejeksiyonu oluşturma ihtimalleri oldukça azdır.³⁸ Kronik spinal kord yaralanması olan 22 hastanın bulunduğu bir klinik çalışmada intratekal birden fazla enjeksiyon ile 1×10^6 hücre/kg'a ulaşana kadar GK-MKH uygulanmıştır. Sonuç olarak spinal kord yaralanması inkomplet olan 13 hastada motor ve duyu fonksiyonlarında gelişmeler saptanmıştır. İntestinal sistemde ve mesane kontrol yeteneğinde gelişmeler izlenmiştir. spinal kord yaralanması komplet olan 6 hastada ise gelişme izlenmemiştir.³⁹ Bir başka çalışmada 34 hasta 3 guruba ayrılmıştır. 10 hastaya sadece intraspinal GK-MKH uygulanmış, 14 hastaya rehabilitasyon programı ile birlikte kök hücre uygulaması yapılmış, 10 hasta ise kontrol grubu olarak izlenmiştir. GK-MKH gurubundaki 7 hastada ve rehabilitasyon ile birlikte GK-MKH uygulanan gruptaki hastaların 5'inde kişisel bakım yeteneklerinde artma ve motor fonksiyonlarında anlamlı iyileşmeler izlenmiştir. Kontrol gurubunda ise hiçbir hastada gelişme izlenmemiştir. GK-MKH gurubunda mesane fonksiyonlarında da anlamlı gelişmeler gözlemlenmiştir.⁴⁰

Yağ dokusu minimal invaziv tekniklerle alınabilir ve kemik iliğine göre daha fazla sayıda kök hücre içerir.^{41,42} Yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin etkinliği Kİ-MKH uygulamalarına göre oldukça az sayıda klinik araştırmada değerlendirilmiştir. Kronik spinal kord yaralanması olan 14 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, aylık 3 enjeksiyon olarak intratekal yolla uygulanan yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücrelerinin etkileri değerlendirilmiştir. Toplam 9×10^7 hücre uygulanmış ve 10 hastada duyu fonksiyonlarında iyileşme, 5 hastada motor fonksiyon iyileşmesi ve 2 hastada ise anal kontraksiyonda iyileşme gözlenmiştir. MRG'de ise lezyonlarda bir değişiklik saptanmamıştır.⁴³

Mezenkimal kök hücre kullanılarak yapılan tüm bu çalışmalara rağmen, hangi hücre tipinin kullanılması gerektiği, nakledilmesi gereken hücre sayısı, uygulama yolları ve tedaviye başlama zamanı hakkında bir görüş birliği oluşmadığı anlaşılmaktadır. Çalışmalar incelendiğinde birden fazla yapılan hücre nakillerinin daha etkili olduğu görülmektedir.

Fonksiyonel, sosyoekonomik ve psikolojik açıdan ciddi sıkıntılar yaratan spinal kord yaralanmalarında güncel tedavilerin sağlayabildiği kazanımlar

oldukça yetersizdir. Mezenkimal kök hücre uygulamalarının sonuçlarına bakıldığında ciddi bir yan etki oluşturmadığı görülmektedir. Mezenkimal kök hücre uygulamalarının tedavi sonrası etkinliğine bakıldığında ise her hastada gelişme sağlamadığı görülmektedir. Bunun yanında fonksiyonel olarak anlamlı gelişmelerin saptandığı hastalar olduğu da göz ardı edilmemelidir. Bu bulgular ışığında kök hücre tedavilerinin geleceği umut verici olarak görülmektedir. Her hastada olmasa bile bazı hastalarda elde edilmiş olan olumlu sonuçlar bu konuda ileride yapılacak olan çalışmaların önünü açmaktadır.

7. Kaynaklar

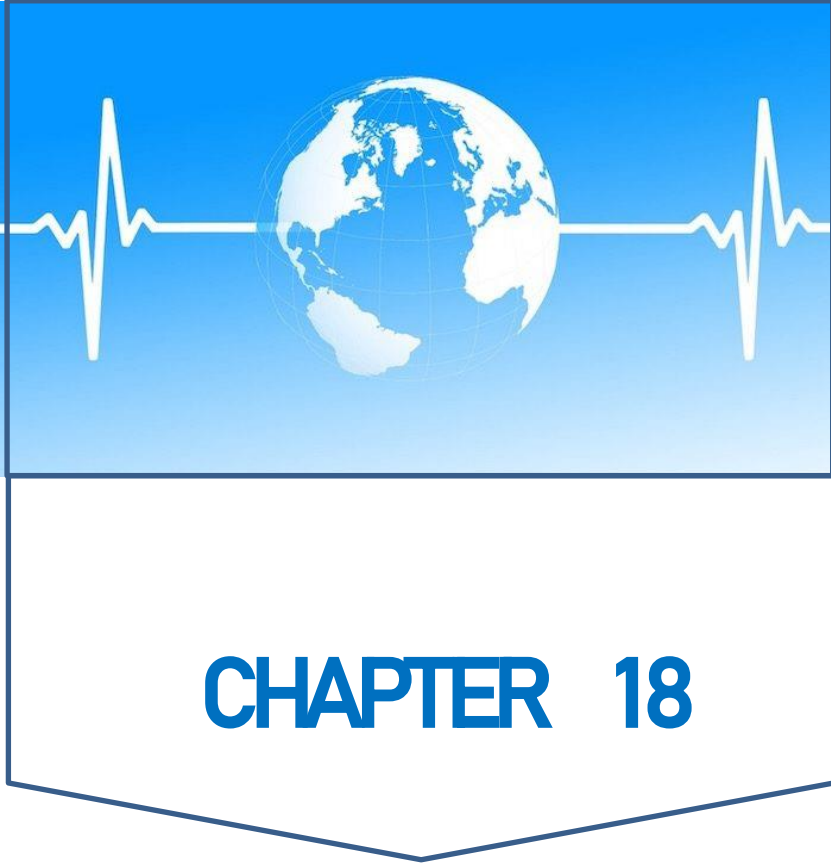
1. Fracaro L, Zoehler B, Rebelatto CLK. Mesenchymal stromal cells as a choice for spinal cord injury treatment. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*. 2020; 7: 1-12
2. Nandoe Tewarie RS, Hurtado A, Bartels RH et al. Stem cell-based therapies for spinal cord injury. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2009; 32(2): 105-114
3. Yuan YM, He C. The glial scar in spinal cord injury and repair. *Neuroscience Bulletin*. 2013 Aug; 29(4): 421-435.
4. Orr MB, Gensel JC. Spinal cord injury scarring and inflammation: therapies targeting glial and inflammatory responses. *The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. 2018 Jul; 15(3): 541-553.
5. Hulsebosch CE. Recent advances in pathophysiology and treatment of spinal cord injury. *Advances in Physiology Education*. 2002 Dec; 26 (1-4): 238-255
6. Liau LL, Looi QH, Chia WC et al. Treatment of spinal cord injury with mesenchymal stem cells. *Cell Biosci*. 2020; 10: 112.
7. Sahni V, Kessler JA. Stem cell therapies for spinal cord injury. *Nature Reviews Neurology*. 2010; 6: 363-372
8. Scuteri A, Miloso M, Foudah D et al. Mesenchymal stem cells neuronal differentiation ability: a real perspective for nervous system repair? *Curr Stem Cell Res Ther*. 2011 Jun; 6(2): 82-92.
9. Menezes K, Nascimento MA, Goncalves JP et al. Human mesenchymal cells from adipose tissue deposit laminin and promote regeneration of injured spinal cord in rats. *Plos One*. 2014 May 15; 9(5): e96020.

10. Lee MW, Yang MS, Park JS et al. Isolation of mesenchymal stem cells from cryopreserved human umbilical cord blood. *International Journal of Hematology*. 2005; 81: 126-130.
11. Dasari VR, Veeravalli KK, Dinh DH. Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries. *World J. Stem Cells*. 2014 Apr 26; 6(2): 120-133.
12. Lu LL, Liu YJ, Yang SG et al. Isolation and characterization of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hematopoiesis-supportive function and other potentials. *Haematologica*. 2006 Aug; 91(8), 1017-1026.
13. Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F et al. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Experimental Neurology*. 2000 Aug; 164(2): 247-256.
14. Qi X, Shao M, Peng H et al. In vitro differentiation of bonemarrow stromal cells into neurons and glial cells and differential protein expression in a two-compartment bone marrow stromal cell/neuron co-culture system. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2010 Jul; 17(7): 908-913.
15. Cofano F, Boido M, Monticelli M et al. Mesenchymal stem cells for spinal cord injury: current options, limitations, and future of cell therapy. *Int J Mol Sci*. 2019 May 31; 20(11):2698
16. Paradisi M, Alviano F, Pirondi S et al. Human mesenchymal stem cells produce bioactive neurotrophic factors: source, individual variability and differentiation issues. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014 Jul-Sep; 27(3): 391-402.
17. Garbossa D, Boido M, Fontanella M et al. Recent therapeutic strategies for spinal cord injury treatment: possible role of stem cells. *Neurosurg Rev*. 2012 Jul; 35(3): 293-311.
18. Martin-Martin Y, Fernandez-Garcia L, Sanchez-Rebato MH et al. Evaluation of neurosecretome from mesenchymal stem cells encapsulated in silk fibroin hydrogels. *Scientific Reports*. 2019 Jun 19; 9(1): 8801.
19. de Almeida FM, Marques SA, Ramalho Bdos S et al. Chronic spinal cord lesions respond positively to tranplants of mesenchymal stem cells. *Restor Neurol Neurosci* 2015; 33(1): 43-55.
20. Chudickova M, Vackova I, Machova Urdzikova L et al. The effect of wharton jelly-derived mesenchymal stromal cells and their conditioned media in the treatment of a rat spinal cord injury. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 12; 20(18): 4516.

21. Hakim R, Covacu R, Zachariadis V et al. Mesenchymal stem cells transplanted into spinal cord injury adopt immune cell-like characteristics. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Apr 3; 10(1): 115.
22. Lee KH, Suh-Kim H, Choi JS et al. Human mesenchymal stem cell transplantation promotes functional recovery following acute spinal cord injury in rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2007; 67(1): 13-22.
23. Chen YB, Jia QZ, Li DJ et al. Spinal cord injury in rats treated using bone marrow mesenchymal stem-cell transplantation. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jun 15; 8(6): 9348-9354.
24. Cui B, Li E, Yang B, Wang B. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of spinal cord injury. *Exp Ther Med.* 2014 May; 7(5): 1233-1236.
25. Gao S, Guo X, Zhao S et al. Differentiation of human adipose-derived stem cells into neuron/motoneuron-like cells for cell replacement therapy of spinal cord injury. *Cell Death Dis.* 2019 Aug 8; 10(8): 597.
26. Jain NB, Ayers GD, Peterson EN et al. Traumatic spinal cord injury in the United States, 1993-2012. *JAMA.* 2015 Jun 9; 313(22): 2236-2243
27. Cofano F, Boido M, Monticeli M et al. Mesenchymal Stem Cells for Spinal Cord Injury: Current Options, Limitations, and Future of Cell Therapy. *Int J Mol Sci.* 2019 May 31; 20(11): 2698
28. Deng YB, Liu XG, Liu ZG Liu et al. Implantation of BM mesenchymal stem cells into injured spinal cord elicits de novo neurogenesis and functional recovery. *Cytherapy.* 2006; 8(3): 210-214.
29. Zurita M, Vaquero J, Bonilla C et al. Functional recovery of chronic paraplegic pigs after autologous transplantation of bone marrow stromal cells. *Transplantation.* 2008 Sep 27; 86(6): 845-853
30. Penha EM, Meira CS, Guimaraes ET et al. Use of Autologous Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow for the Treatment of Naturally Injured Spinal Cord in Dogs. *Stem Cells Int.* 2014; 2014: 437521
31. Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D et al. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Feb 19; 99(4): 2199-2204
32. Jeon SR, Park JH, Lee JH et al. Treatment of spinal cord injury with bone marrow-derived, cultured autologous mesenchymal stem cells. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine.* 2010; 7(3): 316-322.

33. Oh SK, Choi KH, Yoo JY et al. A phase III clinical trial showing limited efficacy of autologous mesenchymal stem cell therapy for spinal cord injury. *Neurosurgery*. 2016 Mar; 78(3): 436-447; discussion 447
34. El-Kheir WA, Gabr H, Awad MR et al. Autologous bone marrow-derived cell therapy combined with physical therapy induces functional improvement in chronic spinal cord injury patients. *Cell Transplant*. 2014 Apr; 23(6): 729-745
35. Karamouzian S, Nematollahi-Mahani SN, Nakhaee N et al. Clinical safety and primary efficacy of bone marrow mesenchymal cell transplantation in subacute spinal cord injured patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Sep; 114(7): 935-939.
36. Pal R, Venkataramana NK, Bansal A et al. Ex vivo-expanded autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in human spinal cord injury/paraplegia: a pilot clinical study. *Cytotherapy*. 2009; 11(7): 897-911.
37. Vaquero J, Zurita M, Rico MA et al. Intrathecal administration of autologous mesenchymal stromal cells for spinal cord injury: safety and efficacy of the 100/3 guideline. *Cytotherapy*. 2018 Jun; 20(6): 806-819
38. Ryan JM, Barry FP, Murphy JM et al. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *J Inflamm (Lond)*. 2005 Jul 26; 2: 8.
39. Liu J, Han D, Wang Z et al. Clinical analysis of the treatment of spinal cord injury with umbilical cord mesenchymal stem cells. *Cytotherapy*. 2013 Feb; 15(2): 185-191.
40. Cheng H, Liu X, Hua R et al. Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in treatment for sequelae of thoracolumbar spinal cord injury. *J Transl Med*. 2014 Sep 12; 12: 253.
41. De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A et al. Comparison of multilineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cells Tissues Organs*. 2003; 174(3): 101-109.
42. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001 Apr; 7(2): 211-228.
43. Hur JW, Cho TH, Park DH et al. Intrathecal transplantation of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells for treating spinal cord injury: a human trial. *J Spinal Cord Med*. 2016 Nov; 39(6): 655-664.

New Developments in
Health and Life Sciences



**İş Sağlığı ve Güvenliğinde Risk Değerlendirmesi (Sertap
Dögüş, Ferdi Tanir, Yusuf Dögüş)**

İş Sağlığı ve Güvenliğinde Risk Değerlendirmesi

Sertap Döğüş¹, Ferdi Tanir², Yusuf Döğüş³

¹Adana İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Başkanlığı, ADANA,
sertap.dogus@yahoo.com

²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı A.B.D., ADANA,
f.tanir@gmail.com

³Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.B.D., ADANA,
ydogus@cu.edu.tr

1. Giriş

Bireyler günlük yaşamın her alanında pek çok risklerle karşı karşıya kalmaktadır. Evlerinde, işyerlerinde, sokakta yürürken, herhangi bir ulaşım aracıyla seyahat ederken, sağlık hizmeti almak için gittikleri hastaneler ve tüm bunlar gibi sayılamayacak kadar çok alanda risklerle karşılaşır.

Genel olarak herkesin karşı karşıya kalabileceği risklerin yanında birey; yaşadığı yer, evinin alt yapısı, seçtiği meslek, çalıştığı işyeri, aile yapısı gibi birçok faktörün neden olduğu risklerle de karşılaşır.

Çalışan insanların çoğu ev dışındaki zamanlarının önemli bir bölümünü işyerlerinde geçirmektedir. Günümüz çalışma hayatında, birçok etmen çalışanın bedensel ve ruhsal sağlığını tehdit etmektedir.

Bir çalışanın hastalanması veya bir iş kazasına uğraması durumu; iş veriminde düşmeye, tükenmeye, bireyin sağlığını kaybetmesine, işe devamsızlıklara, işten ayrılmalara, toplum sağlığının etkilenmesine kadar giden sonuçlara yol açabilmektedir. Bu risklerin insan sağlığını tehdit edecek boyutlara ulaşabilmesi konunun ne kadar önemli olduğunun göstergesidir.

Türkiye’de sağlık hizmetleri, çoğu kamu olmak üzere özel ve kamu kurumları tarafından yürütülmektedir. Sağlık hizmeti veren kurum ve kuruluşlar, en yoğun çalışan sektörlerden birisidir. Çalışanlarının içinde yönetici memurlar, hekimler, hemşireler, ebeler, diş hekimleri, diş teknisyenleri, laboratuvar ve radyoloji teknisyenleri, veri hazırlama ve kontrol işletmenleri, temizlik personelleri, mutfak, bakım-onarım ve güvenlik personelleri vb. bulunmaktadır. Sağlık hizmeti sunan birimler; tüm toplumun koruyucu, tedavi edici ve rehabilitasyonuna yönelik hizmetler verdiği için, geniş hedef kitleye sahip işletmelerdir.

Sağlık sektörü, farklı alanlarda uzmanlaşmış işletmelerden oluşan bir sistemdir. Bu sektör, hem benzer riskler taşıyan hem de içerisinde her kurumun kendine özgü risklerini barındıran bir hizmet sektörüdür.

Uluslararası Çalışma Örgütü(International Labour Organization-ILO)’nün 2016 "Creating Safe and Healthy Workplaces for All, Laborstat" verilerine göre, Dünya’da 3 milyar işgücü bulunmakta ve her yıl 270 milyon

kadar iş kazası ve 160 milyon kadar kişi meslek hastalıklarına yakalanmaktadır. Her yıl yaklaşık 350 bin kişi iş kazası, 2 milyon kişi meslek hastalıklarından dolayı yaşamını yitirmektedir.

Türkiye’de 2016 yılı Sosyal Güvenlik Kurumu(SGK) verilerine göre; 286.068 iş kazası ve buna bağlı 1.405 ölüm bildirilmiştir. Türkiye’de her gün yaklaşık 783 iş kazası ve iş kazalarına bağlı 4 ölüm gerçekleşmektedir. Bu verilerin sadece SGK 4.a/1 işçi statüsünde çalışanlara ait ve resmi bildirimler olduğu düşünülürse, Türkiye’deki iş kazası verilerinin daha büyük boyutta olacağı bir gerçektir. ILO kriterlerine göre her yıl 1000 çalışan başına 20-100 iş kazası beklentisi hesabıyla, toplam çalışan sayısı 18.726.639 olduğuna göre beklenti ortalaması yılda ortalama her 1.000 çalışana ortalama 60 kadar iş kazası olacağı hesabıyla yılda 1.123.600 kadar iş kazası bildirim beklenmektedir. Bunun yanında yine ILO verilerine göre, iş kazalarının en az %98’inin önlenemez olduğu da düşünülürse, iş kazalarının risklere yönelik alınacak önlemlerle görülme sıklıklarının düşürülebileceği ve çok az sayıya indirilebileceği de bir gerçektir.

SGK’nun 2016 yılı verilerine göre; 597 meslek hastalığı kesin tanısı bildirilirken bu hastalıklara bağlı ölüm bildirimidir yoktur.

30 Haziran 2012 tarih ve 28339 Sayılı Resmi Gazetede yayımlanan “İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu” ile birlikte işyerlerinde iş sağlığı ve güvenliğinin sağlanması ve mevcut sağlık ve güvenlik şartlarının iyileştirilmesi için “Risk Değerlendirme” ve “Risk Analizi” yapılması yasal yükümlülük haline getirilmiştir

İş Sağlığı ve Güvenliği (İSG) çalışmalarının amacı; çalışanların sağlığının korunması, güvenliklerinin sağlanmasıdır. Risk değerlendirmesi, proaktif-koruyucu/önleyici bir yaklaşımdır. Diğer bir deyişle, kaza veya hastalık meydana gelmeden önce bunlara neden olabilecek kaynak, durum ve davranışa karşı önlemler alma çalışmalarıdır.

2. Genel Bilgiler

2.1. İş Sağlığı Tarihçesi

Tarım devrimiyle birlikte yerleşik hayata geçilmesi, şüphesiz ki insanoğlunun çalışma hayatına dair büyük bir dönüşümün başlangıcı olmuştur. Bu durum; insanların uğradıkları yoğun ve zorlayıcı tempodaki çalışma koşullarının yaratımında etkili olmuş ve tarihin bu evrelerinden itibaren insanların çalıştıkları işler ve bu açıdan yaşadıkları sağlık sorunları ilgi çekmeye başlamıştır.¹

2.1.1. Sanayi Devrimi Öncesi İş Sağlığı ve Güvenliğinin Tarihsel Gelişimi

M.Ö. 2600’lü yıllarda İmhotep, mısır piramitlerinin yapımı esnasında meydana gelen kazalarda çok sayıda kişinin ölmesi ve çalışanlarda sıklıkla bel ağrısının sorunlarının görüldüğüne yönelik tespitlerde bulunmuştur. Babil kralı Hammurabi’nin (MÖ.1750) ‘Yaptığı duvar çürüklüğünden dolayı

yıkılırsa, duvarı yapan ustanın boynu vurulur' yasası, tarihte iş sağlığı ve güvenliğine ait ilk yazılı örnektir.²

Ünlü tarihçi ve filozof Herodot, çalışanların veriminin artması için yüksek enerji taşıyan besinlerle beslenmesi gerekliliğini ilk kez vurgulamıştır. Benzer şekilde, çalışanların yaptıkları işlerden zarar görebileceklerine dair bazı değerlendirmeler de Hipokrat tarafından dile getirilmiştir. Hipokrat, ilk defa kurşun metalinin zehirleyici etkilerinden de söz etmiştir.³

Nicander, Hipokrat'ın çalışmalarını geliştirmiş ve çalışanların yalnızca sağlık ve güvenlik sorunlarının belirlenmesini ve tanımlanmasını değil, aynı zamanda zararlı etkilerden korunmaya yönelik önlemlerin alınması gerekliliğine yönelik vurgulamalar yapmıştır. Plini, çalışma ortamı içerisinde yer alan tehlikeli tozlara karşı korunmanın sağlanabilmesi amacıyla, çalışanların başlarına torba geçirmeleri gerekliliğini ifade etmiştir.⁵

Paracelsus, madenlerde çalışanlarda gördüğü kurşun ve cıva zehirlenmelerinden de bahsettiği "De Morbis Metallici" adlı eseriyle iş hekimliği alanındaki ilk kitabı yazmıştır. Dünyada bilinen ilk mineroloji bilgini olarak görülen Agricola ise; yazdığı "De Re Metallica" adlı kitabıyla, zamanının jeoloji, madencilik ve metalürji bilgilerini kapsayan önemli bir eser ortaya koymuş ve bu eserde, maden ocaklarında görülen tozu önleyebilmek adına maden ocaklarının havalandırılması gerekliliğini ifade ederek, iş sağlığı ve güvenliği önlemleri konusunda birtakım önerilerde bulunmuştur.⁶

Bernardino Ramazzini, 1713'de yazdığı meslek hastalıkları kitabı "De Morbis Artificum Diatriba-Zanaatkarların Hastalıkları" kitabıyla iş sağlığı kavramının kurucusu kabul edilmektedir. Kitap içerisinde mevcut sağlık riskleri arasında kimyasal maddeler, tozlu ortamlar, ağır metaller, tekrarlanan ve şiddetli hareketler, hatalı duruşlar ve hastalık yapıcı diğer ortam etkenleri ele alınmış aynı zamanda bunların önlenmesi adına işyerlerinde koruyucu güvenlik önlemlerinin alınmasını önermiştir. Ramazzini, işyerlerindeki çalışma ortamlarından kaynaklı olarak meydana gelen olumsuz koşulların düzenlenebilmesi ile birlikte iş veriminin de artacağını ifade etmiştir.⁷

2.1.2. Sanayi Devrimi Sonrası İş Sağlığı ve Güvenliğinin Tarihsel Gelişimi

18. yüzyılın ilk yarısı içerisinde ilk olarak İngiltere'de ortaya çıkan Sanayi Devrimi ile üretim sürecinin niteliği, temelden büyük bir değişime uğramıştır. Küçük zanaatkarlıkların ilk evrede atölyelere ve daha sonra ise; gelişen teknolojiyle birlikte büyük makinelerin yer aldığı fabrika sistemine geçişle beraber, işçi sınıfı giderek büyümüş ve bu sınıfın çalışma koşulları, yaptıkları işlerin meydana getirdiği riskler ve meydana gelen kazalar sonucunda birtakım sağlık ve güvenlik sorunları ortaya çıkmıştır. Bu dönemde İngiliz Parlamento üyesi Anthony Ashley Cooper'ın, maden ocaklarında çalışan kadın ve çocuk işçilere yönelik olarak koruyucu

hükümler konusundaki çabaları; hekim Thomas Percival'ın genç işçilerle ilintili çalışma süreleri ve koşullarına yönelik hazırladığı raporlar, parlamenter Sir Robert Peel'i etkilemiş ve İngiliz Parlamentosu'nda girişimlerde bulunmasına yol açmıştır.⁸ İngiltere'de; 1788'de düşünür Robert Owen, fabrikasında çalışanlara tıbbi bakım olanağı sağlamış, devlet 1802'de "Health and Morals of Apprentices Act" ile çalışma süresini 58 saat/hafta ile sınırlandırılmış ve eğitim koşulu getirmiştir. Buna rağmen bu koşulların uygulanabilme süreci, 1833 tarihinde çıkarılan "Fabrikalar Kanunu"na kadar mümkün olamamıştır. 1833'de çıkarılan kanun ile birlikte 9 yaşın altındaki çocukların çalıştırılması, 18 yaşından küçüklerin gece çalıştırılması, 18 yaşından küçüklerin gündelik 12 saatten daha fazla çalıştırılmalarına yasak getirilmiş ve fabrikaların denetlenmesi için iş müfettişlerinin görevlendirilmesi gibi şartlar düzenlenmiştir.^{3,4,5}

1842'de çıkarılan "Maden Yasası" ile genç kızların ve kadınların madende çalışmaları engellenmiş ve denetim getirilmiştir. 1844 tarihli yasal düzenlemeyle, fabrikalar içerisinde işyeri hekimi bulundurulması zorunluluğu getirilmiş ve sağlık açısından tehlikeli yerlerde çalışan işçilerin sağlık kontrolleri de bu hekimlerin görev kapsamına alınmıştır. 1847'de çıkarılan "On Saat Yasası" ile işyeri denetimi ve iş müfettişliği uygulamaları getirilmiştir. 1895'de yapılan bir düzenlemeyle, tehlikeli bazı meslek hastalıklarının bildirim zorunlu hale getirilmiş ve İngiliz işyeri hekimi Thomas Legge, ilk hekim iş güvenliği müfettişi olarak atanmıştır.²

Almanya'da 1849, İsviçre'de 1840, Fransa'da 1842 yıllarında iş sağlığı ve güvenliğiyle ilgili kanunlar çıkarılmıştır. Avrupa'da görülen bu gelişmelere paralel olarak, ABD'de 1919 yılında Alice Hamilton; kurşun zehirlenmesini, Arizona madenlerinde Silikozis sorununu, ipek imalindeki karbon sülfür zehirlenmesi olgusunu, Kaliforniya gümüş madenlerindeki cıva zehirlenmelerini incelemiştir.^{3,4}

Aynı dönemde; Rusya sağlık politikasının baş mimarlarından Sağlık Bakanı Alexander Semashko, sağlık hizmetlerinin bağımsız bir şekilde ele alınmasını ve koruyucu önlemlere yoğunlaşılmasına yönelik politikalar üretmiş, özellikle 1920'li yıllar boyunca birçok araştırma merkezi ve enstitünün kurulmasını sağlamıştır.⁹

1919 yılında yeryüzünde ve yeraltındaki kaynakların daha adil kullanımını sağlamak amacıyla, Birinci Dünya Savaşı sonunda imzalanan Versay Anlaşması'nın maddeleri arasında uluslararası bir çalışma örgütü kurulması kararı alınmıştır. ILO, 1919'da Birleşmiş Milletlere bağlı bir organizasyon olarak kurulmuş, 1946 yılında Birleşmiş Milletler ile imzaladığı bir antlaşma ile bağımsız bir uzmanlık kuruluşu halini almıştır. ILO ile World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bir komisyon kurarak, iş sağlığı hizmetlerinin amaçlarını saptamışlar ve ILO'nun 112 sayılı tavsiye kararı (1959) ile duyurmuşlardır.

Bu amaçlar:

1. Çalışanların sağlık kapasitelerini en yüksek düzeye çıkarmak,
2. Çalışmanın olumsuz koşulları nedeniyle sağlığın bozulmasını önlemek,
3. Her çalışana fiziksel ve ruhsal yeteneklerine uygun işlerde çalıştırmak,
4. İş ile çalışan arasında uyum sağlayarak, asgari yorgunlukla optimal verim elde etmektir.²

2.1.3. Türkiye’de İş Sağlığı ve İş Güvenliğinin Tarihsel Gelişimi

18. ve 19. yüzyıllarda Avrupa’da değişimle birlikte gelişmeler yaşanırken Osmanlı İmparatorluğu’nda siyasi ve ekonomik çözüme dönemi başlamıştır. Osmanlı İmparatorluğu’nda Tanzimat’tan önceki dönemlerde mevcut üretim şeklinin zanaatkârlığa dayalı olmasıyla bağlantılı olarak dini esaslara dayalı meslek örgütlenmeleri olan esnaf zaviyelerinin, Fütüvvetname adlı kurallar zincirine dayalı olarak yönetildiği görülmektedir. Sadece Müslümanların değil, gayrimüslim esnaf ve zanaatkârların yer aldığı bu organizasyon zamanla loncalar halini almış ve bu loncalarda, esnaf ve zanaatkârlar kendi sorunlarını serbest bir şekilde, katı kurallar ve şartlara bağlı olmaksızın görüşebilme, ortak kararlar alabilme imkânına sahip olmuşlardır.¹⁰ Loncalar içerisinde yer alan “Teavün Sandığı” adlı yardımlaşma sandıkları aracılığıyla hastalanan lonca üyelerinin tedavileri, yaşlılık sonucu işi bırakan ve muhtaçlık duyan ustalara ve tedavisi bulunmayan bir hastalık veya sakatlık karşısında iş göremez duruma düşen usta, kalfa ve çırak gibi meslek erbaplarına geçimlerini sağlayabilmeleri amacıyla yardımlar sağlanmıştır.⁵

Tanzimat ve Meşrutiyet süreçleriyle birlikte yapılan ilk düzenleme, 1865 tarihli “Dilaver Paşa Nizamnamesi” olmuştur. Bu nizamname, dönemin padişahının onayından geçmemekle birlikte “Ereğli Kömür Havzası”nda uygulanmıştır. Yaklaşık 100’e yakın maddeden oluşan Nizamname, gündelik çalışma süresini 10 saat olarak belirlemiş; işçilere çalışma sürelerinin dışında dinlenme süreleri verilmesi, işçilere yatacak yer sağlanması, işçi ücretlerinin öncelikli olarak ödenmesi ve işe hazır beklemeyen işçilere çalıştırılmasalar dahi ücret ödenmesi gibi başlıkları düzenlemiştir. Dilaver Paşa Nizamnamesi içerisinde, denetim düzeneği ortaya konulmadığı için, işçiler açısından olumlu görülebilecek birtakım düzenlemelerde gerektiği şekilde uygulanamamıştır.¹¹

1869 tarihinde yürürlüğe giren “Maadin Nizamnamesi” ile birlikte, iş güvenliğine dair kurallara daha fazla yer verilmiş ve Dilaver Paşa Nizamnamesinin eksikleri giderilmeye çalışılmıştır. Getirilen bazı hükümler şunlardır:

1. İşveren iş kazasının oluşmasını önlemek için gerekli önlemleri alarak iş güvenliğini sağlamak zorundadır.

2. Kazayı maruz kalanlara veya ailesine mahkeme tarafından hükmedilecek tazminat işveren tarafından ödenecektir. Kaza, işveren kötü yönetim ve denetimi veya gereken önlemlerin yasalara uygun olarak yerine

getirilmemiş olması nedeniyle meydana gelmiş ise işveren ayrıca 15-20 altın tutarda daha fazla tazminat ödeyecektir.

3.Havzada her işveren diplomalı bir hekim çalıştırmak ve eczane bulundurmamak zorundadır.²

Maadin Nizamnamesi ile birlikte iş sağlığı ve iş güvenliği alanında o günün koşullarına kıyasla oldukça önemli sayılabilecek düzenlemelerin yapıldığı söylenebilir de işverenler tarafından uygulanmamış ve tüzük hükümleri yaşama geçirilememiştir.

Osmanlı Devleti'nin Batı tipi modernleşmesinin bir karşılığı olarak ortaya çıkan ve 1876 yılında tamamlanarak yürürlüğe giren ilk medeni kanun olan "Mecelle"de, iş sağlığı ve iş güvenliği alanına yönelik olarak işçinin, işverenin kusuruyla zarara uğraması halinde işverene bu zararın tazmin yükümlülüğü getirilmiş; diğer taraftan, ücretlerin aynı olarak ödenmesi yasaklanmış, günlük çalışma süresinin gün doğumundan batımına kadar uzatılabileceği ve işçinin çalışmaya hazır halde bulunması durumunda ücret hak kazanacağına dair hükümler düzenlenmiştir.¹⁰

Türkiye'de sanayileşmeye dair temel atılımların, Cumhuriyet döneminde başlamış olmasıyla da bağlantılı olarak; iş sağlığı ve iş güvenliğine dair düzenlemelerin gerçekte bu dönemde yoğunlaştığını söylemek mümkündür. Dönemin İktisat-Ekonomi bakanı Mahmut Celal Bey'in öncülüğünde, işçilerin sağlık, sosyal ve ekonomik durumlarının düzeltilmesine yönelik arka arkaya iki yasa çıkarılmıştır. Birinci yasa, "Zonguldak ve Ereğli Havzası Fahmiyesinde Mevcut Kömür Tozlarının Amale Menafii Umumiyesine Furuhtuna Dair Kanun" adlı 28 Nisan 1921 tarih ve 114 sayılı yasadır. Bu yasayla, kömürden arta kalan kömür tozlarının satılması ile elde edilecek gelirin işçilerin gereksinimleri için ayrılması sağlanmıştır.

İkinci yasa, "Ereğli Havzai Fahmiyesi Maden Amelesinin Hukukuna Mütealilik Kanun" adlı 10 Eylül 1921 tarih ve 151 sayılı yasadır. Bu yasa ile birlikte madenlerde, 18 yaşından küçük olanların çalıştırılması yasaklanmış, gündelik çalışma süresi 8 saatle sınırlandırılmış, 8 saatten fazla çalışılması durumunda iki kat fazla ücret ödenmesi ve bu çalışmanın tarafların rızasıyla gerçekleştirilmesi hususları düzenlenmiştir. Bu kanuna göre; maden işleten işverenler, hastalanan ya da kazaya uğrayan işçileri tedavi ettirmek ve çalışılan maden işletmesi etrafında hastane, eczane ve hekim bulundurmamak zorundadırlar. Ayrıca "İhtiyat ve Teavün Sandığı" adıyla yardımlaşma sandıkları kurulmasını ve bunların "Amele Birliği" içinde birleştirilmesi öngörülmüş, hastalık ve iş kazaları durumlarında gerekli yardımların yapılması sağlanmıştır.²

1923 tarihli "İzmir İktisat Kongresi"nde işçilerin haklarının korunmasına yönelik birtakım kararlar alınmış, 1924 tarihli ve 394 sayılı "Hafta Tatili Kanunu", 1925 tarihli ve 2739 sayılı "Ulusal Bayram ve Genel Tatiller Hakkında Kanun" yürürlüğe girmiştir. 1926 tarihli ve 818 sayılı "Borçlar Kanunu"yla birlikte; ilgili kanunun 10'uncu babı; hizmet akdi madde 332'de,

iş sağlığı ve iş güvenliğine yönelik hükümler yer almış ve bu maddede; işverenin, işçinin uğrayabileceği tehlikeler karşısında lüzumlu tedbirleri alması gerektiği, aksi takdirde işverenin uğranılan zararları tazmin edeceği hükme bağlanmıştır.²

1930 tarihli ve “1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanunu”yla; çalışma hayatı içerisinde yer alan kadın ve çocukların korunması, en az 50 işçi çalıştıran işyerleri içerisinde hekim bulundurma zorunluluğu, belirli büyüklüğe sahip işyerlerinde revir ya da hastane kurulması yükümlülüğüne yönelik hükümler bulunmaktadır. Bu kanunun 173-180. maddelerinde, iş sağlığı ve iş güvenliğine yönelik ilgili hükümler yer almaktadır. Bu hükümler; 12 yaşından küçük çocukların, fabrika ve imalathanelerde çalıştırılmasının yasaklanması, 12-16 yaş arasındaki çocukların saat: 20.00’den sonra gece çalışmalarının yasaklanması, gece hizmetleriyle yer altında gerçekleştirilmesi gereken işlerde 24 saatlik süreçte sekiz saatten fazla devamın yasaklanması, hamile kadınların doğum sürecinden önceki üç ay boyunca ağır hizmetlerde yer almasının yasaklanması ve doğum yapan kadınlara ilk 6 aylık süre zarfında mesai saatlerinde yarımşar saatlik emzirme izni verilmesidir.⁵

Çalışma yaşamının birçok sorunlarını kapsayan 3008 sayılı ‘İş Kanunu’ (1936) ile ülkemizde ilk kez işçi sağlığı ve iş güvenliği konusunda sistemli bir düzenlemeye gidilmiştir. 1945 yılında 4792 sayılı “İşçi Sigortaları Kurumu” ve 4772 sayılı “İş Kazaları, Meslek Hastalıkları ve Analık Sigortaları Kanunu” yürürlüğe girmiştir. Sonraki süreçte diğer sigorta kollarına yönelik düzenlemeler yapılarak, dağınık halde bulunan sosyal sigorta uygulamalarını tek çatı altına alabilmek amacıyla 1964 tarihli ve “506 sayılı Sosyal Sigortalar Kanunu” yürürlüğe girmiştir. Yine 1964 tarihinde “İş Sağlığı ve Güvenliği Müfettişliği Örgütü”, daha sonrasında ise; “İş Sağlığı ve Güvenliği Merkezi (İSGÜM)” kurulmuştur. Çalışma ilişkilerinin niteliğiyle bağlantılı olarak farklı sosyal güvenlik kanunlarına tabi olanları kapsayan 2006 tarih ve “5510 sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu” 2008 yılında kademeli olarak yürürlüğe girmiştir.

3008 sayılı “İş Kanunu”nun yerine 1967 yılında “931 sayılı İş Yasası” çıkarılmış lakin yasanın Anayasa Mahkemesi tarafından usul yönünden bozulması üzerine, hiçbir değişiklik yapılmaksızın 1971 tarih ve “1475 sayılı İş Kanunu” yürürlüğe girmiş ve bu kanun iş sağlığı ve iş güvenliği yönünden çıkarılan tüzük ve yönetmeliklerle beslenerek önceki iş kanununa oranla çağdaş ve geniş anlamda ayrıntılı düzenlemeler getirmiştir. Bu kanunun iş sağlığı ve iş güvenliği yönünden çağdaş yaklaşım meydana getiren 73. maddesi ile işveren; işçinin sağlık ve güvenliğini sağlamak amacıyla gerekli olanı yapmak ve bu hususa ait şartları sağlamak ve gerekli araçları noksansız bulundurmakla yükümlü kılınmış, işçilerinde bu konuya ilişkin usul ve şartlara uymak zorunda oldukları belirtilmiştir. Yine bu yasa kapsamında

işyeri hekimi ve işyeri güvenlik elemanı istihdamı zorunluluğu getiren genelge 1973 yılında kabul edilmiştir.^{2,12}

Otuz yıldan fazla süre uygulanan 1475 sayılı Kanun, 2003 yılında yeniden ele alınarak, Türkiye'nin dördüncü iş kanunu (22 Mayıs 2003 tarih ve 4857 sayılı İş Kanunu) yürürlüğe girmiştir. Çalışma hayatı ile ilgili çeşitli konuların yer aldığı bu kanun dokuz bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde (Genel Hükümler) amaç, tanımlar, kapsam, istisnalar ve iş ilişkileri yer almaktadır. İş Sözleşmesi, Türleri ve Feshi başlığı ile belirtilen ikinci bölümde iş akdi, iş akdinin fesih koşulları, işten çıkarılma koşulları ile özür, eski hükümlü ve terör mağduru kişilerin çalıştırılmasından söz edilmektedir. Üçüncü bölümde ücret ve izin hakları, işin düzenlenmesi başlığı altındaki dördüncü bölümde ise çalışma süresi (Madde 63), çalışma süresinden sayılan haller (Madde 66), en küçük çalışma yaşı (Madde 71) ve gebelik sırasındaki ve doğum sonrasındaki izin hakları (Madde 74) belirtilmektedir. Sözü edilen maddelerde haftalık çalışma süresi en çok 45 saat ve en küçük çalışma yaşı 15 olarak belirtilmektedir. Yasanın beşinci bölümü iş sağlığı ve güvenliği konularına ayrılmıştır. Kanunun altıncı bölümü iş ve işçi bulma konusundadır, yedinci bölümü iş teftişini, sekizinci bölümü idari ceza hükümlerini, son bölümü ise geçici hükümleri içerir.¹²

20 Haziran 2012 tarihinde Türkiye Büyük Millet Meclisi (TBMM)'nde kabul edilen "6331 sayılı "İş Sağlığı Güvenliği Kanunu", 30 Haziran 2012'de 29339 nolu Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu yasa ile Türkiye'de ilk defa "İş Sağlığı ve Güvenliği" konusunda müstakil kanun çıkarılmıştır. Yasa ile "çalışan sayısına ve işkoluna bakılmaksızın bütün çalışanların" iş sağlığı ve güvenliği hizmetlerinden yararlanması kuralı getirilmiştir. Yasa bütün işverenlere risk analizi yapma ve gerekli önleyici tedbirleri alma ve uygulama sorumluluğu vermektedir. Yasa ile bütün çalışanlara hem sağlık hem de iş güvenliği hizmetlerinin verilmesi yükümlülüğü getirilmektedir. İşverenler, bütün çalışanların sağlık gözetimini yapmakla yükümlü hale gelmekte, çalışanlarını bilgilendirme ve eğitime ödevi ile sorumluluğunu da almaktadır.¹²

İş Sağlığı Güvenliği Kanunu, bu alan özel bir düzenlemenin olmasının ötesinde, daha önce olmayan bazı yenilikleri de içermektedir. Bu Kanunun amacı; işyerlerinde iş sağlığı ve güvenliğinin sağlanması ve mevcut sağlık ve güvenlik şartlarının iyileştirilmesi için işveren ve çalışanların görev, yetki, sorumluluk, hak ve yükümlülüklerini düzenlemektir.¹³

6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu çıktıktan sonra çalışan sağlığı ile ilgili çalışmaları önceleri kısıtlı olan T.C. Sağlık Bakanlığı, kanunun hükümlerini de dikkate alarak Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nda, Tüketici ve Çalışan Güvenliği Başkan Yardımcılığı bünyesinde organize ettiği "Çalışan Sağlığı ve Güvenliği Daire Başkanlığı" nı kurarak çalışmalara başlamasını sağlamıştır. Bununla beraber, Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığının İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü ile görüşmelerinden sonra "İş Sağlığı

ve Güvenliği İşbirliği Protokolü” (2013) imzalanarak koordineli çalışma süreci başlatılmıştır. Halen “Çalışan Sağlığı ve Güvenliği Dairesi”nin çalışmaları ile Türkiye genelinde yetkilendirilen Toplum Sağlığı Merkezlerinde, gerek T.C. Sağlık Bakanlığına bağlı kurumlardaki sağlık çalışanlarına gerekse kamu ve özel diğer kurumlara iş sağlığı ve güvenliği hizmetlerinin sunumu gerçekleştirilmektedir.²

2.2. İş Sağlığı ve Güvenliği İle İlgili Kavramlar

İş: İnsan hayatının devamının sağlanması amacıyla yapılan ruhsal ve fiziksel uğraşların bütünüdür.¹⁴

İşyeri: Mal veya hizmet üretmek amacıyla maddi olan ve olmayan unsurlar ile çalışanın birlikte örgütlendiği, işverenin işyerinde ürettiği mal veya hizmet ile nitelik yönünden bağlılığı bulunan ve aynı yönetim altında örgütlenen işyerine bağlı yerler ile dinlenme, çocuk emzirme, yemek, uyku, yıkanma, muayene ve bakım, beden ve mesleki eğitim yerleri ve avlu gibi diğer eklentiler ve araçları da içeren organizasyondur.¹³

İş sağlığı: Tüm işlerde çalışan insanların fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan tam iyilik halinin korunması ve geliştirilmesi, çalışma koşullarından kaynaklı çalışanların sağlıklarının kaybının önlenmesi, çalışma sırasında sağlıklarını olumsuz yönde etkileyecek faktörlerden korunmaları, onların fizyolojik ve psikolojik yapılarına uygun bir işe yerleştirilmesi ve bunun sürdürülmesini, özetle çalışanın işe ve çalışana uyumunun sağlanması” şeklinde tanımlanmıştır.¹²

ILO/WHO Ortak komitesinin 1995 yılında 12. Oturumda gözden geçirdiği tanımda ise, “İş sağlığı, hangi işi yaparlarsa yapsınlar bütün çalışanların fiziksel zihinsel ve sosyal refahlarının mümkün olan en yüksek düzeye çıkarılmasını ve burada tutulmasını; çalışma koşullarından kaynaklanan sağlık sorunlarının önlenmesini, işçilerin fiziksel ve biyolojik kapasitelerine uygun mesleki ortamlarda çalıştırılmalarını, özetle işin insana, insanında işine uygun hale getirilmesi” olarak tanımlanmıştır.

İş kazası: İşyerinde veya işin yürütümü nedeniyle meydana gelen, ölüme sebebiyet veren veya vücut bütünlüğünü ruhen ya da bedenen engelli hâle getiren olaydır.

Meslek hastalığı: Mesleki risklere maruziyet sonucu ortaya çıkan hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre meslek hastalığı, bir kişinin çalışma ortamında karşılaştığı etkenler nedeniyle meydana gelen hastalık anlamına gelmektedir. Gerçekte mesleksel risklere bağlı başlıca iki tür sağlık sorunu olabilir; iş kazası ve meslek hastalığı. İş kazası da meslek hastalığı da çalışma hayatına özgü sağlık sorunlarıdır ve bu sorunlara yol açan etkenler işyeri ortamındadır. Sağlık sorununun nedeni sadece işyerindedir ve kişi bu etkenle işin yürütümü sırasında, işini yaparken karşı karşıya gelmiştir.¹³

2.2.1. İş Sağlığı ve Güvenliği Kavramı

İnsanlar yaşamları için temel gereksinimlerini çalışmakla, iş görmekle sağlarlar ve bu yüzden insan için çalışma-iş görme, kaçınılmaz bir zorunluluktur. Zaman içinde organizasyonlar, sanayileşme ve teknolojinin aynı zamanda çalışan kişiler üzerinde de sağlık açısından risk taşıdığı saptanmıştır. İş yerlerinin çalışma düzeni ve koşulları ile ilgili birtakım kurallar konya da zamanla bu kuralların yetersiz olduğu görülerek iş sağlığı güvenliği (İSG) kavramı doğmuş ve konuya bilimsel olarak da yaklaşılmaya başlanmıştır. İSG tıbbın tekniğın ve birçok bilim dalının ilgi alanına giren çok sektörlü bir çalışma alanıdır.²

İSG’de temel amaç; işyeri ortamında, çalışanların sağlığına zarar verebilecek etkenlerin önceden belirlenerek gereken önlemlerin alınması, güvenli bir ortamda çalışmalarının sağlanması, iş kazaları ve meslek hastalıklarına karşı çalışanların psikolojik ve bedensel sağlıklarının korunmasıdır.¹⁵

Hem tıbbi hem de teknik alanları kapsayan iş sağlığı ve güvenliği çalışmalarının, çağdaş anlamda amacı ise iş kazaları ve meslek hastalıklarının tanı ve tedavisi yanı sıra öncelikle çalışanın çalışma yerinde sağlığını korumak ve sağlığını bozucu tehlikeleri ortadan kaldırmaktır.¹²

İşyerinde çalışanların güvenliği, çalışanların iş ortamında karşılaşılabilecekleri tehlikelerin, yok edilmesi veya azaltılması için getirilen yükümlülüklerden oluşan teknik kuralların bütününe ifade eder. İşyerlerinde, işin yapılması ile ilgili olarak oluşan tehlikelerden, olabilme ihtimali olan kazalardan, sağlığa zarar verebilecek durumlardan korunmak ve daha iyi bir çalışma ortamı oluşturmak için yapılan çalışmalar, alınan ve alınması gereken tedbirler dizisine “İş Sağlığı ve Güvenliği” denir. Diğer bir tanım ise, işyerlerinde işin yürütülmesi sırasında, çeşitli nedenlerden kaynaklanan sağlığa zarar verebilecek koşullardan korunmak amacıyla yapılan sistemli ve bilimsel çalışmalardır.¹⁶

2.3. Halk Sağlığı-İş Sağlığı İlişkisi

Günümüzün önemli ve öncelikli halk sağlığı konuları ile bundan 50 yıl önceki halk sağlığı sorunları çok büyük değişim göstermektedir. Geçmişte; yüksek doğurganlık, yüksek bebek ve çocuk ölümleri, bulaşıcı hastalıklar önde gelen sağlık sorunları olup toplumun sağlık hizmetlerinden faydalanma durumları kısıtlıyken zaman içerisinde sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması ile bulaşıcı hastalıklar ve aşı ile önlenebilen hastalıklardan korunmada gelişmeler yaşanmış ve insan ömrü uzamıştır. Çalışma alanındaki kişi sayısının artmasına paralel olarak günümüzde yetişkinlerin sağlık sorunları, kronik hastalıklar ve çalışma hayatının sorunları öncelik kazanmaya başlamıştır.

İSG ile halk sağlığı konuları arasında yakın ilişkiler vardır. İSG, halk sağlığının temel konularından biridir. Ayrıca halk sağlığının temel ilkeleri

olan “koruma” yaklaşımları, iş sağlığı ve güvenliğinin temeli olup çok geniş uygulama alanı bulmaktadır.¹²

İş sağlığı ve halk sağlığı arasındaki ilişkileri aşağıdaki gibi sıralamak mümkündür:

- a) Çalışanlar toplumda büyük bir grubu oluşturmaktadır.
- b) Koruma ilkesi iş sağlığı alanında çok geçerlidir.
- c) Çalışanlar toplumda risk grubudur.
- d) Sanayi kuruluşları çevre kirliliğine yol açar.

Uluslararası Çalışma Örgütü'nün iş sağlığı güvenliği ve çalışma ortamına ilişkin 155 sayılı sözleşmesinin 3. maddesinde “sağlık” kavramının, işle bağlantısı açısından, sadece hastalık veya sakatlığın bulunmaması halini değil, aynı zamanda, çalışma sırasındaki sağlığa uygunluk ve güvenlik ile doğrudan ilişkili olarak sağlığı etkileyen fiziksel ve zihinsel unsurları da kapsadığı ifade edilmektedir. Bu açıklama da İSG'nin halk sağlığının temel uygulama alanlarından birisi olduğu belirtilmektedir.^{12,15}

2.4. İş Sağlığı ve Güvenliği Temel İlkeleri

Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı ile Sağlık Bakanlığı arasında 21.08.2013 tarihinde imzalanan “İş sağlığı ve güvenliği alanında iş birliği protokolü” ile iki bakanlık koordineli olarak iş sağlığı ve güvenliğinde koruyucu hizmetlere yer vereceklerini belirtmişlerdir. Buna göre İSG ilkeleri; haklar, sorumluluklar ve görevler temelinde oluşturulmuştur. ILO ise bu ilkeleri çalışan hakları, işveren sorumluluğu, hükümet görevleri şeklinde incelemektedir.²

İSG'de temel ilkeler:

1. Bütün çalışanların hakları vardır.
2. İSG alanında politikalar oluşturulmalıdır, iş sağlığı ve güvenliği birbirinden ayrılmaz.
3. Önleme ve koruma, İSG program ve politikalarının amacı olmalıdır.
4. Öncelik insandır, üretim ikinci plandadır.
5. Bütün çalışanları kapsayacak iş sağlığı hizmetleri oluşturulmalıdır.
6. Yaşama ve çalışma koşulları birbirinden ayrılmaz.
7. Çalışanlar-işverenler-yetkililer belli sorumluluk, görev ve yükümlülüklerle sahiptir.
8. Sosyal taraflar (işveren ve çalışanlar) ve ilgililer görüş alışverişini yapmalıdır.
9. İSG'de etkili program, politika uygulamalarında bilgilendirme çok önemlidir.
10. Yalnızca sağlığın korunması değil, geliştirilmesi de amaçlanır.
11. İş kazaları ve meslek hastalıklarında çalışanlar; tazminat, rehabilitasyon ve tedavi almalıdır.

12. Eğitim, sağlıklı ve güvenli çalışma ortamı açısından yaşamsaldır.
13. İSG, çok bilimli (multidisipliner) bir konudur.
14. Politikalar fiilen uygulanmalıdır.²

2.5. İş Sağlığı Uygulama İlkeleri

Olumsuz bireysel ve çalışma ortam faktörlerinin olumlu hale getirilmesi ile çalışan sağlığını korumak mümkündür.

İş sağlığı ve uygulama ilkeleri altı başlıkta verilir.

1) Uygun işe yerleştirme: İşe yerleştirme bakımından kişiler niteliklerine uygun olan işlere verilmelidir. İşe giriş muayenesi bu aşamada çok önemlidir. Muayene ile işe uyumsuz bireylerin o işlerde çalıştırılmaması “birincil koruma ilkesi” örneği olarak verilebilir.

2) İşyeri risklerinin saptanması: İşyeri ortamında bulunan ve çalışanların sağlık tehlikelerinin saptanması gereklidir. Risk saptamada gözlem ve ortam ölçümleri önemlidir.

3) İşyeri risklerinin kontrolü: Bu yaklaşımlar teknik uygulamalardır ve mühendislik hizmetleri olarak yapılır. Başlıca örnekler olarak uygun havalandırma, işyerine cihazların ve makinelerin uygun yerleştirilmesi, ıslak yöntemle çalışma gibi uygulamalar sayılabilir. Risklerin kontrolü için kişisel koruyucu malzemeler kullanılabilir.

4) Aralıklı kontrol muayeneleri: Çalışma ortamında uygunsuz olabilecek çalışma koşullarından etkilenen işçilerin ortaya çıkabilecek sağlık sorunlarının erken dönemde yakalanması amacıyla çalışanların belirli aralıklarda sağlık muayenesinden geçmesi önemlidir. Erken dönemde hastalıkların yakalanmasını amaçlayan bu uygulamayla erken tanı olarak bahsedilen sağlık koruması “ikincil koruma” uygulamalarındandır.

5) İşyerinde sağlık ve güvenlik hizmeti sağlanması: İşyeri sağlık hizmeti birinci basamak düzeyinde bir sağlık hizmetidir. Başlıca doktor, hemşire ve iş güvenliği uzmanından oluşan iş yeri sağlık ve güvenlik birimi bu organizasyonun önemli parçalarıdır.

6) Sağlık ve güvenlik eğitimi: İşyerinde bulunan riskler, bunları olası sağlık etkilerinden ve bu risklerden korunma yolları konularında çalışanların eğitilmesi gereklidir. Eğitim kapsamında kişisel koruyucu uygulamalar, işyerindeki sağlık riskleri ve korunma yolları, genel anlamda sağlığın korunması ve sağlıklı yaşam ilkeleri bu çalışmanın kapsamında olmalıdır.¹²

2.6. Risk Kavramı ve Tanımlar

2.6.1. Risk, Belirsizlik, Olasılık, Tehlike ve Kriz

Sağlık sektörlerinin kuruluş amacı topluma sağlık hizmetinin verilmesidir. Ancak insanın olduğu her yerde çeşitli tehlike ve risklerle

karşılaşmak kaçınılmazdır. Bu nedenle sağlık sektöründe de karşılaşılan pek çok tehlike ve risk vardır.

Tehlike; işyerinde var olan ya da dışarıdan gelebilecek, çalışanı veya işyerini etkileyebilecek zarar veya hasar verme potansiyelini ifade eder.¹³ Tehlikenin tanımlanması risk yönetimindeki ilk adımdır. Tehlikeler insanlara, ürünlere, süreçlere, işletmenin varlığını sürdürmesine etki edebilirler. Bunun sonucunda da çeşitli kazalara, hastalıklara, işletmede kayıplara neden olabilirler.

Riskle ilgili pek çok tanım yapılmıştır. En genel tanımlarla;

Risk; hasar tehlikesi ya da kayıp, hasar tehlikesi olasılığı, sigorta edilen şey ya da kimse olarak tanımlanır.¹⁷

Risk; tehlikelerden kaynaklanan bir olayın, meydana gelme ihtimali ile zarar verme derecesinin bileşkesidir.

Risk; tehlikeden kaynaklanacak kayıp, yaralanma ya da başka zararlı sonuç meydana gelme ihtimalini ifade eder.¹³

Mesleki risk; bir tehlikeyle karşılaşma sonucu bir yaralanma ya da bir hastalığın meydana gelme olasılığının ve şiddetinin bileşkesine işaret eder. Tehlikeler tespit edilip gerekli önlemler alınarak işletmelerde oluşabilecek riskler engellenmelidir.¹⁸

Günümüzde olumsuz durumları önlemek ve karşılaşılan riskleri işletmenin yararına sonuçlandırmak için risk analizi ve risk yönetimi kavramları oldukça önemli hale gelmiştir.¹⁹

Yaşanan olaylar sonucunda varılması istenen hedefler üzerinde riskin belirsizlik etkisi nedeniyle olayların kesin sonuçları bilinmez hale gelir. Risk giderilmediği sürece belirsizlik de olaylar ve amaçlar üzerinde etkisini göstermeye devam eder. Belirsizlik olayın gerçekleşmesi durumunda ortaya çıkması olası olayların analizleri yapılamadığı zaman ortaya çıkar. Olasılık, herhangi bir olay sonucunda ortaya çıkma ihtimali olan bir başka olayın (sonuçların) meydana gelmesine dayanır. Bir diğer ifadeyle, olasılık belirli bir sonucun ortaya çıkma ihtimalidir.¹⁷

Amerikan Ulusal Mesleki Sağlık ve Güvenlik Enstitüsü (National Institute for Occupational Safety and Health-NIOSH), sağlıklı ve güvenli bir hastane ortamını “işin yürütülmesi ile ilgili olarak oluşan ve sağlığı zarar veren fiziksel, kimyasal, biyolojik, ergonomik, mekanik tehlikelerin, tehlike ve risklere bağlı meslek hastalıkları ve iş kazalarının olmaması durumu” olarak tanımlamıştır.²⁰

Kriz, bir kurumun günlük olağan çalışma sistemini bozan, birdenbire ortaya çıkan acil bir durumdur. Kriz ile risk yönetimi, birbirine karıştırılan kavramlar olmasına rağmen, aslında birbirlerinden farklı işlevleri vardır. Kriz her şeyden önce, işletme tarafından beklenmeyen ve kolay sezilenemeyen bir durumdur. Krizle ilgili bazı belirtiler olabilir. Ancak bu noktada esas olan, işletmenin bu belirtileri ve işaretleri sezmiş olması ve

çevre değişikliklerine karşı büyük bir duyarlılık göstererek, işletmeyi krize sokmayacak tedbirler almasıdır.²¹

Etkili bir risk yönetimi için atılacak ilk adım, kurumun hangi risklerle karşı karşıya olduğunun belirlenmesi ve bu risklerin değerlendirilmesidir. İşletmelerin amacı, varlığını sürdürmesini tehlikeye sokabilecek veya olumsuz etkileyecek riskleri belirlemek, riskleri önlemek için ilgili planlamaları yapmak ve bu riskleri ortadan kaldırmak ya da etkilerini en aza indirmektir.²²

Önleme: İşyerinde yürütülen işlerin bütün safhalarında iş sağlığı ve güvenliği ile ilgili riskleri ortadan kaldırmak veya azaltmak için planlanan ve alınan tedbirlerin tümüdür.

Olay: Yaralanmaya sağlığın bozulmasına veya ölüme sebep olan veya olacak potansiyele sahip olan işle ilgili olaylardır.

Ramak kala olay: İşyerinde meydana gelen; çalışan, işyeri ya da iş ekipmanını zarara uğratma potansiyeli olduğu halde zarara uğratmayan olaylardır.

Kaza: Yaralanmaya, sağlığın bozulmasına veya ölüme sebep olan olaylardır.

Tehlike sınıfı: İş sağlığı ve güvenliği açısından, yapılan işin özelliği, işin her safhasında kullanılan veya ortaya çıkan maddeler, iş ekipmanı, üretim yöntem ve şekilleri, çalışma ortam ve şartları ile ilgili diğer hususlar dikkate alınarak işyeri için belirlenen tehlike grubunu tanımlamaktadır.²³

2.7. Risk Yönetimi ve Değerlendirmesi

2.7.1. Risk değerlendirme

İşyerinde var olan ya da dışarıdan gelebilecek tehlikelerin belirlenmesi, bu tehlikelerin riske dönüşmesine yol açan faktörler ile tehlikelerden kaynaklanan risklerin analiz edilerek derecelendirilmesi ve kontrol tedbirlerinin kararlaştırılması amacıyla yapılması gerekli çalışmalardır.²³

Diğer bir tanıma göre, tehlikelerden kaynaklanan riskleri değerlendirme süreci, mevcut önlemlerin yeterliliğinin hesaba katılması ve bu risklerin kabul edilebilir seviyede olup olmadığına karar verilmesine risk değerlendirmesi adı verilir.

Risklerin değerlendirilmesinde temel amaç, çalışanların sağlığının korunması ve güvenliklerinin sağlanmasıdır. Tehlikeleri ortadan kaldırmak ve bu sayede çalışanları, işyeri veya iş riskleri ile karşı karşıya bırakmamak; risk tespit edilen durumlarda gerekli önlemleri derhal almak ve ramak kala olaylar meydana gelse bile, her an, mevcut risklerin bir kazaya yol açabileceğini hatırdan çıkarmamak, risk değerlendirme süreci olarak ifade edilebilir.²⁴

2.7.2. Yasalarda Risk Değerlendirilmesi

Türkiye’de risk değerlendirmesi ilk kez 30.06.2012 tarihinde Resmi gazetede yayınlanan 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği (İSG) Kanunu ile yürürlüğe girmiştir. Bu kanunla, İSG konularında başta işveren olmak üzere çalışanlara da birçok sorumluluklar getirilmiştir.

İşverenin genel yükümlülükleri

1. İşveren, çalışanların işle ilgili sağlık ve güvenliğini sağlamakla yükümlü olup bu çerçevede;
 - a) Mesleki risklerin önlenmesi, eğitim ve bilgi verilmesi dâhil her türlü tedbirin alınması, organizasyonun yapılması, gerekli araç ve gereçlerin sağlanması, sağlık ve güvenlik tedbirlerinin değişen şartlara uygun hale getirilmesi ve mevcut durumun iyileştirilmesi için çalışmalar yapar.
 - b) İşyerinde alınan iş sağlığı ve güvenliği tedbirlerine uyulup uyulmadığını izler, denetler ve uygunsuzlukların giderilmesini sağlar.
 - c) Risk değerlendirmesi yapar veya yaptırır.
2. İşyeri dışındaki uzman kişi ve kuruluşlardan hizmet alınması, işverenin sorumluluklarını ortadan kaldırmaz.
3. Çalışanların iş sağlığı ve güvenliği alanındaki yükümlülükleri, işverenin sorumluluklarını etkilemez.

Risk değerlendirmesi; tehlike sınıfına göre çok tehlikeli, tehlikeli ve az tehlikeli işyerlerinde sırasıyla en geç iki, dört ve altı yılda bir yenilenir.¹³

İşveren bütün iş kazalarının ve meslek hastalıklarının kaydını tutar, gerekli incelemeleri yaparak bunlar ile ilgili raporları düzenler. İş kazalarını kazadan sonraki üç iş günü içinde, sağlık hizmeti sunucuları veya işyeri hekimi tarafından kendisine bildirilen meslek hastalıklarını, öğrendiği tarihten itibaren üç iş günü içinde Sosyal Güvenlik Kurumuna bildirmek zorundadır.¹³ Bununla birlikte işveren; Çalışanların işyerinde maruz kalacakları sağlık ve güvenlik risklerini dikkate alarak düzenli aralıklarla sağlık gözetimine tabi tutulmalarını sağlar.

2.7.3. Risk Değerlendirme İlkeleri

İşverenin yükümlülüklerinin yerine getirilmesinde aşağıdaki ilkeler göz önünde bulundurulur:

- Risklerden kaçınmak
- Kaçınılması mümkün olmayan riskleri analiz etmek
- Risklerle kaynağında mücadele etmek
- Teknik gelişmelere uyum sağlamak

- İşin kişilere uygun hale getirilmesi için işyerlerinin tasarımı ile iş ekipmanı, çalışma şekli ve üretim metotlarının seçiminde özen göstermek, özellikle tekdüze çalışma ve üretim temposunun sağlık ve güvenliğe olumsuz etkilerini önlemek, önlenemiyor ise en aza indirmek
- Tehlikeli olanı, tehlikesiz veya daha az tehlikeli olanla değiştirmek.
- Teknoloji, iş organizasyonu, çalışma şartları, sosyal ilişkiler ve çalışma ortamı ile ilgili faktörlerin etkilerini kapsayan tutarlı ve genel bir önleme politikası geliştirmek.
- Toplu korunma tedbirlerine, kişisel korunma tedbirlerine göre öncelik vermek.
- Çalışanlara uygun talimatlar vermek.¹³

2.7.4. Risk Değerlendirmesi, Kontrol, Ölçüm ve Araştırma

İşveren, iş sağlığı ve güvenliği yönünden risk değerlendirmesi yapmak veya yaptırmakla yükümlüdür.

- Risk değerlendirmesi yapılırken aşağıdaki konular dikkate alınır:
 - Belirli risklerden etkilenecek çalışanların durumu.
 - Kullanılacak iş ekipmanı ile kimyasal madde ve müstahzarların seçimi.
 - İşyerinin tertip ve düzeni.
 - Genç, yaşlı, engelli, gebe veya emziren çalışanlar gibi özel politika gerektiren gruplar ile kadın çalışanların durumu.
- İşveren, yapılacak risk değerlendirmesi sonucu alınacak iş sağlığı ve güvenliği tedbirleri ile kullanılması gereken koruyucu donanım veya ekipmanı belirler.
- İşyerinde uygulanacak iş sağlığı ve güvenliği tedbirleri, çalışma şekilleri ve üretim yöntemleri; çalışanların sağlık ve güvenlik yönünden korunma düzeyini yükseltecek ve işyerinin idari yapılanmasının her kademesinde uygulanabilir nitelikte olmalıdır.
- İşveren, iş sağlığı ve güvenliği yönünden çalışma ortamına ve çalışanların bu ortamda maruz kaldığı risklerin belirlenmesine yönelik gerekli kontrol, ölçüm, inceleme ve araştırmaların yapılmasını sağlar.¹³
- Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı'nın "Çalışanların İş Sağlığı ve Güvenliği Eğitimlerinin Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik" e göre Çalışanlara verilecek temel eğitimler, işin devamı süresince belirlenen düzenli aralıklar içinde; Çok tehlikeli sınıfta yer alan işyerlerinde yılda en az bir defa, tehlikeli sınıfta yer alan işyerlerinde iki yılda en az bir defa, az tehlikeli sınıfta yer alan işyerlerinde üç yılda en az bir defa. Az tehlikeli işyerleri için en az sekiz saat,

tehlikeli işyerleri için en az on iki saat, çok tehlikeli işyerleri için en az on altı saat olarak her çalışan için düzenlenir.²⁵

2.7.5. Risk Değerlendirmesi Ekibi

Risk değerlendirmesi, işverenin oluşturduğu bir ekip tarafından gerçekleştirilir. Risk değerlendirme ekibinde aşağıdakiler yer alır:

- İşveren veya vekili,
- İşyerinde sağlık ve güvenlik hizmetini yürüten iş güvenliği uzmanları ile işyeri hekimleri,
- İşyerindeki çalışan temsilcileri,
- İşyerindeki destek elemanları,
- İşyerindeki bütün birimleri temsil edecek şekilde belirlenen ve işyerinde yürütülen çalışmalar, mevcut veya muhtemel tehlike kaynakları ile riskler konusunda bilgi sahibi çalışanlar.²³

2.7.6. Risk Değerlendirmesinin Amacı

İşyerlerinde risk değerlendirmelerinin amaçları ve uygulamaları:

- Tehlikelerin belirlenmesi,
- Her bir tehlikenin ortaya çıkma olasılığıyla, olası sonuçların şiddet derecesinin değerlendirilmesi,
- Mevcut kontrollerin etkinliğinin gözden geçirilmesi,
- Risk tablolarının çıkarılıp bu risklerin kabul edilebilir seviyeye indirilmesi için alınacak önlemlerin belirlenerek uygulanması ve izlenmesidir.²³

2.7.7. Risk Değerlendirmesi Çalışması ve Aşamaları

Risk değerlendirmesi; işletmelerin işlevleri sırasında ortaya çıkabilecek risklerin önceden dikkatli bir biçimde ve ayrıntıları ile tanımlanıp değerlendirilmesi ve bu riskleri minimize edecek veya tam olarak ortadan kaldıracak önlemlerin alınması olarak tanımlanabilir. Risk değerlendirmesi çalışmaları beş adımda özetlenebilir.

- 1.Adım:** Tehlikelerin tanımlanması
- 2.Adım:** Risklerin belirlenmesi ve derecelendirilmesi
- 3.Adım:** Kontrol tedbirlerine karar vermek
- 4.Adım:** Kontrol tedbirlerini uygulamak
- 5.Adım:** İzle ve tekrar et²

2.7.8. Risk Değerlendirme Metotları

Kalitatif veya kantitatif olmak üzere metotlar başlıca iki gruptan oluşur:

- A. Kalitatif (nitel) Risk Değerlendirme Metotları
 - Check-List (Kontrol Listeleri)
 - What if (Olursa Ne Olur Yöntemi)
 - Tehlike ve çalışılabilirlik analizi (HAZOP)

- B. Kantitatif (nicel) Risk Değerlendirme Metotları
- Matris
 - Fine-Kinney
 - Hata ağacı analizi
 - Olay ağacı analizi

Bu yöntemler içinde kullanımı kolay ve uygulaması en yaygın olan metotlar, Matris ve Fine-Kinney metotlarıdır.²

Matris metodu; kullanımı kolay ve uygulaması en yaygın metotlardan birisidir. Genellikle (5 X 5) matris tabloları kullanılmaktadır. Derecelendirmenin sayısal olmasındaki amaç; uygulamanın daha hassas yürütülebilmesidir. Basit bir yöntem olup tek başına çalışan analistler için idealdir. Risk seviyesini belirlemede kantitatif tekniklerden yararlanmak için belirlenen tehlikenin meydana gelme ihtimali ile tehlike hasarla sonuçlandırıldığına bıraktığı etkinin şiddetini belirtmek için sayısal değerlerden yararlanır.²

R: Risk, O: Olabilirlik, Ş: Şiddet olmak üzere; Risk= O X Ş olarak hesaplanır.

Sonuçların değerlendirilmesi için risk matrisi tablosu oluşturularak risk matrisine göre kabul edilebilirlik, yasal şartlar, yerel özellikleri ve işyeri şartları değerlendirilerek risklere göre önlem alınır.

Fine-Kinney; farklı olarak risk seviyesinin hesaplanmasında üçüncü bir değişken olan frekans (sıklık) seviyesinin belirlenmesi gerektirir.²

İ: İhtimal,(0,2-10 arası bir değer)

F: Frekans,(0,5-10 arası bir değer)

D: Sonuçların derecesi,(1-100 arası bir değer)

Risk= İ X F X D olarak hesaplanır.

2.7.9. Risk İletişimi

Risk iletişimi, risk konusundaki bilgilerin ilgili taraflar arasında paylaşımı anlamına gelmektedir. İlgili taraflar çalışanlar, işverenler, devlet, yani politikacılar ve genel toplumdur. Risk iletişimi konularına ilgi son yıllarda artmıştır. Bu artışla risk konusundaki bilgilerin artmasının yanı sıra hem çalışanlar hem de genel toplum açısından “bilme hakkı” kavramının gündeme gelmesi de etkili olmuştur. Riskler konusunda toplumun bilme hakkının gündeme gelmesi, konuya medyanın da ilgi göstertmesi gereğini ortaya çıkarmış, bu durumda hem çalışanlar ve toplum hem de medya politikacıları riskler konusunda açıklama yapmaya zorlamıştır. Yapılan açıklamalarda bilimsel veri ortaya konulurken, toplumun ve medyanın beklentileri de karşılanmalı, bilimsel terimlerin kullanımından kaçınılmalıdır.¹²

2.8. Sağlık Sektöründe İş Sağlığı ve Güvenliği

Sağlık bedensel, ruhsal ve sosyal bakımdan tam bir iyilik hali olarak tanımlanmaktadır. Sağlık kurumları doğuştan elde edilmiş bir hak olan sağlıklı yaşama hakkı ile ilgili hizmetleri üreten çok karmaşık sistemlere sahip işletmelerdir. Sağlıklı yaşam tanımlanması oldukça güç olduğu kadar, diğer sistemlerden de (ekonomi, hukuk, sosyoloji, psikoloji vb.) etkilenen bir durumdur. Karmaşık yapılara sahip olan hastanelerde hemen hemen her birimde, her an, ayrı ayrı risklerle karşılaşmak mümkündür.

Sağlık kurumlarında risklerin analiz edilmesi ve yönetilmesi süreci tehlikelerin ve bu tehlikeler sonucu ortaya çıkan risklerin değerlendirilmesi faaliyetlerini kapsar. Bu konuda yapılan çalışmaların amacı gerekli önlemleri alarak risk kaynaklarının zarar verme olasılığını ortadan kaldırmak ya da kabul edilebilir düzeye indirmektir. Sağlık sektöründe yalnızca sağlık çalışanları değil, sağlık kuruluşlarına başvuran hastalar ve hasta yakınları da risklerle karşı karşıya kalabilmektedir. Bu nedenle yapılan risk analizleri ve etkili risk yönetimleri sadece kuruluştaki çalışan sağlık personeli açısından değil, toplum sağlığının korunması açısından da önemlidir.²⁵

2.8.1. Sağlık Sektöründe Risk Değerlendirilmesi Kavramı

Risk analizi; sağlık kuruluşlarındaki sorunların neler olduğunun belirlenmesidir. Sağlık sektöründe risk analizi yapılırken kurumlardaki tüm birimler, bu birimlerin çalışma sistemleri, çalışan personelin niteliği göz önünde bulundurulmalıdır. Birimlerde belirlenen risklerin tanımları yapılarak, risklerle hangi birimlerde karşılaşılacağı ve karşılaşma sıklığı belirlenmelidir.

Sağlık sektöründe risk değerlendirmeleri genellikle çevredeki bir ya da daha fazla tehlikeyle etkilenme sonucu ortaya çıkacak zararın boyutunun nitelendirilmesi ve tahminine yönelik biçimlendirilmiş bir süreçtir. Riskin belirlenmesi herhangi bir etkenin etkisinde kalmanın istenmeyen herhangi bir sağlık etkisinin insidansını artırıp artırmayacağını belirleme çabasıdır. Belirlenen risk, kabul edilebilir risk ile karşılaştırılarak hangi açıdan uygulamalara öncelik verileceği belirlenebilir.²⁶

Risk değerlendirmenin esas amacı, risklerin en kritik olanlarını öncelikle kontrol altına alabilmek için riskleri ve büyüklüklerini belirlemektir. Risk analizi sürecinde, risklerin büyüklüğünü belirlemek için riskin oluşma olasılığı ve sonuca etkisi incelenir. Uygulamada, risk belirleme ve analiz faaliyetleri birbirinden tam olarak ayrı yürütülemez. Her iki faaliyet çoğu zaman iç içedir. Çoğu zaman risk belirlenirken aynı zamanda analiz de edilir. Sağlık sektöründe risk analizleri yapılırken hastanelerin karmaşık yapıları, birbirine bağlı veya bağımsız bölümleri ve bu bölümlerin birbirleriyle etkileşimleri göz önüne alınır.¹⁹

Risk yönetimi, hasta güvenliği kültürünün yerleştirilmesi ile başlayan, aynı zamanda bir işletme olan hastanelerde, hastalara, ziyaretçilere ve

çalışanlara olduğu kadar, çevrenin güvenlik ve emniyetini tehlikeye atabilecek ve hukuksal açıdan işletmeye zarar verebilecek olası durumlardaki riskleri tanımlayıp önlem almayı içeren bir yönetim biçimidir. Etkin bir risk yönetiminde risklerin gerçeğe yakın belirlenmesi, hedeflerin doğru belirlenmesini etkileyen önemli bir faktördür.¹⁹

2.9. Sağlık Sektöründe Tehlike ve Riskler

Sağlık sektörü sağlığa asıl, doğrudan veya dolaylı etkileri olan mal ve hizmet nitelikli her türlü ürünü üretmek, arz ve talep etmek, tüketmek üzere oluşturulmuş sistemler ve bu sistemlerin içinde bulunan kişi, kurum, kuruluş, statü, ürün ve benzerlerinin tümü için kullanılan, genel ve kapsayıcı bir kavramdır. Sağlık sektörü sağlığa asıl, doğrudan veya dolaylı etkileri olan mal ve hizmet nitelikli her türlü ürünü üretmek, arz ve talep etmek, tüketmek üzere oluşturulmuş sistemler ve bu sistemlerin içinde bulunan kişi, kurum, kuruluş, statü, ürün ve benzerlerinin tümü için kullanılan, genel ve kapsayıcı bir kavramdır.

Sağlık hizmetlerinde çalışanların tümü kısaca sağlık çalışanları olarak adlandırılır. Bu hizmetler sağlık hizmeti üretimine doğrudan katılan sağlık meslekleri profesyonelleriyle, hizmet üretimini destekleyen teknik hizmet ve destek hizmet profesyonellerinden oluşan bir ekip tarafından yürütülür.

Sağlık hizmetleri işyeri tehlike sınıfları listesinde ise çok tehlikeli sınıfta yer alır. Sağlık çalışanları çalışma koşulları ve ortamından kaynaklanan fiziksel, kimyasal, biyolojik, ergonomik, güvenlik ve psikososyal tehlikelere maruz kalırlar.²⁷ Bu tehlike ve risk grupları

2.9.1 Fiziksel Tehlikeler ve Riskler

- Gürültü
- Termal konfor
- Yetersiz havalandırma
- Aydınlatma
- Radyasyon

2.9.2 Kimyasal Tehlikeler ve Riskler

- Dezenfektanlar ve Sterilizasyon Maddeleri
- Sitotoksik Maddeler (Antineoplastik ilaçlar)
- Anestezik Maddeler
- Laboratuvar Kimyasalları
- Nano malzemeler
- Temizlik kimyasalları
- Lateks

2.9.3 Biyolojik Tehlikeler ve Riskler

- Viral Enfeksiyon Hastalıkları; Hepatit-B (HBV), Hepatit-C (HCV), Hepatit-D
- Delta Hepatit (HDV), Edinsel Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (AIDS) vb.
- Bakteriyel Enfeksiyon Hastalıkları; Tüberküloz, Meningokoksik Enfeksiyonlar

2.9.4 Ergonomik Tehlikeler ve Riskler

- Yapılan işin sürekli tekrarı
- Kasları yoran bir şekilde çalışma pozisyonu
- Mekanik gerilme
- Titreşim

2.9.5. Psikososyal Tehlikeler ve Riskler

- Çalışma süresinin uzun olması
- Ücret yetersizliği
- Sendikalaşmanın olmaması
- Ayrımcılık, baskı ve mobbing
- Yönetimsel ve çalışanlarla ilgili faktörler.

2.9.6. Güvenlik Tehlikeleri ve Riskleri

- Düşmeler ve Çarpmalar
- Delici veya Kesici Nesnelere
- Çok Sıcak veya Çok Soğuk Nesnelere Temas
- Elektrik
- Yangın ve Patlama.²

3. Kaynaklar

1. **Sadhra S., Rampal K.** Basic concepts and developments in health risk assesment and management Occupational Health Risk Assessment and Management, London,(1999)
2. **Tanır F.** İş Sağlığı ve Güvenliği Kavramı-Tarihçesi-İlkeleri. Tanır F. Temel İş Sağlığı Ve Güvenliği Eğitimi, Ankara: Akademisyen kitabevi, 2016
3. **Gençler, A.** İşçi Sağlığı ve İş Güvenliğine İlişkin Uygulamaların Tarihi Gelişimi, *İş Sağlığı ve Güvenliği Dergisi*, 7(35), Temmuz–Ağustos–Eylül, 16-29. (2007).

4. **Şen, M.** İş Sağlığı ve Güvenliği Kavramı, Tarihsel Gelişimi ve Dayanakları, *Melikşah Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi*, 4(1), 117-142
5. **Gerek, H.** İş Sağlığı ve İş Güvenliği. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi AÖF Yayınları, **2008**.
6. **Yılmaz, G.** İşçi Sağlığı ve İş Güvenliğinin Tarihi Gelişimi, **2003**.
7. **Yiğit, A.** İş Güvenliği ve İşçi Sağlığı (2. Basım), Bursa: Alfa Aktüel Yayınları, **2011**.
8. **Yılmaz, Ö. H.** İşyeri Hekimliğinde İnsan Gücü Planlaması İçin İş Analizi ve Simülasyon Yaklaşımı, Yüksek Lisans Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Endüstri Mühendisliği Anabilim Dalı. **2012**
9. **Fişek, A.G.** Çalışma Yaşamında Sağlık Güvenlik, Ankara: Fişek Enstitüsü Çalışan Çocuklar Bilim ve Eylem Merkezi Vakfı Yayınları, Yayın No: 3/2. **2014**
10. **Altan, Ö. Z.** Sosyal Politika Dersleri. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları. **2004**
11. **Tamır, F.** Temel Halk Sağlığı Kitabı, Bl.8-İş Sağlığı ve Güvenliği, Ç.Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Akademisyen Kitabevi, **2017**
12. **Bilir N.** İş Sağlığı ve Güvenliği. (Ed.Güler Ç, Akın L.) Halk Sağlığı, Güneş Tıp Kitapevleri yayımları, Ankara, **2016**.
13. T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, “6331 Sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu”, 30.06.2012 tarih ve 28339 sayılı Resmi Gazete, **2012**
14. **Sunal, N.** Hemşirelerin iş güvenliği. *Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi*, **2015**; 33: 40-45.
15. **Devebakan N.** Özel Sağlık İşletmelerinde İş Sağlığı ve Güvenliği. Doktora Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, **2007**.
16. T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü. İş Sağlığı ve Güvenliği Raporu, Ankara, **2010**.
17. **Kızıldağ, D.** ISO 3100 Risk Yönetimi, Ankara, **2011**.
18. **Andaç M.** “Risk Değerlendirme Rehberi”, İnternet: <http://www.csgb.gov.tr>, Erişim:18.06.**2018**.

19. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı, SKS Işığında Sağlıkta Kalite, Cilt (C.)1, Ankara, **2012**.
20. **Khorshid L, Demir Y.** Ergonomi ve Hemşirelik. Hastane Yönetimi 10:1, sf: 67-75, **2006**.
21. **Balıkçı, Y.** İşletmelerde Risk Yönetimi, İstanbul, s.57, **2009**.
22. **Aydeniz, E. Ş.,** İşletmelerde Gelecek (Futures) ve Opsiyon Sözleşmeleri ile Risk Yönetimi, İstanbul, s.6, **2008**.
23. T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, “İş Sağlığı ve Güvenliği Risk Değerlendirmesi Yönetmeliği”, 29.12.2012 tarih ve 28512 sayılı Resmi Gazete. **2012**.
24. **Laitinen H, Vuorinen M, Simola A.** İmalat Sanayinde İş Sağlığı ve Güvenliği, **2012**.
25. T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, “Çalışanların İş Sağlığı ve Güvenliği Eğitimlerinin Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik”, 15.05.2013 tarih ve 28648 sayılı Resmi Gazete, **2012**
26. **Güler Ç, Çobanoğlu Z, Vaizoğlu S.A, Tekbaş Ö.F.** Risk Yönetimi ve İletişimi, Ankara, **2011**.
27. Sağlık Sektöründe Tehlike ve Riskler Kitapçığı, Çalışma ve Sosyal Güvenlik Eğitim ve Araştırma Merkezi'nin (ÇASGEM) Kurumsal Kapasitesinin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi, **2016**.



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

