

INSAC World

Health Sciences

insac



gece
kitaplığı

Editörler

Doç. Dr. Mehmet DALKILIÇ

Dr. Öğretim Üyesi Hale KÖKSOY

Yazarlar

•Chapter 1: Ahmet Kaya, Mehmet Ali Erkurt, •Chapter 2: Anıl Özyurt, •Chapter 3: Ayşe Şebnem Erenler, Tuba Ünver, Tuğba Raika Kıran, •Chapter 4: Azimet Yalçın Buğdaycı, •Chapter 5: Burcu Karakuş, Fırat Selvi, •Chapter 6: Burcu Korkut, Nevin Köremizli Keskin, Beyza Şahin, Didem Adahan, •Chapter 7: Derya Çay Demir, İbrahim Hakkı Yörük, Halit Demir, •Chapter 8: Ali Doğan Dursun, Hümeysra Çelik, •Chapter 9: Eda Acıkgöz, •Chapter 10: Elif Kuru, •Chapter 11: Engin Kaplan, •Chapter 12: Fatih Hacımustafaoğlu, •Chapter 13: Funda Şekercioğlu, Metehan Yana, Musa Güneş, •Chapter 14: Gamze Yıldırım Biçer, •Chapter 15: Gökçen Sevilgen, •Chapter 16: Suna Kızılyıldırım, Hikmet Yeter Çoğun, •Chapter 17: Parvin Jafarguliyev, Hümeysra Kocaelli, •Chapter 18: Muhammet Burak Yavuz, Büşra Seda İmamoğlu, Sevdâ Kurt-Bayrakdar, •Chapter 19: Merve Özkan, Belgin Yıldırım, Nazife Koç, •Chapter 20: Murat Saylık, •Chapter 21: Murat Saylık, •Chapter 22: Müslüm Özer, •Chapter 23: Müslüm Özer, •Chapter 24: Nazife Koç, Belgin Yıldırım, Merve Özkan, •Chapter 25: Nuriye Hilal Taştekin, Arif Ahmet Başaran, •Chapter 26: Serap Torun, Gülşah Kumaş, Osman Bilgin, •Chapter 27: Osman Koray Turhan, •Chapter 28: Muhammet Latif Tuncer, Ömer Özer, •Chapter 29: Ömer Yüceer, •Chapter 30: Özgen Kılıç Erkek, •Chapter 31: Ozlem Sogut, •Chapter 32: Rabia Tüfekçi, Nurcan Dönmez, •Chapter 33: Sema Nur Sevinç Gül, Alparslan Dilsiz, •Chapter 34: Mehmet Semih Velioglu, Nimet Ünlü, •Chapter 35: Sertaç Asa, •Chapter 36: Tuğçe Duran, Zeliha Tuncer, •Chapter 37: Fadime Tonbak, Tuncer Çakmak, •Chapter 38: Yakup Çetinkaya, •Chapter 39: Ali Keleş, •Chapter 40: Ayşe Selenge Akbulut, •Chapter 41: Ayşegül Sümer, Öznur Demirtaş, •Chapter 42: Ayşegül Sümer, Öznur Demirtaş, •Chapter 43: Ceyhan Pekin, •Chapter 44: Özdem Nurluöz, Samineh Esmailzadeh, Duygu Oktay, •Chapter 45: Fatma Yılmaz, •Chapter 46: Hale Köksoy, •Chapter 47: Hilal Şahin, •Chapter 48: Gökhan Esmer, M. Ali Cebirbay, •Chapter 49: Özmen İstek, •Chapter 50: Şerif Şamil Kahraman, •Chapter 51: Sertaç Asa, •Chapter 52: Şükrü Salih Toprak, •Chapter 53: Yurdagül Bahrhan Muştı, •Chapter 54: Murat Çetin Rağbetli, Seda Keskin, •Chapter 55: Hatice Azizoglu, Gül Ulay, •Chapter 56: Osman Demirhan, •Chapter 57: Osman Demirhan, •Chapter 58: Gökhan Varlı.



ISBN: 978-625-430-152-0

gece
kitaplığı

INSAC World Health Sciences

Editörler

Doç. Dr. Mehmet DALKILIÇ
Dr. Öğretim Üyesi Hale KÖKSOY



ISBN: 978-625-430-152-0



İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı

Birinci Basım / First Edition • © HAZİRAN 2022

Yayıncı Sertifika No: 15476

ISBN • 978-625-430-152-0

© Copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
almadan hiç bir yolla çoğaltılamaz.

The rights to publish this book belong to Gece Kitaplığı.
Citation can not be shown without the source, reproduced in any way
without permission.

Gece Kitaplığı / Gece Publishing
Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1 Sokak
Ümit Apt. No: 22/A Çankaya / Ankara / TR
Telefon / Phone: +90 312 384 80 40
web: www.gecekitapligi.com
e-mail: geceakademi@gmail.com



Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

INSAC World Health Sciences

Editörler

Doç. Dr. Mehmet DALKILIÇ
Dr. Öğretim Üyesi Hale KÖKSOY

Yazarlar

- Chapter 1: Ahmet Kaya, Mehmet Ali Erkurt, ●Chapter 2: Anıl Özyurt,
●Chapter 3: Ayşe Şebnem Erenler, Tuba Ünver, Tugba Raika Kıran,
●Chapter 4: Azimet Yalçın Buğdaycı, ●Chapter 5: Burcu Karakuş, Fırat Selvi, ●Chapter 6: Burcu Korkut, Nevin Köremesli Keskin, Beyza Şahin, Didem Adahan, ●Chapter 7: Derya Çay Demir, İbrahim Hakkı Yörük, Halit Demir, ●Chapter 8: Ali Doğan Dursun, Hümeysra Çelik, ●Chapter 9: Eda Acikgoz, ●Chapter 10: Elif Kuru, ●Chapter 11: Engin Kaplan, ●Chapter 12: Fatih Hacımustafaoğlu, ●Chapter 13: Funda Şekercioğlu, Metehan Yana, Musa Güneş, ●Chapter 14: Gamze Yıldırım Biçer, ●Chapter 15: Gökçen Sevilgen, ●Chapter 16: Suna Kızılyıldırım, Hikmet Yeter Çoğun, ●Chapter 17: Parvin Jafarguliyev, Hümeysra Kocaelli, ●Chapter 18: Muhammet Burak Yavuz, Büşra Seda İmamoğlu, Sevdâ Kurt-Bayrakdar, ●Chapter 19: Merve Özkan, Belgin Yıldırım, Nazife Koç, ●Chapter 20: Murat Saylık, ●Chapter 21: Murat Saylık, ●Chapter 22: Müslüm Özer, ●Chapter 23: Müslüm Özer, ●Chapter 24: Nazife Koç, Belgin Yıldırım, Merve Özkan, ●Chapter 25: Nuriye Hilal Taştekin, Arif Ahmet Başaran, ●Chapter 26: Serap Torun, Gülşah Kumaş, Osman Bilgin, ●Chapter 27: Osman Koray Turhan, ●Chapter 28: Muhammet Latif Tuncer, Ömer Özer, ●Chapter 29: Ömer Yüceer, ●Chapter 30: Özgen Kılıç Erkek, ●Chapter 31: Ozlem Sogut, ●Chapter 32: Rabia Tüfekçi, Nurcan Dönmez, ●Chapter 33: Sema Nur Sevinç Gül, Alparslan Dilsiz, ●Chapter 34: Mehmet Semih Velioğlu, Nimet Ünlü, ●Chapter 35: Sertaç Asa, ●Chapter 36: Tuğçe Duran, Zeliha Tuncer, ●Chapter 37: Fadime Tonbak, Tuncer Çakmak, ●Chapter 38: Yakup Çetinkaya, ●Chapter 39: Ali Keleş, ●Chapter 40: Ayşe Selenge Akbulut, ●Chapter 41: Ayşegül Sümer, Öznur Demirtaş, ●Chapter 42: Ayşegül Sümer, Öznur Demirtaş, ●Chapter 43: Ceyhan Pekin, ●Chapter 44: Özdem Nurluöz, Samineh Esmaeilzadeh, Duygu Oktay, ●Chapter 45: Fatma Yılmaz, ●Chapter 46: Hale Köksoy, ●Chapter 47: Hilal Şahin, ●Chapter 48: Gökhan Esmer, M. Ali Cebirbay, ●Chapter 49: Özmen İstek, ●Chapter 50: Şerif Şamil Kahraman, ●Chapter 51: Sertaç Asa, ●Chapter 52: Şükrü Salih Toprak, ●Chapter 53: Yurdagül Bahran Muştu, ●Chapter 54: Murat Çetin Rağbetli, Seda Keskin, ●Chapter 55: Hatice Azizoğlu, Gül Ulay, ●Chapter 56: Osman Demirhan, ●Chapter 57: Osman Demirhan, ●Chapter 58: Gökhan Varlı.



www.insackongre.com
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.....	38
ATRA (all-trans retinoik asit) Tedavisi Kullanılan Akut Promiyelositik Lösemili Hastada Akut Miyokard Enfarktusu	38
(Ahmet Kaya, Mehmet Ali Erkurt).....	38
1. Giriş	40
2.Vaka Sunumu:.....	41
3.Sonuç:	44
4.Tartışma:	44
5.Çözüm:	46
6.Çıkar Çatışması:	46
7.İnsan Etiği:	46
8.Referanslar:	46
Chapter 2.....	50
Dental İmplantlar ve Osseointegrasyon	50
(Anıl Özyurt).....	50
1. Giriş	52
2. Dental İmplantlar.....	52
2.1.Dental implant tipleri	52
2.1.1 Kemik içi implantlar	53
2.1.2. Subperiosteal implantlar	54
2.1.3. Transosseoz implantlar	54
2.1.4. Ekstraoral implantlar	55
2.2. Dental implantlarda kullanılan materyaller	55

2.2.1. Titanyum ve titanyum alaşımları.....	55
2.2.2. Seramikler	56
2.2.3. Polimerler	58
3.Osseointegrasyon.....	58
3.1.Osseointegrasyona etki eden faktörler	60
Teşekkür.....	60
4.Referanslar	60
Chapter 3.....	64
Chondroitin Sulfate and Its Clinical Applications in Different Fields	64
(Ayşe Şebnem Erenler, Tuba Ünver, Tugba Raika Kıran)	64
CS application areas	68
1. Use of CS for the treatment of OA	69
2. Antiviral and antiinfective use of CS.....	70
3. The use of CS in tissue regeneration and engineering	70
4. The relationship of CS in the diagnosis and treatment of cancer.....	71
5. Using CS as hydrogel	71
6. The use of CS as an anti-inflammatory drug	72
7. The use of CS as anticoagulant.....	73
8. References.....	74
Chapter 4.....	80
Sızdıran Bağırsak Sendromu ve Mikrobiyota	80
(Azimet Yalçın Buğdaycı)	80
1. Giriş	82
2. Etiyoloji	83
3. Patofizyoloji.....	84
4. Hastalığın Klinik Özellikleri	85
5. Tanı.....	85
6. Tedavi	86
6.1. Diyet.....	86

6.2. Probiyotikler ve Prebiyotikler	87
6.3. Besin Takviyeleri	88
6.3.1. Aminoasitler	88
6.3.2. Vitaminler	88
6.3.3. Fitokimyasallar	89
6.4. İlaçlar	89
6.5. Bağırsak Mikrobiyotası	91
7. Referanslar	94
Chapter 5	98
Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Minimal İnvaziv Girişimler	98
(Burcu Karakuş, Fırat Selvi)	98
1. Giriş	100
2. Endoskopik Girişimlerle Tükürük Bezi Taşlarının Tedavisi	100
2.2. Cerrahi Tekniğin Uygulanması	102
3. Minimal İnvaziv Yöntemler Kullanılarak Dental İmplant Uygulamalarında Densah Frezler'inin Kullanımı	105
4. Minimal İnvaziv Flepsiz Dental İmplant Cerrahisi	107
4.1. Flepsiz İmplant Cerrahisinin Avantajları	107
4.2. Flepsiz İmplant Cerrahisinin Dezavantajları	108
4.3. Tekniğin Uygulanması	109
5. All On Four Uygulamaları	110
6. Robotik Dental İmplant Uygulamaları	111
7. Bilgisayar Destekli Kişiyi Özel Üretilen Osteotomi Kılavuzlarıyla Gerçekleştirilen Ortognatik Cerrahi Operasyonları	113
8. Piezoelektrik Kemik Cerrahisi Operasyonları	115
9. Kondil Kırıklarının Endoskopik Tedavisi	117
9.1. Ekstraoral Endoskopi Tekniğinin Uygulanması	117
10. Minimal İnvaziv Kondilektomi Uygulamaları	118
11. Sinüs Membranı Yükseltilmesinde Hidrolik Basınç Kullanımı	119
12. Referanslar	121

Chapter 6.....	130
Incidentally Detected Nodular Opacities on Chest Radiographs: A Prevalence Study	130
(Burcu Korkut, Nevin Köremezli Keskin, Beyza Şahin, Didem Adahan)	130
1. Introduction.....	132
2. Materials and Methods	133
3. Results	133
4. Discussion	136
5. References.....	138
Chapter 7.....	140
Baş ve Boyun Kanserlerinde Oksidatif DNA Hasarının (8-okso -2'deoksiguanozin) Önemi	140
(Derya Çay Demir, İbrahim Hakkı Yörük, Halit Demir). 140	
1. Kanser	142
1.1. Baş ve Boyun Kanserleri.....	143
1.2. Oksidatif DNA Hasarı (8-okso -2'deoksiguanozin).....	145
2. Sonuç	148
3. Referanslar	150
Chapter 8.....	156
Diyabetik Hayvan Modelleri.....	156
(Ali Doğan Dursun, Hümeysra Çelik)	156
1. Diabetes Mellitus	158
1.1. Tip I diyabet:	159
1.2. Tip II diyabet:	159
1.3. Beta hücrelerinde genetik defekt (MODY)	160
1.4. Gestasyonel diabetes mellitus.....	160
2. Diyabetik Hayvan Modelleri.....	161
2.1. Genetik diyabet modelleri:.....	161
2.2. Otoimmün diyabet modelleri:.....	162

2.3. Kimyasal diyabet modelleri:	163
2.4. Viral diyabet modelleri:	164
2.5. Hormonal diyabet modelleri:	165
2.6. Cerrahi diyabet modelleri:	165
2.7. Beslenme modeli ile diyabet oluşturma:	165
2.8. Kombine modellerle diyabet oluşturma:	166
3. Referanslar	167
Chapter 9.....	174
"Polyploidy"-Double-edged Knife: Traces of Polyploidy in Embryogenesis and Tumorigenesis.....	174
(Eda Acikgoz).....	174
1. Introduction.....	176
2. Polyploidy	177
2.1. Cellular and molecular mechanisms underlying the formation of polyploidy in animals	178
2.1.1. Endoreplication	178
2.1.2. Mitotic Slippage.....	178
2.1.3. Cytokinesis Failure	179
2.1.4. Cell-Cell Fusion	179
2.1.5. Cell Cannibalism	180
2.2. Polyploidy in Mammalian Embryonic Development	181
2.3. Polyploidy in Tumorigenesis	182
2.3.1. Missing Pieces of The Puzzle: Deciphering Similar Signatures Between Cancer Stem Cells and Polyploid Giant Cancer Cells	184
3. Conclusion	186
4. References.....	187
Chapter 10.....	196
Dentin Yapısı, Dentin Çürüğü ve Biyolojik Remineralizasyon	196
(Elif Kuru).....	196
1. Giriş	198

2. Dentin Dokusu ve Yapısal Özellikleri.....	198
2.1. Dentinin organik içeriği	199
2.2. Dentinin inorganik içeriği	199
3. Dentin Çürüğü.....	201
3.1. Normal dentin tabakası.....	201
3.2. Subtransparan dentin tabakası	201
3.3. Transparan dentin tabakası.....	201
3.4. Bulanık dentin tabakası	201
3.5. Bakteri invazyon tabakası.....	202
4. Dentinde Demineralizasyon	202
5. Dentinde Remineralizasyon	202
5.1. İyon aracılı klasik kristalizasyon teorisi	203
5.2. Klasik olmayan kristalizasyon teorisi	203
5.3. Dentinde biyomimetik remineralizasyon.....	203
6. Sonuç	204
7. Referanslar	204
Chapter 11.....	208
Common <i>In-Vivo</i> Gene Modification Tools in Medical Mycology.....	208
(Engin Kaplan)	208
1. Introduction.....	210
2. Homologous Recombination as a Genome Editing Tool	211
3. Nuclease-Mediated Gene Editing Tools	212
3.1. CRISPR/Cas9-mediated genome editing.....	213
3.2. Applications of CRISPR/Cas9 in medically important fungi	214
4. Conclusion	216
5. References.....	216
Chapter 12.....	222
Biyokimyasal Analizlerde Spektrofotometrik Ölçüm... 222	
(Fatih Hacımustafaoğlu)	222

1. Giriş	224
2. Spektrofotometrik Ölçüm	229
2.1. Bazı önemli terimler	230
2.2. Spektrofotometre cihazının temel bileşenleri	231
2.3. Kinetik okuma	236
2.4. End point okuma	236
2.5. Konsantrasyonu ölçmek için kullanılan yöntemler	236
2.6. Çok Küçük Örnek Hacimlerinde Absorbans Ölçümleri	241
3. Referanslar	243
Chapter 13	246
Pediatric Rehabilitasyona Güncel Bakış: Hippoterapi	246
(Funda Şekercioğlu, Metehan Yana, Musa Güneş)	246
1. Giriş	248
1.1. Hippoterapi Nedir?	248
1.2. Hippoterapinin Tarihçesi	249
1.3. Hippoterapide Kullanılan Atların Özellikleri	250
1.4. Hippoterapinin Genel Faydaları	250
1.5. Hippoterapinin Pediatric Hastalıklarda Kullanımı	251
1.6. Hippoterapi Simülatörü	253
2. Tartışma ve Sonuç	253
3. Kaynaklar	256
Chapter 14	260
Penetrating Eye Traumas	260
(Gamze Yıldırım Biçer)	260
1. Introduction	262
2. Terminology and Classification	262
3. Etiology	263
4. Approach and Diagnosis	263
5. Treatment	264
6. Complications:	264

7. Community Education and Preventive Medicine	264
8. References.....	265
Chapter 15.....	268
Parapnömonik Plevral Effüzyonlara Yaklaşım	268
(Gökçen Sevilgen)	268
1. Giriş	270
1.1. Parapnömonik Plevral Effüzyon Tanımı ve Etiyolojisi	270
1.2. Parapnömonik Plevral Effüzyon Fizyopatoloji.....	271
1.2.1. Parapnömonik Plevral Effüzyon Tanı ve Tedavi.....	272
1.2.2. Parapnömonik Plevral Effüzyonda Tedavi	272
1.2.3. Terapötik Torasentez	273
1.2.4. Tüp Torakostomi.....	273
1.2.5. İntraplevral Fibrinolitik(IPFT) Tedavi	273
1.2.6. Cerrahi Tedavi	274
2. Sonuç	275
3. Referanslar	277
Chapter 16.....	282
Probiyotiklerin Bağırsak Fizyolojisine ve Florasına	
Katkısı	282
(Suna Kızılyıldırım, Hikmet Yeter Çoğun)	282
Özet.....	284
1. Giriş	284
2. Probiyotikler ve bağırsak fizyolojisi.....	285
3. Probiyotikler ve Bağırsak Florası.....	286
3.1. Sonuç ve Öneriler	287
4. Referanslar	287
Chapter 17.....	290
Dudak-Damak Yarıklarının Tedavisinde Temel İlkeler Ve	
Zamanlama	290
(Parvin Jafarguliyev, Hümeysra Kocaelli)	290

Özet.....	292
Abstract	293
Tarihçe	294
1. Giriş	294
2. Epidemiyoloji	295
3. Etiyoloji - Genetik Ve Embriyoloji.....	296
4. Sınıflandırma.....	298
5. Yarık Bireyin İnterdisipliner Yönetimi.....	301
6. Prenatal Diagnoz	302
7. Genel Değerlendirme	302
7.1. Besleme ve beslenme	302
7.2. Kulak, burun ve boğaz değerlendirmesi.....	303
8. Ameliyat Öncesi Ortopedi.....	303
9. Yarık Dudak Onarımı.....	305
9.1. Tek taraflı yarık dudak.....	306
9.1.1. Cerrahi anatomi	306
9.1.2. Tek taraflı yarık dudak onarımının evrimi.....	306
9.1.3. Tek taraflı dudak ve burun yarıklarının onarım prensipleri	307
9.2. Bilateral yarık dudak	308
9.2.1. Cerrahi Anatomi	308
9.2.2. Bilateral yarık dudak onarımının evrimi	308
9.2.3. Bilateral dudak ve burun yarıklarının onarım prensipleri	309
10. Yarık Damak Onarımı	310
10.1. Onarım zamanlaması	311
10.2. Tek aşamalı ve iki aşamalı damak onarımı	312
10.3. Cerrahi anatomi	312
10.4. Yarık damak tedavisi ve onarımının amaçları:	312
10.5. Damak onarımının ilke ve teknikleri.....	313
10.6. Postoperatif Bakım.....	314
10.7. Komplikasyonlar ve yönetimi	314
11. Klinik Sonuçlar	315

12.Yarıkla İlgili Sorunların Sekonder Düzeltilmesi	316
12.1. Konuşma ve velofarengeal disfonksiyon.....	316
12.2. Oronazal fistüllerin düzeltilmesi.....	318
13. Alveolar Yarık Onarımı.....	318
13.1. Yarık çizgisinde olmayan dişlerin yeniden konumlandırılması ...	321
14. Genel Terapötik Hususlar.....	321
14.1. Havayolu Endişeleri	321
14.2. Beslenme	322
14.3. Kol Korumaları	322
14.4. Antibiyotikler	322
14.5. Steroidler	322
14.6. Analjezi	322
15. Gelecekteki Hususlar	323
16. Kaynakça.....	324
Chapter 18.....	328
Periodontoloji ve Ortodonti İlişkisi.....	328
(Muhammet Burak Yavuz, Büşra Seda İmamoğlu, Sevd	
Kurt-Bayrakdar)	328
1. Giriş	330
2. Ortodontik Tedavilerin Periodontal Dokulara Etkisi.....	331
2.1. Ortodontik Tedavilerin Periodontal Açidan Yararları	331
2.2. Ortodontik Tedavi ile Gelişen Periodontal Komplikasyonlar	331
3. Periodontal Rahatsızlık Nedeniyle Meydana Gelen Ortodontik Anomaliler.....	334
3.1. Patolojik Diş Migrasyonu	334
3.2.Flaring ve Diastema	335
3.3.Travmatik Oklüzyon ve Mobilité	335
4.Ortodontik Tedavi Öncesi Periodontal Muayene	336
5.Preortodontik Periodontal Tedavi.....	337
5.1.Preortodontik Diş Eti Cerrahisi.....	337
5.2.Preortodontik Kemik Cerrahisi.....	338

5.2.1.Osseöz Kraterler.....	338
5.2.2.Üç Duvarlı Kemikiçi Defekt.....	339
5.2.3.Furkasyon Defektleri.....	339
6.Periodontal Problemlerin Ortodontik Tedavisi	340
6.1.İleri Düzey Horizontal Kemik Kaybı.....	340
6.2.Hemiseptal Defekt	341
6.3.Furkasyon Defektleri	341
6.4.Kırık Dişler	342
6.5.Düzensiz Gingival Marjinler ve İnterdental Papil Kaybı	344
6.6.Gummy Smile	345
7.Postortodontik Periodontal Tedavi ve Stabilizasyon	345
8.Ortodontik Tedavi Sırasında Periodontal Sağlığın Korunması	347
9.Referanslar	349
Chapter 19.....	356
Human Papilloma Virüs Aşı Uygulamaları	356
(Merve Özkan, Belgin Yıldırım, Nazife Koç).....	356
1. Giriş	358
2. Human Papilloma Virüs	359
3. Human Papilloma Virüs Aşları	361
4. Ülkemizde ve Dünyada Aşı Uygulamaları.....	365
5. Sonuç ve Öneriler	368
6. Referanslar	368
Chapter 20.....	374
Bilateral Total Diz Protezi Uygulanan Hastalarda	
Traneksamik Asit Uygulama Yöntemlerinin Kan	
Transfüzyonu İhtiyacına Etkisi	374
(Murat Saylık)	374
1. Giriş	376
2. Hastalar ve yöntem	377
3. Bulgular	378
4. Tartışma	379

5. Kaynaklar.....	381
Chapter 21.....	386
Incidence of Additional Pathologies in the Setting of Arthroscopic Clavicle Distal end Resection.....	386
(Murat Saylık)	386
1. Introduction.....	388
2. Patients and method.....	389
3. Statistical Analysis	390
4. Findings.....	390
5. Discussion	392
6. Conclusion	394
7. References.....	394
Chapter 22.....	398
Varicocele	398
(Müslüm Özer).....	398
1. Introduction.....	400
2. Vascular Anatomy of the Testicle.....	400
2.1. Internal spermatic (testicular) artery	400
2.2. External spermatic (Cremasteric) artery	400
2.3. Deferential (Vasal) artery (A.ductus deferentis)	400
2.4. External pudendal artery:	401
2.5. Testicular-Scrotal Venous System	401
3. Varicocele	401
4. Diagnosis.....	402
5. Treatment	402
5.1. Methods in the Treatment of Varicocele	403
7. References.....	403
Chapter 23.....	406
Benign Prostate Hyperplasia.....	406
(Müslüm Özer).....	406

1. Introduction.....	408
2. Prostate Embryology.....	408
3. Prostate Anatomy.....	408
3.1 Bleeding of the Prostate	409
3.2 Innervation of the Prostate	409
4. Prostate Physiology	409
5. Epidemiology, Etiology and Pathophysiology	410
6. Clinic.....	410
7. Diagnosis.....	411
7.1. Story.....	411
7.2. Physical Examination.....	411
7.3. International Prostate Symptom Score	411
7.4. Voiding Diary	412
7.5. Lab.....	412
7.6. Post-void Residual Urine.....	412
7.7. Uroflowmetry	412
7.8. Transabdominal or Transrectal Ultrasonography	413
8. Treatment	413
8.1. Watching Waiting	413
8.2. Medical Treatment.....	413
8.2.1. Treatment with Alpha Adrenergic Blockers	413
8.2.2. Androgen Suppression Therapy	414
8.2.3. Combination therapy	414
8.3. Surgical treatment.....	414
9. Types of Surgery	414
9.1. Open Prostatectomy	414
9.2. Transurethral resection of the prostate (TUR-P)	414
9.3. Transurethral Prostate Incision (TUIP).....	415
9.4. Transturethral Needle Ablation of the Prostate (TUNA)	415
9.5. Ho:YAG (Holmium:Yttrium Aluminum garnet) Laser	415
9.6. Other Surgical Treatment Methods	415

10. References.....	416
Chapter 24.....	420
İşçi Sağlığı ve İş Yeri Hemşireliği	420
(Nazife Koç, Belgin Yıldırım, Merve Özkan).....	420
1. Giriş	422
2. İş Sağlığı ve Güvenliği Tarihçesi	423
2.1. İş Sağlığı.....	423
2.2. İş Güvenliği.....	424
2.3. İş Kazası.....	425
2.4. Meslek Hastalığı	426
2.4.1. Meslek Hastalıklarından Korunma	426
2.5. Tehlike ve Risk Kavramı	427
2.5.1. Risk Değerlendirmesi	427
3. İş Yeri Ortamı Risk Faktörleri.....	428
3.1. Fiziksel Faktörler	428
3.2. Kimyasal Faktörler	429
3.3. Biyolojik Faktörler.....	430
3.4. Psikososyal Faktörler	430
4. İşyeri Hemşireliği	430
4.1. İşyeri Hemşiresinin Görev Yetki ve Sorumlulukları	431
5. Sonuç	432
6. Kaynakça.....	432
Chapter 25.....	438
Aromaterapi ve Sağlık	438
(Nuriye Hilal Taştekin, Arif Ahmet Başaran)	438
1. Geçmişten Günümüze Aromaterapi Yolculuğu	440
2. Aromaterapi Yağları.....	441
3. Uçucu Yağlar.....	442
3.1. Uçucu Yağların Temel Özellikleri ve Elde Edilişleri	442
3.2. Doğru Uçucu Yağ	445

3.3. Uçucu Yağlarda Kalite.....	446
3.4. Uçucu Yağların Uygulama Yolları	447
3.5. Sıklıkla Kullanılan Uçucu Yağlar.....	448
3.6. Uçucu Yağların Etkileri ve Kullanım Alanları	449
3.7. Uçucu Yağların Parfümerideki Yeri	452
3.8. Pazarlamada Kokunun Etkisi.....	454
4. Güvenli ve Etkili Aromaterapi	454
5. Referanslar	455
Chapter 26.....	460
Determining the Effect of Narration and Sample Case Watching Methods on Nursing Students' Views on Euthanasia.....	460
(Serap Torun, Gülşah Kumaş, Osman Bilgin)	460
1. Introduction.....	462
2. Method.....	465
2.1. Aim.....	465
2.2. Research Model.....	465
2.3. Population and Sampling	465
2.4. Data Collection Tool.....	465
2.5. Data Collection	466
2.6. Narration and sample case watching material	466
2.7. Analysis of Data.....	466
2.8. Limitations of the Research	467
2.9. Ethical Dimension of the Research	467
3. Findings	467
4. Discussion	470
5. Conclusion	473
6. References.....	473
Chapter 27.....	478
Sleep.....	478
(Osman Koray Turhan).....	478

1. Introduction.....	480
2. Insomnia	482
3. Steps to be followed in the treatment of insomnia patients	484
4. References.....	484
Chapter 28.....	486
Polypoidal Choroidal Vasculopathy	486
(Muhammet Latif Tuncer, Ömer Özer)	486
1. Introduction.....	488
2. Epidemiology.....	488
3. Pathogenesis	488
4. Clinic.....	489
5. Risk Factors.....	489
6. Signs/Symptoms	490
7. Diagnosis.....	490
8. Classification	490
9. Differential Diagnosis.....	491
10. Prognosis.....	491
11. Treatment	491
11.1. Laser Photocoagulation.....	491
11.2. Photodynamic Therapy with Verteporfin	491
11.3. Anti-VEGF Agents	492
12. References.....	493
Chapter 29.....	496
Acute Appendicitis	496
(Ömer Yüceer)	496
1. Introduction.....	498
2. Anatomy:	498
3. Etiology:.....	498
4. Clinical:	499
5. Differential Diagnosis:	499

6. Diagnosis:	500
7. Treatment:.....	501
8. References.....	501
Chapter 30.....	504
Aralık Açlık İle Sağlıklı Yaşam Arasındaki İlişki	504
(Özgen Kılıç Erkek).....	504
1. Giriş	506
2. Aralıklı Açlığın Tanımı	506
2.1. Aralıklı Açlık Protokollerinin Tipleri.....	507
2.2. Aralıklı Açlık protokollerinin fizyolojik etkileri	509
2.3. Açlık ile aktive olan fizyolojik mekanizmalar	510
2.3.1 Otofaji.....	511
2.3.2. Mitokondriyal biyogenez ve DNA stres direnç genleri	511
3. Referanslar	512
Chapter 31.....	516
Useage of Ion Selective Electrodes in Healthcare	516
(Ozlem Sogut)	516
1. Introduction.....	518
2. General Information about ISEs	519
2.1. Classification	519
2.2. Properties	519
2.3. Advantages and Disadvantages	520
3. Usage of ISEs in Clinical Analyses	520
3.1.Hydrogen ISEs	520
3.2. Sodium and Potassium ISEs	521
3.3. Fluoride ISE.....	522
3.4. Calcium and Magnesium ISE	523
3.5. Modern ISEs.....	524
4. Conclusion	524
5. References.....	525

Chapter 32.....	532
Yağ Dokusu Hormonları.....	532
(Rabia Tüfekçi, Nurcan Dönmez).....	532
1. Giriş.....	534
2. Yağ Dokusu.....	536
2.1. Kahverengi Yağ Dokusu.....	536
2.2. Beyaz Yağ Dokusu.....	536
2.3. Bej Yağ Dokusu.....	537
3. Yağ Dokusu Hormonları.....	537
3.1. Leptin.....	538
3.2. Adiponektin (Adinopektin).....	540
3.3. Resistin.....	541
3.4. Tümör Nekrozis Faktör (TNF- α).....	542
3.5. İnterlökin 6 (IL-6).....	543
3.6. Visfatin.....	543
3.7. Apelin.....	544
3.8. Adipsin.....	545
3.9. Asilasyon Stimulating Protein (ASP).....	545
3.10. Adiposit Renin Anjiyotensin Sistemi Proteinleri (RAS).....	545
3.11. Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (PAI-1).....	546
3.12. Hepsidin.....	546
3.13. Diğer Yağ Dokusu Sitokinleri.....	547
4. Sonuç.....	548
5. Referanslar.....	548
Chapter 33.....	562
Diş Hekimliğinde Yapay Zekâ Teknolojisindeki Güncel Gelişmeler.....	562
(Sema Nur Sevinç Gül, Alparslan Dilsiz).....	562
1. Giriş.....	564
2. Yapay Zekâ Nedir?.....	564

3. Diş Hekimliği Alanında Yapay Zekânın Yeri	566
3.1. Oral Diagnozda Yapay Zekâ	566
3.2. Oral Radyolojide Yapay Zekâ	567
3.3. İmplantolojide Yapay Zekâ	568
3.4. Periodontolojide Yapay Zekâ	568
3.5. Restoratif Diş Tedavisinde Yapay Zekâ	569
3.6. Endodontide Yapay Zekâ	569
3.7. Protetik Diş Tedavisinde Yapay Zekâ	570
3.8. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisinde Yapay Zekâ	570
3.9. Ortodontide Yapay Zekâ	571
4. Referanslar	572
Chapter 34.....	580
Fiber İle Güçlendirilmiş Kompozitler	580
(Mehmet Semih Velioğlu, Nimet Ünlü).....	580
1. Giriş	582
1.1. Fiber İle Güçlendirilmiş Kompozitlerin Sınıflaması.....	583
1.2. Fiber ile Güçlendirilmiş Kompozitlerin Performansın Etkileyen Faktörler.....	585
1.2.1. Ara Faz	585
1.2.2. Ön İşlemler	585
1.2.3. Boyut Etkisi	585
1.2.4. Kesit	585
1.2.5. Fiber Hacmi	586
1.2.6. Fiber oryantasyonu	586
1.2.7. Fiberin matrikse adezyonu	587
1.2.8. Fiberin doyurulması	587
1.2.9. Fiber matriksin su absorpsiyonu	588
1.3. Fiber ile Güçlendirilmiş kompozitlerin Kullanım Alanları	588
2.Sonuç	589
3.Referanslar	590
Chapter 35.....	594

Primeri Bilinmeyen Kanseri Hastalarının Değerlendirilmesinde Flor-18 Fluorodeoksiglukoz PET/BT'nin Katkısı	594
(Sertaç Asa).....	594
1. Giriş	596
2. Primeri bilinmeyen kanserde inisiyal değerlendirme	596
3. FDG PET Görüntüleme	597
4. FDG PET/BT'nin PBK'da kullanımı	599
5. Sonuç ve Gelecek Beklentiler	601
6. Referanslar	602
Chapter 36.....	605
Genotoksisite Tayin Yöntemleri	605
(Tuğçe Duran, Zeliha Tuncer)	605
1. Giriş	607
1.1. Ames (Bakteriyel Ters Mutasyon) Testi	608
1.2. COMET Testi	609
1.3. Mikronükleus (MN) Testi	611
1.4. Kardeş Kromatit Değişimi (KKD) Testi.....	613
1.5. Kromozom Anormallikleri (KA) Testi	614
2. Referanslar	615
Chapter 37.....	620
Pandemik Covid-19 Mücadelesinin Önemli Aktörleri: Bitkisel ve Hayvansal Antiviral Ürünler.....	620
(Fadime Tonbak, Tuncer Çakmak)	620
1. Giriş	622
1.1. Antiviral Ürünlerin Covid-19'la Mücadele Yolları.....	624
1.2. Antiviral Etkileriyle Fitoterapi	625
1.3. Bağışıklık Düzenleyici ve Antiviral Etkili Bazı Bitkisel Gıdalar	626
1.4. Hayvansal Kökenli Antiviral Etkili Bazı Gıdalar	627
a- Yoğurt	627

b- Kefir	627
c- Arı Ürünleri.....	628
1.5. Bitkisel Kökenli Antiviral Etkili Bazı Gıdalar	629
a- Mantar.....	629
b- Çörek otu	629
c- Sarımsak.....	629
d- Tarçın.....	630
e- Meyan Kökü	630
f- Karabiber	630
2. Sonuç	631
3. Referanslar	631
Chapter 38.....	640
Aortic Stenosis	640
(Yakup Çetinkaya)	640
1. Introduction.....	642
2. Physiopathology:	642
3. Etiology:.....	642
4. Clinic:	643
5. Syncope.....	643
6. Physical Examination:	643
7. Diagnostic Methods:.....	644
7.1. Electrocardiography:	644
7.2. Teleradiography:.....	644
7.3. Echocardiography:.....	644
7.4. Transesophageal Echocardiography (TEE)	645
7.5. Low-dose Dobutamine Echocardiography:.....	645
7.6. Exercise Test:	645
7.7. Heart Catheterization	646
7.8. Differential Diagnosis.....	647
8. Treatment	648

8.1. Medical Treatment.....	648
8.1.1. Medical Treatment in Asymptomatic Patients:	648
8.1.2. Medical Treatment in Symptomatic Patients:.....	648
8.2. Statin Therapy:	649
8.3. Antibiotic Prophylaxis:	649
8.4. Surgical Treatment	649
8.5. Aortic Pseudo-Stenosis:.....	649
8.6. Aortic Valve Replacement	650
8.7. Mechanical Covers:	651
8.8. Bioprostheses:.....	651
9. Percutaneous Interventional Treatment Methods	652
9.1. Percutaneous Aortic Balloon Valvuloplasty:	652
9.2. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI):.....	652
10. Natural Course and Prognosis	653
11. References:	654
Chapter 39.....	656
Paranasal Sinüs Anatomisi ve Varyasyonları	656
(Ali Keleş)	656
1. Giriş	658
2. Sinus Frontalis.....	659
3. Sinus Maxillaris (Cavitas Higmore).....	659
4. Cellulae Ethmoidales.....	660
5. Sinus Sphenoidalis.....	661
6. Paranasal Sinüs Varyasyonları	663
7. Referanslar	667
Chapter 40.....	674
Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu (TMD)	
Tedavisinde Cerrahi Olmayan Yaklaşımlar	674
(Ayşe Selenge Akbulut)	674
1. Giriş	676

2. TMD Tedavisinde Cerrahi Olmayan Yaklaşımlar	676
2.1. Hasta Eğitimi ve Yaşam Tarzında Değişikliklerin Yapılması	677
2.2. Oklüzal Ayarlamalar ve Ortodontik Yaklaşımlar	677
2.3. Fizyoterapik Yaklaşımlar	678
2.4. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Yaklaşımları.....	681
2.5. Psikoterapik Yaklaşımlar	681
2.6. Farmakolojik Yaklaşımlar.....	682
3. Sonuç	683
4. Referanslar	683
Chapter 41.....	688
Thermogenic Adipocyte Metabolism.....	688
(Ayşegül Sümer, Öznur Demirtaş).....	688
1. Introduction.....	690
2. Adipose Tissue.....	691
2.1. Brown Adipose Tissue.....	694
2.2. Distribution of Thermogenic Adipocytes in the Body.....	695
2.3. Development And Origin Of Brown Adipose Tissue	696
3. Metabolic Events In Brown Adipose Tissue.....	698
3.1 Whole Body Energy Expenditure	698
3.2. Lipid Metabolism	698
3.3. Glucose Metabolism	698
4. References.....	700
Chapter 42.....	704
Thermogenesis And Factors Affecting Thermogenic Adipocytes.....	704
(Ayşegül Sümer, Öznur Demirtaş).....	704
1. Thermogenesis.....	706
2. Factors Affecting Thermogenic Adipocytes	709
2.1. Exposure to Chronic Cold.....	709
2.2. Exercise.....	710

2.3. Sympathetic Activators	712
2.4. Thyroid Hormone.....	712
2.5. Leptin.....	713
2.6. AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Activators	713
2.7. Fibroblast Growth Factors 21 (FGF21)	713
2.8. Prostaglandins	713
2.9. Bone Morphogenic Protein (BMP)	714
2.10. Factors Released from the Heart: Natriuretic Peptides (NP)	714
2.11. Retinaldehyde (Rald).....	714
2.12. Irisin.....	715
2.13. β -Aminoisobutyric Acid (BAIBA)	716
2.14. Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ (PPAR γ) Ligands	716
2.15. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α (PPAR α) Ligands	716
2.16. Bile acids.....	716
2.17. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1).....	716
3. References.....	720
Chapter 43.....	724
Memenin Selim ve İltihabi Hastalıkları.....	724
(Ceyhun Pekin).....	724
1. Giriş	726
2. Memenin Selim Hastalıklar	726
2.1 Gelişimsel Anomaliler	726
2.2. Enflamatuvar Hastalıklar	726
2.3. Fibrokistik Değişiklikler	728
2.3.1. Non proliferatif bozukluklar.....	729
2.3.2. Atipisiz proliferatif bozukluklar	730
2.3.3 Atipili proliferatif bozukluklar	730
3. Kaynaklar.....	731
Chapter 44.....	736

Hemşire Yöneticilerin Kriz Yönetimine İlişkin Yaklaşımları..... 736**(Özdem Nurluöz, Samineh Esmaeilzadeh, Duygu Oktay) 736**

1. Giriş	738
2. Kriz Nedir?	738
3. Kriz yönetimi,.....	740
4. Kriz Yönetiminde Yöneticilerin için Yöntemler	742
5. Kriz Yönetim Süreci	743
6. Kriz Döneminde Yönetim Yöneticilik ve Liderlik	743
7. Sağlık Kurumları Yönetiminde Kriz Yönetimi.....	744
8. Hemşirelik Hizmetleri Yönetiminde Kriz Yönetimi	744
9. Kriz yönetimi konusunda hemşire yöneticilerle ilgili öneriler;	745
10. Kaynakça.....	745
Chapter 45.....	750

İleri Nörogörüntüleme Yöntemi Voksel Tabanlı Morfometri (VBM-Voxel Based Morphometry) 750
(Fatma Yılmaz)..... 750

1. Giriş	752
2. VBM Yönteminin Kullanım Alanları	754
3. VBM’de İşlem Basamakları.....	756
3.1. Eksen Dönüştürme:	756
3.2. Görüntü Reoryantasyonu	756
3.3. Gürültü (Noise) ve Artefakt Giderme	756
3.4. Uzaysal Normalizasyon (Spatial Normalization)	756
3.5. Modülasyon (Modulation).....	757
3.6. Segmentasyon (Segmentation)	757
3.7. Pürüzsüzleştirme (Smoothing).....	758
3.8. İstatistiki Analizler	758
4. VBM Yönteminin Yetersizlikleri	758
5. Referanslar	759

Chapter 46.....	760
Hücrelerimiz Bizi Duyar mı? Epigenetik, Nöroplastisite ve Genetik Determinizm	760
(Hale Köksoy)	760
1. Giriş	762
1.1. Epigenetik Nedir?.....	763
1.2. Epigenetik, Stres ve Depresyon İlişkisi.....	765
2. Nöroplastisite ve Beyin.....	767
3. Genetik Determinizm	770
4. Sonuç ve Tartışma.....	773
5. Referanslar	774
Chapter 47.....	780
Covid-19 & Koku Alma, Tat Duyusu ve Ağız Sağlığı	780
(Hilal Şahin)	780
1. Giriş	782
2. Koku Alma ve Tat Duyusu	782
3. Ağız Sağlığı.....	786
4. Kaynakça.....	788
Chapter 48.....	794
Çölyak'ta Toplu Beslenme Sistemlerine Yönelik Glutensiz Mutfak Uygulamaları	794
(Gökhan Esmer, M. Ali Cebirbay)	794
1. Giriş	796
2. Çölyak'ın Tanımı ve Sınıflandırması	798
3. Çölyak'ın Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi	800
4. Çölyak'ta Beslenme Tedavisi ve Önerileri	802
5. Toplu Beslenme Sistemlerinde Glutensiz Mutfak Uygulamaları	805
5.1. Ürünlerin üretiminde kullanılan glutensiz hammadde ve besinler	806
5.2. Glutensiz mutfak uygulamaları	812
6. Referanslar	824

Chapter 49.....	834
Veteriner Cerrahi Uygulamalarında Güncel Yaklaşımlar	834
(Ozmen İstek)	834
1. Giriş	836
1.1. Dijital Çıkarma Anjiyografisi.....	836
1.2. Robotik Cerrahi	837
1.3. Veteriner Cerrahide Yapay Zekâ	839
1.4. Veteriner Cerrahi Alanında Baskı Uygulamaları.....	841
2. Referanslar	844
Chapter 50.....	850
Halitozis.....	850
(Şerif Şamil Kahraman)	850
1. Giriş	852
2. Halitozis İçin Risk Faktörleri	852
3. Halitozisin Sınıflandırılması	853
3.1 Fizyolojik Nedenler	853
3.2. Ekstraoral Nedenler.....	853
3.3. İntraoral Nedenler	855
3.4. Delüzyonel Halitozis	855
4. Halitoziste Tanı	856
5. Halitoziste Tedavi.....	856
6. Kaynaklar.....	857
Chapter 51.....	864
Flor-18 Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisinin Nedeni Bilinmeyen Ateşte Hasta Yönetimine Katkısı	864
(Sertaç Asa).....	864
1. Giriş	866
2. Nedeni Bilinmeyen Ateşin Etiyolojisi	866

3. Nedeni Bilinmeyen Ateşte Tanı Basamakları.....	867
4. FDG PET Görüntüleme	868
4.1. FDG PET Görüntülemeye Hasta Hazırlığı	869
4.2. FDG PET Görüntülerinin Yorumlanması	870
4.3. FDG PET'in NBA'da kullanımı	871
4.4. NBA'da kullanılan diğer Radyonüklid Görüntüleme Yöntemlerinin FDG PET ile karşılaştırılması	872
5. Sonuç ve Gelecek Beklentiler.....	872
6. Referanslar	873
Chapter 52.....	878
General Information about Obesity and Obesity Surgery	878
(Şükrü Salih Toprak)	878
1. Introduction.....	880
2. Obesity in the World and In Our Country.....	880
3.Problems Caused By Obesity.....	881
4. Evaluation of Obesity and Treatment Options	882
5.Surgical Treatment	883
5.1. The Surgical Methods Used Are Grouped Under 4 Main Headings	883
5.1.1. Methods of Disrupting Absorption	883
5.1.2. Methods of Restricting Food Intake (volume reduction)	884
5.1.3. Combined Methods	884
5.1.4. Experimental methods	884
5. Contraindications to Bariatric Surgery	886
6. Definitive Treatment of Obesity	886
7. References.....	887
Chapter 53.....	890
Bel Ağrılarına Yaklaşım	890
(Yurdağül Bahran Muştu).....	890
1. Giriş	892

2. Risk Faktörleri	892
3. Lumbosakral Omurga Anatomisi ve Biyomekaniği	893
4. Bel Ağrısı Nedenleri	894
5. Fizik Muayene	896
6. Tetkik ve Görüntüleme	897
7. Tedavi	897
8. Kaynaklar	898
Chapter 54	902
COVID-19 Enfeksiyonunun Akciğer Dokusu Üzerindeki Histopatolojik Etkileri	902
(Murat Çetin Rağbetli, Seda Keskin)	902
1. Koronavirüslerin Biyolojisi	904
2. Hastalığın Etiyolojisi	904
3. Hastalığın Belirtileri ve COVID-19 Patogenezi	905
4. COVID-19 Enfeksiyonunun Akciğerdeki Makroskopik ve Mikroskopik Bulguları	906
5. Kaynaklar	908
Chapter 55	914
Bakımdaki Sihirli Tılsım: Merhamet Hemşirelik ve Merhamet	914
(Hatice Azizoglu, Gül Ulay)	914
1. Merhamet Nedir?	916
2. Sonuç ve Öneriler	921
3. Referanslar	923
Chapter 56	926
The Effect of X Chromosome on Cancer Development	926
(Osman Demirhan)	926
1. Introduction	928
2. Some structural features of the X chromosome	928
3. Numerical X-chromosome aberrations and cancer	929

4. Cancer in syndromes related to X chromosome numerical aberrations	934
5. Conclusion	935
6. References.....	935
Chapter 57.....	940
Unknown Effects of the Fetal and Maternal Microchimerism	940
(Osman Demirhan)	940
1. Introduction.....	942
2. The mystery of microchimerism.....	943
3. Breastfeeding and microchimerism.....	943
4. The physiopathological effects of microchimerism	944
4.1. Autoimmune diseases	945
4.2. Cancer.....	948
4.3. Psychiatric Diseases.....	951
5. Conclusion	954
6. Referances	954
Chapter 58.....	962
Mide Kanserinde ve Mide Poliplerinde Gastritin Rolü .	962
(Gökhan Varlı).....	962
1. Giriş	964
2. Mide Kanseri	964
3. Mide Polipleri	967
3.1. Hiperplastik Polipler	967
3.2. Adenomatöz polipler	968
3.3. Fundik Gland Polipleri	968
4. Referanslar	969

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 1

insac



**ATRA (all-trans retinoik asit) Tedavisi Kullanılan Akut
Promiyelositik Lösemili Hastada Akut Miyokard
Enfarktusu
(Ahmet Kaya, Mehmet Ali Erkurt)**

ATRA (all-trans retinoik asit) Tedavisi Kullanılan Akut Promiyelositik Lösemili Hastada Akut Miyokard Enfarktusu

Ahmet Kaya¹, Mehmet Ali Erkurt^{1*}

¹ İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Erişkin Hematoloji Kliniği Malatya, Türkiye

1. Giriş

Akut promiyelositik lösemi (APL), yaşamın ilk on yılında nadirdir. İnsidansı ikinci dekatta artar ve erken erişkinlik döneminde bir platoya ulaşır ve 60 yaşından sonra sabit kalır (1). İnsidans cinsiyete göre değişmez. APL bazen, özellikle etoposid ve doksorubisin gibi topoizomeras-II inhibitörlerinin kullanımı ile bağlantılı olarak veya radyasyon tedavisinden sonra ortaya çıkabilir (2). Coğrafi farklılıklara bağlı olarak APL, akut miyeloid lösemi (AML) vakalarının yüzde 5 ile 20'sini oluşturur (3,4). Etnik gruplar arasında APL insidansı ile ilgili olarak, literatürde çelişkili veriler bildirilmiştir (5, 6, 7). APL ile ilişkili koagülopati karmaşıktır ve hem yayılmış intravasküler pıhtılaşmayı (DIC) hem de primer hiperfibrinolizi içerir ve ya tanı sırasında bulunur ya da sitotoksik kemoterapinin başlangıcından hemen sonra ortaya çıkar (8). Bu komplikasyon tıbbi bir acil durum teşkil eder, çünkü tedavi edilmezse hastaların yüzde 40'ına kadar pulmoner veya serebrovasküler kanamaya ve yüzde 10 ile 20 oranında erken hemorajik ölüm insidansına neden olabilir (9,10). Trombotik komplikasyonlar daha az yaygındır. APL, kemik iliği ve periferik kanda atipik promiyelositlerin varlığı ile karakterize edilir. APL'nin iki morfolojik varyantı vardır: hipergranüler form ve mikrogranüler form. Hipergranüler form, APL'nin hipergranüler veya "tipik" formu, vakaların yaklaşık yüzde 75'ini oluşturan en yaygın varyanttır (11). t(15;17) (q24.1;q21.2);PML-RARA'lı APL, 15 ve 17 numaralı kromozomların uzun kolları arasında bir füzyon geninin, PML- RARA oluşturulmasıyla karşılıklı bir translokasyonun varlığı ile tanımlanır. Kromozom 17 üzerindeki retinoik asit reseptör alfa (RARA) geni ile kromozom 15 üzerindeki promiyelositik lösemi (PML) geni arasında bağlantı kurulmasıyla oluşur. Nadir APL vakaları, varyant translokasyonları/gen yeniden düzenlemeleri ile ilişkilidir (12, 13, 14). APL teşhisi, lösemik hücrelerin karakteristik morfolojisi, immünofenotip veya yukarıda tarif edildiği gibi şiddetli koagülopatinin varlığından şüphelenilir. Tedavi olmaksızın APL'nin kontrolsüz kanamadan kaynaklanan bir aydan daha kısa bir medyan sağkalım süresi vardır. Bununla birlikte, modern terapi ile APL en yüksek sağkalım oranı ile ilişkilidir. Bu hasta grubu için genel olarak iyi

prognoza rağmen, bu popülasyonda heterojenlik vardır. 30 yaşından küçük hastalar ve beyaz kan hücresi (WBC) sayısı 10.000/mikroL'den ($10 \times 10^9/L$) daha az olan hastalarda olaysız sağkalım üstündür (15). Hastalarda üç prognostik kategori ayırt edilmiştir; Düşük risk (WBC $\leq 10.000/\text{microL}$ ve trombositler $>40.000/\text{microL}$), Orta risk (WBC $\leq 10.000/\text{microL}$ ve trombositler $\leq 40.000/\text{microL}$), Yüksek risk – (WBC $>10.000/\text{microL}$). Başlangıçta PETHEMA grubu tarafından önerilen bu üç risk grubu, tamamen WBC sayısına (tanı anında ≤ 10.000 veya $>10.000/\text{microL}$) dayalı olarak iki gruba ayrılabilir (16, 17). Yani arsenik trioksit (ATO) tedavinin erken döneminde kullanıldığında düşük/orta risk grubunu ayırt etmek için trombosit sayısı gerekli değildir. Çalışmalar, bu risk grubundaki hastaların ATRA (All-trans retinoic acid) artı ATO (arsenik trioksit) ile tedavi edildiğinde, ATRA artı antrasiklin bazlı kemoterapiye kıyasla daha üstün sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir (18).

2.Vaka Sunumu:

H. K. 40 yaşında bayan hasta, mesleği sigara fabrikasında işçi 5 çocuğu var. Anne hipertansiyon hastası, baba MI bağlı ex olmuş. Hasta dış merkezden bisitopeni nedeni ile tarafımıza yönlendirilmiş. Hastanın öyküsünde sürekli kullandığı bir ilaç veya bağımlı olduğu bir madde yok. Hastanın bilinen bir hastalığı yok. Hasta sağ uyluğunda ve ellerinde ekimotik lezyonları olması nedeniyle merkezimize yönlendirilmiş geldiğinde sistemik fizik muayenesinde pozitif bir bulgu yoktu. Extremitte muayenesinde sağ dizden uyluğa yayılım göseteren ve her iki elin dorsal yüzünde ekimozları vardı. Hastanın geliş labartuarında wbc $14.11 \times 10^3/\text{ul}$ (4,3 - 10,3), hemoglobin 8.70 g/dl (13,6 - 17,2) hematocrit 24.60 (% 39,5 - 50,3), mean corpuscular volume 96.10 fl (80,7 - 95,5), platelet 46.00. $10^3/\text{ul}$ (156 – 373), international normalized ratio(INR) 1.32 (0,8 - 1,2), Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTT) 26.5 sn (23–35), fibrinojen 185.11 mg/dl(150 – 350) hastanın biyokimya parametrelerinden sadece LDH 641 u/l (125 – 243) yüksek olarak ölçüldü. Hasta bi sitopeni ön tanısıyla anemi ve trombositopeni etyolojisi açısından tetik edildi. Demir (FE) 73 (25 – 156), demir bağlama kapasitesi (UIBC) 285 ug/dl (120 – 370), ferritin 406.1 ng/ml (11- 306,8), B12 vitamin 244 pg/ml (105 – 605), folat 4.19 ng/ml (5,9- 24,8) olarak ölçüldü folat düşüklüğü açısından folbiol 5mg tb günde bir tane başlandı. Hastaya çalışılan viral serolojik markırlar (hepatit A,B,C,HIV, parvo virüs b19,cmv) negatif olarak değerlendirildi. Hastaya tanı amaçlı periferik yayma yapıldı bazı blastlarda ve granülosit seride artış görüldü. Granülositlerin kimileri atipik promyelositik kimileri myeloblastla uyumlu aver body görüldü. AML ile uyumlu periferik yayma olarak değerlendirildi ön planda promyelositik lösemi olabileceği düşünülüp hastaya kemik iliği aspirasyon ve biyopsi planlandı. Yapılan kemik iliği aspirasyonunda ön planda myeloblast

olduğu düşünölen granüllü diffüz blast infiltrasyonu görölüp blastların bazılarında promiyelosit morfolojisinde olduğu izlendi. Hastadan flow sitometri çalışıldı ve flow sitometride myeloblast kapısı % 89,4 olarak göröldü. Hastaya klinik laboratuvar, kemik iliğı morfolojisi ve flow sitometrik analiz sonuçlarıyla akut promiyelositik lösemi tanısı konulup remisyon indüksiyon tedavisi(atra 45 mg/m²/gün (2x42 mg) daunurobisin 36 mg/m/gün (60mg/gün) hastanın boyu:165 cm kilo:76 vücut yüzey alanı: 1,87 olarak hesaplandı) başlandı. Hastaya remisyon indüksiyon öncesi kardiyoloji önerisiyle eko(Ekokardiyografi) yapıldı eko da ejeksiyon fraksiyon %60 normal sol ventriköl sistolik fonksiyonlar, 1 derece mitral yetmezlik,1 derece aort yetmezliğı, 1-2 derece triküs pit yetmezliğı tespit edilip 6 ay sonra kontrol önerildi ve remisyon indüksiyon tedavisi almasına engel bir durum olmadığı düşünöldü. Yanıt değeriendirmesi için yapılan kemik iliğı aspirasyonunda çok kısıtlı alnlarda promiyelositlerde artış? Remisyonunda olmayan APL, Periferik yaymada, blast %76 olarak değeriendirildi. Hastanın 15-17 gen analizini sonuçlanması (Real-time PCR yöntemi ile hem olası PML/ RARA t(15;17) füzyonu ve hem de kontrol geni ABL'nin amplifikasyonu yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar; ABL (kontrol gen) kopya sayısı:412 362, PML/ RARA bcr1: NEGATİF, PML/ RARA bcr2: NEGATİF, PML/ RARA bcr3: POZİTİF) tedavi sonrası promiyelosit oranında artışın devam etmesi nedeniyle ve wbc >10000 olması nedeniyle yüksek riskli kabul edilip atra 45 mg/m²/gün (2x42 mg) mitoksantron 12 mg /m/gün (20 mg/gün) remisyonindüksüyön 2.kür kemoterapisi başlandı.Verilen kemotrapinin 28. gününde hastada göğüs ağrısı ve sıkışma şikayeti olması üzerine ekg çekilip, hs troponin-ı gönderildi.ekg de st elevasyonu olması, hs troponin-ı >27084.0 pg/ml (0 - 15,6) ölçölmesi üzerine acil kardiyoloji kliniğıne danışıldı.hasta akut MI (miyokard enfarktüsü) tanısı konulup hastaya 48 saat tirofiban infüzyonu başlandı.hastanın kliniğinde ve kardiyak enzimlerinde gerileme olmaması üzerine hastya peruktan korener anjiyografi yapıldı. LAD (left anterior descending)% 99 tromboze lezyon tespit edilen hastaya stent yerleştirdi. Hastanın kliniğinde ve kardiyak enzimlerinde gerileme olması üzerine kliniğimize devir alındı. Hastya atra tedavisi altında MI geliştiğı için ve hastanın kontrol kemik iliğı aspirasyonu remisyonunda olmaması nedeniyle, ATO (arsenik trioksit) (0,15mg/kg/gün) total 11,1 mg/gün başlandı. Merkezimizde minimal rezidual hastalık Akut promiyelositik lösemi için bakılamamaktadır. ATO (arsenik trioksit) ölkemiz şartlarında relap ve refrakter hastalara ve sağlık bakanlığının izniyle atra kulanamayan hastalarda ödenmektedir. Bizde hastamızda ATO (arsenik trioksit) kullanım iznini bakanlık onayı ile aldık.

Tablo-1: Flow Sitometri Sonuçları

HLA-DR (2)	CD-24 (69,7)	CD-42a (1,1)	CD-5 (1,7)	CD-14 (2)	CD-20 (2,7)	CD-38 (73,9)
MPO (63,4)	CD-36 (1,9)	CYTOPLASMIC CD-79a (2,3)	CD-7 (10,6)	CD-15 (27,5)	CD-22 (20,3)	CD-45 (100)
GLYOPHORIN-A (8,6)	CD-11c (5,2)	TDT (2,7)	CD-10 (0,4)	CD-16 (12,4)	CD-33 (98)	CD-61 (17,7)
CD-71 (61,7)	CYTOPLASMIC CD-22 (16)	CD-3 (0,3)	CD-13 (67,3)	CD-19 (1,69)	CD-34 (3,9)	CD-117 (91,4)

Tıbbi laboratuvar yorumu; myeloblast kapısı % 89,4 kemik iliği aspirasyonu

Tablo-2:kemik iliği patoloji raporu tedavi öncesi

Mikroskopik bulgular
Biyopsi metaryalinde 15-16 intertrabeküler alan mevcuttur.
Selülerite/yağ dokusu oranı:%99/1
Balst %80(CD117)
miyeloid/eritroid seri: blastik morfolojide miyeloid hücre artışı(MPO+)
megakaryosit seri: mevcut
T lenfosit oranı:%10-15
B lenfosit oranı:%4-5
Plazmahücre oranı:%2-3
Retiküler lif artışı:4/1
Demir:0/3
Amiloid birikimi lehine bulgu izlenmedi
İmprint sitolojisi: biyopsi ile benzer özelliktedir
<i>Histopatolojik tanı: Akut miyelositer lösemi ile uyumlu bulgular</i>

Tablo-3:kemik iliği patoloji raporu 1 kür remisyon indüksiyon tedavisi sonrası

Mikroskopik bulgular
Biyopsi metaryalinde 10 adet intertrabeküler alan incelendi.
hücrelik:%85-85 dir.
Eritroid seri elemanları hiperplazik görünümündedir.
Miyeloid seride sola kayama ve immatür formda sayıca artış görüldü
megakaryosit seride sayıca artış izlenmektedir.
Blast hücre oranı CD34 % 15-16 CD117 % 4-5
CD3 ile hafif t lenfosit CD 20 ile dağınık B lenfosit izlendi
Fokal alanlarda demir birikimi mevcut
Retikülin ile minimal lif artışı izlendi: 0-1/4
Demir:0/3
Kongo red ile Amiloid birikimi lehine bulgu izlenmedi
İmprint yayma kan ile diluedir.
<i>Histopatolojik tanı:Olguda miyeloid seride immatür formda sayıca artış izlendi.blastik hücre oranı CD 34 ile en yüksek odaklarda %15 civarındadır.klinik bulgular eşliğinde değerlendirilmesi önerilir.</i>

3.Sonuç:

APL'nin ATRA ile tedavisi hemorajik komplikasyon insidansını azaltabilir, ancak trombozu ortadan kaldırmaz. ATRA sendromu olduğundan şüphelenilen hastalarda bu risk daha yüksektir.

4.Tartışma:

All-trans retinoik asite bağlı Litaratürde Kardiyovasküler yan etkilerin sıklığı Kalp yetmezliği (%6), kardiyomegali (%3), kardiyomiyopati (%3), serebrovasküler olay (%3), kalp üfürümü (%3), iskemi (%3), miyokard enfarktüsü (%3), miyokardit (%3), perikardit (%3) olarak bildirilmiştir (19). Akut promyelositik lösemi (APL), diğer lösemi alt tipleri arasında en uygun prognozlardan birine sahiptir. Bununla birlikte, APL'deki ana mortalite nedeni, başvuru sırasında yayılmış intravasküler pıhtılaşmadır. Zübeyde N Özkurt ve arkadaşlarının vaka sunumunda APL tanısı sırasında tedavi öncesi

akut miyokard enfarktüsü (MI) gelişen bir olguyu sunmuştur. Bu vakada MI'nın aterosklerotik plak rüptürü ile değil, DIC tezahürü ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür 20(1). Bizim vakamızda hastamız atra kemoterapisi altında 22 günde MI gelişti. Hastadaki mi aterosklerotik olabileceği gibi atra bağlı olabileceği düşünüldü. Literatürde atraya bağlı mı riski %3 olarak bildirilmiştir. Klinik ortamda kanama, akut promiyelositik lösemnin (APL) yaygın bir belirtisiyken, tromboz özellikle başlangıç semptomu olarak nispeten nadirdir. Ying Li ve arkadaşlarının vaka sunumunda sağlıklı genç bir kadında ilk belirti olarak akut miyokard enfarktüsü ve relaps bulgusu olarak serebral enfarktüsü olağandışı bir APL olgusunu sunmuştur. Bu benzersiz vaka, bir trombotik olayın, APL gibi altta yatan bir hematolojik bozukluğun ilk belirtisi olabileceğini ve aynı zamanda bir nüksetme belirtisi olabileceğini vurgulamaktadır. Altta yatan bozukluğun hızlı tespiti ve antikoagülasyon tedavisinin ve ATRA'nın zamanında kullanılması, hastalığın daha da kötüleşmesini önlemek ve hastanın hayatını kurtarmak için çok önemli olabileceğini düşünülmüştür (21).bizim vakamızda remisyonindüksiyon tedavisi sonrası hasta yanıt açısından kemik iliği aspirasyon ile değerlendirilip remisyonunda olarak düşünüldü. Hastanın koroner arter hastalığı açısından risk faktörleri olmasına rağmen atra kemotrapisine bağlı mı dışlanamamıştır. Bu nedenle akut promiyelositik lösemide atra kullanımının MI açısından bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Akut promiyelositik lösemi (APL) için ilk indüksiyon tedavisi sırasında kanama yaygın bir komplikasyondur. Son on yılda APL için rutin kullanımda olan all-trans-retinoik asit (ATRA) uygulaması kanama eğilimini dramatik olarak iyileştirmektedir. ATRA ile tedavi edilen APL hastalarının küçük bir kısmında trombotik olaylar rapor edilmiştir. Neta Goldschmidt ve arkadaşlarının vakasında ATRA ile tedavi edilen APL'li genç bir hastada dalak enfarktüsü ve yaşamı tehdit eden tromboz vakasını tanımlamıştır (22). Bizim vakamızda MI dışında trombotik olay gelişmedi. Hasta mı tanısı sonrası hızla atra tedavi kesilmiştir. Hastada atra tedavisine devam edilmesi halinde yaşamı tehdit eden trombotik olaylarla karşılaşılabilceği düşünülmüştür. S M Escudier ve arkadaşlarının derlemesinde %80'in üzerinde bir CR oranına sahip hasta popülasyonda trombotik olayları incelenmiş ve tek başına kemoterapi ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırılmıştır. APL'li hastalarda ATRA kullanan çalışmaların sonuçları gözden geçirilmiş. Hastalar tam remisyon kadar günde iki bölünmüş dozda ATRA 45-50 mg/m² almış. Yeni tanı konulan hastalarda, ATRA tedavisinin beşinci gününden başlayarak veya beyaz kan hücresi sayımı (WBC) 10x10³microL üzerinde olduğunda, 4 ile 5 gün boyunca intravenöz olarak 12 mg/m²/gün İdarubisin verilmiş. İndüksiyon sırasında 31 hastanın 3'ünde trombotik komplikasyon kaydedilmiştir. İkiisi, otopside belgelenen çoklu trombozlarla tedavi sırasında trombotik olaylardan ölmüş. Trombozu olan hastaların 2'sinde, trombozu olmayan hastaların sadece 1'inde

ATRA sendromundan şüphelenilmiştir. Önceki çalışmalarda, tek başına kemoterapi ile tedavi edilen 25 APL hastasından 1'inde tedavi sırasında trombotik olaylar görülmüştür (23).

5.Çözüm:

Son on yılda APL için rutin kullanımda olan all-trans-retinoik asit (ATRA) uygulaması kanama eğilimini dramatik olarak iyileştirmektedir. ATRA ile tedavi edilen APL hastalarının küçük bir kısmında trombotik olaylar gelişebilmektedir. ATO (arsenik trioksit) ATRA ya bağlı komplikasyonlarda alternatif bir seçenek olduğu akılda tutulmalıdır.

6.Çıkar Çatışması:

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

7.İnsan Etiği:

Bu çalışmada katılımcıdan onay alınmıştır, hasta dosyasında arşivlenmektedir.

8.Referanslar:

- [1] Vickers M, Jackson G, Taylor P. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia* 2000; 14:722.
- [2] M Beaumont, M Sanz, P M Carli, F Maloisel, X Thomas, L Detournignies, A Guerçi, N Gratecos, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21:2123.
- [3] Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19:379.
- [4] Graça M Does, Susan S Devesa, Rochelle E Curtis, Martha S Linet, Lindsay M Morton. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012; 119:34.
- [5] Matasar MJ, Ritchie EK, Consedine N, Carol Magai, Alfred I Neugut. Incidence rates of acute promyelocytic leukemia among Hispanics, blacks, Asians, and non-Hispanic whites in the United States. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15:367.

- [6] Miguel A Sanz, David Grimwade, Martin S Tallman, Bob Lowenberg, Pierre Fenaux, Elihu H Estey, Tomoki Naoe, Eva Lengfelder, Thomas Büchner, Hartmut Döhner, Alan K Burnett, Francesco Lo-Coco. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113:1875.
- [7] Yiming Chen, Hagop Kantarjian, Haijun Wang, Jorge Cortes, Farhad Ravandi. Acute promyelocytic leukemia: a population-based study on incidence and survival in the United States, 1975-2008. *Cancer* 2012; 118:5811.
- [8] Mantha S, Tallman MS, Soff GA. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol* 2016; 23:121.
- [9] Tallman MS, Kwaan HC. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992; 79:543.
- [10] F Rodeghiero, G Avvisati, G Castaman, T Barbui, F Mandelli. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood* 1990; 75:2112.
- [11] D Sainty, V Liso, A Cantù-Rajnoldi, D Head, M J Mozziconacci, C Arnoulet, L Benattar, S Fenu, et al. A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. *Blood* 2000; 96:1287.
- [12] 12- Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 93:3167.
- [13] A Kakizuka, W H Miller Jr, K Umesono, R P Warrell Jr, S R Frankel, V V Murty, E Dmitrovsky, R M Evans. Chromosomal translocation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR alpha with a novel putative transcription factor, PML. *Cell* 1991; 66:663.
- [14] Jimenez JJ, Chale RS, Abad AC, Schally AV. Acute promyelocytic leukemia (APL): a review of the literature. *Oncotarget* 2020; 11:992.
- [15] N Asou, K Adachi, J Tamura, A Kanamaru, S Kageyama, A Hiraoka, E Omoto, H Akiyama, K Tsubaki, et al. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:78.

- [16] Bayard L, Powell, Barry Moser, Wendy Stock, Robert E Gallagher, Cheryl L Willman, Richard M Stone, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood* 2010; 116:3751.
- [17] Afaf E G Osman, Jennifer Anderson, Jane E Churpek, Trevor N Christ, Emily Curran, Lucy A Godley, Hongtao Liu, Michael J Thirman, Toyosi Odenike, Wendy Stock, Richard A Larson. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia in Adults. *J Oncol Pract* 2018; 14:649.
- [18] Uwe Platzbecker, Giuseppe Avvisati, Laura Cicconi, Christian Thiede, Francesca Paoloni, Marco Vignetti, Felicetto Ferrara, et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35:605.
- [19] Miguel A Sanz, Pau Montesinos, Edo Vellenga, Consuelo Rayón, Javier de la Serna, Ricardo Parody, Juan M Bergua, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood*. 2008;112(8):3130-3134.
- [20] Zübeyde N Özkurt, Eda Aypar, Serpil Sarifakiogullari, Gülten Taçoy, Murat Özdag, Seda Kahraman, Atiye Çengel. Acute myocardial infarction as a finding of acute promyelocytic leukemia-related coagulation disorder. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015 Dec;26(8):949-52.
- [21] Ying Li, Shanshan Suo, Liping Mao, Lei Wang, Chunmei Yang, Weilai Xu, Yinjun Lou, Wenyuan Mai. Acute myocardial/cerebral infarction as first/relapse manifestation in one acute promyelocytic leukemia patient. *Int J Clin Exp Med* 2015 Aug 15;8(8):14210-3.
- [22] Neta Goldschmidt, Alexander Gural, Dina Ben Yehuda. Extensive splenic infarction, deep vein thrombosis and pulmonary emboli complicating induction therapy with all-trans-retinoic acid (ATRA) for acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003 Aug;44(8):1433-7.
- [23] S M Escudier, H M Kantarjian, E H Estey. Thrombosis in patients with acute promyelocytic leukemia treated with and without all-trans retinoic acid. *Leuk Lymphoma* 1996 Feb;20(5-6):435-9.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 2

insac



**Dental İmplantlar ve Osseointegrasyon
(Anıl Özyurt)**

Dental İmplantlar ve Osseointegrasyon

Anıl Özyurt

*Dokuz Eylül Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir,
E mail: anil.ozyurt@deu.edu.tr*

1. Giriş

İmplantoloji, diş hekimliğinin en eski disiplinlerinden biri olmuştur ve dental implantoloji Antik Mısır'dan günümüze kadar gelişim göstermiştir. Günümüzde kullanılan dental implantlar, İsveçli bir hekim olan Per-Ingvar Branemark'ın araştırmalarına dayanmaktadır (1).

Modern diş hekimliğinin amacı, normal fonksiyon, konuşma, sağlık ve estetiği sağlamaktır. Bu hedefe uygun olarak dental implantlar, periodontal hastalık, yaralanma veya başka nedenlerle dişlerini kaybetmiş ve genel ağız sağlığı iyi olan kişiler için ideal bir seçenektir (2).

2. Dental İmplantlar

Yapay diş kökü olarak kabul edilen dental implantlar, dişlerin eksik olduğu yerlerde yapay bir kronu desteklemek için cerrahi olarak çene kemiğine yerleştirilen biyouyumlu dayanak yapılarıdır (2). Dental implantlar, bir ya da daha fazla sayıda diş eksikliği olan hastalarda, kaybolan estetik ve fonksiyonu tekrar sağlamak amacıyla yaygın olarak tercih edilen bir tedavi yöntemidir. İmplant tedavisinin bütünü dental arkta yer alan kuron görevindeki protetik bir restorasyon ve kök görevinde çene kemiği içine yerleştirilen biyouyumlu materyalleri içerir (3).

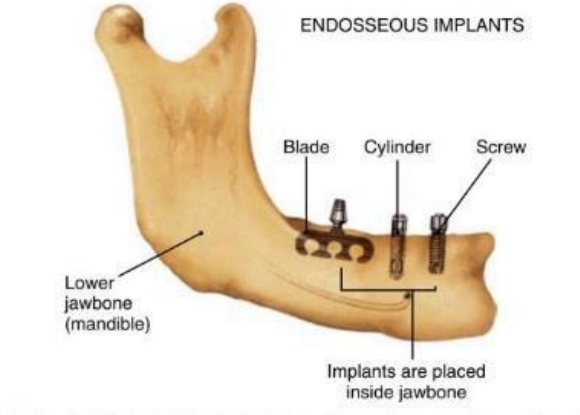
2.1.Dental implant tipleri

İmplantasyonun yapıldığı yere göre 4 tip dental implant vardır (4):

1. Kemik içi (endoosseoz) tip
2. Subperiosteal tip
3. Transosseoz tip
4. Ekstraoral tip

2.1.1 Kemik içi implantlar

İmplant gövdesinin tamamının alveol kemiği içerisinde konumlandığı implantlardır. Kemik içi implantlar yapısal olarak kök formu ve blade tip implantlar olmak üzere ikiye ayrılabilir (Resim 1) (4).



Şekil 1. Kemik içi (endoosseoz) implantlar (4)

Kök formu implantların yapısı yivli ya da düz/silindirik olabilir. Güncel implantolojide daha iyi stabilite sağlayabilmek adına sıklıkla yivli tasarıma sahip vida tipi kök formu dental implantlar tercih edilmektedir (Resim 2) (4).



Şekil 2. Kök formu implantlar (4)

Kemik içi implantlar, implant boyununun sonlandığı yere göre de ikiye ayrılır (Resim 3) (4):

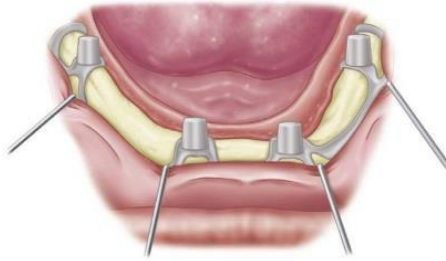
- 1) Kret seviyesinde sonlanan (bone level) implantlar
- 2) Diş eti seviyesinde sonlanan (tissue level) implantlar



Şekil 3. Kemik ve diş eti seviyeli implantlar (4)

2.1.2. Subperiosteal implantlar

Yerleştirildiği bölgede kemiğin üstünü saran implant tasarımıdır. (Resim 4) Subperiosteal implantlar alveol kemik ile periost arasına yerleştirilir (4).



Şekil 4. Subperiosteal implant (5)

2.1.3. Transosseoz implantlar

Transmandibular implant olarak da adlandırılır. Atrofiye olmuş mandibulaya uygulanmak üzere tasarlanmıştır. (Resim 5) Alt çene bazisine yerleştirilen bir metal plak ve kemiğin içinden geçerek oral mukozaya uzanan barlardan oluşur (4).



Şekil 5. Transosseoz implant (5)

2.1.4. Ekstraoral implantlar

Üst çenede şiddetli rezorbsiyon sebebiyle yeterli kemik desteği bulunamadığı durumlarda zigomatik ya da pterigoid kemikten destek almak için kullanılan implantlardır. Zigomatik implant veya pterigoid implant olarak da adlandırılırlar. Kemik içi implantlara benzer yapıda olsalar da kemik içi implantlardan daha uzundur. Uygulamaları ileri cerrahi teknik ve hassasiyet gerektirir (Resim 6) (4).



Şekil 6. Ekstraoral implantlar (4)

2.2. Dental implantlarda kullanılan materyaller

İmplant malzemelerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri, implant tedavisinin klinik sonucunu ve prognozunu etkileyen faktörlerdendir. Bu özellikler, implantın mikro yapısını, yüzey bileşim özelliklerini ve ayrıca tasarım faktörlerini içerir (6). İdeal bir implant materyali, yeterli sertlik, dayanıklılık, korozyona uğramayan, aşınmaya dirençli, kırılmaya dayanıklı özelliklere sahip ve biyouyumlu olmalıdır (7). Kimyasal bileşimlerine göre dental implantlar metallerden, seramiklerden veya polimerlerden üretilebilir (Tablo 1).

2.2.1. Titanyum ve titanyum alaşımları

Saf titanyum biyouyumlu bir materyaldir. Ancak fiziki dezavantajlarını azaltmak için titanyum alaşımlarının kullanımı tercih edilir. Titanyum alaşımlar, rapor edilen kanıta dayalı bilgiler ışığında kemik içi diş implantlarının üretimi için “altın standart” haline gelmiştir (7, 8). Geçmişte, altın, paslanmaz çelik, kobalt-krom içeren çeşitli metaller ve metal alaşımları da dental implant materyali olarak kullanılmıştır. Fakat rapor edilen olumsuz doku reaksiyonları ve düşük başarı oranları, bu materyallerin günümüz oral implantolojisinde kullanımından vazgeçilmesine sebep olmuştur (9, 10).

Titanyum materyali, yapısal özellikleri itibarıyla sınıflandırılır. Dental implantolojide kullanılan titanyum 4. ve 5. sınıftandır. 1, 2, 3, 4, 7 ve 11. sınıflar saf titanyumdur. 3. sınıf artık kullanılmamaktadır (11).

Son yıllarda dayanıklılık için yaygın olarak kullanılan bir diğer titanyum alaşımı ise Roxolid® (Straumann Implants, İsviçre) ismiyle patentlenen ve %85 titanyum ile %15 zirkonyadan oluşan TiZi alaşımlardır.

2.2.2. Seramikler

Seramikler ilk olarak osseointegrasyonun iyileştirilmesi için metal endosseöz implantlar üzerine kaplamalar halinde kullanılmıştır. Bu amaçla metal yapıdaki implant üzerine kaplama materyali olarak en sık tercih edilen seramikler kalsiyum fosfatlar ve biyocamlar gibi biyoaktif seramikler ile alüminyum oksit ve zirkonyum oksit gibi inert seramiklerdir (7, 12).

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte, dental uygulamalar için seramiklere olan ilgi artmıştır. Seramikler, dental implantların üretimi için uygun substratlar olup, gelişmiş mekanik özellikler sergiler. Seramik yapıli implantların kullanımı özellikle titanyum allerjisi olan hastalar için alternatif olarak öne çıkar (13).

Tablo 1. Dental implant materyalleri (7)

İmplant Materyali	Kısaltma
I. Metaller	
Titanyum	CpTi
Titanyum Alaşımları	Ti-6Al-4V Ti-6Al-4V Ti-6Al-7Nb Ti-5Al-2.5Fe Ti-15 Zr-4Nb-2Ta-0.2Pd Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr Roksolit (83%–87%Ti-13%–17%Zr)
Paslanmaz Çelik	SS, 316 LSS
Kobalt Krom Alaşımı	Vitallium, Co-Cr-Mo
Altın Alaşımı	Au Alaşımı
Tantal	Ta
II. Seramikler	
Alumina	Al ₂ O ₃
Hydroksiapatit	HA, Ca ₁₀ (PO ₄) ₁₀ , (OH) ₂
Beta-Trikalsiyum Fosfat	β-TCP, Ca ₃ (PO ₄) ₂
Karbon	C Vitröz LTI (low-temperature isotropic) ULTI (ultra-low-temperature isotropic)
Karbon-Silikon	C-Si
Biyocam	SiO ₂ /CaO/Na ₂ O/P ₂ O ₅
Zirkonya	ZrO ₂
Zirkonya ile güçlendirilmiş alumina	ZTA
III. Polimerler	
Polimetilmetakrilat	PMMA
Politetrafloroetilen	PTFE
Polietilen	PE
Polisülfon	PSF
Poliüretan	PU
Polieter eter keton	PEEK

Zirkonya, gelişmiş mekanik özelliklerinden dolayı oksit seramikler arasında önemli bir yere sahiptir [61]. Yttria stabilize tetragonal zirkonya polikristalin (Y-TZP) ‘nin diğer dental seramiklere kıyasla üstün korozyon ve aşınma direncinin yanı sıra yüksek eğilme mukavemeti gösterdiği rapor edilmiştir (14).

2.2.3. Polimerler

Günümüzde polieteterketondan (PEEK) üretilen dental implantlar geliştirilmiştir. Bu materyalin kemiğe yakın özelliklere sahip olması ve diş rengine benzer görünümde olması önemli bir avantajdır. Fakat materyalin osseointegrasyon özelliği titanyuma kıyasla daha zayıftır (11).

3.Osseointegrasyon

Branemark kemik içerisinde oluşturulan boşluğa yerleştirilen titanyum implant çevresinde kanlanmayı değerlendirmiş ve zamanla implantın kemikten sökülemediğini gözlemlemiştir. Bu fenomen kemik ile implantın birleşmesi anlamına gelen “osseointegrasyon” olarak adlandırılmıştır (15).

Osseointegrasyon, kırık iyileşmesine benzer bir dizi karmaşık fizyolojik mekanizmadan oluşur. Bir implant kavitesinin açılması, yara iyileşmesinin farklı evrelerine yol açan kemik dokusuna travmatik bir zararını andırır (16). Başlangıçta, hücresel ve plazmatik hemostaz mekanizmaları, fibrin polimerizasyonuna ve neoanjyogenez, hücre dışı matris birikimi ve kemik oluşturan hücrelerin istilası için matris görevi gören bir kan pıhtısı oluşumuna yol açar (17). Yeni kemik, kavitenin kenarlarından (mesafe osteogenezi) veya implant yüzeyindeki osteojenik hücrelerden (kontakt osteogenezi) oluşur. Mesafe osteogenezinde, osteoblastlar implant boşluğunun yüzeyine göç ederek farklılaşır ve yeni kemik oluşumuna yol açarlar. Böylece kemik implanta doğru apozisyonel bir şekilde büyür. Kontakt osteogenezinde, osteojenik hücreler doğrudan implant yüzeyine göç ederek kemik oluşumunu gerçekleştirirler (18).

Araştırmalar, osteoblastik migrasyon, adezyon, proliferasyon ve farklılaşmayı optimize etmek için implant yüzey özelliklerini geliştirmeye odaklanmıştır (3). Dental implantların yüzey topografisi, osseointegrasyonun ilk aşamasında ve uzun dönemde kemiğin yeniden şekillenmesinde, osteoblastların yüzeye yapışarak farklılaşması açısından önemlidir (19). Dental implantın yüzey topografisi makro, mikro ve nano ölçekli olarak sınıflandırılabilir. Bir implantın makrotopografisi, yiv yapısı ve konik tasarım gibi gözle görünür geometrisini ifade eder. Metrik ölçek, milimetreden mikrometreye kadar ayrıntıdadır. Ancak son yıllardaki implant yüzey yapısı üzerine yapılan bilimsel araştırmalar mikro ölçekten nano ölçeğe kadar ayrıntıya odaklanmıştır (3) .

Osseointegrasyonun kalitesini iyileştirmek için üreticiler, kimyasal özelliklerdeki değişikliklerden ziyade implant yüzeylerinin topografik değişikliklerine odaklanmışlardır. İmplant/doku arayüzünün mekanik stabilitesi mekanik kenetlenmeyi iyileştiren implant yüzey pürüzlülüklerinin oluşturulmasıyla elde edilebilmektedir. Pürüzlülük, kemik dokusu ile implant

yüzeyi arasında daha iyi mekanik stabilite sağlamanın yanı sıra, kan pıhtılarını daha fazla üzerinde tutacak ve kemik iyileşme sürecini uyarmak bir konfigürasyondur. Klinik olarak, kemik-implant temas miktarının diş implantlarının uzun vadeli başarısında önemli bir faktör olduğu uzun süredir bilinmektedir. Bu yüzden implant ve kemik teması implant yüzey pürüzlülüğü ile güçlendirilir (20). Kontrollü yüzey pürüzlülüğü, titanyum implantların osseointegrasyonunun güçlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (21).

İmplantların yüzey modifikasyonları için kullanılan yöntemler genel olarak üç ana başlıkta incelenir (22):

Fiziksel modifikasyonlar: Fiziksel modifikasyonlar makro, mikro ve nano seviyelerde kategorize edilebilir (23). Makro-seviye modifikasyonlar; implantın şekli, kalınlığı, uzunluğu, yiv şekli ile ilişkilidir. Mikro seviye modifikasyonlar; makinayla yüzey hazırlama, partikül püskürtme, kumlama ve asitle pürüzlendirme (SLA) olarak sınıflandırılabilir. Nano seviye modifikasyonlar ise laser ablasyon ve nanokompozit kaplama uygulamalarıdır (22).

Makro düzeyindeki değişiklikler, milimetre ölçeğinde değişen görünür geometri ile tanımlanır. İmplant gövdesi şekli ve farklı yiv yapısı gibi özellikler, implant primer stabilitesini ve buna bağlı olarak da uzun vadeli implant stabilitesini iyileştirebilir (24). Mikro düzeydeki modifikasyonlar, implantların yüzey alanını mikrometre ölçeğinde artırarak osteojenik hücreler ve kemik matrisi birikimi için osteokondüktif bir iskele olan fibrin matriks oluşumunu güçlendirebilir (25). Nano düzeyde modifikasyon, hücre büyümesini ve osteoblastik farklılaşmayı arttırmak için implantın yüzey pürüzlülüğü ile ıslanabilirliğini ve ayrıca yüzey serbest enerjisini artırabilir (26). İdeal olarak, bir implant yüzeyi biyofilm oluşumunu engellemeli, ancak yine de *in vivo* optimum osseointegrasyonu desteklemelidir. Teorik olarak, daha iyi osteojenik potansiyel için artan yüzey pürüzlülüğü aynı zamanda daha yüksek biyofilm oluşumu riskleri ile ilişkilidir (27).

Kimyasal modifikasyonlar: Hidrofilik bir yüzey sağlayarak osseointegrasyonun iyileştirilmesi ve biyofilm oluşumunun azaltılması için implant yüzeylerinde çeşitli kimyasal modifikasyonlar gerçekleştirilmiştir. Şu anda kullanılan en yaygın kimyasal modifikasyonlar, iyon depozisyonu, anodik oksidasyon ve ultraviyole (UV) muamelesi veya foto-fonksiyonelleştirmedir (22). Kimyasal olarak modifiye edilmiş bir implant yüzeyi, kemik iyileşmesine önemli ölçüde fayda sağlayabilir (28).

Biyolojik modifikasyonlar: Plazma, hücre dışı matriks (ECM), peptitler, büyüme faktörleri, haberci moleküller, ilaçlar ve antibakteriyel maddeler dahil olmak üzere implant yüzeylerine de çeşitli biyolojik modifikasyonlar

uygulanmıştır. Bu modifikasyonlar, osseointegrasyon ve biyofilm oluşumu üzerinde çeşitli etkiler göstermiştir (22).

3.1.Osseointegrasyona etki eden faktörler

Osseointegrasyonun oluşabilmesi için kritik faktörler (29):

1. Biyouyumlu implant materyali
2. İmplantın kemiğe yeterli sıklıkta yerleştirilmesi (primer stabilite)
3. İmplantın iyileşme süresince hareketsiz kalabilmesi
4. Atravmatik cerrahi prosedürü

Osseointegrasyon; *in vitro* koşullarda, optik mikroskop veya elektron mikroskobu ile kemik-implant temas özelliklerinin değerlendirilmesi yolu ile tespit edilebilir. Klinik olarak ise marjinal kemik kaybının radyograflar yardımıyla tespit edilmesi, rezonans frekans analizi gibi mekanik testlerle implantın mobilitesinin değerlendirilmesi osseointegrasyon hakkında bilgi verir (30).

Osseointegrasyon sürecine etki eden diğer faktörler aşağıdaki genel başlıklar altında toplanabilir (31):

1. İmplantın geometrik dizaynı ve yüzey özellikleri
2. Kemiğin miktarı ve kalitesi
3. Hastanın genel sağlık durumu
4. Hastanın çiğneme alışkanlıkları
5. Cerrahi operasyonun tipi
6. Protetik tedavi seçenekleri

Teşekkür

Bu kitap bölümünün yazımında manevi destek olan ve ilk okuyucu olarak edisyon katkılarını esirgemeyen değerli eşim Dr. Öğr. Üyesi Esra Özyurt ‘a teşekkürlerimi sunarım.

4.Referanslar

- [1] Garg, A. K. (2009). Implant dentistry-E-Book: Elsevier Health Sciences.
- [2] Oshida, Y., Tuna, E.B., Aktören, O., Gençay, K. (2010). Dental implant systems. International Journal of Molecular Sciences, 11, 1580-678.

- [3] Smeets, R., Stadlinger, B., Schwarz, F., Beck-Broichsitter, B., Jung, O., Precht, C., Grobe, A., Heiland, M., Ebker, T. (2016). Impact of dental implant surface modifications on osseointegration. *BioMed Research International*, 2016, 1-16.
- [4] Resnik, R. (2020). *Misch's contemporary implant dentistry e-book*: Elsevier Health Sciences.
- [5] Tan, S. (2020). Dental implantların osseointegrasyon sürecinin implant stabilite ölçümleri üzerinden değerlendirilmesi. (Uzmanlık Tezi) *Dental İmplantların Osseointegrasyon Sürecinin İmplant Stabilite Ölçümleri Üzerinden Değerlendirilmesi* (hacettepe.edu.tr)
- [6] Smith, D. C. (1993). Dental implants: materials and design considerations. *International Journal of Prosthodontics*, 6, 106-117.
- [7] Osman, R. B., Swain, M. V. (2015). A critical review of dental implant materials with an emphasis on titanium versus zirconia. *Materials*, 8, 932-958.
- [8] Niinomi, M. (1998). Mechanical properties of biomedical titanium alloys. *Materials Science and Engineering*, 243, 231-236.
- [9] Sykaras, N., Iacopino, A. M, Marker, V. A., Triplett, R. G., Woody, R. D. (2000). Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 15, 675-690.
- [10] Wataha, J. (1996). Materials for endosseous dental implants. *Journal of Oral Rehabilitation*, 23, 79-90.
- [11] Bonfante, E. A., Jimbo, R., Witek, L., Tovar, N., Neiva, R., Torroni, A., Coelho, P. (2000). Biomaterial and biomechanical considerations to prevent risks in implant therapy. *Periodontology*, 81, 139-151.
- [12] 12. Lacefield, W. R. (1998). Current status of ceramic coatings for dental implants. *Implant Dentistry*, 7, 315-322.
- [13] Kohal, R. J., Att, W., Bächle, M., Butz, F. (2000). Ceramic abutments and ceramic oral implants. An update. *Periodontology* 2008, 224-243.
- [14] Denry, I., Kelly, J. R. (2008). State of the art of zirconia for dental applications. *Dental Materials*, 24, 299-307.
- [15] Quilligan, G. (2010). Osseointegration and dental implants. *British Dental Journal*, 208, 41-42.

- [16] von Wilmsow, C., Moest, T., Nkenke, E., Stelzle, F., Schlegel, K. A. (2014). Implants in bone: Part I. A current overview about tissue response, surface modifications and future perspectives. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 18, 243-257.
- [17] Terheyden, H., Lang, N. P., Bierbaum, S., Stadlinger, B. (2012). Osseointegration—communication of cells. *Clinical Oral Implants Research*, 23, 1127-1135.
- [18] Junker, R., Dimakis, A., Thoneick, M., Jansen, J. A. (2009). Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 20, 185-206.
- [19] Le Guéhennec, L., Soueidan, A., Layrolle, P., Amourig, Y. (2007). Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental Materials*, 23, 844-854.
- [20] Soskolne, W. A., Cohen, S., Shapira, L., Sennerby, L., Wennerberg, A. (2002). The effect of titanium surface roughness on the adhesion of monocytes and their secretion of TNF- α and PGE2. *Clinical Oral Implants Research*, 13, 86-93.
- [21] Ogle, O. E. (2015). Implant surface material, design, and osseointegration. *Dental Clinics*, 59, 505-520.
- [22] Kligman, S., Ren, Z., Chung, C. H., Perillo, M.A., Chang, Y. C., Koo, H., Xheng, Z., Li, C. (2021). The impact of dental implant surface modifications on osseointegration and biofilm formation. *Journal of Clinical Medicine*, 10, 1641-1677.
- [23] Yeo, I- S. L. (2019). Modifications of dental implant surfaces at the micro-and nano-level for enhanced osseointegration. *Materials*, 13, 89-105.
- [24] Yamaguchi, Y., Shiota, M., Fujii, M., Shimogishi, M., Munakata, M. (2020). Effects of implant thread design on primary stability—a comparison between single-and double-threaded implants in an artificial bone model. *International Journal of Implant Dentistry*, 6, 1-9.
- [25] Zhu, L., Luo, D., Liu, Y. (2020). Effect of the nano/microscale structure of biomaterial scaffolds on bone regeneration. *International Journal of Oral Science*, 12, 1-15.
- [26] Pachauri, P., Bathala, L.R., Sangur, R. (2014). Techniques for dental implant nanosurface modifications. *The Journal of Advanced Prosthodontics*, 6, 498-504.

- [27] Subramani, K., Jung, R. E., Molenberg, A., Hämmerle, C.H. (2009). Biofilm on dental implants: a review of the literature. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 24, 616-626.
- [28] Karthik, K., Sivaraj, S., Thangaswamy, V. (2013). Evaluation of implant success: A review of past and present concepts. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 5, 117-119.
- [29] Peterson, L. J., Ellis, E., Hupp, J. R., Tucker, M. R. (1998). *Contemporary oral and maxillofacial surgery*: Mosby St. Louis.
- [30] Öncü, E., Büyükerkmen, E. B. Dental implantlarda stabilite ölçüm yöntemleri. (2015). *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 36, 115-120.
- [31] Katiboğlu, A. B. (2022). Dental İmplantlar ve Osseointegrasyon. *Dental İmplantolojide Kısa ve Uzun Dönem İmplant Kayıplarının Kliniği ve Mikrobiyolojisi*. 1. Baskı, Ankara: Türkiye Klinikleri, 1-18.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 3

insac



**Chondroitin Sulfate and Its Clinical Applications in
Different Fields
(Ayşe Şebnem Erenler, Tuba Ünver, Tugba Raika Kıran)**

Chondroitin Sulfate and Its Clinical Applications in Different Fields

Ayşe Şebnem Erenler¹, Tuba Ünver², Tugba Raika Kiran³

¹Malatya Turgut Özal University, Faculty of Medicine Department of Medical Biology, E mail: serenler44@mail.com

²Inonu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, E mail: tuba.unver@inonu.edu.tr

³Malatya Turgut Özal University Faculty of Medicine Department of Medical Biochemistry, E mail: raika.kiran@ozal.edu.tr

Chondroitin sulfate (CS), sulfated at different carbon positions (Sulphate-free CS is CS-O), linked by β -(1 $\rightarrow$ 3) glycosidic bonds, is a GAG consisting of repeating disaccharide chains of glucuronic acid and N-acetylgalactosamine, commonly found in humans, other mammals and invertebrates, as well as some bacteria (Fig. 1). Although CS is an important component of both the cell surface and the extracellular matrix, it is the polymeric carbohydrate responsible for many of the important biomechanical properties of cartilage, such as strength and elasticity. The polysaccharide chains of CS, which are attached to carrier proteins, consist of repeating units ranging from 10 to 200. CS is the most common GAG in articular cartilage (Akgün and Ögüt, 2002). CS has various sulfate patterns according to the tissue in the body and its biological activity changes depending on the sulfation pattern. It is an important component of the connective tissue extracellular matrix, providing its elasticity and other functions. CS is a member of the heterogeneous GAG family with relatively high molecular weight and charge density (Tuan, 2004).

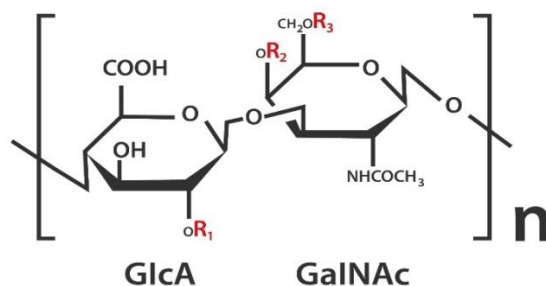


Figure 1: Chemical formula of chondroitin sulfate (Wang et al., 2016)

CS has a diversity of functional groups that allow for specific interactions with other biomolecules. Such interactions regulate several important cellular processes, including differentiation and development, and determine the role of CS in health and disease (Badri et al. 2021). CS is widely used clinically in the treatment of osteoarthritis. Clinical trials document its symptomatic pain mitigation as well as curative effect in osteoarthritis (OA) based on radiographic joint findings. There are many mechanisms that generate these clinical effects of CS. The pain-relieving properties of CS in OA are related to its anti-inflammatory properties, which cause attenuation of the nuclear factor-kappa-B pathway that is overactive in OA (Cañas et al, 2010). One of the pathophysiological causes of OA is related to the loss of CS from the articular cartilage in the joints, leading to inflammation and catabolism of the cartilage and subchondral bone. The anabolic effect of CS prevents further tissue damage and remodeling of synovial tissues (Casale and Crane, 2021).

CS is an inhibitor of extracellular proteases involved in connective tissue metabolism. By increasing anabolic activity, it prevents excessive degradation of the extracellular matrix. Thus, it acts as a structural modulator by preserving the integrity of the intercellular space (Bayliss et al., 1999). Thus, the reduction of CS may be associated with a higher degradation and dysregulation of ECM components and an increase in their proteases. Dermatan sulfate predominates in non-sulfated GAGs found in the extracellular matrix of vaginal tissue, followed by CS and heparan sulfate. In a study, it was observed that heparan sulfate and dermatan sulfate along with chondroitin sulfate decreased significantly in postmenopausal women compared to premenopausal women. It is thought that this decrease in CS and other GAGs is due to tissue loss and damage that occurs with birth (Bezerra et al., 2004). In another study, glucosamine sulfate and CS-containing preparations were used for treatment in patients with vaginal dryness, and a significant improvement was observed in patients (Torella et al., 2016).

Estrogens support the growth and maturation of the vaginal epithelium, as well as the synthesis and accumulation of glycogen used by lactobacilli, and also provide the synthesis of immune factors (immunoglobulins) and GAGs (hyaluronic acid, chondroitin sulfate, glycoproteins). The process of glycogen release from the vaginal epithelium also depends on the effects of progesterone, which contributes to the formation and regeneration of the intermediate layers of the vaginal epithelium (Orazov et al, 2020; Tyuzikov et al, 2018). However, the natural antibacterial protection of the urethra and bladder in women is impossible without progesterone. This condition is related to the fact that estrogens affect the synthesis of GAGs in the urothelium of the bladder, progesterone provides the release of GAGs from the urothelium into the bladder lumen (Orazov et al, 2020; Clemons et al, 2002).

CS is one of the most important components of the eukaryotic cell surface and extracellular matrix (ECM). CS, a member of the glucosaminoglycan (GAG) family, is a linear acidic polysaccharide that exhibits a high structural complexity due to both the molecular weight variability and the sulfate pattern, which vary according to the tissues of origin. CS is a polymeric carbohydrate composed of repeating disaccharide units of N-acetyl-galactosamine (GalNAc) and glucuronic acid (GlcA) linked by $\beta(1\rightarrow3)$ glycosidic bonds and sulfated at different carbon positions (Fig. 2) (Vessella et al. 2021). Positions 4 and/or 6 of GalNAc units are usually sulfated, while positions 2 or 3 of GlcA units are slightly sulfated. However, CSs from animal sources generally have a combination of different sulfation patterns (Bedini et al. 2012).

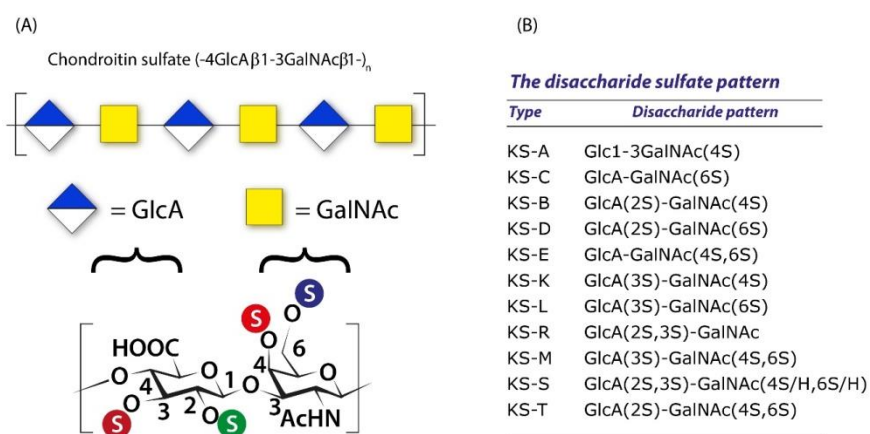


Figure 2. (a) Structural formulation of CS, (b) Varieties of CS (Vessella et al. 2021)

CS application areas

In humans, CS is predominantly found in connective tissues, cartilage, cornea, bone, skin, arterial walls, the cell surface, and in the ECM. Therefore, it is one of the important structural elements of the body for the continuation of human vital functions. In humans, they are also available as proteoglycans synthesized and linked to specific core proteins (Datta et al. 2017). One of the main application areas of CS that has been proven is the treatment of osteoarthritis (OA) by showing an anti-inflammatory effect, but at the same time, the ability of CS to protect the cartilaginous tissues against compressive stress and lubricate the joints. Therefore, it is widely used as an active source of many antiarthritis and OA drugs (Bishnoi et al. 2016, Chen et al. 2017). On the other hand, the potential use of CS as antiviral and anti-infective has

been documented. Establishing a biological function in cancer cells and tissues as a result of the use of CS in tissue regeneration and engineering, and therefore the use of CS as a biomarker is a newly documented area of interest in CS (Vallen 2012). In a study investigating the effect of CS on neuropathic pain (NP), it was investigated whether CS was effective against NP associated with partial sciatic nerve ligation (PSNL). As a result, it has been reported that oral CS intake may assist in the development of effective CS-based drugs that can be used for alleviation of NP (Nemoto2018).

In a study investigating the effect of CS on NP, the effectiveness of CS against NP associated with PSNL was investigated. As a result, it has been reported that oral CS intake may assist in the development of effective CS-based drugs that can be used for alleviation of NP (Nemoto2018). It has been reported that CS may function as an immunostimulator to enhance immune responses and may be a potential candidate for application in immunological diseases or functional foods. It also showed that low molecular weight of CS inhibited the activity of α -glucosidase in vitro, and low molecular weight CS inhibited elevation of fasting blood glucose and increased insulin resistance in diabetic mice. These results suggest that low molecular weight CS is beneficial for preventing the development and progression of type 2 diabetes (Moto 2018).

1. Use of CS for the treatment of OA

Osteoarthritis is a degenerative joint disease that causes loss of joint function and reduced quality of life. The most important event in OA is the high degree of degradation of articular cartilage with loss of chondroitin sulfate-proteoglycans (CS-PG). The main application area of CS is the treatment of OA by showing anti-inflammatory effects (Bishnoi et al. 2016, Zhu et al. 2018). In one study, real-time quantitative PCR showed that sesamin promotes the expression of genes encoding the main protein of CS-PG aggrecan (ACAN) and biosynthetic enzymes required for CS-GAG synthesis. Thus, sesamin will provide a potential therapeutic strategy for the treatment of OA diseases (Pothacharoen et al. 2013). In a new and patented biotechnological production study by Stellavato et al., the effects of the obtained non-sulfated biotechnological chondroitin biopolymer and CS on human chondrocytes in in vitro culture were investigated and compared. It has been reported that CS can stimulate the synthesis of proteoglycans in OA and reduce the catabolic activity of chondrocytes through inhibition of proteolytic enzymes and other factors that contribute to tissue degradation. In addition, CS has been shown to have anti-inflammatory effects on chondrocytes in vitro, and biotechnological chondroitin has been proven to have biomedical potential for use in medical devices and pharmaceutical preparations for the treatment of cartilage pathology (Stellavato 2019).

2. Antiviral and antiinfective use of CS

Chondroitin sulfate chains containing high amounts of heavily sulfated CS-E units have been shown to be potent inhibitors of Herpes simplex virus infections. In particular, a specific octasaccharide sequence consisting of four repeats of CS-E units appears to play an important role in this process (Bergefall 2005). A potential target for the development of new vaccines against maternal malaria has been discovered by a group of researchers. The researchers found that the binding of *Plasmodium falciparum* (the malaria parasite that infects red blood cells) to placental CS-proteoglycan requires a specific dodesaccharide sulfated oligosaccharide containing both CS-A and CS-O. In fact, this oligosaccharide appears to be the minimal structural motif required for infected cells to adhere to the chondroitin sulfate-proteoglycans of the placenta (Reeder 1999).

3. The use of CS in tissue regeneration and engineering

It has been proven that CS-based preparations shorten the wound healing process. It has been stated that hydrogels can function in the ECM as a storage site for cytokines and growth factors produced during tissue regeneration. In animal models, CS-hydrogels (CS-ADH/polyethylene glycol dialdehyde) have been demonstrated to accelerate wound healing in the sinonasal mucosa. Highly sulfated CS/DS has been found to bind heparin-binding EGF-like growth factor, which has an important role in the development of hepatocytes during liver regeneration. Thus, exogenous application of CS/DS or functional domains may be beneficial for the development of therapeutics for liver regeneration by regulating the physiology of hepatic tissues (Miller et al. 2010).

The ECM is an essential component of the intracellular microenvironment and plays a role in maintaining and regulating tissue function. Thus, the addition of key components of ECM to biologically functional scaffolds to mimic this microenvironment is an effective approach to control the cellular proliferation process in tissue regeneration. GAGs play an important role in different stages of skin tissue regeneration and maturation, an important component of the ECM, and they can bind many proteins, including several chemokines and growth factors. The incorporation of CS into the tissue engineering scaffold has been reported widely in the literature. An example of these studies shows that CS can lead to structured formations with effective skin tissue that improves cellular performance, thereby enhancing epidermal-dermal wound healing (Bhowmick 2017).

4. The relationship of CS in the diagnosis and treatment of cancer

Recent studies have made major advances in understanding the relationship of GAGs and proteoglycans in the regulation of metastasis, cancer progression, and cancer cell behavior. Indeed, numerous reports show a modification of the chain length and sulfation pattern in the CS of tumor cells/tissues. A potential role as biomarkers for CS in ovarian cancer has also been suggested. Results of this research study highlight the potential of serum CS epitopes as useful early biomarkers for cancer detection (Vallen 2012). In addition, while advanced prostate cancer tissues exhibit higher levels of CS-O compared to benign prostatic hyperplasia tissues, it has recently been demonstrated that sulfated disaccharide levels are unaffected when examined for their electrophoretic activity. Therefore, the level of CS-O revealed by immunostaining in the peritumoral stroma may be an independent predictor of prostate cancer recurrence. Indeed, it has been argued that the structure of CS (high CS-O content) in the peritumoral stroma of prostate cancer will facilitate cancer invasion by destabilizing focal cell adhesions between prostate cancer cells and the surrounding stroma (Teng et al. 2008).

Melanoma is a deadly type of cancer with aggressive features and its incidence has been increasing over the past few years, especially in white populations around the world. In order to improve delivery of nanocarriers to tumor and metastasis sites and drug release sensitive to tumor microenvironment, stimulus-sensitive nanocarriers have been developed in response to internal triggers such as low pH values and redox potentials that will facilitate drug release at desired sites. In a study, smart redox/enzyme-responsive CS-based nanoparticles were designed to treat melanoma by inhibiting tumor growth and metastasis. These CS-based nanoparticles have been shown to be valuable candidates for smart drug delivery systems that can specifically gather inside the tumor tissues, selectively release drug via dual internal triggers, and exhibit good antitumor and antimetastatic effects. This report not only contributed to the development of the design of trigger-sensitive drug delivery systems based on polysaccharides, but also brought hope to the treatment of melanoma (Liu et al. 2018).

5. Using CS as hydrogel

An ideal three-dimensional scaffold, functioning as a temporary ECM, is required to have adequate mechanical strength, appropriate degradability, support cell survival and differentiation, facilitate the diffusion of nutrients and metabolites, and integrate with the surrounding cartilage tissue. Hydrogels, one of the typical scaffolds, are water-swallowable network of polymeric materials. In particular, the creation of in situ injectable hydrogels is superior to preformed scaffolds for improved patient compliance. It also

overcomes the risk of implant migration, which can easily encapsulate chondrocytes or progenitor cells, and then provides a favorable microenvironment for cell survival and growth, cellular responses, and direct new cartilage tissue formation. In addition, injectable hydrogels are very effective in filling irregular chondral defects. Various polysaccharides are used in injectable hydrogels, including hyaluronic acid, chitosan, dextran, gelatin, pectin, cellulose, and chondroitin sulfate. CS mediates osmotic swelling pressure for matrix expansion and collagen network tension. It is also the main matrix component of cartilage, which has a high affinity for growth factors through electrostatic interaction. Host tissue integration, anti-inflammatory activity, cell recognition and regulation of chondrocyte phenotype, functional cartilage restoration are other important beneficial features of CS. Studies have shown that CS-doped hydrogels have higher swelling capacity (better water retention) and exhibit a lower degradation rate. It is also shown that the mechanical and bioactive properties of hydrogel scaffolds can be significantly improved by embedding CSs. These results demonstrate the potential of CS-based hydrogels as an injectable drug and cell delivery system in cartilage tissue engineering (Fan et al. 2017, Li et al. 2018, Khalid et al. 2018). These results demonstrate the potential of CS-based hydrogels as an injectable drug and cell delivery system in cartilage tissue engineering (Fan et al. 2017, Li et al. 2018, Khalid et al. 2018). The addition of CS does not alter the heat-sensitive properties of the hydrogels, but has a decreasing dose-dependent effect on the final mechanical properties. These results indicate that CS hydrogels have the potential to be used as vehicles with tunable mechanical properties for delivery of therapeutic cells (Alinejad 2018). Recently, a gelatin CS-hyaluronan-polyvinyl alcohol tracheal scaffold with oriented porous structure has been constructed. This structure was produced by the one-way freeze-drying method, which mimics the composition and structure of the tracheal cartilage ECM. All wet scaffolds showed similar compressive elastic modulus as natural cartilage and also promoted cell adhesion and ingrowth (Yu et al. 2017).

6. The use of CS as an anti-inflammatory drug

Some studies have shown that humans can absorb CS orally, and this absorption is inversely proportional to its molecular weight. As reported, most of the absorbed CS that reaches the bloodstream consists of low molecular weight derivatives. The use of CS as an anti-inflammatory drug is also affected by its molecular weight (Volpi 2011). Changes in molecular weight affect cell recognition due to inhibition of interaction between molecules responsible for this task and CS. This situation causes different immune responses and even deterioration of pharmacological action. Among

the various strategies described in the literature to overcome such a limitation of applicability, the most preferred is enzymatic depolymerization of CS. This process occurs naturally in vivo where certain enzymes are present that regulate the size of CS and other GAGs. However, enzymatic depolymerization is preferred over chemical and physical processes. This is because it can allow a more specific depolymerization reaction as well as better control of the process with environmentally friendly conditions and less undesirable reactions. Therefore, at the laboratory scale, many specific and nonspecific enzymes have been used to mimic those occurring in vivo. A group of researchers investigated the use of chondroitinase ABC from *Proteus vulgaris* to obtain CS oligomers with molecular weights less than 5000 Da. In addition, the researchers investigated the effect of chondroitin sulfate samples extracted from different sources (bovine, porcine and dog cartilage) on the oligomerization process. The research group that presented this information, on the other hand, presented a new approach to reduce the molecular weight of CS using the hyaluronidase enzyme (Huang 2003, Souza et al. 2018).

7. The use of CS as anticoagulant

It has been shown in the literature that CS also has an anticoagulant effect. In the study, the in vitro anticoagulant activity of purified CS combined dermatan sulfate (DS) preparations was measured in plasma using classical anticoagulation tests. These tests are partially active thromboplastin time (aPTT), thrombin time (TT) and prothrombin time (PT) tests. The findings showed that purified CS/DS exhibited a markedly high anticoagulant effect (Bougatef et al. 2018). Extracellular histones induce lethal thrombosis by promoting platelet aggregation, neutrophil migration, and cell injury. Negatively charged heparin can bind to extracellular histones, however, heparin strongly inhibits coagulation activation. Therefore, heparin is not recommended for the treatment of bleeding patients with fatal thrombosis. Since CS exerts a lesser effect on the coagulation system than heparin, CS has the potential to be an effective drug for patients at high risk of bleeding. Anionic carbohydrates have been shown to preserve the toxicity of histones in CS. However, there are no reports investigating the effect of the interaction between CS and extracellular histones on the coagulation system in fatal histone-induced thrombosis.

Overall, a study investigating the interaction between CS and extracellular histones was recently conducted to elucidate the therapeutic mechanisms of CS in fatal thrombosis. The results of the study suggested that CS may be a new agent for fatal thrombosis with bleeding risk. Since vascular endothelial cell injuries occur in the early stage of fatal thrombosis,

it has been concluded that CS application may be a useful approach (Nagano et al. 2018).

8. References

- Akgun, I., Ogut, T., (2002). The Role of Oral Glucosamine and Chondroitin Sulfate in the Treatment of Osteoarthritis, *Journal of the Turkish Association of Orthopedics and Traumatology*, 1(2), 66-70.
- Badri, A., Williams, A., Awofiranye, A., Datta, P., Xia, K., He, W., Fraser, K., Dordick, J. S., Linhardt, R. J. & Koffas, M.A.G. (2021). Complete biosynthesis of a sulfated chondroitin in *Escherichia coli*, *Nature Communications*, 12:1389.
- Bayliss, M. T., Osborne, D., Woodhouse, S., & Davidson, C. (1999). Sulfation of chondroitin sulfate in human articular cartilage. The effect of age, topographical position, and zone of cartilage on tissue composition, *The Journal of biological chemistry*, 274(22), 15892–15900.
- Bergefall, K., Trybala, E., Johansson, M., Uyama, T., Naito, S., Yamada, S., Kitagawa, H., Sugahara, K., & Bergström, T. (2005). Chondroitin sulfate characterized by the E- disaccharide unit is a potent inhibitor of herpes simplex virus infectivity and provides the virus binding sites on gro2C cells. *The Journal of biological chemistry*, 280(37), 32193–32199. <https://doi.org/10.1074/jbc.M503645200>.
- Bishnoi, M., Jain, A., Hurkat, P., & Jain, S. K. (2016). Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. *Glycoconjugate journal*, 33(5), 693–705. <https://doi.org/10.1007/s10719-016-9665-3>.
- Cañas, N., Gorina, R., Planas, A. M., Vergés, J., Montell, E., García, A. G., & López, M. G. (2010). Chondroitin sulfate inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in rat astrocytes by preventing nuclear factor kappa B activation, *Neuroscience*, 167(3), 872–879.
- Casale, J., & Crane, J. S. (2021). *Biochemistry, Glycosaminoglycans. In StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Clemons, J. L., Arya, L. A., & Myers, D. L. (2002). Diagnosing interstitial cystitis in women with chronic pelvic pain, *Obstetrics and gynecology*, 100(2), 337–341.
- E. Bedini and M. Parrilli, Synthetic and semi-synthetic chondroitin sulfate oligosaccharides, polysaccharides and glycomimetics, *Carbohydrate Research*, 356 (2012) 75–85.

- F. Nagano et al., Chondroitin sulfate protects vascular endothelial cells from toxicities of extracellular histones, *Eur. J. Pharmacol*, 826 (2018) 48–55.
- Galtrey, C. M., & Fawcett, J. W. (2007). The role of chondroitin sulfate proteoglycans in regeneration and plasticity in the central nervous system. *Brain research reviews*, 54(1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.09.006>
- Gilbert, M. E., Kirker, K. R., Gray, S. D., Ward, P. D., Szakacs, J. G., Prestwich, G. D., & Orlandi, R. R. (2004). Chondroitin sulfate hydrogel and wound healing in rabbit maxillary sinus mucosa. *The Laryngoscope*, 114(8), 1406–1409. <https://doi.org/10.1097/00005537-200408000-00017>
- H. Bougatef et al., Chondroitin sulfate / dermatan sulfate from corb (Sciaena umbra) skin: Purification, structural analysis and anticoagulant effect, *Carbohydrate Polymers*, 196 (2018) 272–278.
- Henrotin, Y., Mathy, M., Sanchez, C., & Lambert, C. (2010). Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 2(6), 335–348.
- Huang, W., Lunin, V. V., Li, Y., Suzuki, S., Sugiura, N., Miyazono, H., & Cygler, M. (2003). Crystal structure of Proteus vulgaris chondroitin sulfate ABC lyase I at 1.9Å resolution. *Journal of molecular biology*, 328(3), 623–634. [https://doi.org/10.1016/s0022-2836\(03\)00345-0](https://doi.org/10.1016/s0022-2836(03)00345-0)
- I. Khalid, M. Ahmad, M. U. Minhas and K. Barkat, Synthesis and evaluation of chondroitin sulfate based hydrogels of loxoprofen with adjustable properties as controlled release carriers, *Carbohydr. Polym*, 181 (2018) 1169–1179.
- J. F. De Souza, E. F. Lessa, A. Nörnberg, M. S. Gularte, R. F. N. Quadrado and A. R. Fajardo, Enzymatic depolymerization – An easy approach to reduce the chondroitin sulfate molecular weight, *Process Biochem*, 74 (2018) 118–124.
- John C. Reeder, Alan F. Cowman, Kathleen M. Davern, James G. Beeson, Jennifer K. Thompson, Stephen J. Rogerson, Graham V. Brown, The adhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to chondroitin sulfate A is mediated by P. falciparum erythrocyte membrane protein 1, *Proceedings of the National Academy of Sciences Apr* 1999, 96 (9) 5198-5202; DOI: 10.1073/pnas.96.9.5198

- M. Fan et al., Covalent and injectable chitosan-chondroitin sulfate hydrogels embedded with chitosan microspheres for drug delivery and tissue engineering, *Materials Science and Engineering C*, 71 (2017) 67–74.
- M. Liu, H. Du, A. R. Khan, J. Ji, A. Yu and G. Zhai, Redox / enzyme sensitive chondroitin sulfate-based self-assembled nanoparticles loading docetaxel for the inhibition of metastasis and growth of melanoma, *Carbohydr. Polym*, 184 (2018) 82–93.
- M. Moto, N. Takamizawa, T. Shibuya, A. Nakamura and K. Katsuraya, Anti-diabetic effects of chondroitin sulfate on normal and type 2 diabetic mice, *J. Funct. Foods*, 40 (2018) 336–340.
- Miller RE, Grodzinsky AJ, Cummings K, et al. Intraarticular injection of heparin-binding insulin-like growth factor 1 sustains delivery of insulin-like growth factor 1 to cartilage through binding to chondroitin sulfate. *Arthritis and Rheumatism*. 2010 Dec;62(12):3686- 3694. DOI: 10.1002/art.27709. PMID: 20722014; PMCID: PMC2994951.
- Orazov, M. R., Balan, V. E., Radzinsky, V. E., Khamoshina, M. B., & Toktar, L. R. (2020). Combination local therapy for genitourinary syndrome of menopause: treatment perspectives, *Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism*, 1(2):113-119.
- P. Datta, R.J. Linhardt, S.T. Sharfstein, *Industrial Production of Glycosaminoglycans*, Reference Module in Life Sciences, (2017) 1–10.
- Pothacharoen, Peraphan & Najarus, Sumet & Settakorn, Jongkolnee & Mizumoto, Shuji & Sugahara, Kazuyuki & Kongtaweelert, Prachya. (2013). Effects of sesamin on the biosynthesis of chondroitin sulfate proteoglycans in human articular chondrocytes in primary culture. *Glycoconj*. 31. 10.1007/s10719-013-9514
- Q. Chen, X. Shao, P. Ling, F. Liu, G. Han and F. Wang, Recent advances in polysaccharides for osteoarthritis therapy, *Eur. J. Med. Chem*, 139 (2017) 926–935.
- S. Bhowmick et al., Biomimetic electrospun scaffolds from main extracellular matrix components for skin tissue engineering application – The role of chondroitin sulfate and sulfated hyaluronan, *Mater. Sci. Eng. C*, 79 (2017) 15–22

- Stellavato, A., Restaino, O. F., Vassallo, V., Finamore, R., Ruosi, C., Cassese, E., et al. (2019). Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? *Adv. Ther.* 36, 3221–3237. doi:10.1007/s12325-019-01064-8
- T. Li et al., Self-crosslinking and injectable chondroitin sulfate/pullulan hydrogel for cartilage tissue engineering, *Appl. Mater. Today*, 10 (2018) 173–183.
- Teng, YF., Tan, PH., Chia, SJ. et al. Increased expression of non-sulfated chondroitin correlates with adverse clinicopathological parameters in prostate cancer. *Mod Pathol* 21, 893–901 (2008). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.70>.
- Torella, M., Del Deo, F., Grimaldi, A., Iervolino, S. A., Pezzella, M., Tammaro, C., Gallo, P., Rappa, C., De Franciscis, P., & Colacurci, N. (2016). Efficacy of an orally administered combination of hyaluronic acid, chondroitin sulfate, curcumin and quercetin for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 207, 125–128.
- Tuan, R.S., (2004). Biology of Developmental and Regenerative Skeletogenesis, *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 427, 105–117.
- Tyuzikov, I. A., Zhilenko, M. I. & Polikarpova, S. R. (2018). Modern possibilities of optimization of local hormonotherapy of urogenital disorders in women on the basis of combined use of vaginal forms of estriol and progesterone, *Gynecology*, 20. 117-125.
- Vallen, M. J., Massuger, L. F., ten Dam, G. B., Bulten, J., & van Kuppevelt, T. H. (2012). Highly sulfated chondroitin sulfates, a novel class of prognostic biomarkers in ovarian cancer tissue. *Gynecologic oncology*, 127(1), 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.06.022>
- Vessella, Giulia & Vázquez, José & Valcarcel, Jesus & Lagartera, Laura & T. Monterrey, Danelis & Bastida, Agatha & García-Junceda, Eduardo & Bedini, Emiliano & Fernández- Mayoralas, Alfonso & Revuelta, Julia. (2021). Deciphering Structural Determinants in Chondroitin Sulfate Binding to FGF-2: Paving the Way to Enhanced Predictability of Their Biological Functions. *Polymers*. 13. 313. 10.3390/polym13020313.

- Volpi, N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacol* 19, 299–306 (2011). <https://doi.org/10.1007/s10787-011-0098-0>.
- W. Zhu, Y. Ji, Y. Wang, D. He, Y. Yan, N. Su, C. Zhang, X.H. Xing, Structural characterization and in vitro antioxidant activities of chondroitin sulfate purified from *Andrias davidianus* cartilage, *Carbohydr Polym*, 196 (2018) 398–404.
- Wang, S., Sugahara, K., & Li, F. (2016). Chondroitin sulfate/dermatan sulfate sulfatases from mammals and bacteria, *Glycoconjugate journal*, 33(6), 841–851.
- Wataru Nemoto, Kotaro Yamada, Osamu Nakagawasai, Yoshiki Ogata, Masato Chiba, Ryota Yamagata, Hidetomo Sakurai, Koichi Tan-No, Effect of repeated oral administration of chondroitin sulfate on neuropathic pain induced by partial sciatic nerve ligation in mice, *Journal of Pharmacological Sciences*, Volume 137, Issue 4, 2018, pages 403-406, ISSN 1347- 8613, <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.03.003>.
- X. Yu, G. Qian, S. Chen, D. Xu and X. Zhao, A tracheal scaffold of gelatin-chondroitin sulfate-hyaluronan-polyvinyl alcohol with orientated porous structure, *Carbohydr. Polym*, 159 (2017) 20–28.
- Y. Alinejad, A. Adoungotchodo, E. Hui, F. Zehtabi and S. Lerouge, An injectable chitosan/ chondroitin sulfate hydrogel with tunable mechanical properties for cell therapy/tissue engineering, *Int. J. Biol. Macromol*, 113 (2018) 132–141.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 4

insac



**Sızdıran Bağırsak Sendromu ve Mikrobiyota
(Azimet Yalçın Buğdaycı)**

Sızdıran Bağırsak Sendromu ve Mikrobiyota

Azimet Yalçın Buğdaycı

*Konya Numune Hastanesi,
E-mail:azimetyalcinbugdayci@gmail.com*

1. Giriş

İnsanlarda, bağırsak bariyeri yaklaşık 400 m²'lik bir yüzeyi kaplar ve dış çevre ile en büyük ara yüzü oluşturur; mikroorganizmaların, toksinlerin ve antijenlerin bağırsak duvarından geçmesini ve elektrolitlerle su kaybını engellerken besinlerin adsorpsiyonunu ve atık salgılanmasını sağlar. Bu özellikleri korumak için, bağırsak bariyeri, mukus, sıkı bağlantılar (TJ'ler) ile kapatılmış epitel hücreleri, bağışıklık hücreleri ve bağırsak mikrobiyotası dâhil olmak üzere fiziksel, kimyasal ve biyolojik bileşenlerden oluşur (Binienda, Twardowska, Makaro ve Salaga, 2020).

TJ'ler bağırsak bariyerinin bütünlüğünde önemli bir rol oynar (Di Tommaso, Gasbarrini ve Ponziani, 2021). Apikal ve bazolateral hücresel bölmeyi ayıran paraselüler yolun en apikal bağlantı kompleksi olan TJ'lerin daha önce geçirimsiz ve statik olduğuna, dolayısıyla bir sızdırmazlık bariyeri oluşturduğuna inanılıyordu. Bu paradigma 1993 yılında TJ kompleksinin ilk bileşeni olarak zonula okludens 1'in (ZO-1) keşfedilmesiyle alt üst olmuştur; TJ kompleksi şu anda okludin, klaudinler, bağlantı adezyon molekülleri (JAM), triselülün ve angulinler dahil olmak üzere 150'den fazla proteinden oluşmaktadır (Fasano, 2020). TJ'ler, hücre-hücre bağlantı kompleksinin bir parçası olup esas olarak tüm doku ve organların epitel ve endotel hücrelerinde bulunurlar (Shi, Barakat, Chen ve Chen, 2018).

Mukozal bariyer disfonksiyonu (özellikle TJ'lerin bozulması) sıklıkla bağırsak geçirgenliğinin artmasına ve "sızıntılı bağırsak sendromu" (LGS) olarak adlandırılan patolojik bir duruma yol açar (Kinashi ve Hase, 2021).

Tarihsel olarak, sızdıran bağırsak kavramı epitel geçirgenliği olarak ortaya çıkmaya başlamıştır. Klasik LGS, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) veya çölyak hastalığı dahil olmak üzere bağırsak enflamasyonu ve 1970'den 1990'a kadar kapsamlı bir şekilde çalışılmış olan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID)'ın neden olduğu ülserasyon ile birlikte gözlenmiştir. Bu nedenle, sızdıran bağırsak bu dönemde bağırsak enflamasyonunun tipik bir belirtisi olarak kabul edilmiş ve üzerinde durulmaya son verilmiştir. Sızdıran bağırsak, bağırsak mikrobiyomunun

kazandığı dikkat nedeniyle tekrar bilimsel ilgi odağı haline gelmiştir (Usuda, Okamoto ve Wada, 2021).

Sızdıran bağırsak, mukus tabakasının kalınlığının azalması ve daha az sıkı bağlantı proteini oluşumu gibi bozulmuş bağırsak bariyeri işlevi nedeniyle ortaya çıkar (Ahmadi ve diğerleri, 2020a). LGS, bağırsakta ve ekstraintestinal dokuda inflamatuvar yanıtları başlatır (Kinashi ve Hase, 2021). Daha yüksek bağırsak geçirgenliği, antijenlerin, endotoksinlerin, patojenlerin ve diğer proinflamatuvar maddelerin bağırsaktan kana ve lenfatik dolaşıma geçişine yol açarak sistemik enflamasyona yol açar. Bununla birlikte, artan enflamasyon ayrıca bağırsak epitel bariyerlerini bozar ve sızdıran bağırsakları indükler; bu nedenle, sızdıran bağırsak ve enflamasyon arasındaki bağlantı çift yönlüdür (Ahmadi ve diğerleri, 2020b).

2. Etiyoloji

LGS, bağırsak aşırı geçirgenliği ile karakterize tıbbi bir durumdur (Twardowska, Makaro, Binienda, Fichna ve Salaga, 2022). İnflamasyon, kronik hastalıklar veya yetersiz beslenme nedeniyle bağırsak bariyerinin yapısındaki değişiklikler bağırsak geçirgenliğinin bozulmasına neden olabilir (Binienda ve diğerleri, 2020). Sızdıran bağırsağın etiyolojisi hala bilinmemektedir; bununla birlikte çalışmalar bağırsak geçirgenliğini modüle edebilen dış faktörleri işaret etmektedir. Son araştırmalar bağırsak mikrobiyotasının metabolitleri, özellikle de sızıntılı bağırsağı tetikleyebilen kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) ve lipopolisakkaritler (LPS), yoluyla bağırsak ve sistemik sağlık koşullarını etkilediğini ortaya koymaktadır (Usuda ve diğerleri, 2021).

Bağırsak disbiyozu, bakteriyel translokasyon (BT) yoluyla bağırsak mikrobiyal topluluğunun kalıcı bir dengesizliğidir. Bazı durumlarda, bağırsak bariyeri bütünlüğünün bozulması, zararlı mikroorganizmaların, antijenlerinin ve toksik metabolitlerinin bağırsak bariyerini geçmesine ve önce mezenterik lenf düğümlerine girmesine ve daha sonra sistemik dolaşım yoluyla normalde steril olan konakçı doku ve organlara girmesine neden olabilir; bu fenomen BT olarak tanımlanır. *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Salmonella* ve *Serratia* BT ile en sık ilişkili bakteri türleridir. Çoğu durumda BT, enflamasyon, oksidatif stres, yaralanma, disbiyoz ve bağırsak bariyerinin bozulması ile ilişkili hastalık veya durumun bir sonucu olarak ortaya çıkar (Twardowska ve diğerleri, 2022). Disbiyoz, muhtemelen daha yüksek seviyelerde LPS üretmesi ve epitel hücrelerde hasara neden olması muhtemel olan patojenik bakteri popülasyonunun artmasıyla sonuçlanır; bu, disbiyoz ile gözlenen artan bağırsak geçirgenliğinin olası mekanizmalarından biridir. Etiyolojisi hala belirsiz olmasına rağmen, LGS kavramı sadece inflamatuvar bir fenotipten sistemik hastalıkları şiddetlendirme faktörüne doğru

kaymaktadır (Usuda ve diğerleri, 2021). Aynı zamanda çevresel bir kirleticisi ile uzun süreli temas, alkollü içeceklerin aşırı tüketimi ve sağlıksız gıda seçimleri de sızdıran bağırsağın nedenlerindendir (Paray, Albeshr, Jan ve Rather, 2020). Bağırsak geçirgenliğinin, sirkadiyen döngü ve stres dâhil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilendiği de göz önünde bulundurulmalıdır (Camilleri, 2019).

3. Patofizyoloji

Sızdıran bağırsak, bağırsak bariyerinin işlev bozukluğunu ifade eder ve sıklıkla kronik durumlarda LGS oluşumuna yol açar. Adından da anlaşılacağı gibi, sızdıran bağırsağın patolojik tezahürü, çeşitli nedensel faktörlerin neden olduğu artan bağırsak geçirgenliğidir (Usuda ve diğerleri, 2021). Bağırsak bariyeri geçirgenliğini değiştirebilecek pek çok çevresel faktör vardır: fiziksel ve psikolojik stres, obezite, alkol, antibiyotikler ve NSAID'ler, gıda alerjenleri ve besinlerin kendisi. LGS'nin patogeneze katkıda bulunabilecek iki farklı transepitelyal taşıma yolu söz konusudur: transselüler yol ve paraselüler yol (Binienda ve diğerleri, 2020). Transselüler yol, genellikle spesifik substratlar için pasif veya aktif taşıma kanallarının hareketini içerirken paraselüler yol yük ve boyuta göre filtreler ve makromoleküller için temel bir giriş yoludur. Bağırsak epitel hücreleri arasındaki TJ'ler doğrudan paraselüler yolla ilişkili olup hem transselüler hem de paraselüler taşıma için önemli olan bir konsantrasyon gradyanı oluşturur (Ajamian, Steer, Rosella, ve Gibson, 2019).

Bağırsak bariyeri, gastrointestinal sistem boyunca homeostazı koruyan temel bileşenlerden biri olduğundan, bakteri bileşimindeki değişiklikler, sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyon seviyelerinin azalması ve proinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunun artması nedeniyle bütünlüğünün kaybı bağırsakta aşırı geçirgenliğe yol açabilir (Twardowska ve diğerleri, 2022). Proinflamatuvar bir bağırsak sitokin ortamı, TJ işlevselliğini etkiler ve ardından bağırsak geçirgenliğini artırır (Visser ve diğerleri, 2010). Bazı gram-negatif bakterilerden elde edilen proinflamatuvar LPS sızdıran bağırsak varlığında düşük dereceli enflamasyonun başlamasına ve ilerlemesine önemli katkıda bulunan bir faktör olarak tanımlanmıştır. Disbiyotik bağırsak mikrobiyotasındaki artan proinflamatuvar endotoksin seviyeleri, daha fazla proinflamatuvar LPS'nin dolaşıma translokasyonunu kolaylaştıran transepitelyal geçirgenliği artırarak düşük dereceli inflamatuvar durumu şiddetlendirebilir (Allam-Ndoul, Castonguay-Paradis ve Veilleux, 2020). Değişmiş bir bağırsak bariyerinin artan bağırsak geçirgenliğine ve inflamatuvar yanıtı yol açabileceği ve bağırsak mikrobiyotasının bu süreci modüle edebileceği hipotezi, “sızdıran bağırsak sendromu” ve “disbiyoz”un birbiriyle bağlantılı olduğu ve her ikisinin de çeşitli gastrointestinal ve

sistemik bozuklukların patogeneğinde yer aldığı görüşüne yol açmıştır (Di Tommaso ve diğerleri, 2021).

4. Hastalığın Klinik Özellikleri

Bağırsak aşırı geçirgenliği ile karakterize olan LGS, bir dizi sistemik bozukluğu kapsar. Akut veya kronik ishal veya kabızlık, şişkinlik, yorgunluk ve baş ağrıları dâhil olmak üzere LGS'nin ana semptomları, çoğunlukla, bağırsak aşırı geçirgenliği olabilen bu bozukluğun altta yatan nedeni ile ilgilidir (Twardowska ve diğerleri, 2022).

"Sızdıran bağırsak" tip 1 diyabet, sistemik lupus eritematozus, multiple skleroz, çölyak hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları dâhil olmak üzere çoklu otoimmün hastalıklar ve kronik inflamatuvar bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Zheng ve diğerleri, 2021). Ayrıca astım, otizm, parkinson hastalığı, egzama, sedef hastalığı, eozinofilik özofajit, çevresel enteropati, kuşaşörkor, fibromiyalji, depresyon, kronik yorgunluk sendromu, çoklu organ yetmezliği sendromu, alkolöz yağlı karaciğer hastalığı, alkolik siroz, obezite, metabolik sendrom, pankreatit ve romatoid artrit dahil olmak üzere diğer bazı gastrointestinal olmayan hastalıklar sızdıran bağırsakla ilişkilendirilmiştir (Camilleri, 2019).

Metabolik komplikasyonları bağırsak geçirgenliğine bağlayan kesin mekanizmalar belirsizliğini koruyor olsa da literatürde bağırsak mikrobiyotasının aktif bir rolü olduğu öne sürülmektedir (Allam-Ndoul ve diğerleri, 2020).

5. Tanı

LGS tanı yöntemlerinin ilki ağızdan alınan prob molekülleri iken (epitelial bariyerin, özellikle parasetüler yolun doğrudan fonksiyonel değerlendirmesi) ikincisi dolaşımdaki endotoksinler (LPS ve LPS bağlayıcı protein), serum zonulin (bağırsak sıkı bağlantı modülatörüdür) veya bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein seviyeleri (I-FABP) ölçümleridir; bu ölçümler epiteldeki hasarı yansıtır ve bariyerin dolaylı değerlendirmelerini oluşturur. Üçüncü bir kategori ise konfokal mikroskop ve mukozal empedans kullanan endoskopik ölçümlerden oluşmaktadır (Camilleri ve Vella, 2022).

Potansiyel “sızdıran bağırsak” biyobelirteçleri ile metabolik sağlık arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada en sağlıklı metabolik profillere sahip bireylerde zonulin, lipopolisakkarit bağlayıcı protein, sCD14, bakterisidal geçirgenliği artırıcı protein ve peptidoglikan düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.05$) olduğu bulunmuştur. Özellikle zonulinin, sızdıran bir bağırsağın izlenmesine ve kronik metabolik hastalık geliştirme riski taşıyan bireylerin tespit edilmesine yardımcı olabileceği öne sürülmüştür

(Hoshiko ve diğerleri, 2021). Zonulin olarak adlandırılan bağırsak TJ'leri üzerinde düzenleyici aktivite gösteren ilk insan proteini 2.000 yılında tanımlanmıştır (Binienda ve diğerleri, 2020). Zonulin, bağırsak geçirgenliğini yansıtan ölçülebilir tek kan proteindir ve artan seviyelerin, bozulmuş bağırsak bariyerinin bir belirtici olarak kabul edilmektedir (Ohlsson, Roth, Larsson ve Höglund, 2017). Diyabetik sıçan modelinde gerçekleştirilen bir çalışmada artan bağırsak geçirgenliğinin, intralümenal zonulin konsantrasyonunun artışıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir (Wang, Uzzau, Goldblum ve Fasano, 2000). Muhtemelen, zonulin, TJ proteinlerinin fosforilasyonuna ve aktin filamentlerinin yeniden düzenlenmesine ve ardından proteinlerin bağlantı kompleksinden yer değiştirmesine yol açan proteinaz aktive edilmiş reseptör 2 yoluyla epidermal büyüme faktörü reseptörünü aktive eder; sonuç olarak, TJ gevşer ve bağırsak geçirgenliğini artırır (Binienda ve diğerleri, 2020).

6. Tedavi

6.1. Diyet

Çeşitli diyet bileşenlerinin, bağırsak bariyer fonksiyonunu restore ettiği rapor edilmiştir, dolayısıyla bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirmek için iki yaklaşım önerilmiştir; bariyere zarar veren gıdalardan kaçınma veya bariyeri güçlendiren gıdaların tüketilmesi (Camilieri ve Vella, 2022). Diyetin özellikle karbonhidrat ve lipid bileşimi açısından değiştirilmesinin bağırsak geçirgenliğini faydalı bir şekilde etkileyerek LGS'nin iyileşmesine yol açması söz konusudur (Binienda ve diğerleri, 2020).

Son yapılan çalışmalarda yüksek fruktozlu diyetlerin bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişikliklere ve bağırsak geçirgenliğindeki artışa bağlı olarak enflamasyona ve metabolik bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir (Wang ve diğerleri, 2020). Fruktozun bağırsak geçirgenliğinin düzenlenmesinde rol oynayan temel karbonhidratlardan biri olarak zararlı etkilere neden olduğunu gösteren çalışmalar olduğu belirtilmiştir (Binienda ve diğerleri, 2020). Fruktoz, özellikle batı tarzı bir diyet ile birleştirildiğinde, belirgin bağırsak bariyeri işlev bozukluğu ile sonuçlanmaktadır (Volynets ve diğerleri, 2017). LGS hastalarının diyetinde monosakarit formunda veya sakarozun bir parçası olarak aşırı miktarda fruktozun sınırlandırılması gerektiği sonucuna varılmıştır (Twardowska ve diğerleri, 2022).

Diyet lifi, bağırsak bariyeri için koruyucu bir besin olarak kabul edilir ve mikrobiyotanın sağlıklı bir şekilde korunmasına katkıda bulunur; bu faydalı etkilere SCFA'lar aracılık eder. Buna karşılık, yağlar muhtemelen epitel geçirgenliğinde bir artışa neden olur. Ayrıca, yağ kaynaklı artan plazma LPS seviyeleri, bağırsak bariyerini bozabilir. Bu bulgular, batı tarzı bir diyetin, bozulmuş bağırsak bariyer fonksiyonu dâhil olmak üzere, kötü bağırsak

sağlığı nedeniyle çeşitli sistemik hastalıkları tetikleme veya şiddetlendirme olasılığı yüksek olan yüksek yağlar ve zayıf lifler içerdiğini göstermektedir (Usuda ve diğerleri, 2021).

Öte yandan, serbest yağ asitlerinin bağırsak geçirgenliği üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğu görülmektedir; örneğin SCFA'lar LGS'de faydalı olan bağırsak geçirgenliğinin azalmasına yol açabilir (Binienda ve diğerleri, 2020). SCFA'lar epitel hücre proliferasyonunu uyarır ve bağırsak epitel hücreleri arasındaki bağlantıları korudukları için bağırsak bariyer fonksiyonu için gerekli olan TJ proteinlerinin ekspresyonunu modüle eder. Yani SCFA'lar TJ proteinlerinin ekspresyonunu upregüle ederek bağırsak bariyer fonksiyonunu korur (Liu ve diğerleri, 2020). Asetat, propiyonat, butirat ve valerat içeren bu organik asitler, kolonda sindirilmemiş diyet karbonhidratlarının bağırsak mikrobiyal fermentasyonu ile üretilirler (Bischoff ve diğerleri, 2014). Bütiratın, aralarında müsin sentezi, TJ yeniden birleşmesi veya oklüdin ve ZO-1 up regülasyonu gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla lokal enflamasyonu azalttığı ve bağırsak bariyeri geçirgenliğini iyileştirdiği gösterilmiştir (Allam-Ndoul ve diğerleri, 2020). Bağırsak mikrobiyotası tarafından bağırsak duvarı bütünlüğünü artıran SCFA'lara dönüştürülen diyet lifi alımının artırılması önerilir (Twardowska ve diğerleri, 2022).

Bu kanıtlar, bir diyetin değiştirilmesinin, LGS ve sızdıran bağırsak ile karakterize diğer rahatsızlıkları olan hastalarda farmakolojik tedaviye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (Binienda ve diğerleri, 2020).

6.2. Probiyotikler ve Prebiyotikler

Günlük diyetle probiyotiklerin ve prebiyotiklerin dâhil edilmesi, bağırsak geçirgenliğini azaltarak bağırsak mikrobiyom sağlığını artırabilir (Paray ve diğerleri, 2020). Probiyotikler, yeterli miktarda tüketildiğinde konakçı üzerinde sağlık etkisi sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanırken prebiyotikler, gastrointestinal mikrobiyotanın bileşiminde ve/veya aktivitesinde spesifik değişikliklere neden olan ve böylece konakçı sağlığına fayda sağlayan seçici olarak fermente edilmiş bileşenlerdir (Di Tommaso ve diğerleri, 2021). Probiyotikler ve prebiyotikler, uygulama sırasında bağırsak ortamını iyileştirirler, patojenik mikropların kolonizasyonunu önlerler, bağışıklık fonksiyonunu düzenlerler, bağırsak geçirgenliğini azaltırlar ve böylelikle konakçıya fayda sağlarlar (Paray ve diğerleri, 2020).

Probiyotiklerin ve prebiyotiklerin uygulanması yoluyla sızdıran bağırsağın tersine çevrilmesi, son on yılda ivme kazanmıştır. Araştırmalar geçirgen bağırsağın probiyotikler tarafından TJ protein üretiminin artırılması yoluyla tersine çevrildiğini doğrulamaktadır (Paray ve diğerleri, 2020). Ahmadi ve diğerlerinin (2020b) çalışma sonuçları, probiyotik ile modüle

edilmiş bağırsak mikrobiyotasının, sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu arttırmak için öncelikle bağırsak epitel hücreleri üzerinde etki ettiğini ve bunun sonucunda da lokal dokularda ve periferik bağışıklık hücrelerinde enflamasyonu azaltan epitel geçirgenliğinin azalmasına neden olduğunu göstermektedir.

6.3. Besin Takviyeleri

Literatüre göre, aminoasitler, vitaminler ve fitokimyasallar içeren diyet takviyeleri gastro intestinal (GI) sisteminin yapısı ve işlevi üzerinde koruyucu etkiler göstermektedir. Hem in vivo hem de in vitro çalışmalara göre, bu bileşikler mikroekolojik dengeyi düzenleyebilir, bağırsaklardaki enflamasyonu azaltabilir ve TJ proteinlerinin ekspresyonunu artırarak bozulmuş bariyer fonksiyonunu geri yükleyebilir (Twardowska ve diğerleri, 2022).

6.3.1. Aminoasitler

Glutamin, stresli olaylar sırasında bağırsak hücrelerinin hayatta kalmasını ve spesifik protein kinazların aktivasyonu yoluyla çoğalmalarını artırarak bağırsak bariyerinin bütünlüğünü korumada koruyucu bir rol oynayan esansiyel olmayan bir aminoasittir (Di Tommaso ve diğerleri, 2021). Glutamin ayrıca TJ proteinlerinin ekspresyonunu indükleyerek bağırsak geçirgenliğinin modülasyonunda yer alır. Mevcut veriler BT'nin önlenmesi için glutamin kullanımının umut verici olduğunu göstermektedir (Twardowska ve diğerleri, 2022).

Taurin, insan vücudunda en bol bulunan modifiye aminoasitlerden biridir (Ahmadi ve diğerleri, 2020b). Ahmadi ve diğerleri (2020b)'nin çalışma sonuçları taurinin bağırsak geçirgenliğini azalttığını ve bağırsak epitelindeki sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu arttırdığını göstermektedir; bu, bağırsakta artan taurin bolluğunun, sızıntılı bağırsağı ve enflamasyonu azaltmak için sıkı bağlantıları güçlendirerek bağırsak epitel bütünlüğünü arttırdığını düşündürmektedir.

6.3.2. Vitaminler

A vitamini eksikliği olan diyet, birkaç hafta içinde kommensal bakterilerde değişikliklere neden olarak müsin dinamiklerini ve mucin 2 ve defensin gibi savunma moleküllerinin ekspresyonunu değiştirerek bağırsak bariyerini bozar. Yüksek oranda subklinik A vitamini eksikliği olan çocukların kesitsel araştırmaları, serum retinol konsantrasyonlarının bağırsak geçirgenliği ile ters orantılı olduğunu ortaya koymuştur (Bischoff ve diğerleri, 2014).

A vitamini dışında D vitamini de bağırsak bariyeri için bir rol oynuyor gibi görünmektedir (Bischoff ve diğerleri, 2014). D vitamini, kludun ve okludun gibi TJ proteinlerinin ekspresyonunu artırır. Ayrıca bağırsak yüzeyindeki antimikrobiyal yanıtları düzenler ve bağırsak disbiyozunu iyileştirir (Di Tommaso ve diğerleri, 2021). D vitamini reseptörü nakavt farelerde yapılan deneyler, D vitamini eksikliğinin mukozal bariyeri tehlikeye atabileceğini, bunun da mukozal hasara karşı artan bir duyarlılığa yol açabileceğini göstermiştir (Bischoff ve diğerleri, 2014).

6.3.3. Fitokimyasallar

Fitokimyasallar, bitkilerden elde edilen kimyasal bileşikler olup uygun vücut fonksiyonunun sürdürülmesinde anahtar bir rol oynamasalar da antioksidan, vazoprotektif, antiseptik, analjezik, immünomodülatör, nöroprotektif ve hepatoprotektif aktiviteleri medikal uygulamada yüzyıllardır kullanılmaktadır. Fitokimyasalların (çoğunlukla polifenollerin) GI sistemi üzerindeki etkisine ilişkin son in vivo ve in vitro çalışmalar, bu bileşiklerin bağırsak geçirgenliği düzenlemesine katıldığını ortaya koymuştur (Twardowska ve diğerleri, 2022).

6.4. İlaçlar

Diyet, probiyotikler/prebiyotikler ve diyet takviyeleri bağırsak bariyer bütünlüğünü iyileştirebilse ve dolayısıyla BT'yi önleyebilse de, daha şiddetli LGS formları olan hastalarda yeterli bir terapötik strateji olmayabilir (Twardowska ve diğerleri, 2022). Bağırsak bariyerinin bütünlüğünü arttırmak veya restore etmek için çeşitli ajanlar önerilmiştir. Şu anda onaylanmış özel bir ilaç olmamasına rağmen, çoğu ilginç etki mekanizmaları ve bağırsak geçirgenliğinin modülasyonunda gelecek vaat eden bir rol ortaya koymaktadır (Di Tommaso ve diğerleri, 2021).

LGS'li hastalar için mevcut tedaviler, genellikle bir semptom olarak sızdıran bağırsak içeren altta yatan duruma dayanmaktadır. Buna göre, IBD hastalarına anti-inflamatuar ilaçlar ve bağırsaklık sistemi baskılayıcıları reçete edilirken, irritabl bağırsak sendromu vb. hastalarına antikolinerjikler ve serotonin reseptörlerinin ligandları önerilir (Twardowska ve diğerleri, 2022). Diğer ilaçlar ve hedefler, bağırsak geçirgenliğini düzenleyebilir ve şu anda potansiyel tedaviler olarak araştırmalardan geçmektedir; bunlar, interlökin-13 ve interferon γ 'ya karşı monoklonal antikorları ve reseptörleri (örn., deksmedetomidinli α_2 -adrenerjik reseptörler, glukagon benzeri peptit 2, glukokortikoidler) veya iyon kanallarını (örn., lubiprostonlu klorür kanalı) veya mast hücre stabilizatörlerini hedefleyen ilaçları içerir (Camilleri ve Vella, 2022). Diyet, probiyotikler ve diyet takviyelerinde olduğu gibi, BT

profilaksisinde anti-inflamatuar, prokinetik veya laksatif ilaçların etkinliğini doğrulayan veriler hala eksiktir (Twardowska ve diğerleri, 2022).

Bir zonulin antagonisti olan larazotid ile tedavi, bariyer fonksiyonunu dolayısıyla hastalık semptomlarını iyileştirmiştir (Kinashi ve Hase, 2021). Bağırsak geçirgenliğinin sağlık ve hastalıktaki rolünü anlamadaki en büyük keşiflerden biri, şimdiye kadar açıklanan tek fizyolojik bağırsak geçirgenliği modülatörü olan zonulinin keşfi olmuştur (Fasano, 2020). Bağırsak geçirgenliğinin bir biyolojik belirteci ve LGS ile ilişkili otoimmün hastalıklar için umut verici bir terapötik hedef olarak zonulinin önemini desteklenmektedir (Kinashi ve Hase, 2021). Bağırsak disbiyozu, lümenal içeriğin epitel bariyerinden geçişine yol açan zonulin salınımına neden olabilir ve bu da proinflamatuar sitokinlerin salınımına neden olur; böylelikle geçirgenliğin arttığı bir kısır döngü meydana gelir. Larazotid asetatın hem hayvan modellerinde hem de insan klinik deneylerinde inflamasyonu hafifletmedeki etkisi, sadece birçok CID'de zonulinin patojenik rolünü doğrulamakla kalmaz, aynı zamanda zonulin için patojenik bir rolün varsayıldığı veya kanıtlandığı çeşitli CID'lerde bağırsak geçirgenliğini hedefleme olasılığını açar (Fasano, 2020).

T2DM tedavisi için kullanılan bir ilaç olan metformin, son zamanlarda bağırsak sızıntısı için potansiyel bir tedavi olarak önerilmiştir (Di Tommaso ve diğerleri, 2021). Ahmadi ve diğerleri (2020a)'nın çalışma sonuçları metforminin, bağırsak mikrobiyomunu ve metabolomunu faydalı bir şekilde modüle etmek suretiyle yaşlı obez erişkinlerde metabolik işlev bozuklukları ile birlikte bilişsel gerilemeyi iyileştirmenin yanı sıra, yaşlanmayla ilişkili sızıntılı bağırsak ve enflamasyon için terapötik bir rejim olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Obetolik asit (OCA), safra asitlerinin yarı sentetik bir hidrofobik analogu ve safra asidi metabolizmasını düzenleyen farnesoid X reseptörünün bir agonistidir. Son zamanlarda, OCA'nın deneysel modellerde bağırsak vasküler bariyer bütünlüğünü geri kazandığı ve bakteri translokasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Di Tommaso ve diğerleri, 2021).

Divertin, bağırsak hücrelerinin peri-kavşak aktomiyosin halkası (PAMR) üzerinde etkili olan yeni bir moleküldür. Divertin, PAMR üzerindeki mitokondriyal hidroksilazın aktivitesini bloke eder, böylece aktomiozin halka kasılmasını azaltır ve hücreler arası bağlantıları sıkılaştırır. Bağırsak geçirgenliği üzerindeki bu olumlu etkilerden dolayı, IBD'ler ve diğer otoimmün hastalıklar için bir tedavi olarak önerilmiştir (Di Tommaso ve diğerleri, 2021). Divertin gibi geliştirme aşamasındaki farmakolojik yaklaşımlar, geçirgenliğin sızıntı yolağındaki önemli bir faktör olan mitojenle aktive olan protein kinazı hedeflemektedir (Camilleri ve Vella, 2022).

Lubiproston, yetişkinlerde kronik idiyopatik kabızlık ve kabızlık ile birlikte IBD tedavisi için endike olan bir oral klorür kanalları-2 aktivatörüdür. Müshil özelliklerine ek olarak, Lubiprostone, bağırsak bariyeri aşırı geçirgenliğini azaltan etkinliği kanıtlanmış ilk antidiyareik ilaçtır (Twardowska ve diğerleri, 2022).

Antibiyotik kullanımı ile BT'nin önlenmesi etkili bir strateji olmasına rağmen, antibiyotik direnci ve bağırsak mikrobiyom bileşimindeki potansiyel bozulma nedeniyle, sadece siroz gibi ciddi hastalıkları olan ve GI dışı enfeksiyon geliştirme riski yüksek hastalarda kullanılmalıdır (Twardowska ve diğerleri, 2022).

Diyete ek olarak, birçok araştırma BT tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak antiinflamatuvar ilaçlardan bahsetmektedir; enflamasyon, TJ protein ekspresyonundaki azalma ve bağırsak hasarı nedeniyle bağırsak homeostazını bozabileceği ve bağırsak aşırı geçirgenliğini indükleyebileceği için bu strateji LGS benzeri semptomları olan hastalarda bir anahtar rolü oynayabilir (Twardowska ve diğerleri, 2022). Adalimumab ve infliximab'ın IBD'lerde genel antiinflamatuvar etkilerine katkıda bulunan bariyer geçirgenliğinin düzenleyicileri olarak kullanımları söz konusudur (Camilieri ve Vella, 2022). İn vivo ve in vitro çalışmalardan elde edilen veriler umut verici olsa da, insan çalışmalarında anti-inflamatuvar ilaçların etkinliğini doğrulayan kanıtlar hala eksiktir (Twardowska ve diğerleri, 2022).

6.5. Bağırsak Mikrobiyotası

Mikrobiyota, belirli bir yeri kolonize eden tüm mikroorganizma popülasyonunu ifade eder ve sadece bakterileri değil aynı zamanda mantarlar, archaea, virüsler ve protozoonlar gibi diğer mikropları da içerir. ABD İnsan Mikrobiyom Projesi (HMP), Avrupa İnsan İntestinal Sistem Metagenomiği (MetaHIT) Komisyonu ve diğer birçok çalışma normal bağırsak florasının sağlık üzerindeki yararlı fonksiyonların ortaya koymuştur (Jandhyala ve diğerleri, 2015).

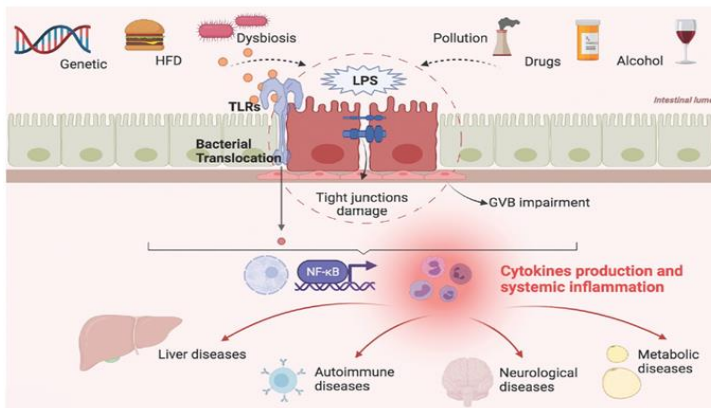
Bağırsak mikrobiyotasının doğada büyük ölçüde simbiyotik olduğu ve besinlerin parçalanması ve emilimi, vitamin ve hormon üretimi ve patojenler tarafından kolonizasyonun önlenmesi dahil olmak üzere çeşitli süreçlerde yer aldığı kabul edilir (Bischoff ve diğerleri, 2014).

Bağırsak bariyerinin geçirgenliği birçok faktörden etkilenir ve en önemlisi bağırsak mikrobiyomu ile konakçı arasındaki etkileşimler gibi görünmektedir (Twardowska ve diğerleri, 2022). Bağırsaktaki mikrobiyotanın bileşimi bariyer bütünlüğünü, bağırsak geçirgenliğinde bir artışı ve bakterilerin ve ürünlerinin dokuya translokasyonundaki rolünü etkiler (Slyepchenko ve diğerleri, 2017).

Bağırsak mikrobiyota bileşiminin değiştirilmesi TJ proteinlerinin ekspresyonunun azalmasına, mukus üretiminin ve salgısının bozulmasına veya proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde artışa ve bunun sonucunda da bağırsak disbiyozunun indüklenmesine neden olabilir (Binienda ve diğerleri, 2020). LGS'nin disbiyoz aracılı indüksiyonu bir inflamatuvar yanıt başlatırken, bazı mikrobiyal ürünlerin TJ bütünlüğünü güçlendirmesi söz konusudur (Kinashi ve Hase, 2021).

Fizyolojik koşullar altında, bağırsak mikrobiyotası, bileşenlerinin ve metabolitlerinin bağırsıklık hücreleri üzerindeki doğrudan etkisi yoluyla bağırsıklık homeostazını sürdürmede ve bağırsıklık sisteminin gelişimini iyileştirmede kilit bir rol oynar. Mikrobiyota düzensizliği epitel bariyerini bozabilir ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına yol açarak bakterilerin ve ürünlerinin dolaşıma geçmesine izin vererek kalıcı immün aktivasyona neden olabilir (Zheng ve diğerleri, 2021). Bağırsıklık sistemini düzenlemek, sızdıran bir bağırsağı düzeltmenin bir yolu olarak kabul edilmektedir (Paray ve diğerleri, 2020).

Genetik duyarlılık, çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları ve bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki değişiklikler, bağırsak epitelyal ve vasküler bariyerini etkileyerek bakteriyel translokasyonu ve endotoksemiye kolaylaştırabilir. Bu faktörler, organik ve metabolik bozuklukları kötüleştiren sistemik bir inflamatuvar yanıtı tetikler (Şekil 1) (Di Tommaso ve diğerleri, 2021). Sitokin ortamı, epitel bariyer fonksiyonunu etkileyen kritik bir faktördür. Bağırsak kommensal mikrobiyotasının bağırsak bağırsıklığını düzenlemede önemli bir rol oynadığı göz önüne alındığında, mikrobiyotanın sitokin kaynaklı bariyer değişikliklerini düzenleyerek epitel bariyeri etkilemesi beklenmektedir (Kinashi ve Hase, 2021).



Şekil 1: Bağırsak bariyerinin bozulmasına ve sistemik hastalıklara katkıda bulunan faktörler. HFD: yüksek yağlı diyet; LPS: lipopolisakarit; GVB: bağırsak damar bariyeri; TLR'ler: toll benzeri reseptörler (Di Tommaso ve diğerleri, 2021)

İnsanlarda bağırsak mikrobiyotasını oluşturan bakterilerin çoğunluğu Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria ve Actinobacteria olmak üzere dört ana filumdan oluşmaktadır. Firmicutes ve Bacteroidetes filumları, bağırsak mikrobiyomunun bağıl bolluğunun %90'ından fazlasını temsil eder ve aralarındaki ilişki bağırsak homeostazının korunmasında önemli rol oynar (Binda ve diğerleri, 2018). Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) oranı homeostazının korunması ile ilişkilendirilmiştir ve bu orandaki değişikliklerin çeşitli patolojilere yol açması söz konusudur (Stojanov, Berlec ve Štrukelj, 2020). Birden fazla hayvan çalışması, hem obezite hem de yüksek yağlı ve yüksek şekerli diyetlerin artan F/B oranı ve artan geçirgenlik ile karakterize edilen bir bağırsak disbiyoz durumu ile sonuçlandığını göstermiştir (Chisari, Wouthuyzen-Bakker, Friedrich, ve Parvizi, 2021). *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroidetes* spp., *Clostridiales* spp. ve *Akkermansia muciniphila* bağırsak bariyerini artıran, bakteriler olarak bilinirken *Oscillibacter* spp. ve *Desulfovibrio* spp. (örneğin, *Bilophila wadsworthia*) ise bariyer bütünlüğünün azaltan bakteriler olarak bilinmektedir (Camilleri ve Vella, 2022).

Probiyotikler, BT ve endotoksemiye önleyen bağırsak mikrobiyotasını modüle eder; bu, *Bifidobacteria* ve *Lactobacillus* ile ilgili çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Özellikle *Lactobacillus plantarum*'un bağırsak bariyeri bütünlüğü üzerinde birçok faydalı etki gösterdiği kanıtlanmıştır (Twardowska ve diğerleri, 2022). *L. plantarum*, insanlarda TJ komplekslerinin stabilitesini artırabilir ve sitokinler, toksinler ve patojenler tarafından bozulmalarını azaltabilir (Bischoff ve diğerleri, 2014). Bitkilerden elde edilen en yaygın prebiyotik takviyesi olan inülin (Paray ve diğerleri, 2020), LPS maruziyetinin neden olduğu insan kolon hücrelerinde hasarı azaltarak çöpçü görevi görebilir (Di Tommaso ve diğerleri, 2021). Diyetin inülin ile desteklenmesi, glukoz homeostazını iyileştirmenin yanı sıra *Bifidobacterium* spp.'nin büyümesini de arttırmıştır (Paray ve diğerleri, 2020).

Verrucomicrobia filumuna ait münisin parçalayıcı bir suş olan *A. muciniphila*'nın (Allam-Ndoul ve diğerleri, 2020) antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu ve bağırsak bariyeri bütünlüğünü iyileştirdiği kanıtlanmıştır (Twardowska ve diğerleri, 2022). Metformin tedavisi ile *A. muciniphila* bolluğundaki artış, yüksek yağlı diyetlerin veya metabolik bozuklukların neden olduğu bağırsak geçirgenliğindeki artışı geri çevirebilen münisin üretimini desteklemektedir. Ayrıca *A. muciniphila*'nın TJ proteinlerinin ekspresyonunu artırarak bağırsak bariyerini güçlendirmesi söz konusudur (Lee, Chae, Jo, Jerng ve Bae, 2021).

Bariatrik cerrahi, tip 2 diyabetli (T2D) hastalarda glukoz homeostazında, düşük dereceli enflamasyonda ve bağırsak epitel geçirgenliğinde bir iyileşme ile birlikte *Faecalibacterium prausnitzii* bağıl bolluğunda artışa neden

olmuştur; bu tür, bağırsak epitel hücreleri için önemli bir enerji kaynağı olan bütirat üreten bakterilerden biridir (Allam-Ndoul ve diğerleri, 2020).

T2D için potansiyel olarak faydalı iki tür olan *Bacteroides vulgatus* ve *Bacteroides dorei*'nin ZO-1 ekspresyonunu arttırdığı ve epitelyal bariyer fonksiyonunu iyileştirdiği ortaya konmuştur (Allam-Ndoul ve diğerleri, 2020). Aynı zamanda *Bacteroides fragilis* ile tedavinin ağırlıklı olarak mikrobiyal florayı değiştirdiği ve bağırsağın bariyer fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (Paray ve diğerleri, 2020).

Bağırsak mikrobiyotası, metabolik ve immün yolları aracılığı ile bağırsak geçirgenliğini hem pozitif hem de negatif olarak modüle eder. Bağırsak mikrobiyota-bağırsak bariyer etkileşimlerinin modülasyonu, çeşitli bağırsak ve bağırsak dışı hastalıklarda yeni terapötik stratejilerin hedefi olarak giderek daha fazla kabul görmektedir (Di Tommaso ve diğerleri, 2021).

7. Referanslar

- Ahmadi, S., Razazan, A., Nagpal, R., Jain, S., Wang, B., Mishra, ...Yadav, H. (2020a). Metformin Reduces Aging-Related Leaky Gut and Improves Cognitive Function by Beneficially Modulating Gut Microbiome/Goblet Cell/Mucin Axis. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, 75(7), e9–e21. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa056>
- Ahmadi, S., Wang, S., Nagpal, R., Wang, B., Jain, S., Razazan, ...Yadav, H. (2020b). A human-origin probiotic cocktail ameliorates aging-related leaky gut and inflammation via modulating the microbiota/taurine/tight junction axis. JCI insight, 5(9), e132055. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.132055>
- Ajamian, M., Steer, D., Rosella, G. ve Gibson, P. R. (2019). Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems. PloS one, 14(1), e0210728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210728>
- Allam-Ndoul, B., Castonguay-Paradis, S. ve Veilleux, A. (2020). Gut Microbiota and Intestinal Trans-Epithelial Permeability. International journal of molecular sciences, 21(17), 6402. <https://doi.org/10.3390/ijms21176402>
- Binda, C., Lopetuso, L. R., Rizzatti, G., Gibiino, G., Cennamo, V. ve Gasbarrini, A. (2018). Actinobacteria: A relevant minority for the maintenance of gut homeostasis. Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver, 50(5), 421–428. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.02.012>

- Binienda, A., Twardowska, A., Makaro, A. ve Salaga, M. (2020). Dietary Carbohydrates and Lipids in the Pathogenesis of Leaky Gut Syndrome: An Overview. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 8368. <https://doi.org/10.3390/ijms21218368>
- Bischoff, S. C., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J. D., Serino, M., ...Wells, J. M. (2014). Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy. *BMC gastroenterology*, 14, 189. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>
- Camilleri M. (2019). Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*, 68(8), 1516–1526. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318427>
- Camilleri, M. ve Vella, A. (2022). What to do about the leaky gut. *Gut*, 71(2), 424–435. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325428>
- Chisari, E., Wouthuyzen-Bakker, M., Friedrich, A. W. ve Parvizi, J. (2021). The relation between the gut microbiome and osteoarthritis: A systematic review of literature. *PloS one*, 16(12), e0261353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261353>
- Di Tommaso, N., Gasbarrini, A. ve Ponziani, F. R. (2021). Intestinal Barrier in Human Health and Disease. *International journal of environmental research and public health*, 18(23), 12836. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312836>
- Fasano A. (2020). All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-69. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>
- Hoshiko, H., Feskens, E., Oosterink, E., Ariens, R., Mes, J. J. ve de Wit, N. (2021). Identification of leaky gut-related markers as indicators of metabolic health in Dutch adults: The Nutrition Questionnaires plus (NQplus) study. *PloS one*, 16(6), e0252936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252936>
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M. ve Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology*, 21(29), 8787–8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- Kinashi, Y. ve Hase, K. (2021). Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Frontiers in immunology*, 12, 673708. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673708>

- Lee, C. B., Chae, S. U., Jo, S. J., Jerng, U. M. ve Bae, S. K. (2021). The Relationship between the Gut Microbiome and Metformin as a Key for Treating Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3566. <https://doi.org/10.3390/ijms22073566>
- Liu, Y., Wang, C., Li, J., Li, T., Zhang, Y., Liang, Y. ve Mei, Y. (2020). Phellinus linteus polysaccharide extract improves insulin resistance by regulating gut microbiota composition. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 34(1), 1065–1078. <https://doi.org/10.1096/fj.201901943RR>
- Ohlsson, B., Roth, B., Larsson, E. ve Höglund, P. (2017). Calprotectin in serum and zonulin in serum and feces are elevated after introduction of a diet with lower carbohydrate content and higher fiber, fat and protein contents. *Biomedical reports*, 6(4), 411–422. <https://doi.org/10.3892/br.2017.865>
- Paray, B. A., Albeshr, M. F., Jan, A. T. ve Rather, I. A. (2020). Leaky Gut and Autoimmunity: An Intricate Balance in Individuals Health and the Diseased State. *International journal of molecular sciences*, 21(24), 9770. <https://doi.org/10.3390/ijms21249770>
- Shi, J., Barakat, M., Chen, D. ve Chen, L. (2018). Bicellular Tight Junctions and Wound Healing. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3862. <https://doi.org/10.3390/ijms19123862>
- Slyepchenko, A., Maes, M., Jacka, F. N., Köhler, C. A., Barichello, T., McIntyre, R. S., ...Carvalho, A. F. (2017). Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities. *Psychotherapy and psychosomatics*, 86(1), 31–46. <https://doi.org/10.1159/000448957>
- Stojanov, S., Berlec, A. ve Štrukelj, B. (2020). The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. *Microorganisms*, 8(11), 1715. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111715>
- Twardowska, A., Makaro, A., Binienda, A., Fichna, J. ve Salaga, M. (2022). Preventing Bacterial Translocation in Patients with Leaky Gut Syndrome: Nutrition and Pharmacological Treatment Options. *International journal of molecular sciences*, 23(6), 3204. <https://doi.org/10.3390/ijms23063204>
- Usuda, H., Okamoto, T. ve Wada, K. (2021). Leaky Gut: Effect of Dietary Fiber and Fats on Microbiome and Intestinal Barrier. *International journal of molecular sciences*, 22(14), 7613. <https://doi.org/10.3390/ijms22147613>

- Visser, J. T., Lammers, K., Hoogendijk, A., Boer, M. W., Brugman, S., Beijer-Liefers, S., ...Rozing, J. (2010). Restoration of impaired intestinal barrier function by the hydrolysed casein diet contributes to the prevention of type 1 diabetes in the diabetes-prone BioBreeding rat. *Diabetologia*, 53(12), 2621–2628. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1903-9>
- Volynets, V., Louis, S., Pretz, D., Lang, L., Ostaff, M. J., Wehkamp, J. ve Bischoff, S. C. (2017). Intestinal Barrier Function and the Gut Microbiome Are Differentially Affected in Mice Fed a Western-Style Diet or Drinking Water Supplemented with Fructose. *The Journal of nutrition*, 147(5), 770–780. <https://doi.org/10.3945/jn.116.242859>
- Wang, W., Uzzau, S., Goldblum, S. E. ve Fasano, A. (2000). Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of cell science*, 113 Pt 24, 4435–4440
- Wang, Y., Qi, W., Song, G., Pang, S., Peng, Z., Li, Y. ve Wang, P. (2020). High-Fructose Diet Increases Inflammatory Cytokines and Alters Gut Microbiota Composition in Rats. *Mediators of inflammation*, 2020, 6672636. <https://doi.org/10.1155/2020/6672636>
- Zheng, D., Liao, H., Chen, S., Liu, X., Mao, C., Zhang, C., ...Chen, Y. (2021). Elevated Levels of Circulating Biomarkers Related to Leaky Gut Syndrome and Bacterial Translocation Are Associated With Graves' Disease. *Frontiers in endocrinology*, 12, 796212. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.796212>

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 5

insac



**Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Minimal İnvaziv
Girişimler
(Burcu Karakuş, Fırat Selvi)**

Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Minimal İnvaziv Girişimler

Burcu Karakuş¹, Doç. Dr. Fırat Selvi²

¹*İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Fatih, İstanbul.
E-mail: buurcukarakus@gmail.com*

²*İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Fatih, İstanbul, E-mail: fselvi@istanbul.edu.tr*

1. Giriş

19. yüzyılın ortalarına kadar tıp alanında cerrahlar invaziv, hızlı ve hayat kurtaran prosedürler gerçekleştirmek için çaba göstermekteydi. Günümüzde ise özellikle son 20 yılda bu yaklaşım yerini, tıpta ve teknolojiye yaşanan gelişmelerle birlikte, post-operatif dönemdeki komplikasyon risklerini azaltan “minimal invaziv cerrahi konseptler”ine bırakmaya başlamıştır. Bu güncel konseptler, tıbbın her uzmanlık alanında kullanılan teknikleri de etkilemiş ve gelişmesine olanak vererek geleneksel cerrahi uygulamalara iyi bir alternatif haline gelmiştir (Fuchs, 2002; Hünerbein et al., 2003).

Minimal invaziv cerrahi, geleneksel tekniklerin oluşturduğu morbiditelerden kaçınan, hastalar için daha az post-operatif ağrı, daha iyi kozmetik sonuçlar gibi birçok amacı barındıran yenilikçi bir cerrahi yaklaşımdır (Jaffray, 2005).

Diş hekimliği dinamik bir meslek olması dolayısıyla bu geliştirilen yeni teknik ve yaklaşımlardan direkt olarak etkilenmektedir. Minimal invaziv diş hekimliği kavramı tıpta yaşanan bu gelişmelerden sonra diş hekimliğinde de kendine yer edinmiştir. Bu sadece bir kavram olarak değil, rutin bir uygulama yöntemi haline de gelmektedir. Minimal invaziv tekniğin getirdiği tüm olumlu özelliklerden diş hekimliği alanında oral ve maksillofasiyal cerrahi uygulamalarda da faydalanılmıştır. Zaman içerisinde hem hastalar hem cerrahlar için tercih edilen yöntemler olmaya başlamıştır (Whitehouse, 2006).

2. Endoskopik Girişimlerle Tükürük Bezi Taşlarının Tedavisi

Son 20 yılda endoskopik girişimler hızla gelişmiştir. Bu gelişmeyle birlikte rutin olarak tıbbın birçok alanında teşhis ve tedavide rutin olarak kullanılan bir yöntem olmuştur. 1990’larda sialoendoskopun geliştirilmesiyle baş ve boyun bölgesinde de tükürük bezlerinde minimal invaziv olarak tedavi yöntemleri uygulanmaya başlamıştır. Özellikle tükürük bezi taşlarında sialoendoskopi uygulanan videoendoskopi gibi prosedürler minimal invaziv

cerrahinin önünü oldukça açmıştır (Carbonnel et al., 2020; Ziegler et al., 2003).

Tükürük bezleri birçok patolojiden etkilenen bir oluşumdur. Bunlar neoplastik hastalıklar, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar, tükürük bezi taşları olarak sayılabilir (Ziegler et al., 2003). Tükürük bezi taşları bu majör tükürük bezi hastalıklarının %50'sini oluşturur. Tükürük bezi taşlarının %80'i submandibular bezde, kalan %19'u parotis bezinde, %1'i ise sublingual tükürük bezlerinde bulunur (Troulis et al., 2013).

Tükürük bezlerinin dokusu içerisinde ya da salgı kanallarında tükürüğün salgısının içerisinde bulunan kalsiyum minerallerinin birikinti haline gelip taş halini almasına 'sialolit' yani 'tükürük bezi taşı' adı verilir. Bu taşların oluşmasına ise 'sialolithiazis' denmektedir (Foletti et al., 2018).

Sialolithiaziste endoskopik yöntemler ile minimal invaziv cerrahi tekniklerin yaygınlaşması oral ve maksillofasiyal cerrahide önemli bir dönüm noktası olmuştur. Özellikle son on yılda bu alanda kullanılan optik, litotripsi ve mikro enstrümanlarda çok hızlı gelişmeler yaşanmış, bu da gittikçe daha minimal invaziv teknikler ile daha karmaşık vakaların çözüme ulaşmasını ve hastaların da operasyon sonrası yaşadığı komplikasyonların azaltılmasını sağlamıştır (Foletti et al., 2018; Nahlieli et al., 2010).

Endoskopi ile gerçekleştirilen işlemler genel ya da lokal anestezi altında yapılmaktadır ama lokal anestezi ile yapılabilme imkanı sunması ve oldukça kısa sürelerde (ortalama 32 dakika) gerçekleştirilebilmesi hastaların operasyona olan toleransını, korkularını ve stresini de büyük ölçüde olumlu etkilemiştir (Nahlieli et al., 2010; Rotnág et al., 2016).

Endoskopi kullanılarak gerçekleştirilen sialoendoskopi işlemiyle, tükürük bezlerinde bulunan taşların aynı seansta hem teşhisi, hem çıkarılması sağlanabilmekte, özellikle de radyografilerde radyolusent görüntü oluşturan taşların teşhisi ve tedavisi için bu yöntem oldukça etkili olmaktadır. Bu durumların yanında endoskopi yöntemi tükürük bezlerinin çeşitli patolojik hastalıklarında ve kanal sistemlerinin incelenmesinin sağlanmasında da oldukça faydalıdır (Carbonnel et al., 2020; Rotnág et al., 2016).

Endoskopi yönteminden özellikle kombinasyon tedavi planlarında sıklıkla yardım alınır. Tükürük bezlerinin koruyucu minimal invaziv cerrahileri için vazgeçilmez parça olmuştur. Kombine tedavi yöntemlerinde endoskopi kullanımıyla başarı oranını %90'lara çıkarılmasını sağlamaktadır (Rotnág et al., 2016).

Sialoendoskopinin endikasyonları şu şekildedir (Troulis et al., 2013):

- Taşları belirlemek ve lokalize etmek için tükürük kanallarının incelenmesi.

- Teşhis amaçlı tükürük kanallarının muayenesi.
- Bariz bir tıkanıklık nedeni olmadan tekrarlayan tükürük bezi şişmesi atakları olan hastaların muayenesi ve tedavisi.
- Wharton veya Stenson kanalının orta ve posterior bölümünde bulunun derin yerleşimli küçük-orta (<5mm) boyutlu taşların çıkarılması.
- Sekonder taşlar için kanal sisteminin incelenmesi ile kanallarda taşların kırılmasından arta kalan parçaların çıkarılması.
- Submandibular ve parotis kanallarında bulunan darlık ve bükülmelerin tanımlanması ve tedavisi.
- Obstrüktif olmayan rekürrent submandibular ve parotis sialoadenitlerinde endoskopik inceleme, dilatasyon ve irrigasyon uygulanması.

Sialoendoskopi yönteminin tek kontrendikasyonu ise akut enfeksiyon durumunun var olmasıdır. Endoskopiden önce akut enfeksiyon tablosunun antibiyotik kullanımı ile ortadan kaldırılması gerekmektedir. (Troulis et al., 2013)

2.2. Cerrahi Tekniğin Uygulanması

Sialoendoskopik yöntemler ile tükürük bezi taşlarının tedavisinde operasyon öncesi ultrasonografi ve endoskopi ile taşın lokalizasyonunun tespit edilmesi gerekir ancak endoskopi ile hem taşın lokalizasyonunun tespiti ve aynı seansta taşın çıkarılması şeklinde bir tedavi planı da izlenebilmektedir (Ziegler et al., 2003).

Sialoendoskopik cerrahi girişimlerde tedavi planı cerrahın tercihin ve mevcut tükürük bezi taşının özelliklerine göre çeşitlilik gösterebilmektedir. Bu konuda Foletti ve diğ. bir sınıflama yapmış ve tükürük bezi taşlarının yönetimini üç kritere dayandırmıştır. Bu üç kriter şunlardır (Foletti et al., 2018):

- Tükürük bezi taşının çapı
- Tükürük bezi taşının topografisi
- Bez tutulumu

Sialoendoskopi tükürük bezi kanalına girişi için dört yöntem vardır ve bunlar şu şekilde sıralanabilir (Troulis et al., 2013):

1. Kanal ağzının dilatörler ve lakrimal sondalar ile dilatasyonu.

2. Kanal ağzının CO2 lazer, ince bir makas veya 11 numaralı bisturi ile papillotomisi(genellikle gereklidir).
3. Ağız tabanına submandibular bezin anterior kısmını ayırt etmek ve girişi sağlamak için bir insizyon yapılır. Submandibular bezin kanalı boyunca her yer güvenle açılabilir ancak parotis bezi için bu geçerli değildir kanal yapısı eğimli olduğu için 1-2mm'den daha fazla açılmamalıdır.
4. Endoskop kanal içerisine taşı çıkartmak için oluşturulan açıklıktan direkt olarak sokulabilir.



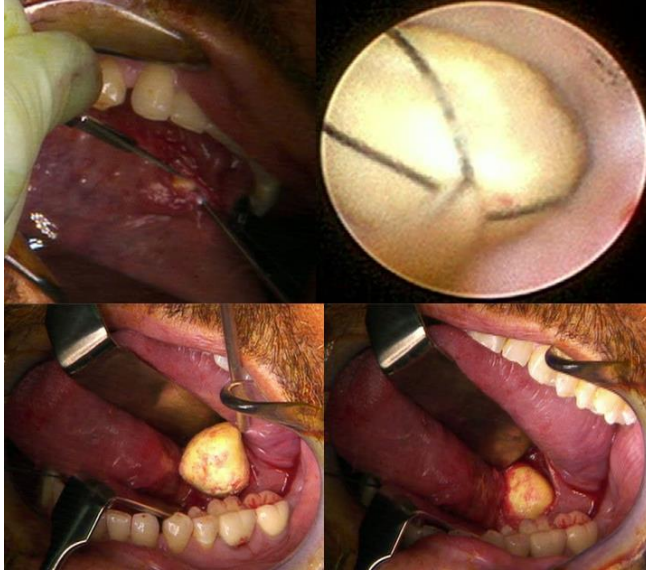
Şekil 1: Kanal ağzının lakrimal prob ile dilatasyonu. (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin arşivinden)

Endoskopi işlemleri sırasında kanal açıklığının korunması için irrigasyon yapılması çok önemlidir. Kanal lümeni görsel kontrolü, manipülasyonu ve endoskopun yönlendirilebilmesi için izotonik solüsyonu ile tamamen dolu olmalıdır. Buna karşın kanal sisteminin yüksek basınçlara çok hassas olduğu ve yüksek basınca maruz kaldığında darlıklar oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu amaçla irrigasyondan önce 5 -10 mL 2%'lik epinefrinsiz lidokain kanal içerisine enjekte edilmelidir (Troulis et al., 2013).

Buraya kadar anlatılan şekilde kanal içerisine endoskopun yerleştirilmesinden sonra “sialolitomi” (taşın çıkarılması) aşamasına geçilir. İntraduktal siololitomi yaklaşımı uygun bir endoskopik tekniktir. Kanal içerisinde ilerlendikten sonra bir sialolit ile karşılaşılmasından sonra taşın çapı tahmin edilir ve referans olarak da endoskopun kalibresi kullanılır. Tükürük bezi taşlarının çıkarılmasında 4 tane yöntem mevcuttur (Troulis et al., 2013):

1. Forceps ile taş tutulabilir.
2. Taş bir tel sepet yardımıyla tutulabilir.
3. Taşın üzerinden bir balon geçirilip daha sonra bu balon şişirilip kontrollü şekilde balon ve taş geri çekilerek çıkarılabilir.
4. Taş bir mini forcepsle ezildikten sonra parçalar halinde çıkarılabilir.

Bu 4 yönteme alternatif olarak ise taş lazerle veya şok dalgasıyla veya bu ikisinin kombinasyonu ile kırıldıktan sonra tel sepetler ve forsepsler ile de parçalar çıkarılabilir.



şekil 2: Sialolitomi aşamalarının gösterimi. (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin arşivinden)

Operasyonu sonlandırmadan önce kanala geçici olarak bir stent sabitlenir bu şekilde operasyon sonrası hem drenajın sağlanması katkıda bulunulmuş olur hem de olası sikatrisyel darlıkların önüne geçilir. Bunun yanında operasyon sonrası antibiyotik kullanılması da önerilebilmektedir (Rotn gl et al., 2016; Ziegler et al., 2003).

Kısacası tükürük bezi taşlarının sialoendoskopi ile tedavisi uygulama kolaylığı ve minimal invazivliği ile gittikçe yaygınlaşan umut verici bir cerrahi girişim haline gelmiştir. Bu tedavi yöntemi sayesinde hastalar ayaktan tedavi alabilmektedir. Geleneksel ve oldukça invaziv yöntemlere göre de daha az komplikasyon oluşturması ve anatomik yapıların korunması gibi avantajlar da sağlamıştır. Tedavi sonrası normal bez fonksiyonlarının geri kazanılması hususunda da oldukça olumlu bir yöntem olduğu birçok araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (Nahlieli et al., 2010).

Tükürük bezi taşlarının minimal invaziv olarak çıkarılmasında alternatif bir diğer teknik ise ultrason kullanarak taşların intraoral olarak çıkarılmasıdır. Bu tekniğin uygulanışı ise şu şekildedir: operasyona tükürük bezinin ultrason yardımıyla görüntülenmesiyle başlanıp spinal bir enjektör iğnesi ile de intraoral olarak taşın lokalizasyonun tespiti yapılır. Taşın bez içerisinde konumunun tespitinden sonra ise spinal enjektör bir dikiş yardımıyla ağız

içinde sabitlenir; böylece daha sonrasında taşı çıkarmak için ilerlendiğinde yumuşak dokular içinde kaybolma durumu engellenir. Ardından intraoral olarak enjektörün rehberliği kullanılarak minimal invaziv aletlerle künt diseksiyonla ilerlenip tükürük bezindeki taşa ulaşılır ve sialolitomi gerçekleştirilir.



Şekil 3: Ultrason yardımlı tükürük bezi taşı çıkarılması intra-operatif gösterimi. (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin arşivinden)

3. Minimal İnvaziv Yöntemler Kullanılarak Dental İmplant Uygulamalarında Densah Frezler'inin Kullanımı

Primer stabilitenin ve implant başarısının sağlanmasının önündeki en büyük problemlerden birisi yetersiz kemik yoğunluğu ve yüksekliğinde yapılan implant uygulamalarıdır. Özellikle maksilla posterior bölgede, diş kaybıyla birlikte sinüs varlığından dolayı yetersiz kemik yüksekliğiyle karşılaşılması oldukça yaygındır. Dental implantoloji alanında kullanılmakta olan standart frezler çalışma prensibi olarak sadece kemiği delmek üzere geliştirilmiştir. Kemiği keserek implantın yerleşeceği yuvayı açar fakat yuvanın etrafında herhangi bir kemik birikimi uygulaması/otolog greftleme yapmaz. Standart frezlerin bu yönü sebebiyle kemik yüksekliği veya genişliği yetersiz olan hastalarda kemik grefti uygulanmadan implant yerleştirilmesi yapılamamaktadır. Bu durumla ilgili geçmişte çok çeşitli teknikler uygulanmıştır ancak bu teknikler önemli oranda başarı sağlasa da beraberinde birçok dezavantajı da getirmiştir. Son yıllarda bu tekniklerin dezavantajlarından dolayı “osseodensifikasyon” olarak adlandırılan ve özel tasarlanmış Densah Frezleri'nin kullanımıyla gerçekleştirilen bir teknik geliştirilmiştir (Huweis, 2013, 2014; Lahens et al., 2019; Lopez et al., 2017; Padhye et al., 2020; Rodda et al., 2022).

Osseodensifikasyon yetersiz yükseklik veya hacme sahip kemiklerde, kemikte implant yuvası açarken aynı anda kemik toplama ve sıkıştırma şeklinde çalışan minimal invaziv yenilikçi bir tekniktir. 2013 yılında Huweis

tarafından geliştirilmiştir. Bu işlem için özel tasarlanmış Densah Frezleri kullanılır. Bu frezler kemik dokusu aşındırılırken açığa çıkan kemik partiküllerini dışarı doğru genişleyen yönlerde iterek implant yuvası etrafında otolog greftleme yapmış olur çünkü frezlerin dönüş yönü konvansiyonel frezlerin tam tersidir. Bu kemik parçacıklarından sağlanan otolog materyal osteotomi ile implant yüzeyi arasında köprüler oluşturarak sürekli bir yeniden şekillendirme ve osteojenik potansiyel oluşturur; iyileşme daha hızlı ve iyi olur. Bunun yanında implant yuvasının etrafında elde edilen sıkıştırılmış yoğun kemik dokusu yerleştirilecek olan implantlar için daha güçlü bir kavrama daha iyi bir primer stabilite ve osseointegrasyon sağlamış olur. Aynı zamanda geleneksel kemik miktarının arttırılmasında kullanılan yöntemlere göre de daha atravmatik bir operasyon ve minimal invaziv bir tedavi gerçekleştirilmiş olur (Huweis, 2014; Lopez et al., 2017; Padhye et al., 2020; Rodda et al., 2022).

Standart frezlerin kemikte implant yuvası açarken aşındırılan kemik çevresinde mikro çatlaklara sebep olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu mikroçatlakların tekrar remodelling yoluyla iyileşmesi içinse 3 ay gibi bir süreye ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun aksine Densah Frezleri kemik partiküllerini koruyup tekrar otogreft olarak kullandığı için bu mikroçatlakların önüne geçmektedir. Bu da implant çevresi dokuya verilen zararı minimuma indirip iyileşme süresini kısaltmaktadır. Densah Frezler bu yönüyle de geleneksel frezlere kıyasla minimal invaziv açıdan üstün bulunmuştur (Huweis, 2015).

Osseodensifikasyon için özel olarak tasarlanmış olan Densah Frezleri'nin kullanılma prensibi ise şu şekildedir (Huweis, 2014):

1. Frezler kemikte aşındırma yaparken saat yönünde, kemik partiküllerinin ilgili bölgede sıkıştırılması için ise saat yönünün tersine olacak şekilde kullanılır.
2. Frezlerin çapları cerrahi işlemler boyunca gitgide artırılır.
3. Frezlerle çalışırken daima serum fizyolojik irrigasyonu altında çalışılmalıdır.
4. Frezler kemik içinde ilerletilirken önce bir miktar vertikal basınç uygulanır; ardından basıncı azaltmak için biraz geri çekilir daha sonra ise tekrar vertikal basınç uygulanır.

Huweis tarafından önerilen osseodensifikasyon protokolüyle hazırlanan osteotomilerin avantajları şu şekilde özetlenebilir (Cáceres et al., 2020; Huweis & Meyer, 2017):

- Mekanik olarak daha yüksek primer stabilite ve daha az mikro hareketlilik.

- Anatomik olarak osteotomi hazırlığından sonra daha yüksek kemik hacmi elde edilmesi.
- Biyolojik yönden daha hızlı osseointegrasyon süreci ve daha fazla kemik implant teması.

Osseodensifikasyon yöntemi kullanılırken, osteotomi sahasında kemiğin doğası gereği viskoelastik geri esneme kuvvetleriyle implanta karşı bir basınç oluştuğu ve bu durumun özellikle trabeküler yapısı fazla olan kemiklerde osseointegrasyonda faydalı olduğu kaydedilmiştir, ancak trabeküler yapısı az olup kortikal yapısı fazla olan mandibula anterior bölgede bu özellikten dolayı osseodensifikasyon uygulamalarında dikkatli olunması gerektiği de vurgulanmıştır.(Padhye et al., 2020)

4. Minimal İnvaziv Flepsiz Dental İmplant Cerrahisi

İmplant cerrahisinde geleneksel yöntemler, mukoperiosteal flep kaldırılarak operasyon alanının daha net görülmesi sağlanarak gerçekleştirilmektedir. Ancak 1970'lerde bu şekilde mukoperiosteal flep kaldırılmasının kemiğin subperiostal beslenmesini azaltmasıyla birlikte implantların yerleştirilmesinden sonra kemikte kayıplar yaşanmasına sebep olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda da oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında yaşanan gelişmelerle birlikte flepsiz implant cerrahisine yönelinmeye başlanmıştır (Brodala, 2009; Ramfjord & Costich, 1968).

Flepsiz implant cerrahisinde operasyon öncesi planlamalar için 3 boyutlu görüntü veren konik ışınli bilgisayarlı tomografilerin kullanılması faydalı bulunmuştur. Burada elde edilen görüntülerin çeşitli otomatikleştirilmiş üretim sistemlerinde (CAD/CAM) işlenip cerrahi rehber kılavuzların üretilmesi ise gitgide yaygınlığı artan minimal invaziv bir teknik olarak karşımıza çıkmaktadır (Lavery et al., 2018; Turbush & Turkyilmaz, 2012).

4.1. Flepsiz İmplant Cerrahisinin Avantajları

(Lavery et al., 2018; Xu et al., 2018)

- Sert dokuların korunması.
- Vasküler beslenmenin sürdürülmesi.
- Cerrahi operasyon süresinin kısalması.
- Operasyon sonrası gereken dikiş miktarının ve buna bağlı hastaya verilen rahatsızlığın azaltılması.
- İntraoperatif kanamanın azaltılması.

- İmplant çevresindeki yumuşak ve sert doku kaybının azaltılması ve dolayısıyla daha az yumuşak ve sert doku yönetimine ihtiyaç duyulması. (örn. Greftleme)
- Post-operatif ağrı, şişme, dehissens gibi komplikasyonların azaltılması.

4.2. Flepsiz İmplant Cerrahisinin Dezavantajları

(Lavery et al., 2018; Xu et al., 2018)

- Rezektif yumuşak doku cerrahi flep teknikleri kullanıldığında keratinize mukozanın korunamaması.
- Kemiğin doğrudan görülememesiyle birlikte implant yerleştirilecek bölgenin görselleştirilememesi.
- Altta yatan kemiğin gerçek topografisinin görülememesinden kaynaklı istenmeyen kemik perforasyonları riskinin artması.
- Alveoloplasti gerektiğinde kemik konturlarına erişilememesi.
- Osteotomi gerçekleştirilirken harici irrigasyona erişimin azaldığı durumlarda termal hasar riskinin artması.
- Operasyon öncesi konik ışınlı bilgisayarlı tomografi gibi üç boyutlu bir görüntüleme tekniğiyle daha uzun süre planlamalar yapılması gerekmesi ve maliyetinin daha fazla olması.
- Yumuşak dokuyu manipüle etme yeteneğinde azalma olması.
- Stabilize edilmiş bir şablonla işlem yapıldığında internal sinüs lift işlemlerinin zorlaşması.
- Mediko-yasal sorunlar.

CAD/CAM cihazlarıyla üç boyutlu görüntülemelerde yapılan planlamalar sonucunda üretilen cerrahi rehber kılavuzlar, implantın konumu, derinliği ve yörüngesi hakkında doğru, tutarlı ve hassas bir uygulama yapmak noktasında oldukça faydalı olmaktadır. Buna karşın yine de bilgisayar destekli üretilen bu kılavuzlarla uygulanan implant yerleştirme operasyonları %100 doğru sonuçlar verememektedir. İmplantın konumlandırılması ve açılandırılmasında hatalar meydana gelebilmektedir. Bu noktada geleneksel yöntemlere göre flepsiz teknikler halen zaman zaman zayıf kalmıştır. Bu konuda Tahmaseb ve diğ. Beşinci Uluslararası İmplantoloji Konsensüs ekibinin bir parçası olarak, bilgisayar destekli cerrahi kılavuzların implant uygulamalarında kullanımının klinik performanslarının ve doğruluğunun incelenmesi üzerine bir meta analiz gerçekleştirmiştir. Bu meta analizin sonucunda ise implantın giriş noktasında 1.12 mm (maksimum 4.5 mm) ve apeks noktasında 1-39 mm

(maksimum 7.1 mm) sapmalardan kaynaklı konumlandırma hataları olduğunu bildirmiştir. Ayrıca incelemeye dahil ettikleri 38 çalışma grubundan 10'unda operasyon sırasında cerrahi planda değişiklikler olduğunu da belirtmiştir (Laverty et al., 2018).

4.3. Tekniğin Uygulanması

Flepsiz implant cerrahisi, alveol kemiğinin üzerini kaplayan epitel, bağ dokusu veya periosteumun kaldırılmadan, dental implantların kemik içine yerleştirilmesini içerir. Dental implantların yerleştirilebilmesi için yumuşak doku katmanlarının geçilip kemiğe erişilmesiyle gerekmektedir. Bunun için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunlardan birisi planlanmış olan implant çapına uygun şekilde yapılan mini insizyonlarla yapılan yumuşak doku punch eksizyonudur. Kemiğe erişim için uygulanan diğer teknik yumuşak doku zımbalama tekniğidir. Bu teknikle planlanan implant çapında bir yumuşak doku delgisi veya frezi kullanarak yumuşak dokunun küçük spesifik bir çapı kesilir. Yumuşak doku zımba tekniği dışında diğer bir yöntem ise direkt yumuşak doku tekniğidir. Bu teknikte cerrahi osteotomi matkapları kullanılarak implantın yerleşeceği bölgeye ulaşılması sağlanmaktadır. Bu üç teknikten mini insizyon tekniği dışında diğer ikisi rezektif teknikler olarak değerlendirilmektedir. Rezektif teknikler, doğası gereği implantların primer kapatmasına izin vermez yani tek aşamalı bir implant cerrahisi planlandığı durumlarda kullanılması uygundur. Mini insizyon tekniğinde ise ilgili kemik bölgesine implantları yerleştirilmesinin ardından yumuşak doku hala mevcut olduğu için yapılan mini insizyon bölgelerinden primer kapatma sağlanabilmektedir. Rezektif olmayan teknikler bağ dokusunun korunması ve periimplantitis riskinin azaltılmasında daha etkili bulunmuştur; bu yüzden rezektif tekniklerin, implantların yerleştirilmesini takiben implant çevresinde 1.5 mm keratinize doku kalınlığının kalacağı vakalarda kullanımı gerekmektedir (Hahn, 2000; Laverty et al., 2018; Sennerby et al., 2008).



Şekil 4: Flepsiz implant cerrahisi uygulamasının intra-operatif gösterimi (Laverty et al., 2018).

5. All On Four Uygulamaları

Total dişsizlikle beraber hareketli protez kullanımı, hastaların hayat kalitesini oldukça düşürmektedir. İmplant cerrahisinin yaygınlaşması ve hareketli protezlerin konforsuzluğuyla birlikte bu hastaların büyük çoğunluğu implant üzeri sabit protezlere yönelmektedir. Tamamen dişsiz mandibula ve maksillanın osseointegre olmuş implantlarla desteklenen sabit protezlerle rehabilitasyonu, klinik diş hekimliğinde en çok değer verilen başarılarından biridir. Ancak uzun süreler dişsiz kalan kemiklerde rezorpsiyondaki şiddetli artış bu durumun önünde bir engel oluşturmaktadır. Aşırı atrofik çenelerde standart implant yerleşimi (10-12mm uzunluk 3-5mm çap) yapılabilmesinde gerekli olan yeterli kemik miktarına ulaşabilmek için büyük cerrahi kemik ogmentasyonu operasyonları gerekmektedir. Ogmentasyon işlemleri ise oldukça invaziv olan, uzun süren, komplikasyon ve post-operatif şikayet riskinin yüksek olduğu tedavi yöntemleridir (Attard & Zarb, 2005; Calandriello & Tomatis, 2005; Patzelt et al., 2014).

Kemik ogmentasyonuyla birlikte yapılacak olan invaziv tedavi yöntemine minimal invaziv bir alternatif olarak uygulanacak prosedür “All- on- 4” tekniğidir. Teknik, aşırı atrofik çenelere sahip olan total dişsiz hastalarda mevcut kemiğin en etkili biçimde kullanmasını sağlayan bir tedavi şeklidir. Bu teknik, anteriora düz konumda yerleştirilmiş iki implant ve posteriora açılı şekilde yerleştirilmiş iki implanttan oluşmaktadır. Teknikte implantların stratejik konumları, aşırı atrofik çenelerde damar, sinir, ya da sinüs gibi anatomik oluşumların limitasyonlarından etkilenmeden veya bu oluşumlara zarar vermeden implantların yerleştirilebilmesini sağlamaktadır (Balshi & Wolfinger, 1997; Maló et al., 2003; Patzelt et al., 2014).



Şekil 5: Üst çeneye uygulanan 2 anterior düz ve 2 posterior açılı implantların panoramik görüntüsü. (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin arşivinden.)

All on 4 tekniğinin uygulanabilmesi için de bir takım kriterler mevcuttur. Bunlar maksillada kaninler arası bölgede alveol kreti genişliğinin 4mm'den fazla ve yüksekliğinin 10mm'den fazla olması, mandibulada ise iki foramen mentale arası bölgede alveol kreti genişliğinin 4mm'den fazla olması ve yüksekliğinin 8mm'den fazla olmasıdır (Malo et al., 2012; Maló et al., 2003).

All on 4 implant uygulamaları, posterior bölgede yerleştirilen açılı implantlar ile çevre anatomik yapılardan uzak durularak implantların yerleştirilmesine olanak sağlar. Posterior bölgedeki açılı implantlar sayesinde uzun implantlar uygulanabilir böylece geleneksel yöntemlerle aynı başarı elde edilebilir. Greftleme ihtiyacının ortadan kalkması ve implant sayısı azaltılmasıyla daha az travmatik bir cerrahi işlem geçirilir; hasta için post-operatif dönem daha konforlu geçer. Tüm bu avantajlar all on 4 tekniğinin, atrofik çenelere sahip tam dişsiz hastalarda, geleneksel kemik greftleme protokolleri ile uygulanan implant cerrahilerine kıyasla oldukça minimal invaziv bir tedavi şekli olduğunu göstermektedir. Yüksek başarı oranlarıyla da giderek yaygınlaşan bir prosedür olmuştur (Galindo & Butura, 2012; Malo et al., 2012; Patzelt et al., 2014).

6. Robotik Dental İmplant Uygulamaları

Günümüzde diş hekimliğinde dijital dünyaya büyük adımlar atılmıştır. Oral ve maksillofasiyal cerrahide de robotik tekniklerin kullanımıyla birlikte, geleneksel yöntemlere göre robot yardımlı cerrahi uygulamalarda, operasyon sırasında el titremesi gibi bir çok olumsuz durumun önüne geçildiği görülmüş, daha hassas, daha güvenilir cerrahiler yapılabilmesini sağlayıp aynı zamanda da minimal invaziv cerrahinin ilerlemesine büyük katkılar sağlanmıştır. Bunların yanında diş hekimliği uygulamalarında robotlardan yardım alınmaya başlanmasıyla, tedavi sürelerinin ve hekimin işlemler sırasında harcadığı eforun da azaldığı görülmektedir (Ergün et al., 2018; Wu et al., 2019).

Cerrahi uygulamalar için üretilen robotlar, önceden programlanmış olan görevlerin yerine getirildiği bir sistem üzerine tasarlanmıştır. Cerrahla eş zamanlı olarak interaktif çalışan bu sistemlerle yapılabilecek işlemlerden bir kısmı şunlardır (Ergün et al., 2018; Wu et al., 2019):

- Osteotomiler.
- Ortognatik cerrahi planlaması.
- Kemik yüzeylerinin frezlenmesi.
- Osteosentez plaklarının seçilmesi.
- Osteosentez plaklarının belirlenen konumda bükülmesi ve intra-operatif pozisyonlandırılması.

- İmplant uygulamaları.

İmplant cerrahisinde sıklıkla uygulanan cerrahi kılavuzlu implant uygulamaları tıp alanındaki robotik teknolojiye yaşanan gelişmelerle birlikte artık popülerliğini kaybetmektedir. Bu uygulamalar için hastaların konik ışınli bilgisayarlı tomografi üzerinde elde edilen görüntülerinden tasarlanan ve CAD/CAM cihazıyla üretilen şablonlar kullanılmaktaydı. Bu uygulamalarla da minimal invaziv ve başarılı implant uygulamaları gerçekleştirilse de daha yenilikçi teknikler olan, robotlardan yararlanılan sensör donanımlı implant uygulamalarına göre bir takım dezavantajlar içermektedir. Örneğin; bu uygulamalarla yapılan implant cerrahilerinde implantlar yerleştirilirken eş zamanlı olarak kontrol edilmesi mümkün olamamaktadır. Diğer bir dezavantaj, operasyondan önce üretilen cerrahi kılavuzların operasyon sırasında modifikasyona izin veremiyor olmasıdır ve son olarak bu kılavuzların kırılabilme riski olması da diğer bir dezavantaj olarak sayılabilmektedir (Zandparsa, 2014).

Oral ve maksillofasial cerrahide implantların yerleştirilmesi amacıyla kullanılan, 2017 Mart ayında FDA tarafından onaylanmış olan robotik sistem 'Yomi' olarak adlandırılmıştır. Bu yeni sensör donanımlı implant uygulamaları bilgisayar destekli dinamik bir sistemdir. İki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşaması pre-operatif gerçekleşir ve hastadan bilgisayarlı tomografi yardımıyla elde edilen üç boyutlu görüntülerin kullanıldığı bir aşamadır. Bu aşamada diş hekiminin hastasının anatomisini operasyondan önce detaylı olarak öğrenmesi amaçlanır. İkinci aşama ise intra-operatif olarak gerçekleşir ve cerrahi prosedür esnasında hem navigasyon hem de karar desteği sağlanır. (Şekil 6) Bu teknik sayesinde hem hastanın ağız içinde bulunan kameradan hem de cerrahi aletlere takılmış olan sensörlerle, hastadan elde edilen üç boyutlu görüntüler operasyon esnasında eş zamanlı olarak monitorize edilirken kullanılan cerrahi aletlerin sanal konumu ve yörüngesi hekim tarafından anlık olarak izlenebilmektedir. Böylece üç boyutlu olarak implantların doğru derinlikte, doğru konumda ve doğru yörüngede üstelik cerrahi kılavuz kullanılmadan kemik içerisine yerleştirilmesi gerçekleştirilebilmektedir. Aletlerin konumunun anlık olarak görülebilmesiyle operasyon esnasında gerekli modifikasyonlara izin verebilmektedir. Bu yönüyle de kılavuzlu implant uygulamalarına üstünlük sağlamaktadır (Bhat et al., 2017; De Ceulaer et al., 2012; Ergün et al., 2018; Gulati et al., 2015; Kumar et al., 2017; Yeshwante et al., 2017; Zandparsa, 2014).



Şekil 6: Yomi robotik dental implantoloji cihazının gösterimi.(Haidar, 2017)

7. Bilgisayar Destekli Kişiyeye Özel Üretilen Osteotomi Kılavuzlarıyla Gerçekleştirilen Ortognatik Cerrahi Operasyonları

Bilgisayar destekli kişiyeye özel üretilen osteotomi kılavuzları zamanla konik ışınli bilgisayarlı tomografinin geliştirilmesi ve üç boyutlu görüntülerin kullanımında yaşanan teknolojik gelişmelerle birlikte ortognatik cerrahide, hastaya özgü olarak yapılan üç boyutlu planlamaların intra-operatif prosedürlere aktarılmasının uygulanabilir bir yolu olmuştur. Karmaşık işlemlerin yapılacağı vakalarda oldukça ilgi görmektedir. Bu kılavuzlar sayesinde daha iyi doğruluk oranlarıyla daha minimal invaziv cerrahiler gerçekleştirilebilmektedir (Heckman et al., 1994; Lin et al., 2018; Resnick et al., 2009).

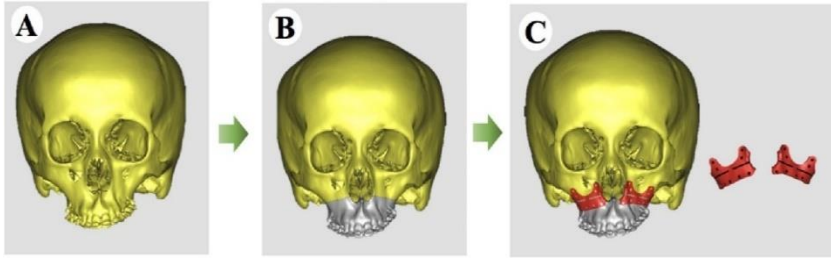
Ortognatik cerrahide kişiyeye özel osteotomi kılavuzlarının getirdiği faydalar yapılan çalışmalar sonucunda şu şekilde bildirilmiştir (Chen et al., 2021; Heckman et al., 1994; Lin et al., 2018; Resnick et al., 2009):

- Daha kolay intra-operatif manipülasyon.
- Tedavi planının daha kolay uygulanması.
- Hasta memnuniyeti.
- Anatomik yapıların korunmasıyla daha güvenilir osteotomiler yapılması.
- Estetik olarak üstünlüğü.

- Kısalmış operasyon süresi.
- Fonksiyonel olarak daha doğru sonuçlar elde edilmesi.

Ortognatik cerrahide kullanılan bu osteotomi kılavuzları CAD/CAM teknolojilerinden faydalanılarak üretilmektedir. Bu kılavuzlar titanyum, poliamid veya reçineden üretilmektedir. Kılavuzların üretimi için öncelikle sanal ortamda bilgisayar yardımıyla üç boyutlu modellemeyle yapılacak cerrahi girişimlerin planlanması gerekmektedir. Dijital olarak gerçekleştirilen bu cerrahi planlamadan sonra CAD/CAM cihazlarıyla kullanılacak materyale karar verilip kişiye özel kesme kılavuzu üretilmektedir. CAD/CAM teknolojileri, kişinin yüz iskeletindeki en kıvrımlı yerlerde bile anatomiye uygun olacak şekilde şablonlar üretebilmeyi sağlamaktadır (Scolozzi, 2012; Terajima et al., 2009; Xia et al., 2000).

Cerrahi osteotomi kılavuzlarının kullanıldığı uygulamalardan birisi Le Fort 1 osteotomileridir. Operasyondan önce gerçekleştirilen bilgisayarlı tomografi taramalarıyla uygulanacak olan cerrahi operasyonlar planlanır ve buna göre gerçekleştirilmesi gereken osteotomiler belirlenir. (Şekil 7) Daha sonra bu veriler sonucunda üretilen cerrahi osteotomi kılavuzları mini vidalar ile geçici olarak osteotomi sahasına sabitlenir. Ardından piezocerrahi kullanılarak veya osteotomi testereleriyle plaklar üzerinde belirlenmiş olan bölgelerden osteotomiler gerçekleştirilir. Bu rehber kılavuzlar sayesinde osteotomiler daha hızlı ve daha güvenilir bir şekilde uygulanır (Liu et al., 2020; Scolozzi, 2015).

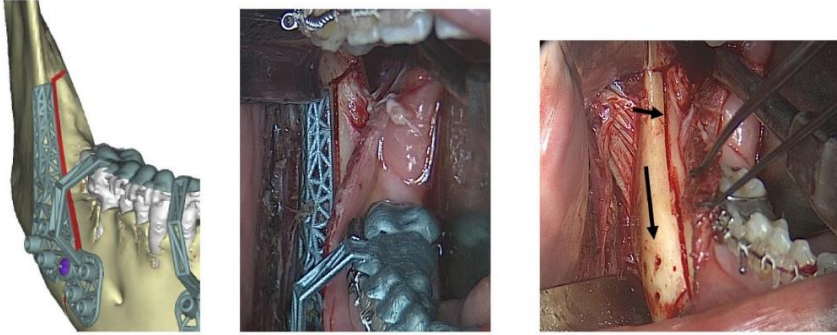


Şekil 7: A) Dijital ortamda üç boyutlu olarak kraniofasial model eldesi.
 B) Uygulanacak olan Le Fort 1 osteotomisinin sanal olarak planlanması.
 C) Planlanan osteotomiye göre hazırlanan osteotomi kılavuzlarının gösterimi.(Liu et al., 2020)

Kişiye özel hazırlanan cerrahi kılavuzla gerçekleştirilen diğer bir uygulama bilateral sagittal split osteotomileridir. Hastadan ameliyat öncesi elde edilen üç boyutlu veriler doğrultusunda, çenelerin sağ ve sol iki taraflı olacak şekilde, tek parça kılavuz kullanılarak osteotomileri gerçekleştirilebilmektedir. Geleneksel yöntemlere kıyasla tek parça kılavuzla daha az invaziv daha fazla doğruluk ve güvenilirlikle operasyonlar tamamlanabilmektedir. Kılavuz, mandibular dental ark için girintiye sahip bir taban, dış kortikotomi tabakası ve kemik delme tüpleri için bir oluğa sahip iki

lateral ağ kolundan oluşmaktadır. Eğer genioplasti yapılacaksa buna ekstra ön kol da eklenebilmektedir (Savoldelli et al., 2018; Schouman et al., 2015; Suojanen et al., 2016).

Kılavuzların kullanımı ise şu şekilde gerçekleşmektedir: geleneksel yöntemlerle kemik açığa çıkarılır, kılavuz belirli anatomik işaretlerle birlikte olması gereken konumda alt çene oklüzal düzleme yerleştirilir. Daha sonra osteotomi esnasında kılavuzun hareketini önlemek için mini vidalarla kılavuzlar alt çeneye geçici olarak sabitlenir. Ardından belirlenen yerlerden osteotomiler gerçekleştirilir (Şekil 8) (Savoldelli et al., 2018).



Şekil 8: Planlanan osteotominin sanal olarak ve gerçek cerrahi prosedür sırasında gösterimi.(Savoldelli et al., 2018)

8. Piezoelektrik Kemik Cerrahisi Operasyonları

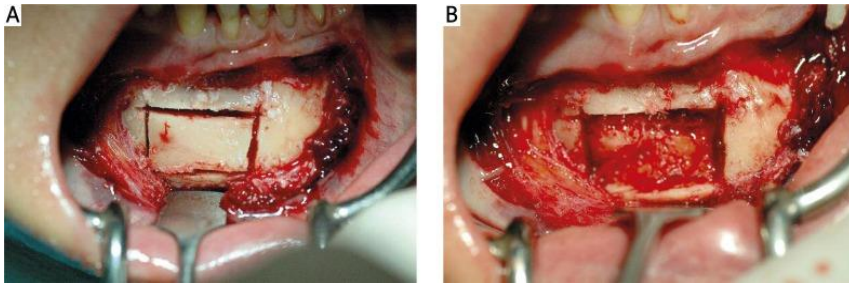
Piezoelektrik kemik cerrahisi veya kısaca piezo cerrahisi, oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında yenilikçi, güvenli ve minimal invaziv bir yöntemdir. Sistem mikrovibrasyonlarla yalnızca mineralize dokular üzerinde çalışmaktadır. Herhangi bir yumuşak dokuya zarar vermeden çevredeki anatomik yapıları ve kan desteğini koruyarak hassas bir aşındırma yapmaktadır. Teknik osteotomi ve osteoplasti uygulamalarına yeni bir bakış açısı getirmiştir. Bu mikro düzeydeki titreşimler aynı zamanda aletin kontrolünün de geleneksel yöntemlere göre daha hassas yapılabilmesini sağlamakta, böylece anatomik olarak zor bölgelerde güvenliği artırarak intra-operatif kontrolün daha iyi olmasını sağlar. Bu sebeple oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında güvenli ve minimal invaziv osteotomiler yapmak için günden güne kullanımı yaygınlaşmaktadır (Baldi et al., 2011; Gruber et al., 2005; Robiony et al., 2004; Vercellotti, 2004).

Piezoelektrik cerrahi cihazı teknik olarak kesme enerjisi ve frekans yönünden değişiklikler yapabilen ultrasonik mikrovibrasyonlar kullanan çok amaçlı kullanılabilen bir cihazdır. Cihaz bir el parçasının bağlı olduğu platform, bu platforma bağlı bir ayak pedalı ve el parçasıyla irrigasyon solüsyonlarının tutucularından meydana gelmektedir. Cihazın özel amaçlar

için kullanın çeşitli uçları mevcuttur. Bu uçlar titanyum veya elmasla kaplı olabilmektedir (Baldi et al., 2011).

Piezocerrahisi oral ve maksillofasiyal cerrahide kendine birçok alanda yer bulmuştur. Bunlardan birisi sinüs membran yükseltilmesi amacıyla kemikte pencere açılmasını gerektiren operasyonlardır. Geleneksel yöntemlerle bu operasyon yapıldığında Schneiderian membranda perforasyonlara neden olma riski oldukça artmaktadır. Bu komplikasyon risklerini azaltabilmek adına piezocerrahi yöntemi kullanılmaktadır. Aynı zamanda piezocerrahi ile yapılan sinüs tabanı yükseltme operasyonlarında post-operatif dönemde kemik kaybı oranının da geleneksel yöntemlere kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (Dellepiane et al., 2008; Pavlíková et al., 2011; Rahnama et al., 2013).

İmplant uygulanacak alanda yetersiz kemik yüksekliği bulunan hastalarda kullanılacak otojen kemik greftlerinin eldesi için intraoral donör sahalardan blok ya da partikül greft eldesinde de piezo cerrahi tekniklerinden sıklıkla yararlanılmaktadır. Bu sayede donör sahada daha minimal bir alanda çevre dokulara en az zararla yeterli kemik eldesi sağlayarak, morbidite azaltılıp minimal invaziv bir uygulama gerçekleştirilebilmektedir. Aynı zamanda piezo cerrahi tekniğinin avantajlarından biri olan kanamanın geleneksel yöntemlere kıyasla daha az olması sayesinde operasyonun da cerrah tarafından uygulanmasını kolaylaştırmaktadır (Rahnama et al., 2013).



Şekil 9: Mandibula semfiz bölgesinden otojen blok greft eldesi (Rahnama et al., 2013).

Piezo elektrik cerrahisinin diğer kullanıldığı alan ortognatik cerrahi ameliyatlarında SARPE operasyonlarında orta hat kemik kesilerinin hazırlanması olmuştur. Bu kesilerin piezo cerrahiyle yapılması çevre yumuşak dokulara ve kesi alanına yakın yerdeki diş köklerine verilebilecek olası zararların önüne geçmiştir. Cerrahi alanda çalışırken, soğutulmuş izotonik solüsyon altında işlem yapılmasıyla birlikte kemikteki termal hasar da azaltılmıştır. Aynı zamanda operasyon sonrası da ödemin azaltılması ve diğer tekniklerde de bahsedilen piezo cerrahisinin iyileşmeyi hızlandırması gibi birçok avantajı da bu teknikle sağlanmıştır (Kim et al., 2012; Rahnama et al., 2013).

9. Kondil Kırıklarının Endoskopik Tedavisi

Gelişen teknolojiler ve enstrümantasyonlardaki ilerlemelerle birlikte invaziv prosedürler oral ve maksillofasiyal cerrahide birçok invaziv prosedürün yerini almaktadır. Bunlardan birisi de endoskopik olarak subkondiler kırıkların tedavisidir. Teknik mandibular kondil ünitesine endoskopi ile ulaşıp bölgenin görselleştirilmesinin ardından minimal insizyonlarla tedavilerin gerçekleştirilmesini sağlamaktadır (Hayashi et al., 1998; Kaban, 2002; Troulis et al., 2000).

Mandibular subkondiler kırıklar kondil başının altından başlayıp sigmoid çentik bölgesine kadar uzanan kırıklar olarak tanımlanmıştır. Tüm mandibular kırıklar içerisinde en yaygın üçüncü kırık tipidir. Subkondiler kırıkların geleneksel açık tedavilerinde preaurikuler, retromandibular ve submandibular insizyonlar kullanılmaktadır ancak bu teknikler estetik problemler oluşturmaması, fasiyal sinir yaralanması riskinin yüksek olması, kanamanın fazla olması ve enfeksiyon gibi problemlere sıklıkla sebep olması nedeniyle yerini daha minimal invaziv yaklaşımlar olan endoskopik tekniklere bırakmaya başlamıştır (Jeter et al., 1988; Schön et al., 2005; Williams et al., 2013).

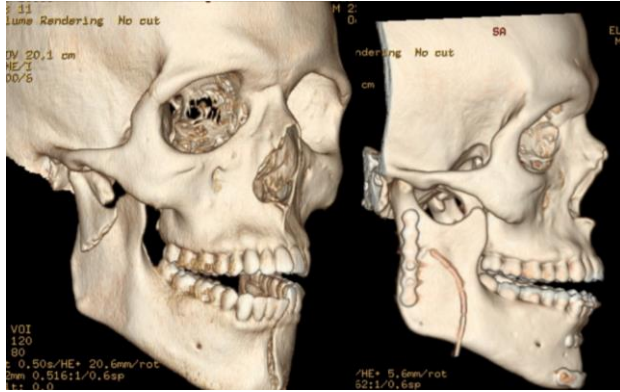
Endoskopinin temporomandibular eklem cerrahisinde getirdiği faydalar şu şekilde sıralanabilir: minimal insizyonlarla gizli yara izleri, ameliyat alanının büyütülmüş ve aydınlatılmış şekilde monitörize edilebilmesi, minimal doku diseksiyonu, post-operatif daha rahat bir süreç geçirilmesi, daha az ödem ve morbidite, hastanede yatış sürelerinin kısaltılması ve hastaların normal hayatlarına daha hızlı dönebilmesi (Lauer & Schmelzeisen, 1999; Lee et al., 1998; Troulis et al., 2013).

Subkondiler kırıkların endoskopik tedavisinde iki yaklaşım mevcuttur: intraoral ve ekstraoral. Bunlardan intraoral yaklaşımın mediale yer değiştirmiş kırık olgularında birtakım sınırlamaları olduğu ve sadece spesifik kırık tipleri için kullanımının faydalı olacağı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra ekstraoral yaklaşımla endoskopik subkondiler kırık tedavilerinin ise genel bir yöntem olarak çok çeşitli kırık olgularında kullanılabileceği çalışmalarla gösterilmiştir (Lee et al., 1998; Toma et al., 2003; Troulis et al., 2013).

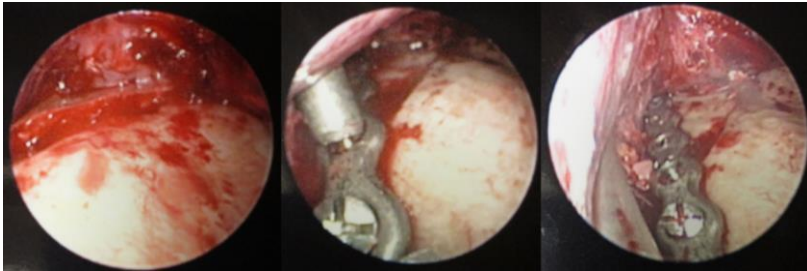
9.1. Ekstraoral Endoskopi Tekniğinin Uygulanması

Operasyona başlamadan önce hastanın yüzünde anatomik noktalar palpe edilip gerekli yüzey işaretlemeleri yapılmalıdır. Bunun için öncelikle yüzün orta hattı belirlendikten sonra mandibula alt sınırı, antagonial çentik, mandibula açısı, mandibula posterior sınırı, temporomandibular eklem bölgesi, zigomalar, ramusun anterior sınırı ve mandibulanın superior sınırı palpe edilir. Daha sonra gerekli insizyonlar, planlanan operasyona göre

gerçekleştirilir. Maksillomandibular fiksasyon teli uygulanır ve arch barlar yerleştirilir. Kırık bölgesine ulaşıldığında endoskop yardımıyla proksimal fragman tanımlanıp lateral yüzeyi yumuşak dokulardan arındırılır; böylece mobilizasyona izin verilir. Alan görselleştirilerek redüksiyon doğrulanır. Mandibula doğru pozisyona getirilip oklüzyon ayarlanır. Kondil başının eklem boşluğunda olup olmadığına bakılır, plak vidalar ile fiksasyon sonrasında operasyon tamamlanır (Troulis et al., 2013).



Şekil 10: Endoskopik olarak onarılan subkondiler kırığın pre-operatif ve post-operatif 3D tomografik rekonstrüksiyonu (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin arşivinden)



Şekil 11: Kondil kırıklarının endoskopik tedavisinin intra-operatif gösterimi. (Doç. Dr. Fırat Selvi'nin arşivinden)

10. Minimal İnvaziv Kondilektomi Uygulamaları

Mandibular kondillerin bilateral olarak büyümesi yüz asimetrisinin büyük bir kısmından sorumludur. Kondillerdeki bu hiperplazik durum, mandibular kondilin açılanmasını dolayısıyla oklüzyonu etkilediği gibi maksillayı ve çeneler arasındaki uyumu da etkileyip bir dentofasiyal anomaliyi beraberinde getirmektedir (Ghawsı et al., 2016). Bu durumun tedavisinde geleneksel yaklaşımlarla ekstraoral kondilektomi operasyonları uygulanmaktadır ancak bu yöntemler minimal invaziv olmaktan oldukça uzaktır çünkü operasyon alanında hayati anatomik yapılara yakınlıklar

kurulup olası komplikasyon riski arttırılmaktadır aynı zamanda ekstraoral bir insizyon hastada operasyon sonrasında estetik açıdan hoş olmayan bir yara izi bırakmaktadır. Belirtilen bu olumsuz özellikler ve daha fazlası nedeniyle günümüzde kondilektomi operasyonlarında minimal invaziv yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler operasyon öncesi konik ışınli bilgisayarlı tomografi verileriyle 3D olarak dijital ortamda cerrahi planların yapılip rehber plaklar üretilmesi ve intraoral olarak operasyonun gerçekleştirilmesini içermektedir (Haas Jr et al., 2015; Haas Junior et al., 2020; Hernández-Alfaro et al., 2016).

Dijital olarak cerrahi öncesi incelemelerin yapılması operasyonun daha hassas yapılabilmesi için iyi bir adım olmaktadır bunun yanında minimal invaziv kondilektomi uygulamalarında piezocerrahisi de kullanılmaktadır; bu da cerrahi operasyonun hassasiyetini arttırmaktadır (Haas Jr et al., 2015; Haas Junior et al., 2020; Hernández-Alfaro et al., 2016).

Dijital planlamaların yapılmasının ardından tekniğin intraoral uygulanmasında bölgeye ulaşmak için gerekli insizyonlar gerçekleştirilip mukoperiosteal flep kaldırılır. Kondiler bölgeye ulaşıldıktan sonra 3 boyutlu olarak bilgisayar üzerinde tasarlanıp üretilmiş olan cerrahi rehber plaklar osteotomi için ilgili bölgeye yerleştirilir ve kondilektomi gerçekleştirilir (Haas Junior et al., 2020).

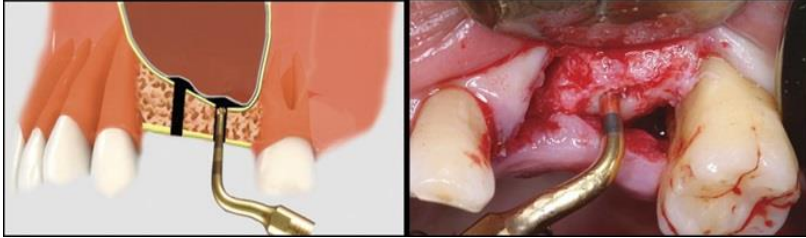
Minimal invaziv kondilektomi yöntemi, geleneksel tekniklerin getirdiği dezavantajlara karşı hem hasta hem cerrah açısından oldukça faydalı bir teknik olmayı başarmıştır. Teknik intraoral yaklaşımı sayesinde nörovasküler yapılara zarar verilmesi ihtimalini oldukça düşürmüştür; aynı zamanda tükürük bezlerinde hasar bırakma riski de oldukça azalmıştır. Geleneksel ekstraoral teknikle cilt yüzeyinde kalan skar izinin getirdiği estetik problemler de bu teknikle ortadan kalkmıştır böylece hastaların psikolojik ve sosyal olarak operasyondan etkilenmeden tedavi olabilmeleri sağlanmıştır. Genel olarak bu gibi avantajlarıyla minimal invaziv kondilektomi yöntemi morbiditeleri azaltan, güvenilirliği yüksek, hasta ve hekim açısından daha konforlu bir yöntemdir (Fariña et al., 2019; Ghawsi et al., 2016; Hernández-Alfaro et al., 2016).

11. Sinüs Membranı Yükseltilmesinde Hidrolik Basınç Kullanımı

Sinüs membran yükseltilmesinde(sinüs lifting) kullanılan minimal invaziv yöntemlerden birisi piezoelektrik cerrahisi ve hidrolik basınç kullanımının kombine kullanımıyla oluşturulan, hidrodinamik-piezoelektrik internal sinüs tabanı yükseltilmesidir. Teknik sinüs tabanında bulunan kemiğin piezo elektrik cerrahi yardımıyla kaldırılmasının ardından hidrolik basınç uygulanmasıyla sinüs tabanının yükseltilmesini içermektedir. Yöntem lateral

pencere açılması tekniğinden farklı olarak krestal bir yaklaşım içermektedir (Aghaloo & Moy, 2007; Kim et al., 2012; Woo et al., 2015).

Operasyon lokal anestezi altında gerçekleştirilmektedir. Sinüs tabanında, implant planlamalarının yapıldığı bölgeye, 1.6 mm yuvarlak karbid kesici uç bağlanmış olan piezoelektrik cihaz ile giriş yapılır. Piezoelektrik cihaz sinüs tabanındaki kemiği kaldırırken titreşim prensibiyle çalıştığı için sinüs tabanının korteksine ve membrana gelindiği takdirde dokunsal bir his sağlar. Bu aşamada operasyon öncesi kemik yüksekliğinin 3D görüntüleme yöntemleriyle ölçülmesi ve kemikte ilerlerken cihazdaki uçlarda mevcut olan milimetrelere bakılıp kontrollü şekilde kemik kaldırılması gerekmektedir. Daha sonra 2.8 mm silindirik bir uç takılarak osteotomi alanı hem implantların yerleştirilmesi hem de hidrolik basınç uygulanırken internal irrigasyonun sağlanabilmesi için genişletilir. Osteotomi işlemlerinin tamamlanmasının ardından sinüs tabanı dolana kadar hidrolik basınçla izotonik solüsyon uygulanır. Her implant yerleştirme bölgesinde sinüs membranı yükseltilebilmesi için 20 saniye bu uygulamaya devam edilir. Hidrolik basınçla izotonik solüsyonun sinüs tabanına gönderilmesiyle beraber aynı zamanda mevcut diğer osteotomi bölgelerinden de sıvının geri akışı gözlenmelidir. Bu şekilde sinüs membranı yükseltilmesi gerçekleştirildikten sonra gerekli olan kemik greft materyalleri de bölgeye yerleştirilip operasyon tamamlanır (Kim et al., 2012; Summers, 1994; Toffler, 2004).



Şekil 12: Piezoelektrik cihazla sinüs tabanında krestal osteotomilerin gerçekleştirilmesi (Kim et al., 2012).



Şekil 13: Hidrolik basınçlı irrigasyon uygulamasıyla sinüs tabanının yükseltilmesi (Kim et al., 2012).

Ultrasonik titreşim prensibiyle çalışan piezoelektrik cerrahi cihazları, yalnızca kemik dokusunu kestiği için tekniğin uygulanmasında sinüs

membran perforasyonu olasılığı geleneksel yöntemlere göre oldukça düşmüştür. Bu sayede hastada mevcut anatomik yapıların korunması daha ön plana çıkmıştır. Ayrıca bu ultrasonik titreşim hareketleri sayesinde membrana temas edildiği takdirde bunun operasyonu gerçekleştiren cerrah tarafından hissedildiği de bildirilmiştir. Teknik içerdiği bu avantajlarıyla geleneksel yöntemlere kıyasla daha minimal invaziv bir sinüs membran yükseltme işlemi uygulanabilmesi sağlamaktadır (Aghaloo & Moy, 2007; Kim et al., 2012; Toffler, 2004).

12. Referanslar

- Aghaloo, T. L., & Moy, P. K. (2007). Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 22(7).
- Attard, N. J., & Zarb, G. A. (2005). Immediate and early implant loading protocols: a literature review of clinical studies. *The Journal of prosthetic dentistry*, 94(3), 242-258.
- Baldi, D., Menini, M., Pera, F., Ravera, G., & Pera, P. (2011). Sinus floor elevation using osteotomes or piezoelectric surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 40(5), 497-503.
- Balshi, T. J., & Wolfinger, G. J. (1997). Immediate loading of Brånemark implants in edentulous mandibles: a preliminary report. *Implant Dentistry*, 6(2), 83-88.
- Bhat, B. D., Bhandary, S., Naik, R., & Shetty, D. (2017). Robotics in dentistry: Fiction or reality. *Journal of Dental Research and Review*, 4(3), 67.
- Brodala, N. (2009). Flapless surgery and its effect on dental implant outcomes. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 24, 118.
- Cáceres, F., Troncoso, C., Silva, R., & Pinto, N. (2020). Effects of osseodensification protocol on insertion, removal torques, and resonance frequency analysis of BioHorizons® conical implants. An ex vivo study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 10(4), 625-628.
- Calandriello, R., & Tomatis, M. (2005). Simplified treatment of the atrophic posterior maxilla via immediate/early function and tilted implants: a prospective 1-year clinical study. *Clinical implant dentistry and related research*, 7, s1-s12.

- Carbonnel, E., Le Roux, M. K., Chossegros, C., Scemama, U., & Graillon, N. (2020). Tips & tricks for transoral approach for submandibular lithiasis (TASL). *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 121(6), 736-739. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2020.04.001>
- Chen, C., Sun, N., Jiang, C., Liu, Y., & Sun, J. (2021). Accurate transfer of bimaxillary orthognathic surgical plans using computer-aided intraoperative navigation. *Korean journal of orthodontics*, 51(5), 321-328.
- De Ceulaer, J., De Clercq, C., & Swennen, G. (2012). Robotic surgery in oral and maxillofacial, craniofacial and head and neck surgery: a systematic review of the literature. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 41(11), 1311-1324.
- Dellepiane, M., Mora, R., Salzano, F. A., & Salami, A. (2008). Clinical evaluation of piezoelectric ear surgery. *Ear, Nose & Throat Journal*, 87(4), 212-216.
- Ergün, G., Ataol, A. S., & Tekli, B. (2018). Diş Hekimliğinde Robotik Uygulamalar: Bir Literatür Derlemesi. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 39(3), 125-133.
- Fariña, R., Moreno, E., Lolas, J., Silva, F., & Martínez, B. (2019). Three-dimensional skeletal changes after early proportional condylectomy for condylar hyperplasia. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 48(7), 941-951.
- Foletti, J. M., Graillon, N., Avignon, S., Guyot, L., & Chossegros, C. (2018). Salivary Calculi Removal by Minimally Invasive Techniques: A Decision Tree Based on the Diameter of the Calculi and Their Position in the Excretory Duct. *J Oral Maxillofac Surg*, 76(1), 112-118. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.06.009>
- Fuchs, K. (2002). Minimally invasive surgery. *Endoscopy*, 34(02), 154-159.
- Galindo, D. F., & Butura, C. C. (2012). Immediately loaded mandibular fixed implant prostheses using the all-on-four protocol: a report of 183 consecutively treated patients with 1 year of function in definitive prostheses. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 27(3).
- Ghaws, S., Aagaard, E., & Thygesen, T. H. (2016). High condylectomy for the treatment of mandibular condylar hyperplasia: a systematic review of the literature. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 45(1), 60-71.

- Gruber, R., Kramer, F.-J., Merten, H.-A., & Schliephake, H. (2005). Ultrasonic surgery—an alternative way in orthognathic surgery of the mandible: A pilot study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 34(6), 590-593.
- Gulati, M., Anand, V., Salaria, S. K., Jain, N., & Gupta, S. (2015). Computerized implant-dentistry: Advances toward automation. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(1), 5.
- Haas Jr, O., Becker, O., & De Oliveira, R. (2015). Computer-aided planning in orthognathic surgery—systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 44(3), 329-342.
- Haas Junior, O. L., Fariña, R., Hernández-Alfaro, F., & de Oliveira, R. B. (2020). Minimally invasive intraoral proportional condylectomy with a three-dimensionally printed cutting guide. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 49(11), 1435-1438. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.06.015>
- Hahn, J. (2000). Single-stage, immediate loading, and flapless surgery. *Journal of oral Implantology*, 26(3), 193-198.
- Haidar, Z. (2017). Autonomous Robotics: A fresh Era of Implant Dentistry... is a reality! *Journal of Oral Research*, 6(9), 230-231.
- Hayashi, A., Maruyama, Y., Onishi, K., & Sawaizumi, M. (1998). Endoscopic osteosynthesis of zygomatic fractures using minimal-access incisions. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, 7(1), 53-56.
- Heckman, J. D., McCabe, J., & Rni, J. J. (1994). By non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg Am*, 76, 26-34.
- Hernández-Alfaro, F., Méndez-Manjón, I., Valls-Ontañón, A., & Guijarro-Martínez, R. (2016). Minimally invasive intraoral condylectomy: proof of concept report. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 45(9), 1108-1114. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.04.001>
- Huwais, S. (2013). Fluted osteotome and surgical method for use. US2013/0004918. *US Patent Application*, 3.
- Huwais, S. (2014). Autografting osteotome. Geneva, Switzerland: World Intellectual Property Organization Publication.
- Huwais, S. (2015). Enhancing implant stability with osseodensification: a case report with 2-year follow-up. *Implant Practic*, 8, 28-34.

- Huwais, S., & Meyer, E. G. (2017). A Novel Osseous Densification Approach in Implant Osteotomy Preparation to Increase Biomechanical Primary Stability, Bone Mineral Density, and Bone-to-Implant Contact. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 32(1).
- Hünerbein, M., Gretschel, S., Rau, B., & Schlag, P. M. (2003). [Reducing trauma with minimally invasive surgery. Evidence and new strategies]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen*, 74(4), 282-289. <https://doi.org/10.1007/s00104-003-0646-2>
- Jaffray, B. (2005). Minimally invasive surgery. *Archives of disease in childhood*, 90(5), 537-542.
- Jeter, T. S., Van Sickels, J. E., & Nishioka, G. J. (1988). Intraoral open reduction with rigid internal fixation of mandibular subcondylar fractures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(12), 1113-1116.
- Kaban, L. (2002). Biomedical technology revolution: opportunities and challenges for oral and maxillofacial surgeons. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 31(1), 1-12.
- Kim, J. M., Sohn, D. S., Heo, J. U., Park, J. S., Jung, H. S., Moon, J. W., Lee, J. H., & Park, I. S. (2012). Minimally invasive sinus augmentation using ultrasonic piezoelectric vibration and hydraulic pressure: a multicenter retrospective study. *Implant Dent*, 21(6), 536-542. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3182746c3d>
- Kumar, P., Dixit, P., Kalaivani, V., & Rajapandian, K. (2017). Future advances in robotic dentistry. *J Dent Health Oral Disord Ther*, 7(3), 00241.
- Lahens, B., Lopez, C. D., Neiva, R. F., Bowers, M. M., Jimbo, R., Bonfante, E. A., Morcos, J., Witek, L., Tovar, N., & Coelho, P. G. (2019). The effect of osseodensification drilling for endosteal implants with different surface treatments: A study in sheep. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 107(3), 615-623. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34154>
- Lauer, G., & Schmelzeisen, R. (1999). Endoscope-assisted fixation of mandibular condylar process fractures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 57(1), 36-39.
- Lavery, D. P., Buglass, J., & Patel, A. (2018). Flapless dental implant surgery and use of cone beam computer tomography guided surgery. *Br Dent J*, 224(8), 601-611. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.268>

- Lee, C., Mueller, R. V., Lee, K., & Mathes, S. J. (1998). Endoscopic subcondylar fracture repair: functional, aesthetic, and radiographic outcomes. *Plastic and reconstructive surgery*, 102(5), 1434-1443; discussion 1444.
- Lin, H.-H., Lonic, D., & Lo, L.-J. (2018). 3D printing in orthognathic surgery – A literature review. *Journal of the Formosan Medical Association*, 117(7), 547-558. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.008>
- Liu, K., Sun, H., Zhang, L., Li, B., Chakraborty, S., & Wang, X. (2020). Do patient-specific cutting guides and plates improve the accuracy of maxillary repositioning in hemifacial microsomia? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(5), 590-596.
- Lopez, C. D., Alifarag, A. M., Torroni, A., Tovar, N., Diaz-Siso, J. R., Witek, L., Rodriguez, E. D., & Coelho, P. G. (2017). Osseodensification for enhancement of spinal surgical hardware fixation. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 69, 275-281.
- Malo, P., Nobre, M. d. A., & Lopes, A. (2012). Immediate rehabilitation of completely edentulous arches with a four-implant prosthesis concept in difficult conditions: an open cohort study with a mean follow-up of 2 years. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 27(5).
- Maló, P., Rangert, B., & Nobre, M. (2003). “All-on-Four” immediate-function concept with Brånemark System® implants for completely edentulous mandibles: a retrospective clinical study. *Clinical implant dentistry and related research*, 5, 2-9.
- Nahlieli, O., Shacham, R., & Zaguri, A. (2010). Combined external lithotripsy and endoscopic techniques for advanced sialolithiasis cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(2), 347-353. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.09.041>
- Padhye, N. M., Padhye, A. M., & Bhatavadekar, N. B. (2020). Osseodensification -- A systematic review and qualitative analysis of published literature. *J Oral Biol Craniofac Res*, 10(1), 375-380. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2019.10.002>
- Patzelt, S. B., Bahat, O., Reynolds, M. A., & Strub, J. R. (2014). The all-on-four treatment concept: a systematic review. *Clinical implant dentistry and related research*, 16(6), 836-855.

- Pavlíková, G., Foltán, R., Horká, M., Hanzelka, T., Borunská, H., & Šedý, J. (2011). Piezosurgery in oral and maxillofacial surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 40(5), 451-457.
- Rahnama, M., Czupkało, L., Czajkowski, L., Graszka, J., & Wallner, J. (2013). The use of piezosurgery as an alternative method of minimally invasive surgery in the authors' experience. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 8(4), 321-326. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2011.35144>
- Ramfjord, S. F., & Costich, E. R. (1968). Healing after exposure of periosteum on the alveolar process.
- Resnick, C. M., Kaban, L. B., & Troulis, M. J. (2009). Minimally invasive orthognathic surgery. *Facial Plast Surg*, 25(1), 49-62. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1112232>
- Robiony, M., Polini, F., Costa, F., Vercellotti, T., & Politi, M. (2004). Piezoelectric bone cutting in multipiece maxillary osteotomies. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62(6), 759-761.
- Rodda, A., Koduganti, R. R., Manne, H. K., Gullapelli, P., & Jaahnavi Devarampati, L. (2022). Implant Placement Post Maxillary Sinus Lift Using Osseodensification Concept: A Case Report. *Cureus*, 14(1), e21756. <https://doi.org/10.7759/cureus.21756>
- Rotnágl, J., Zavázalová, Š., Vorobiov, O., & Astl, J. (2016). Sialendoscopy and Combined Minimally Invasive Treatment for Large Parotid Stones. *Biomed Res Int*, 2016, 1354202. <https://doi.org/10.1155/2016/1354202>
- Savoldelli, C., Vandersteen, C., Dassonville, O., & Santini, J. (2018). Dental occlusal-surface-supported titanium guide to assist cutting and drilling in mandibular bilateral sagittal split osteotomy. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 119(1), 75-78.
- Schouman, T., Rouch, P., Imholz, B., Fasel, J., Courvoisier, D., & Scolozzi, P. (2015). Accuracy evaluation of CAD/CAM generated splints in orthognathic surgery: a cadaveric study. *Head & face medicine*, 11(1), 1-9.
- Schön, R., Fakler, O., Gellrich, N.-C., & Schmelzeisen, R. (2005). Five-year experience with the transoral endoscopically assisted treatment of displaced condylar mandible fractures. *Plastic and reconstructive surgery*, 116(1), 44-50.

- Scolozzi, P. (2012). Maxillofacial reconstruction using polyetheretherketone patient-specific implants by “mirroring” computational planning. *Aesthetic plastic surgery*, 36(3), 660-665.
- Scolozzi, P. (2015). Computer-aided design and computer-aided modeling (CAD/CAM) generated surgical splints, cutting guides and custom-made implants: Which indications in orthognathic surgery? *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale*, 116(6), 343-349.
- Sennerby, L., Rocci, A., Becker, W., Jonsson, L., Johansson, L. Å., & Albrektsson, T. (2008). Short-term clinical results of Nobel Direct implants: A retrospective multicentre analysis. *Clinical oral implants research*, 19(3), 219-226.
- Summers, R. B. (1994). A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compendium (Newtown, Pa.)*, 15(2), 152, 154-156, 158 passim; quiz 162.
- Suojanen, J., Leikola, J., & Stoor, P. (2016). The use of patient-specific implants in orthognathic surgery: a series of 32 maxillary osteotomy patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 44(12), 1913-1916.
- Terajima, M., Nakasima, A., Aoki, Y., Goto, T. K., Tokumori, K., Mori, N., & Hoshino, Y. (2009). A 3-dimensional method for analyzing the morphology of patients with maxillofacial deformities. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, 136(6), 857-867.
- Toffler, M. (2004). Minimally invasive sinus floor elevation procedures for simultaneous and staged implant placement. *New York State Dental Journal*, 70(8), 38.
- Toma, V. S., Mathog, R. H., Toma, R. S., & Meleca, R. J. (2003). Transoral versus extraoral reduction of mandible fractures: a comparison of complication rates and other factors. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 128(2), 215-219.
- Troulis, M. J., Nahlieli, O., Castano, F., & Kaban, L. B. (2000). Minimally invasive orthognathic surgery: endoscopic vertical ramus osteotomy. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 29(4), 239-242.
- Troulis, M. J., Troulis, M., & Kaban, L. B. (2013). *Minimally invasive maxillofacial surgery*. PMPH-USA.
- Turbush, S. K., & Turkyilmaz, I. (2012). Accuracy of three different types of stereolithographic surgical guide in implant placement: an in vitro study. *The Journal of prosthetic dentistry*, 108(3), 181-188.

- Vercellotti, T. (2004). Technological characteristics and clinical indications of piezoelectric bone surgery. *Minerva Stomatol*, 53(5), 207-214.
- Whitehouse, J. A. (2006). Adopting a new philosophy: minimal invasion. *Dent Today*, 25(6), 102, 104-105.
- Williams, W. B., Troulis, M. J., & Kaban, L. B. (2013). Endoscopic Treatment of Subcondylar Fractures—Extraoral Approach. *Minimally Invasive Maxillofacial Surgery*, 19.
- Woo, S. H., Chi, J. H., Kim, B. H., & Kwon, S. K. (2015). Treatment of intraoral ranulas with micromarsupialization: clinical outcomes and safety from a phase II clinical trial. *Head Neck*, 37(2), 197-201. <https://doi.org/10.1002/hed.23579>
- Wu, Y., Wang, F., Fan, S., & Chow, J. K. (2019). Robotics in Dental Implantology. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 31(3), 513-518. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2019.03.013>
- Xia, J., Ip, H. H., Samman, N., Wang, D., Kot, C. S., Yeung, R. W., & Tideman, H. (2000). Computer-assisted three-dimensional surgical planning and simulation: 3D virtual osteotomy. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 29(1), 11-17.
- Xu, L., Liu, Y., Wang, Y., & Chen, J. (2018). Clinical research on a flapless surgical technique application of narrow implants. *Medicine (Baltimore)*, 97(44), e12646. <https://doi.org/10.1097 /md.000000000 00012646>
- Yeshwante, B., Baig, N., Tambake, S. S., Tambake, R., Patil, V., & Rathod, R. (2017). Mastering dental implant placement: A review. *J. Appl. Dent. Med. Sci*, 3, 220-227.
- Zandparsa, R. (2014). Latest biomaterials and technology in dentistry. *Dental Clinics*, 58(1), 113-134.
- Ziegler, C. M., Hedemark, A., Brevik, B., Idris, M., & Isaksen, R. (2003). Endoscopy as minimal invasive routine treatment for sialolithiasis. *Acta Odontol Scand*, 61(3), 137-140. <https://doi.org/10.1080/00 0163 50310001703>

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 6

insac



**Incidentally Detected Nodular Opacities on Chest
Radiographs: A Prevalence Study
(Burcu Korkut, Nevin Köremezli Keskin, Beyza Şahin,
Didem Adahan)**

Incidentally Detected Nodular Opacities on Chest Radiographs: A Prevalence Study

Burcu Korkut¹, Nevin Köremezli Keskin², Beyza Şahin³, Didem Adahan⁴

¹*Karabuk University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine,
E mail: burcukorkut@karabuk.edu.tr*

²*Karabuk University Faculty of Medicine, Department of Radiology,
E mail: nevinkoremezli@hotmail.com*

³*Karabuk University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine,
E mail: drbeyzasahin@gmail.com*

⁴*Karabuk University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine,
E mail: didemsunay@gmail.com*

1. Introduction

Direct chest radiography is used as a screening test in Turkey for various purposes, including job applications, prenuptial certifications, tuberculosis screening, and routine check-ups [1]. Moreover, chest radiographs are suggested for patients with symptoms of non-specific respiratory tract infection [2]. Chest radiography is the most common way to detect nodular opacities in the lungs [3]. Lung nodules appear in the form of increased nodular density on radiographs if they are not anteriorly or posteriorly masked by an anatomical structure [4]. Super-position in radiology refers to the inability to visualize a lesion due to structures in the same plane. Another example of an obstructed view in chest radiographs is a silhouette sign wherein nodular opacities are masked by other anatomical structures [5]. The major anatomical structures known to produce super-position and silhouette signs include the mediastinum of the heart, bony structures, such as the ribs and vertebral column, and abdominal structures under the diaphragm [6].

Most lesions that appear as pulmonary nodular opacities on radiographic imaging are granulomas, lung cancer, metastases, or hamartomas [7]. Small nodules rarely cause any symptoms, whereas larger nodules create pressure on the airway [8]. Such cases may present with chronic cough, hemoptysis, chest pain, loss of appetite, weight loss, wheezing, shortness of breath, bronchitis, or pneumonia [9].

In posteroanterior chest radiography (PA CXR), the prevalence of pulmonary nodular opacity ranges between 0.09% and 0.2% [10]. The prevalence of radiographically detected pulmonary nodular opacity has been reported to be 0.2% in the US, with an annual average of 150,000 cases.

Approximately 95% of lung nodules are benign; however, risk factors, such as smoking, age ≥ 65 years, family history of cancer, chest radiotherapy, asbestos, radon, and high air pollution, increase the likelihood of nodular opacities becoming malignant [11, 12]. To prevent lung disease, among other factors and types of exposure, pulmonary nodular opacities related to air pollution or occupational exposure to chemicals should be evaluated using periodical radiographs [13].

This study aimed to investigate the prevalence of incidentally detected nodular opacities on chest radiographs in asymptomatic individuals who visited a family medicine outpatient clinic to receive a medical certificate. It also aims to investigate risk factors associated with sociodemographic characteristics in patients with incidentally detected opacities on chest radiographs.

2. Materials and Methods

This retrospective cross-sectional study included 4,170 individuals who visited Karabuk University Training and Research Hospital, Family Medicine Outpatient Clinic to receive a medical certificate and underwent PA CXR between January 2019 and January 2022. The PA CXRs of these individuals were evaluated by a single radiologist. The digital radiographic reports that were available in the picture archiving and communication system were used to perform radiographic examinations. Of 4,170 individuals whose PA CXRs were evaluated, 27 were found to have pulmonary nodular opacities. A 13-item questionnaire was prepared for these individuals to inquire about their sociodemographic characteristics, such as age, gender, occupation, and risk factors, such as smoking, comorbidities, and regular medication use. Individuals who were found to have nodular opacities were contacted through the hospital's archiving and communication system. Over the phone, participants were informed about the study and asked to provide their verbal consent. Subsequently, 13 questions were asked over the phone, and answers were recorded. Continuous variables were expressed as averages and standard deviations, whereas qualitative variables were expressed as numbers and percentages. The research was approved by Karabuk University, Ethics Committee for Non-Interventional Clinical Research (Decision No: 2022/794; No: E-77192459-050.99-98472). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

3. Results

The number of individuals whose chest radiographs were evaluated was 790, 1,313, and 2,067 in 2019, 2020, and 2021, respectively. Of these, 74.36% were males ($n = 3101$) and 25.64% were females ($n = 1069$). The

average ages were as follows: males, 31.93 ± 13.72 years; females, 30.27 ± 9.63 years; and all workers, 31.51 ± 10.67 years.

Pulmonary nodular opacities were found in 10, 6, and 11 individuals who underwent a PA CXR in 2019, 2020, and 2021, respectively. Of these 27 individuals, 85.2% were males ($n = 23$) and 14.8% were female ($n = 4$). Their average ages were as follows: males, 43.17 ± 13.72 years; females, 39.00 ± 9.82 years; and all workers, 42.56 ± 13.14 years. The prevalence of nodular opacities detected on PA CXR was 0.64%. Overall, 48.2% ($n = 13$) of participants with pulmonary nodules were aged ≥ 46 years; of these, 85.2% ($n = 23$) were males.

In terms of occupation, workers in industrial manufacturing or rolling mills accounted for a significant proportion (18.5%; $n = 5$). In addition, most individuals with opacity were in the same occupation for 11–20 years, accounting for 37.1% ($n = 10$). The length of service in the occupation was 21.39 ± 12.35 years for male workers; 13.25 ± 8.30 years for female workers and 20.19 ± 12.07 years for all workers.

Only three people resided in villages/boroughs, with an equal proportion of participants (44.4%) living in districts and provinces. In total, 63.0% ($n = 17$) of the participants were current smokers who smoked an average of 27.7 packs/year. In addition, 63.0% stated that they experienced a lung disease due to their occupation or workplace. Shortness of breath was the most common complaint among these people (55.5%). Moreover, 70.4% ($n = 19$) of the participants were on regular medication.

Table 1: Sociodemographic and clinical characteristics of people with nodular opacity detected on posteroanterior chest radiography

Variables		n	%
Age	18–25 years	3	11.1
	26–35 years	5	18.5
	36–45 years	6	22.2
	≥46 years	3	48.2
	Total	27	100
Gender	Male	23	85.2
	Female	4	14.8
	Total	27	100.0
Occupation	Textile worker	3	11.0
	Industrial manufacturing worker	5	18.5
	Rolling mill worker	5	18.5
	Others (grocery store, Shopping mall, restaurant, etc.)	14	52.0
	Total	27	100.0
Length of service in the occupation	0–5 years	3	11.1
	6–10 years	5	18.5
	11–20 years	10	37.1
	≥21 years	9	33.4
	Total	27	100.0
Place of residence	Province	12	44.4
	District	12	44.4
	Village/Borough	3	11.1
	Total	27	100.0
Smoking status	Former smoker	4	14.8
	Current smoker	17	63.0
	Nonsmoker	6	22.2
	Total	27	100.0
Presence of chronic disease	Yes	17	63.0
	No	10	37.0
	Total	27	100.0
Complaints related to occupation or work place	Shortness of breath when doing physically demanding work	12	44.4
	Shortness of breath	15	55.5
	Expectoration	7	25.9
	Cough	10	37.0
	Wheezing	11	40.7
Regular use of medication	Yes	19	70.4
	No	8	29.6
	Total	27	100.0
Presence of chronic disease	DM	3	12.0
	HT	6	24.0
	COPD	9	36.0
	Others (Goiter, RA, Cancer, etc.)	7	28.0

DM: Diabetes Mellitus, HT: Hypertension, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, RA: Rheumatoid Arthritis

4. Discussion

Direct chest radiography is the most common radiological technique used for screening purposes because it is inexpensive, accessible, low-risk, and simple. However, lung radiographs are difficult to evaluate and their radiographic data is subjective. The rate of incidentally detected pulmonary nodular opacity was 0.64% ($n = 27$) among 4,170 individuals who visited a family medicine outpatient clinic for receiving a medical certificate and underwent chest radiography between January 2019 and 2022. Venus et al. compared pulmonary nodular opacities among individuals from India, Central America, and Central Africa and identified pulmonary nodular opacity in 70 of the 5,263 individuals who underwent PA CXR; the prevalence of nodular opacity was 1.33% [14]. However, our study found that the prevalence of incidentally detected nodules on PA CXR was 0.64%. A study by Mandel and Stark found that the prevalence of pulmonary nodular opacity detected on chest radiography was 0.09%–0.2% [10]. This difference can be explained by various risk factors, including high smoking rates, high numbers of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and a history of working in rolling mills and industrial manufacturing, in the residential area where our study was conducted.

In the present study, the mean age was 43.2 ± 13.7 years for males, 39.0 ± 9.8 years for females, and 42.5 ± 13.1 years for 27 individuals with nodular opacity. According to Gould et al., the average age of patients with nodules was 63.5 ± 14.4 years. Alternatively, Venus et al. found a mean age of 54.3 years, with individuals aged 41–50 years accounting for 40.0% of the population [15]. The fact that our study group consisted of comparatively younger individuals who sought a medical certificate for employment, rather than because of any complaints, may explain the lower average age of the individuals who were found to have nodules.

In the present study, 63% of the 27 people with pulmonary opacity were current smokers; when former smokers were included, 77.8% had a history of smoking at an average rate of 27.7 packs/year. A study by Iqbal et al. (2016) found that 22% of the individuals with pulmonary nodular opacity were current smokers; when former smokers were included, the rate of smokers was 46% [16]. Our study found a higher rate of smokers but a lower rate of pulmonary nodules; this could be due to the fact that smoking is not the only cause of pulmonary nodules. According to Venus et al. [14], 81.4% of the 70 individuals with pulmonary nodular opacity were smokers compared to 77.8% in our study. Different rates of pulmonary nodules despite similar rates of smokers in these two studies indicate the presence and importance of etiological factors other than smoking.

COPD was found to be the most common disease among patients with pulmonary nodular opacity in the current study, with shortness of breath being the most common symptom (55%). However, Iqbal et al. [16] found pulmonary embolism in 22% of patients with pulmonary nodules in their study. This difference could be explained by the fact that the participants in our study worked in industries with high levels of chemical and heavy metal exposure, such as industrial manufacturing, textiles, and rolling mills.

In contrast, Venus et al. [14] found a 20% prevalence of nonproductive cough, 4.3% prevalence of coughing and shortness of breath, and 18.6% prevalence of occupational exposure to dust and air pollution. In our study, cough and shortness of breath were identified in 92.5% individuals, whereas nonproductive cough was found in 37.0% individuals. Most participants in our study worked in textile, rolling mills, and heavy industries, with the rate of exposure in the occupational setting being 48.0%. This could explain why we discovered a much higher rate of cough in our study.

Venus et al. [14] found nodular opacity mostly in the presence of tuberculosis (14.3%), whereas our investigation found pulmonary nodular opacity mostly in the presence of COPD (36%). Both these diseases play a role in the etiology of pulmonary nodules, and depending on sociodemographic factors, different chronic diseases may be associated with incidentally detected nodules on radiography. Therefore, in cases involving chronic diseases and chemical exposure, PA CXR and computed tomography scans are considered critical in the differential diagnosis.

Our study has some limitations. First, PA CXR was used for screening purposes in order to issue medical certificates, and patients without nodules were not provided the questionnaire during the risk factor evaluation. Hence, a comparison between groups with and without pulmonary nodular opacity in terms of risk factors could not be done. Second, because there were <30 individuals with nodular opacity, no statistical analysis other than frequency analysis could be performed. The strengths of the study include access to and evaluation of a high number of PA CXRs. Moreover, regardless of the conclusions of initial reports in terms of pulmonary nodular opacity, all radiographs were examined by a single radiologist, which added to the study's reliability.

The prevalence of pulmonary nodular opacity was found to be 0.64% among asymptomatic individuals who presented to our outpatient clinic to receive a medical certificate, which is higher than the average global rates. Studies should be conducted to evaluate risk factors in individuals with nodular opacities compared with those without opacities to confirm the risk factors. In addition, a PA CXR is recommended for every patient over 40 years of age; if any nodular opacity is detected, follow-up checks should be

conducted to evaluate whether the opacity is increasing compared to previous examinations.

The presence of pulmonary nodules should be detectable with the appropriate radiation dose and position in a lung with normal aeration, but it is important to remember that computed tomography is the gold standard for imaging nodules.

5. References

- [1] Canıvar, C. (2014). Üzerinden BO. Türkiye’de meslek Hastalıkları tanı sistemi [System of diagnosis in occupational diseases in turkey: a case study]. TTB Mesleki Sağlık Güvenlik Derg. 14, 39-42.
- [2] Altuntaş, EH. (2019). Mesleki akciğer hastalıklarından korunma [Protection from occupational lung diseases]. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 7, 16-27.
- [3] Hartman, T. E. (2005). Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. Radiol Clin North Am. 43(3), 459-65. doi: 10.1016/j.rcl.2005.01.008.
- [4] Akciğer nodül özelliklerinin tahmininde çeşitli sınıflama stratejilerinin incelenmesi (2018). [Examination of various classification strategies in the estimation of lung nodule characteristics]. Gazi Univ Mühendislik Mimarlık Fak Derg. 34709-26.
- [5] Loverdos, K., Fotiadis, A. (2019). Kontogianni C, Iliopoulou M, Gaga M. Lung nodules: a comprehensive review on current approach and management. Ann Thorac Med. 14(4), 226-38. doi: 10.4103/ atm. ATM_110_19.
- [6] Sussmann, A. R., Ko, J. P. (2010). Understanding chest radiographic anatomy with MDCT reformations. Clin Radiol. 65(2), 155-66. doi: 10.1016/j.crad.2009.10.005.
- [7] Park, K. Y., Kim, S. J., Noh, T. W., Cho, S. H., Lee, D. Y., Paik, H. C. et al. (2008). Diagnostic efficacy and characteristic feature of MRI in pulmonary hamartoma: comparison with CT, specimen MRI, and pathology. J Comput Assist Tomogr. 32(6), 919-25. doi: 10.1097/RCT.0b013e31815abed4.
- [8] Halder, A., Dey, D., Sadhu, A. K. (2020). Lung nodule detection from feature engineering to deep learning in thoracic CT images: a comprehensive review. J Digit Imaging. 33(3), 655-77. doi: 10.1007/s10278-020-00320-6.

- [9] Tan, B. B., Flaherty, K. R., Kazerooni, E. A., Iannettoni, M. D., (2003). American College of Chest Physicians. The solitary pulmonary nodule. *Chest*. 123(1), Suppl:89S-96S. doi: 10.1378/chest.123.1_suppl.89s.
- [10] Mandel, J., Stark, P., (2013). Differential diagnosis and evaluation of multiple pulmonary nodules; Available from: <http://www.update.com/contents/diferential-diagnosis-and-evaluation-of-multiple-pulmonary-nodules>.
- [11] Suzuki, Ki., Watanabe, S. I., Wakabayashi, M., Saji, H., Aokage, K., Moriya, Y., et al. (2022). A single-arm study of sublobar resection for ground-glass opacity dominant peripheral lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 163(1), 289-301.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.146.
- [12] Champlin, J., Edwards, R., Pipavath, S., (2016). Imaging of occupational lung disease. *Radiol Clin N Am*. 54(6), 1077-96. doi: 10.1016/j.rcl.2016.05.015.
- [13] Lee, J. H., Park, C. M., Lee, S. M., Kim, H., McAdams, H. P., Goo, J. M., (2016). Persistent pulmonary subsolid nodules with solid portions of 5 mm or smaller: their natural course and predictors of interval growth. *Eur Radiol*. 26(6), 1529-37. doi: 10.1007/s00330-015-4017-4.
- [14] Venus, M., Shaik, J. H., Satish, A. U., Krishna, M. S., (2019). Presenting clinico-pathological profile of solitary pulmonary nodule to a tertiary care hospital-a cross sectional study. *Drugs*. 4, 5-7.
- [15] Gould, M. K., Donington, J., Lynch, W. R., Mazzone, P. J., Midthun, D. E., Naidich, D. P., et al. (2013). Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 3rd ed. 143(5), e93S-e120S. doi: 10.1378/chest.12-2351.
- [16] Iqbal, M. N., Stott, E., Huml, A. M., Krishnan, V., Scallan, C. J., Darvesh, J. et al. (2016). What's in a name? Factors associated with documentation and evaluation of incidental pulmonary nodules. *Ann Am Thorac Soc*. 13(10), 1704-11. doi: 10.1513/AnnalsATS.201602-142OC.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 7

insac



Baş ve Boyun Kanserlerinde Oksidatif DNA Hasarının (8-okso -2'deoksiguanozin) Önemi
(Derya Çay Demir, İbrahim Hakkı Yörük, Halit Demir)

Baş ve Boyun Kanserlerinde Oksidatif DNA Hasarının (8-okso -2'deoksiguanozin) Önemi

Derya Çay Demir¹, İbrahim Hakkı Yörük¹, Halit Demir¹

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı, Biyokimya Bilim Dalı. (imgesel_yasam@hotmail.com, ibrahimyoruk66@hotmail.com, halitdemi@gmail.com)

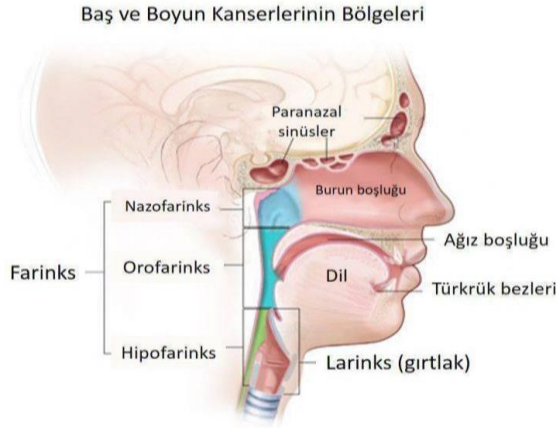
1. Kanser

Hücrelerin kontrolsüz çoğalması olarak tanımlanan kanser; insidansının ve mortalitesinin çok yüksek olması, hastalık sonrası beş yıllık sağ kalım oranlarının düşük olması, sakat kalma oranının yüksek olması, tedavisinin uzun süreli ve pahalı olması gibi nedenlerden ötürü bilim ve tıp camiasında önemini her zaman korumuştur. Birçok genin mutasyona uğraması sonucu ortaya çıkan ve ilerleyen kanser, multigenik çok aşamalı ve uzun bir süreçtir (Çay Demir, 2018). Kanser hastalığında hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğalırken sağlıklı hücrelere göre yapısal farklılıklar olduğu gibi işlevsel farklılıklar da ortaya çıkabilir (Kutluk ve Kars, 1992). Hızlı, aşırı ve zamansız çoğalan kanser hücreleri sadece bulunduğu yerdeki hücre, doku ve organların görev yapmasını engellemekle kalmaz aynı zamanda daha uzak dokulara metastaz yaparak onların da işlevlerini yerine getirmesini engelleyebilir. Kanser hücreleri toksik ve proteolitik enzimler salgılayarak sağlıklı hücreleri fagosite eder böylece kapladıkları alan giderek genişler (Dalgıç ve ark., 1998). Aynı zamanda hücrelerin poliferasyonunu, differansiasyonunu ve ölümünü kontrol eden genlerin bozulması olarak tanımlanan kanser, multistep ve multifaktöryel bir hastalıktır (Lichtenstein et al. 2000). Sağlıklı hücrelerin kanserli hücrelere dönüşmesi genlerin hasara uğramasına yol açan çok sayıda mutasyon sonucu gerçekleşir (Bertram 2001). Mutasyonlar sonucu ortaya çıkan malign dönüşümler; hücre üremesini ve büyümesini uyararak proto-onko genlerin aktivasyonu, hücrelerin çoğalmasını kontrol eden tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, apoptozisin durdurulması, DNA'yı onaran enzimlerin inaktive olması nedenleriyle oluşur (Demirelli, 2003). Bu nedenlerle açığa çıkan karsinogenezis, hücrenin yaşamsal yönetiminin ve kontrol mekanizmalarının işlevsiz kalmasına ve sonuçta hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına yol açarak çevre dokuların invazyonuna ve uzak dokulara metastaz olmalarına neden olur (Demirelli, 2003).

1.1. Baş ve Boyun Kanseri

Baş ve boyun kanseri (BBK), sinonazal ve oral kavimler, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks ve larenksi içeren st solunum ve sindirim sisteminin mukozal yüzeylerinden kaynaklanan heterojen bir tümör grubudur (ekil I.) (Chen ve ark., 2020). BBK tüm kanser vakalarının %6'sını oluşturup, insidans bakımında altıncı sıradadır. Dünya genelinde yılda yaklaşık 900.000 kişi BBK tanısı almakta ve 400.000'den fazla kişi bu kansere bağlı olarak hayatını kaybetmektedir (IARC, 2021). International Agency for Research on Cancer (IARC) 2020 verilerine göre baş ve boyun kanserlerinde yeni vaka sayıları Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 55.000, Avrupa'da 130.000, Asya'da ise 500.000 civarındadır (IARC, 2021). Yine IARC'ın 2020 verilerine göre mortalite oranları yaklaşık olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde 12.000, Avrupa'da 55.000 ve Asya'da 270.000 civarındadır (IARC, 2021). Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığının kanser istatistiklerine göre 2017 yılında yeni vaka sayısı 970 iken toplam vaka sayısı ise 1667'dir (TC Sağlık Bakanlığı, 2020). Erkeklerde BBK gelişme olasılığı, 2:1 ila 4:1 arasında değişen bir insidans oranıyla kadınlardan önemli lde daha fazladır (Sabatini and Chiocca, 2020). BBK vakalarının yaklaşık %27'sini kadınlardan oluşurmaktadır. Genellikle geçen yaşlarda görülen tükrük bezi ve nazofarengeal kanserleri BBK'lerinin dışında tutarsak vakaların tanı alma yaşı ortalama 40 civarındadır (Siegel ve ark., 2016).

Tüm BBK'lerinin %90'ı baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlardır (BBSHK) (Llorente ve ark., 2014). BBSHK, kötü prognoz göstermesinin yanı sıra tedaviye yanıt vermesinin düşüklüğü ve uygulanan ilaçlara direnç gösterme yönüyle de hasata yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. BBSHK hastalarının tanı aldıktan sonraki beş yıllık sağkalım oranları %50-60 oranında olup bu hastaların yaklaşık % 30'unda kanser nüks etmesi ve tedavide başarısızlık görülür. Bu yönüyle BBSHK yüksek bir morbidite ve mortaliteye sahip bir kanser grubudur (Canning ve ark., 2019).



Şekil I. Baş ve boyun kaserlerinin bölgeleri (Anonim)

BBK veya BBSHK, yerleşim yerlerine göre nazofarenks paranasal sinüsler, ağız boşluğu, orofarenks, hipofarenks ve gırtlak dahil olmak üzere üst solunum-sindirim sisteminin farklı anatomik bölgelerindeki mukozal astarları etkileyen maligniteler olarak tanımlanır (Şekil. I) (Akagündüz ve ark., 2019). Klasik majör risk faktörleri alkol, sigara kullanmak ve/veya tütün çiğnemektir. Bunların yanısıra human papilloma virüsü (HPV) ve Epstein-Barr virüsü diğer majör risk faktörlerindendir. Özellikle son on yıllık süreçte HPV, bu kanserler için, özellikle orofaringeal skuamöz hücreli karsinom için yeni bir risk faktörü olarak ortaya çıkmış ve yeni bir tümör alt tipini tanımlamıştır (Bray ve ark.,2018). Alkol ve sigara kullanımı BBSHK'ların %75'ine neden oluken HPV ise %25'ine neden olur (Chen ve ark., 2020). Ayrıca orofarengial skuamöz hücreli karsinomların %22'si, tonsiller skuamöz hücreli karsinomların ise %47'si HPV kaynaklıdır (Llorente ve ark., 2014). HPV-negatif olan vakalarda BBSHK insidansı anatomik bölge ve coğrafik konuma göre değişir. Örneğin Asya'da yüksek oranlarda BBSK görülmesinin nedeni kültürel yapı ve beslenme farklılıkları olarak gösterilebilir (McDermott and Bowles, 2019). Ayrıca HPV-negatif vakalarda düşük sosyoekonomik durum ve kötü ağız hijyen hastalığın nedenleri arasında gösterilmektedir. Bunların yanı sıra yine HPV-negatif hastalarda tümör baskılayıcı TP53 geni ve hücre döngüsünü düzenleyicilerin genomlarında karmaşıklık ve yoğun değişimler görülür (Faraşi ve ark., 2017). HPV-pozitif vakalarda orofaringeal karsinom HPV-negatif vakaların aksine radyasyon ve antikanser ilaçlara duyarlı ve genellikle daha iyi bir prognoza sahiptir. BBSHK vakalarının %25'i orofarengial karsinomları kapsar ve HPV orofarengial karsinomlar için önemli bir risk faktörüdür (Sabatini and Chiocca, 2020). HPV başka BBSHK alt bölgelerinde de görülebilir ancak bu durum orofarengial karsinoma göre daha azdır. Bu konuda yapılan bir çalışmada ağız boşluğu ve gırtlak kanseri dışındaki HPV-pozitif olan BBSHK vakalarında ortalama insidansın orofarengial karsinomlardan daha

düşük olduğu belirtilmiştir (Gotz ve ark.,2019). BBSHK'larda HPV genellikle orofarenksteiki tonsiller kriptta içinde yerleşir. Bu tonsil kript hücreleri ağız boşluğunun alt bölgesindeki hücelere nazaran süreksiz tek katmanlı epitelde organize olan karsinogeneze daha yatkın hücelerdir (Herfs ve ark., 2012). Bu anlamda Dünya genelinde en yaygın görülen BBSHK türü ağız boşluğu ve gırtlak kanserleridir. (McDermott and Bowles, 2019).

1.2. Oksidatif DNA Hasarı (8-okso -2'deoksiguanozin)

Tüm canlıların yaşamsal fonksiyonlarının devamlılığı için gerekli olan genetik bilgiyi taşıyan DNA'nın moleküler bütünlüğünde endojen veya eksojen faktörlerle gelişebilecek tüm değişiklikler DNA hasarı olarak adlandırılır (Swift ve Golsteyn, 2014, Kulaksız ve Sancar, 2007). İnsan genomunda günlük yaklaşık olarak 105'ten fazla görülebilen DNA hasarı, endojen ve eksojen kaynaklı olabilir. Endojen nedenler arasında; DNA'da oluşabilecek rastgele hatalar, reaktif oksijen türleri, lipid peroksidasyon ürünleri, azot ürünleri, alkilasyon ajanları, kolesterol ve östrojen metabolitleri gösterilebilir. Eksojen nedenler arasında ise elektromanyetik dalgalar, iyonize radyasyon, kemoterapötik ilaçlar, kimyasal ajanlar, UV, ağır metaller, hava kirliliğine sigara dumanı gösterilebilir (Iyama ve Wilson, 2013, Hoeijmakers, 2009, Ciccia ve Elledge, 2010).

Sebest radikaller, bir veya daha fazla eşlenmemiş elektrona sahip reaktif atom veya moleküllerdir. Serbest radikaller metabolik faaliyetler sonucu oluşan ürünler olup serbet ya da kontrollü yapıda bulunabilirler. Doku ve organ bileşenleriyle reaksiyona giren serbest radikaller oksidant etkiye yol açması sebebiyle biyomoleküllerde hasara neden olur. Canlı hücreler, hücre içi veya hücre dışı türetilen potansiyel olarak zararlı serbest radikallere sürekli maruz kalırlar (Lobo ve ark., 2010).

Atomlar son yörüngeleri tam dolu ya da boş olduğunda kararlı olurken serbest radikaller ise eşlenmemiş elektron bulundurdıkları için reaktif ve kararsız durumdadırlar (Gutteridge, 1994). DNA'ya doğrudan ya da dolaylı olarak zarar verabilen serbest radikaller; doğrudan hasarı, hidrojen atomu transferi, tek elektron transferi veya radikal eklenti oluşumu şeklinde gerçekleştirirken; dolaylı hasarı ise lipid, protein ve diğer biyomoleküllerle reaksiyona girdiğinde oluşan elektrofilik türlerin etkisiyle gerçekleştirir (Galano ve ark., 2018). Serbest radikaller bazlarda ve deoksiribozlarda kırılmalar meydana getirerek DNA zincirinde kopmalara ve sonuçta sitotoksitate oluşturarak mutasyonlar ve malign değişimler meydana gelmesine neden olur (Chopineau ve ark., 1994). Doğal olarak O₂ şeklinde bulunan oksijen molekülü stabil değildir ve bir elektron aldığı zaman eşlenmemiş bir elektron bulundurduğundan kararsız, oksitleyici ve indirgeyici süperoksit radikaline (O₂⁻) dönüşür (Auroma, 1998). Süperoksit

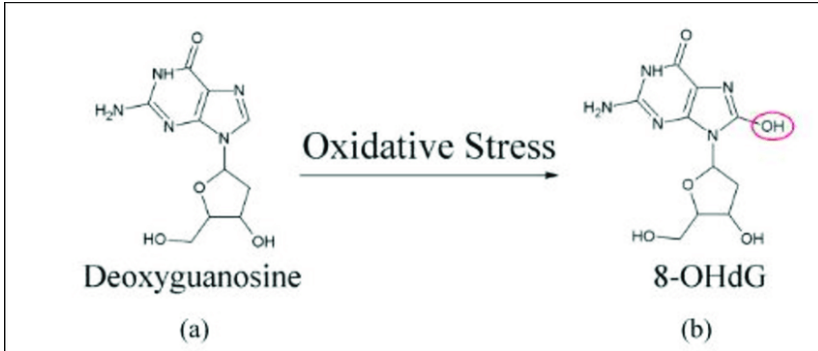
radikalinin bir elektron almasıyla ya da O_2 molekülünün iki elektron almasıyla ise peroksit radikali (O_2^{-2}) oluşur. Peroksit radikali aslında çok zararlı olmamakla birlikte hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüşmesi nedeniyle tehlike arz eder. Yüksüz bir molekül olan hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit radikalının bir elektron ya da iki proton almasıyla veya peroksit radikalının iki proton almasıyla oluşur ve radikal olmamasına rağmen oldukça reaktif olması sebebiyle serbet radikal oluşumuna yol açan tepkimelere katılır. Bu tepkimelerde H_2O_2 , demir (Fe) ve bakır (Cu) gibi metal iyonları ile reaksiyona girerek oldukça toksik olan hidroksil radikale ($OH^{\cdot}$) dönüştür (Kehrer, 2000). Hidroksil radikali oldukça reaktif ve toksik bir madde olup nükleik asitler, proteinler, lipitler ve elektronca zengin moleküllerle bir çok ara ürün oluşturabilir (Galano ve ark., 2018).

Metabolizmada oluşan serbest radikaller ile vücudun antioksidan savunma sistemi arasında oksidatif bir denge bulunur. Bu denge serbest radikallerin zararlı etkilerinden metabolizmayı korur. Oksidatif denge bozulduğunda serbet radikaller doku hasarına yol açar ve oksidatif stres oluşur (Chauhan ve ark., 2011). Serbest radikallerin belirli bir sınırdan üretimi hücrel savunma, fagositoz, enzim aktivasyonu, hücre sinyal iletimi, kas kasılması, hücre biyogenezi, kimyasal tepkimelerin kontrolü ve takibi için gereklidir. Ancak fazla üretilirse doku hasarı, fonksiyon bozuklukları, inflamasyon ve beraberinde başta karsinogenez olmak üzere pek çok hastalığa yol açar (Singh, 2009). Organizmalar için en önemli serbet radikal türü reaktif oksijen türleridir (ROS), bunun yanında reaktif azot türleri de metabolizma için önem arz eder. Reaktif oksijen türleri başta mitokondriyum olmak üzere plazma membranında, endoplazmik retikulumda, sitozol ve peroksizomlarda lokalize olan çeşitli hücrel sistemlerde çoklu biyokimyasal reaksiyonlarla ve normal metabolizma faaliyetleri sonucu ya da iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi nedenler üretilirler (Hu ve ark., 2021; Dokuyucu ve ark., 2014). Mitokondriyal elektron transport zinciri, ROS öncüllerinin öncelikli kaynağı olarak kabul edilir. Ayrıca plazma membranındaki NADPH oksidazlar (NOX) da ROS'un başlıca endojen kaynaklarından birini temsil eder (Li ve ark., 2013). ROS'un dokulara zarar vermemesi sadece ROS oluşum hızı ile değil, aynı zamanda çeşitli antioksidan savunma sistemleri aracılığıyla ROS eliminasyonu ile sağlanır. Dokulara ve biyomoleküllere zarar veren oldukça reaktif süperoksitler, süperoksit dismutazlar (SOD'lar) tarafından hızla hidrojen peroksit (H_2O_2)ye dönüştürülür. Hidrojen peroksitler ise peroksizom ve sitoplazmadaki katalazlar, mitokondrideki glutatyon, peroksiredoksin ve tioredoksin bağımlı sistemler tarafından etkisiz hale getirilir (Hu ve ark., 2021; Cox ve ark., 2009).

Oksidatif stres, ROS üretimi ile antioksidan savunma sistemi kapasitesi arasındaki dengesizlikten dolayı oluşur. Oksidatif DNA hasarı başta karsinogenez olmak üzere alzheimer, ateroskleroz, diyabet, obezite, artrit, nörolojik, pulmoner ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok hastalığın patogenezinin ve yaşlanmadan sorumlu olmasının yanında protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi biyolojik maddeler üzerinde de hasara yol açar (Mao ve ark., 2017, Matsufuji ve ark., 2006). Çekirdeklerdeki DNA'da gerçekleşen oksidatif hasar, nükleobazlar, nükleotitler ve DNA moleküllerinin tek veya çift sarmalları gibi birden çok yerde gerçekleşebilir. DNA'nın dört temel nükleobazı olan adenin, sitozin, guanin ve timinin yapısal modifikasyonları ROS'un neden olduğu oksidatif hasarın en yaygın hedefleridir (Cadet ve Wagner, 2013). Bu modifikasyonlar sonucu adenin ve guanin ya da sitozin ve timin arasında değişiklikler meydana gelir. Bu nükleobazlar arasında guanin bazı diğer bazlara kıyasla düşük oksidasyon potansiyeli sebebiyle en fazla oksitlenen bazdır (Whitaker ve ark., 2017; Jovanovic ve Simic, 1986). Guaninin en yaygın oksitlenmiş formu ise 8-oksoG'dir ve en çok çalışılan oksidatif DNA lezyonlarından biridir ve oksidatif DNA hasarı için bir biyobelirteç olduğu ortaya koyulmuştur (Evans ve ark., 2004; Malik ve Herbert, 2012). Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma ROS ile indüklenen DNA lezyonlarının, bir çok kanser çeşidinin ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde hayati önemi olduğunu ortaya koymuş ve insan sağlığının odak noktası haline getirmiştir (Galano ve ark., 2018).

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) en güçlüsü olarak bilinen $\text{OH}^\cdot$ radikali protein ve lipitlere verdiği hasarın yanı sıra DNA yapısında da önemli hasarlara yol açar. $\text{OH}^\cdot$ radikali DNA'nın yapısında bulunan bazların çift bağlarına H atomu ekleyebildiği gibi timinin yapısında bulunan metil gruplarından ve 2-deoksiribozun C-H bağlarından H atomu kopararak DNA ile reaksiyon oluşturur (Şekil 2.) (Özcan ve ark., 2015). Oluşan timin peroksil radikalleri ise indirgenir ve sonuçta hidroksihidroperoksit, timin glikol, 5-hidroksimetilurasil, 5-formilurasil ve 5 -hidroksi 5-metilhidantoin gibi oksidasyon ürünleri oluşur. Bu anlamda 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) DNA'da gerçekleşen baz mutasyonlarının en yaygın olanıdır. 8-OHdG, $\text{OH}^\cdot$ radikali guaninin 8. pozisyonuna etki ederek oksidasyona yol açmasıyla oluşur. Bu oksidasyon sonucunda oluşan 8-OHdG mutasyonu DNA hasarının ölçümü olarak kullanılıp oksidatif stresin biyobelirteci olarak kabul edilir. (Roszkowski ve ark., 2011; Helbock ve ark., 1999). DNA'larda hücre başına günde 100.000'e yakın 8-okso-dG lezyonunun oluşabileceği öngörülmektedir (Steenken Jovanovic, 1997). İnsanda 8-OHdG'in ölçümü HPLC-ECD, GCMS, LC-MS ve immunokimyasal yöntemlerle gerçekleştirilir. LC/ECD (elektrokimyasal deteksiyonla kombine yüksek performanslı sıvı kromatografisi) ve LC/MS/MS (tandem kütle

spektrometresi) 8-OHdG ölçümünde kullanılan başlıca yöntemlerdir (Ercan ve Fidancı,2012).



Şekil 2. (a) Deoksiguanozin yapısı; (b) 8-OHdG yapısı, deoksiguanozin modifikasyonu (Handayani ve ark., 2017)

Diğer bir oksidatif DNA hasarı ise bazı radikallerin proteinlerin aromatik aminoasitleri ile birleşerek DNA-protein çapraz bağlarını oluşturmalarıdır (Cooke ve ark.,2003). Bununla birlikte OH[•] radikalleri DNA üzerinde yer alan şeker kalıtlarından H atomu koparmak suretiyle şeker modifikasyonlarına ve zincir kırılmalarına neden olur. Sonuç olarak DNA hasarı, hücrelerin H₂O₂ ve başka oksidan maddelere maruziyeti sonucu replikasyon ve transkripsiyonda bozulmalar ile DNA onarım mekanizmalarının baskılanması ile oluşur (Özcan ve ark.,2015).

2. Sonuç

Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma ROS ile indüklenen DNA lezyonlarının, bir çok kanser çeşidinin ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde hayati önemi olduğunu ortaya koymuş ve insan sağlığının odak noktası haline getirmiştir (Galano ve ark., 2018). Bu anlamda DNA hasarı ile ilişkili patolojik süreçlerden en öne çıkanı karsinogenezisdir diyebiliriz ve oksidatif hasarın karsinogenezinin başlangıç, ilerleme ve malign dönüşüm evreleri bakımından güçlü bir etkiye sahip olduğu söylenebilir. DNA'daki oksidatif hasarın bir belirtici olan yükselmiş 8-OH-dG (8-hidroksiguanin) düzeyi, mutajenik etkiye sahip olup doku, plazma ve idrarda biyokimyasal belirteç olarak kullanılmaktadır. Oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikaller DNA üzerindeki bazlarda yer alan çift bağlara etki ederek modifikasyona neden olup çok çeşitli toksik etkiler gösterebilirler. Bunun sonucunda DNA-protein çapraz bağlar oluşması, zincir kırılması, tümör baskılayıcı genlerde zarar oluşması ve protoonkogenlerin ekspresyonunun artmasına ve mutajenik etkilerle karsinogenezis patogenezinde önemli rol oynadığı söylenebilir (Özcan ve ark.,2015; Singh ve ark., 2016). Oksidatif strese bağlı DNA hasarının lösemi, melanom ve

lenfoma, prostat, kolorektal, mide, akciğer, meme ve yumurtalık kanserlerinde yüksek düzeylerde olduğuna dair önemli çalışmalar yapılmıştır (Kryston ve ark., 2011; Galano ve ark., 2018). Oksidatif DNA hasarı ve kanser arasındaki ilişki 8-oxo-dG gibi replikasyon sırasında saptanmayan DNA lezyonlarının mutasyonlara yol açabilmesiyle ilişkilidir (Markkanen, 2017; Talhaoui ve ark., 2017). Karsinogeneze yol açan çevresel ajanlar DNA hasarı oluştururken üç ana mekanizma öne çıkar. Bunlar: 8-okso-dG üretimini içeren oksidatif DNA hasarı, lipid peroksitten türetilen DNA eklentilerinin oluşumu ve sitozinin serbest radikaller tarafından metilasyonudur (Kasai, 2016).

Singh ve arkadaşları baş ve boyun kanserleri üzerine yaptıkları bir çalışmada, baş ve boyun kanserli hastaların dokularında meydana gelen DNA hasarının baş ve boyun hastalarına kıyasla anlamlı derecede daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda hastalığın şiddeti ile DNA hasarı arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir (Singh ve ark., 2016). Singh ve arkadaşları ayrıca baş ve boyun kanserli hastalarda toplam antioksidan seviyelerini düşük, toplam oksidan seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Bu veri, BBK hastalarında DNA hasarının, yetersiz antioksidan kapasite ve aşırı ROS üretimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ağız kanserlerinde oksidatif stres düzeyleri ile ilgili yapılan bir çok çalışmada ise lipid peroksidasyon ürünleri ölçülmüş ve sonuçta yüksek miktarda serbest radikal ile düşük düzeyde antioksidan aktivite dolayısıyla oksidatif dengede bozukluk tespit edilmiştir (Beevi ve ark., 2004; Das ve ark., 2007; Khanna ve ark., 2005). Bazı çalışmalarda ise düşük düzeylerde tiyoller ve antioksidan ile birlikte yüksek düzeylerde lipid peroksidasyonunun, ağız kanserli hastalarda zayıf sağkalım oranı ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (Patel ve ark., 2007).

BBK'lerinde oksidatif stres artar ve antioksidan savunma yetersiz kalır. Antioksidan savunma sisteminin zayıflaması ise doku hücrelerini ROS'un genotoksik etkisine karşı savunmasız duruma getirir. Bu durum, DNA hasarı ve hastalığın ilerlemesine neden olur. Dolayısıyla yüksek düzeylerde serbest radikal oluşumu BBK'lerinde önemli bir prognostik faktör olabilir. DNA hasarının insan sağlığı üzerinde ciddi ve yaşamı tehdit eden sonuçları üzerine çok sayıda araştırma yapılmış ve deliller ortaya koyulmuştur. Sonuç itibarıyla genel olarak kanser ve özelde de baş ve boyun kanserlerinde, 8-okso-dG üretimini içeren oksidatif DNA hasarının hastalığın patogenezi ile ilişkisi üzerine pek çok çalışma yapılmış, bu çalışmalar sonucunda 8-okso-dG üretimini içeren oksidatif DNA hasarının hastalığın patogenezi ve biyokimyasal gelişimi ile ilgili olduğuna dair ciddi veriler elde edilmiştir. Bu nedenle günümüzde güncelliğini korumaya devam eden bir alan olan BBK ve oksidatif stresle ilgili; yeni, daha kapsamlı ve komplike çalışmaların

gelecekte hastalığın kliniğini açıklamada önemli bir rol oynayacağını düşünüyoruz.

3. Referanslar

- Akagündüz, Ö. Ö., Cosgun, G., Esassolak, M., Veral, A., Caner, A., Akyıldız, S., Şanlı, U. A., Uluöz, Ü., Öztürk, K., (2019). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Veri Tabanında Kayıtlı Baş-Boyun Kanserli Olguların Epidemiyolojik Ve Genel Sağ Kalım Özellikleri. *Journal of Medicine*, 58: Ek Sayı /Supplement 114-119.
- Auroma, O. I., (1998). Free Radicals, Oxidative Stress, And Antioxidants In Human Health And Disease. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 75, 199–212.
- Beevi, S. S., Rasheed, A. M., Geetha, A. (2004). Evaluation Of Oxidative Stress And Nitric Oxide Levels In Patients With Oral Cavity Cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 34 :379–85.
- Bertram, J. S. (2001). The molecular biology of cancer. *Molecular Aspects of Medicine*, 21:167-223.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*, 68, 394-424.
- Cadet, J., Wagner, J. R. (2013). DNA Base Damage By Reactive Oxygen Species, Oxidizing Agents, And UV Radiation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*, 5:a12559. doi: 10.1101/cshperspect.a012559.
- Canning, M., Guo, G., Yu, M., Myint, C., Groves, M. G., Byrd, J. K., Cui, Y. (2019). Heterogeneity of the Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Immune Landscape and Its Impact on Immunotherapy. *Front Cell Dev Biol*, 7:52.
- Chauhan, S. S., Ojha S., Mahmood A. (2011). Modulation Of Lipid Peroxidation And Antioxidation Defense Systems In Rat Intestine By Subchronic Fluotide And Ethanol Administration. *Alcohol* 2011, 45: 663-72.
- Chen, S. M.Y., Krinsky, A.L., Woolaver, R.A., Wang, X., Chen, Z., Wang, J.H. (2020). Tumor Immune Microenvironment in Head and Neck Cancers. *Mol Carcinog*, 59(7): 766–774. doi:10.1002/mc.23162.
- Chopineau, J., Sommier, M. F, Sautou, V. (1994). Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet. *J Pharm Pharmacol*. 46:519-520.

- Ciccia, A. ve Elledge S. J. (2010). The DNA Damage Response: Making It Safe To Play With Knives. *Molecular cell*, 40 (2): 179-204.
- Cooke, M. S, Evans, M. D, Dizdaroglu, M., Lunec, J. (2003). Oxidative DNA Damage: Mechanisms, Mutation, And Disease. *Faseb J.* 17:1195-214.
- Cox, A. G., Winterbourn, C. C., Hampton, M. B. (2009). Mitochondrial Peroxiredoxin Involvement In Antioxidant Defence And Redox Signalling. *Biochem. J.*, 425:313–325. doi: 10.1042/BJ20091541.
- Çay Demir, D. (2018). Dudak Ve Oral Kavite Kanserlerinde Bazı Eser Element Ve Ağır Metal (Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co Ve Pb) Düzeylerinin Belirlenmesi (Yüksek lisans tezi). Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı.
- Dalgıç, G., Karadağ, A., Kuzu, N., 1998. Kemoterapiye Bağlı Gelişen Stomatitte Hemşirelik Bakımı. *C. Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 2: 53-59.
- Das, S., Kar Mahapatra, S., Gautam, N., Das, A., Roy, S. (2007) Lenfositlerde, nötrofillerde ve ağız boşluğu kanseri hastalarının serumunda oksidatif stres: Modülatör l-glutamin dizisi. *Destek Bakım Kanseri*, 15 :1399–405.
- Demirelli, F.H., (2003). Kanserın Moleküler Genetik Temelleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Güncel Klinik Onkoloji Sempozyum Dizisi No: 37, İstanbul. 9-15.
- Dokuyucu, R., Karateke, A., Gokce, H., Kurt, R. K., Özcan, O., Öztürk, S., Tas, Z. A., Karakete, F., Duru, M. (2014). Antioxidant Effects Of Erdosteine And Lipoic Acid In Ovarian Ischemia-Reperfusion Injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014;183:23-27.
- Ercan, N., Fidancı, U. R. (2012). Piyodermalı köpeklerde idrarda 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 59, 163-168, 2012
- Evans, M. D., Dizdaroglu, M., Cooke, M. S. (2004). Oxidative DNA damage and disease: Induction, repair and significance. *Mutat. Res.*, 567:1–61. doi: 10.1016/j.mrrev.2003.11.001.
- Faraji, F., Eisele, D. W. & Fakhry, C. (2017). Emerging insights into recurrent and metastatic human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol*, 2, 10–18

- Galano, A., Tan, D. X., , Reiter, R. J., (2018). Melatonin: A Versatile Protector Against Oxidative DNA Damage. *Molecules*, 27;23(3):530. doi: 10.3390/molecules23030530.
- Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Available at: <https://gco.iarc.fr/> (Erişim Tarihi: 07.06.2021).
- Gotz, C., Bischof, C., Wolff, K. D., Kolk, A. (2019). Detection of HPV infection in head and neck cancers: Promise and pitfalls in the last ten years: a meta-analysis. *Mol. Clin., Oncol.* 10, 17–28.
- Gutteridge, J.M. (1994). Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact.* 91:133-140.
- Handayani, S., Dani, I. C., Budivan, D. ve Pakuanisa D., (2017). Study of DNA Adduct 8 Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-Ohdg) Formation Through Fenton Reaction with Tertbutylhydroquinone (TBHQ) and Butyl Hydroxy Toluene (BHT), *Journal of Physics*, 835, 1-7.
- Helbock, H. J., Beckman, K. B., Ames, B. N.(1999). 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-Hydroxy-guanine as biomarkers of oxidative DNA damage. *Methods Enzymol.*;300:156-166.
- Herfs, M., Yamamoto, Y., Laury, A., Wang, X., Nucci, M. R., McLaughlin-Drubin, M. E., Münger, K., Feldman, S., McKeon, F. D., Xian, W., Crum, C.P. (2012). A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109, 10516–10521.
- Hoeijmakers, J. H. (2009).DNA damage, aging, and cancer. *New England Journal of Medicine*, 361, 15, 1475-85.-15.
- Hu, L., Wang, Z., Carmone, C., Keijer, J., Zhang, D. (2021). Role of Oxidative DNA Damage and Repair in Atrial Fibrillation and Ischemic Heart Disease. *Int J Mol Sci.*, 22(8):3838. doi:10.3390/ijms22083838.
- Iyama, T., Wilson, D. M. (2013). DNA Repair Mechanisms In Dividing And Non-Dividing Cells. *DNA Repair*, 12, (8), 620-636.
- Jovanovic, S. V., Simic, M. G. (1986). One-electron Redox Potentials Of Purines And Pyrimidines. *J. Phys. Chem*, 90:974–978. doi: 10.1021/j100277a053.
- Kasai, H. (2016). What Causes Human Cancer? Approaches From The Chemistry Of DNA Damage. *Genes Environ*, 38:19. doi: 10.1186/s41021-016-0046-8.

- Kehrer J. P. (2000). The Haber-Weiss Reaction And Mechanisms Of Toxicity. *Toxicology*, 149(1):43-50.
- Khanna, R., Thapa, P. B., Khanna, H. D., Khanna, S., Khanna, A. K., Shukla, H. S. (2005). Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in oral carcinoma patients. *Katmandu Univ Med J (KUMJ)*, 3 :334-9.
- Kryston, T. B., Georgiev, A. B., Pissis, P. (2011). Georgakilas A.G. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutat. Res.*, 711:193-201. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2010.12.016.
- Kulaksız, G., Sancar, A. (2007). Nükleotid Eksizyon Onarımı ve Kanser Türk Biyokimya Dergisi, 32 (3); 104-111.
- Kutluk, T., Kars, A., (1992). Kanser Konusunda Genel Bilgiler. T.C.Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü., T.C.Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Kanser Ve Savaş Daire Başkanlığı., Ankara. 98.
- Li, X., Fang, P., Mai, J., Choi, E. T. (2013). Enflamatuvar hastalıklar ve kanserler için yeni bir tedavi olarak mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin hedeflenmesi. *J. Hematol. Onkol*, 6:19 . doi: 10.1186/1756-8722-6-19.
- Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Pukkala, E., Skytthe, A., Hemminki, K. (2000). Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*, 343(2): 78-85.
- Llorente, J. L., López, F., Suárez, C., Hermesen, M. A. (2014). Sinonasal Carcinoma: Clinical, Pathological, Genetic And Therapeutic Advances. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 11(8):460-472.
- Lobo V., Patil A., Phatak A., Chandra, N. (2010). Free Radicals, Antioxidants And Functional Foods: Impact On Human Health. *Pharmacogn. Rev.*, 4:118-126. doi: 10.4103/0973-7847.70902.
- Malik, Q., Herbert, K. E. (2012). Oxidative and Non-Oxidative DNA Damage and Cardiovascular Disease. *Free Radic. Res.* 2012;46:554-564. doi: 10.3109/10715762.2012.663913.
- Mao, X., Gu, C., Chen, D., Yu, B., He, J. (2017). Oxidative stress-induced diseases and tea polyphenols. *Oncotarget*, 8 :81649-81661.
- Markkanen, E.(2017). Not Breathing Is Not An Option: How To Deal With Oxidative DNA Damage. *DNA Repair*, 59:82-105. doi: 10.1016/j.dnarep.2017.09.007.

- Matsufuji, H., Ochi, H., Shibamoto, T. (2006). Formation And İnhibition Of Genotoxic Malonaldehyde From DNA Oxidation Controlled With EDTA. *Food Chem Toxicol*, 44, 236-241.
- McDermott, J. D., Bowles, D. W. (2019). Epidemiology Of Head And Neck Squamous Cellcarcinomas: İmpact On Staging And Prevention Strategies. *Curr. Treat Options Oncol.* 20, 43.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G. ve Yönden, Z. (2015). Oksidatif Stres Ve Hücre İçi Lipit, Protein ve DNA Yapıları Üzerine Etkileri, *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6, 331-336.
- Patel, B. P., Rawal, U. M., Dave, T. K., Rawal, R. M., Shukla, S. N., Shah, P. M., Patel P. S. (2007). Lipid Peroxidation, Total Antioxidant Status, And Total Thiol Levels Predict Overall Survival İn Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma. *Integr Cancer Ther*, 6:365–72.
- Roszkowski, K., Jozwicki, W., Blaszczyk, P., Mucha-Malecka, A., Siomek, A. (2011). Oxidative Damage DNA: 8-Oxogua And 8-Oxodg As Molecular Markers Of Cancer. *Med. Sci. Monit*, 17:CR329–CR333. doi: 10.12659/MSM.881805.
- Sabatini, M. E., Chiocca, S., (2020). Human Papillomavirus As A Driver Of Head And Neck Cancers. *British Journal of Cancer*, 122:306–314; <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0602-7>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. (2016). Cancer Statistics, *CA Cancer J Clin*,m66:7.
- Singh, A. K., Pandey, P., Tewari, M., Pandey, H. P., Gambhir, I. S., Shukla, H. S. (2016). Free Radicals Hasten Head And Neck Cancer Risk: A Study Of Total Oxidant, Total Antioxidant, DNA Damage, And Histological Grade. *Journal Of Postgraduate Medicine*, 62(2), 96–101. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.180555>
- Singh, B. N., Singh, B. R., Singh, R. L., Prakash, D., Dhakarey, R., Upadhyay, G., Singh, H. B. (2009). Oxidative DNA Damage Protective Activity, Antioxidant And Anti-Quorum Sensing Potentials Of *Moringa Oleifera*. *Food and Chemical Toxicology*. 47:6, 1109-1116, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.01.034>.
- Steenken, S., Jovanovic, S. V. (1997). How Easily Oxidizable Is DNA? One-Electron Reduction Potentials Of Adenosine And Guanosine Radicals İn Aqueous Solution. *J. Am. Chem. Soc.* 119:617–618. doi: 10.1021/ja962255b.

- Swift, L. H., Golsteyn, R. M. (2014). Genotoxic Anti-Cancer Agents And Their Relationship To DNA Damage, Mitosis, And Checkpoint Adaptation In Proliferating Cancer Cells. *International Journal Of Molecular Sciences*, 15 (3): 3403-3431
- Talhaoui, I., Matkarimov, B. T., Tchenio, T., Zharkov, D. O., Sapparbaev, M. K. (2017). Aberrant Base Excision Repair Pathway Of Oxidatively Damaged DNA: Implications For Degenerative Diseases. *Free Radic. Biol. Med.*, 107:266–277. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.040.
- TC. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanseri dairesi Başkanlığı, 2017. Kanseri İstatistikleri, (2020). <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html> (Erişim Tarihi: 15.04.2022).
- Whitaker, A. M., Schaich, M. A., Smith, M. S., Flynn, T. S. (2017). Freudenthal B.D. Base Excision Repair Of Oxidative DNA Damage: From Mechanism To Disease. *Front. Biosci.* 22:1493–1522. doi: 10.2741/4555.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 8

insac



**Diyabetik Hayvan Modelleri
(Ali Doğan Dursun, Hümeyra elik)**

Diyabetik Hayvan Modelleri

Ali Doğan Dursun¹, Hümeýra Çelik²

¹Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı,
E mail: alidogandursun@gmail.com

²Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı,
E mail: humeyra.colaker@gmail.com

1. Diyabetes Mellitus

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, metabolik ve endokrin bir hastalıktır (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2013). Kontrolsüz diyabet, hiperglisemiye yol açarak zamanla başta kalp-damar sistemi, göz, böbrek, sinir sistemi olmak üzere vücudun bütün sistemlerini etkileyen komplikasyonların gelişmesine neden olur. Tüm dünyada böbrek yetersizliğinin ve travma-dışı amputasyon olgularının en yaygın nedeni diyabetir (T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015-2020). Diyabetli hastalarda alt ekstremitte amputasyon riski diyabeti olmayanlara oranla 25 kat yüksektir. Gelişmiş ülkelerde diyabet en sık görme kaybı ve körlük nedenlerinden biridir. Diyabetli hastalarda infeksiyon gelişme riski, diyabeti olmayanlara oranla daha yüksektir. Kardiyovasküler hastalıkların prevalansı, insidansı ve mortalitesi diyabetli hastalarda, diyabeti olmayan akranlarına kıyasla 2-8 kat daha yüksektir (Keskin ve Balcı, 2011).

Her yıl dünyada 3,2 milyon insan diyabetin komplikasyonları yüzünden ölmektedir. Tüm diyabetlilerin %90'ını oluşturan tip 2 diyabet prematür hastalıkların ve ölümlerin majör nedenidir ve ölümlerin %80'ine sebep olan kardiyovasküler hastalıkların riskini artırmaktadır (Türk Diyabet Vakfı, 2019). 2003 yılında 25 Avrupa ülkesinde 20 ila 70 yaş arasındaki diyabetli hastaların sağlık giderleri toplamı 64,9 milyar dolar olarak hesaplanmıştır, bu rakam bu ülkelerin total sağlık giderinin %7,2'sini oluşturmaktadır. Dünyada yine bu yaş aralığındaki diyabetlilerin yıllık sağlık harcamasının konservatif bir şekilde 286 milyar dolar ya da daha fazla olduğu söylenmektedir. Eğer diyabet prevalansı beklendiği şekilde artarak devam ederse, 2025 yılında bu rakamın 396 milyar dolara çıkacağı tahmin edilmektedir. Bu da dünyanın sağlık giderlerinin %13'ünü diyabet için kullandığı anlamına gelmektedir (Öcal ve Önsüz, 2018).

Diyabet vakalarının büyük çoğunluğu şu şekilde etiyopatogeneze göre sınıflandırılır:

1.1. Tip I diyabet:

Tip I diyabet (juvenil diyabet ya da insülin bağımlı diyabet) genetik olarak yatkın kişilerde çevresel maruziyet sonucu pankreatik beta hücrelerinin otoimmün yıkımı, insülin üretilmemesine neden olur. Bu yıkım, plazma glikozu regülasyonu için yeterli insülinin üretilmeyeceği zamana kadar aylar ve yıllarca subklinik olarak sürer (Akçam, 2014).

Tip I diyabet çocuklarda ve erişkinlerde genellikle 30 yaşından önce tanı alır. Tip I diyabet tüm diyabetlilerin %10'unundan azında görülür. Otoimmün beta hücre harabiyetinin patogenezi bazı yatkın genler, otoantijenler, bazı virüsler ve diyet oluşturmaktadır (Aras ve ark., 2018).

1.2. Tip II diyabet:

Tip II diyabet (erişkin diyabet ya da insülin bağımsız diyabet) insülin direnci nedeniyle insülin salınımının yetersiz olmasıdır. Hepatik insülin rezistansı, hepatik glikoz tüketiminin; periferik insülin rezistansı da periferik glikoz kullanımını baskılar. Bu kombinasyon açlık ve postprandiyal hiperglisemiye sebep olur. Tip II diyabet genellikle yaşlılarda görülür, 65 yaş üstü erişkinlerin üçte birinde glikoz toleransı bozulmuştur. Diyabetlilerin %90'ından fazlası tip II diyabetidir (Aktunç ve ark., 2002).

Hastalığın patogenezi komplekstir. Hiperglisemi, insülin sekresyonu insülin rezistansını kompanze edemediğinde gerçekleşir. İnsülin rezistansı tip II diyabetin karakteristiği olmasına rağmen, beta hücre disfonksiyonu, bozulmuş insülin sekresyonu, insülin sentezi aşamasında artan proinsülin sinyalleri, IV glukoz infüzyonuna ilk faz insülin cevabında azalma, pulsatil insülin salınımında kayıp, adacıklarda amiloid polipeptit birikimi görülür (Özdemir ve Hocaoglu, 2009).

Obezite ve kilo alımı, tip II diyabette insülin rezistansının gelişimi için çok önemlidir. Bazı genetik determinantlar önemli olsa da diyet, egzersiz ve hayat tarzı önem arz eder. İnsülin glikoz transportunu ve kas glikojen sentaz aktivitesini stimüle edemediğinde lipoliz engellenemez ve plazma serbest yağ asidi artar. Yağ dokusu endokrin bir organ gibi multipl bazı faktörler salarak direkt ya da indirekt olarak insülin metabolizmasını etkiler (Marc Manual Professional Version, 2016).

Tip 2 diyabet tanı kriterleri:

Aşağıdaki kriterlerden yalnızca biri tanı için yeterlidir:

- 1) 8 saatlik açlık sonrası plazma glikozu > 126 mg/dL olmalıdır.

- 2) Günün herhangi bir saatinde rastlantısal plazma glikozu > 200 mg/dL olmalıdır ve buna diyabet semptomları eşlik etmelidir.
- 3) 75 g oral glikoz ile yapılan Oral Glikoz Tolerans Testinde 2. saat plazma glikoz düzeyi > 200 mg/dL olmalıdır.
- 4) HbA1C > %6,5 olmalıdır (Türk Diyabet Vakfı, 2019).

1.3. Beta hücrelerinde genetik defekt (MODY)

Beta hücre fonksiyonunda monogenetik defekt sonucu erken yaşlarda (genellikle 25 yaşından önce) hiperglisemi olmasıdır. İnsülin salınımında sıkıntı var, insülin etkisinde bir bozukluk yoktur (Hoffman ve ark., 2021).

1.4. Gestasyonel diabetes mellitus

Gebelik insülin rezistansına predispozandır. Bazı gebeler bu diyabete dönüşür (American Diabetes Association, 2012).

Diyabet çeşitleri arasında sayılmamakla birlikte aşağıda diyabetin eşlik ettiği metabolik durumlar belirtilmiştir:

Ekzokrin pankreas hastalıkları: Pankreatitis, travma, enfeksiyon, pankreatektomi ve pankreatik karsinom pankreasta diyabete sebep olan bazı süreçler oluşturur (Arpacı ve ark., 2014).

Endokrinopatiler: Bazı hormonlar insülinin etkisini antagonize eder. Bu hormonların aşırı salınımını sonucu oluşan akromegali, glukagonoma, Cushing sendromu gibi hastalıklar diyabete sebep olabilir (Banday ve ark., 2014).

İlaça bağlı veya kimyasal diyabet: Bazı ilaçlar insülin salınımını bozabilir. Bu ilaçlar direkt diyabete sebep olmasalar bile insülin rezistansı olan kişilerde diyabetin oluşum sürecini hızlandırabilir. Vacor, IV pentamidin, nikotinik asit, glukokortikoidler, streptozosin, alloksan örnek olarak verilebilir (Kökümer ve Şehirli, 2014).

Enfeksiyonlar: Bazı virüs enfeksiyonları beta hücre harabiyeti yapıp, diyabet gelişimine neden olabilir. Konjenital rubella, coxsackie virüs B, cytomegalovirüs, adenovirüs bunlara örnektir (Filippi ve Herrath, 2008).

Diyabetle ilişkili bazı genetik sendromlar: Bazı genetik sendromlarda diyabet görülme insidansı artmıştır. Bu sendromlara Down sendromu, Klinefelter sendromu ve Turner sendromu örnek verilebilir (Shi ve ark., 2021).

İmmün aracılı diyabetin nadir formları: Stiff-man sendromunda görülen otoantikörler diyabet gelişimine sebep olur (Rathbun ve Imber, 2019).

2. Diyabetik Hayvan Modelleri

Etik kaygılardan ötürü insanlarda diyabetik araştırmalar için hastalığı provoke etmek yasaklanmıştır (Srinivasan ve Ramarao, 2007). Diyabet çalışmaları için hayvan modelleri kullanmanın ve klinikte kullanmak için hayvanlara terapötik protokolleri uygulamanın doğruluğu her ne kadar bir tartışma konusu olsa da, kabul edilmelidir ki, diyabet gibi multifaktöriyel bir hastalığın moleküler temelini, komplikasyonların patogenezi ve terapötik ajanların kullanımını anlamak için önemli yöntemler deneysel modellerdir (Chatzigeorgiou ve ark., 2009). Mevcut modellerin çoğu küçük hacmi, kısa üreme döngüsü, kolay ulaşılabilirliği ve ekonomik kaygılardan ötürü rodentlerden sağlanır (Srinivasan ve ark., 2007).

Diyabetik rat modelleri şu şekilde elde edilir:

2.1. Genetik diyabet modelleri:

- **C57BL/6NJCL – INSULIN2 (AKITA):** Proinsülin oluşum sürecini doğru bir şekilde sağlayan insülin 2 geninde gerçekleşen spontan bir mutasyon sonucu oluşan tip 2 diyabet modelidir. Bu mutasyon yanlış katlanmış proteinlerin endoplazmik retikulumda stres oluşturması sonucu 3- 4 hafta içinde hiperglisemi, hipoinsülinemi, poliüri ve polifaji ile sonuçlanan insülin bağımlı diyabete sebep olur (Barber ve ark., 2005).
- **hIAPP mice:** Adacık amiloid polipeptitlerinin (IAPP) adacık dokusunda amiloid formasyonu oluşturması ile elde edilen bir tip 2 diyabet modelidir. Rodentlerdeki IAPP amiloidojenik olmadığı için bu model insan insülin promoter hücrelerinden transjenik olarak elde edilmektedir. İnsan IAPP ekspresyonu arttıkça beta hücre toksisitesi artmaktadır (King, 2012).
- **ob/ob Mice:** C57/BL6J soyundaki farelerin 6. Kromozomundaki bir mutasyonun otozomal resesif olarak kalıtsal aktarılmasıyla oluşturulmuştur. Bu mutasyonun leptin genini kodladığı sonradan anlaşılmıştır (Won ve ark., 2013). Homozigot mutant farelerin vücut ağırlığının çok hızlı arttığı, on gün içinde termogenezin bozulduğu, hiperfajinin gerçekleşip enerji tüketiminin azaldığı gösterilmiştir. 4 hafta içinde vücut yağı artmış aşırı obezite gerçekleşmiştir. Obezitenin yanı sıra bozulmuş glikoz toleransı, hiperglisemi ve hiperinsülinemi görülmüştür (Lutz ve Woods, 2012).

- **db/db Mice:**C57BL/KsJ soyundaki farelerin 4. Kromozomundaki otozomal resesif bir mutasyon sonucu leptin reseptörlerini kodlayan gendeki bir mutasyon sonucu oluşan tip 2 diyabet modelidir. Bu farelerde ilk ayda spontan hiperfaji, hiperinsülinemi, obezite, insülin rezistansı gelişmektedir. 3-4. aylarda hipoinsülinemi ve hiperglisemi oluşmaktadır (Wang ve ark., 2014).
- **Zucker Diabetic Fatty Rats:** Leptin reseptör geninde bir mutasyon sonucu hiperfaji ve obezite başlar. 8. Hafta hiperinsülinemi sonrasında beta hücre apoptozları ile hipoinsülinemi görülür. 8-10 haftalıkken diyabet gelişir (Sparks ve ark., 1998).
- **KK Mice:** Obezite ve tip 2 diyabetin poligenik selektif doğal bir modelidir. Bu hayvanlarda 2. ayda hiperfaji, hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve ılımlı obezite vardır ve bu 4-5. ayda maksimuma ulaşır (Suleiman ve ark., 2019)
- **OLETF Rat:** Kolesistokinin 1 reseptör'ü knockout olan bu ratlar hiperfajiye sekonder obez olan ve 18 hafta sonra tip 2 diyabetin gerçekleştiği türdür (Moran ve Sheng, 2006)
- **New Zealand Obese(NZO) Mice:** Seçili bir soydan elde edilen poligenik bir obezite modelidir. Fareler 9-12 haftalıkken leptin rezistansı sonucunda hiperleptinemi, hiperfajik ve obezdirler (Heek ve ark., 1997). Kan beyin bariyerinden leptin geçişinde defekt vardır, santral leptine duyarlı iken periferde leptine direnç vardır. Bu fareler hiperinsülinemik , hepatik insülin rezistansı mevcuttur (Gruzdeva ve ark., 2019).
- **TallyHo/Jng Mice :** Seçili bir soydan elde edilen poligenik bir obezite ve tip 2 diyabet modelidir. Spontan hiperinsülinemi ve hiperglisemi gelişir (Kim ve Saxton, 2012).
- **NoncNZO10/LtJ Mice :** Birbirinden bağımsız diyabetik Yeni Zellanda obez farelerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur. 8. haftada karaciğer ve iskelet kasında insülin rezistansı, 12. haftada da kronik hiperglisemi gelişir (Blaber ve ark., 2015).
- **Goto-Kakizaki (GK) Rat:** Glukoz toleransı bozulmuş Wistar ratlarının tekrarlayıcı çiftleştirilmesi ile oluşturulmuş obez olmayan bir tip 2 diyabet türüdür (Kuwabara ve ark., 2017).

2.2. Otoimmün diyabet modelleri:

İnsan tip 1 otoimmün diyabetine benzerlikleriyle en sık kullanılan spontan geliştirilen modellerdir. Bu hayvanlar laboratuvarlarda nesiller boyunca hiperglisemik olanlar seçilerek doğal olarak çoğaltılması ile oluşturulmuştur.

Bu sürecin bir sonucu olarak birçok gen ve fenotip zenginleştirilmiştir (Rees ve Alcolado, 2004).

- **Non-Obese Diabetic Mouse (NOD Rat)** (Driver ve ark., 2011)
- **Bio Breeding (BB) Rat** (Nakhoda ve ark., 1977)
- **LEW.1AR1/-iddm Ratları** (Jorns ve ark., 2004)

2.3. Kimyasal diyabet modelleri:

- **Streptozotosin:** İlk olarak *Streptomyces achromogenes*'ten izole edilen bir sitotoksik glukoz analogudur (Tripathi ve Verma, 2014). STZ diyabet araştırmalarında bilinen mühim diyabetojenik, antimikrobiyal ve kemoterapötik alkilleyici bir ajandır. STZ insülin sekresyonunu inhibe ederek insülin bağımlı diyabete sebep olur. STZ plazma membranındaki glikoz taşıyıcısı olan GLUT2'ye düşük afinitede bağlanarak pankreatik beta hücrelerinde birikime uğrar. Nitrosoüre kısmı ile DNA'ya bağlanır, guaninin 6. Pozisyonundaki oksijenin DNA'yı alkilemesi ile DNA molekülü hasar görür ve parçalanır. DNA tamiri için poly(ADP-riboz) polimeraz(PARP) fazla miktarda üretilir. Bu durum hücre NAD'yi bozarak ATP depolarına zarar verir. Hücresel enerji depolarının azalması beta hücrelerinin nekrozuna sebep olur (Lenzen, 2007). Tek ve yüksek doz olarak kabul edilen değer ratlarda 50-200 mg/kg STZ, farelerde 35-65 mg/kg STZ hızlı beta hücre ablasyonuna ve hiperglisemiye sebep olur (Srinivasan ve Ramarao, 2007) .
- **Alloxan:** Alloxan'ın diyabetik etkisi beta hücrelerine hızlı alınması ve oksidan strese dayanıksız beta hücrelerine fazla serbest radikal salması ile gerçekleşir (Szkudelski, 2001). Alloxan önce redükte olup dialürik aside, daha sonra reokside olup tekrar alloxan'a dönüşerek bir redoks döngüsü oluşturur. Açığa çıkan süperoksit radikalleri hidrojen peroksit'e dönüşerek beta hücrelerinin DNA'sını parçalar (im Walde ve ark., 2002). Farelerdeki dozu 50-200 mg/kg, ratlardaki dozu 40-200 mg/kg arasında değişir. Terapötik aralığının dar olması ve çok az doz aşımı genel bir toksisiteye, özellikle böbrekte, sebep olması kullanımını sınırlandırmaktadır (Wszola ve ark., 2021).
- **Dithizone:** Kedi, tavşan, golden hamster ve farelerde diyabet semptomlarını indükler. Dithizone ile indüklenmiş diyabetik farelerin serum çinko, demir ve potasyum seviyeleri normalden daha yüksek fakat bakır ve magnezyum seviyeleri normaldir. İnsülin tedavisinde seviyesi artan bu mineraller normale döner (Halim ve ark., 1977). Dithizone membranları geçerek çinko ile şelat

oluşturarak lipozomlarda proton salınımına sebep olur. Bu durum pH'yı 6 düşürür ve pankreas beta hücrelerindeki insülin depo edilmiş granüllerin rüptüre olup diyabet oluşmasına sebep olur (Epanand ve ark., 1985)

- **Gold Thioglucose:** İntraperitoneal olarak 150-350 mg/kg gold thioglukoz(GTG) enjeksiyonu 16-20 hafta içinde farede obezite, hiperinsülinemi, hiperglisemi, insülin rezistansı geliştirerek tip 2 diyabet oluşturur. GTG ventromedial hipotalamusa gider, nekroza sebep olarak hiperfaji ve obeziteye sebep olur. Plazma lipidlerini, hepatik lipogenezi, trigliserid sekresyonunu ve yağ dokusundaki lipogenezi artırır, kas dokusundaki glukoz metabolizmasını azaltır. Ob/ob obez farelerine benzemektedir. İnsülin sinyal yollarında moleküler defektler gerçekleşir. Bu metodu diyabet ve obezite çalışmalarında sınırlayan durum modelin oluşma sürecinin çok uzun olmasıdır (Karasawa ve ark., 2011)
- **Monosodyum Glutamat:** Polifaji olmaksızın tip 2 diyabeti indükler. Sindiriminden sonra çok fazla miktarda insülin salınımına sebep olur. Hem dişi hem erkek farelerde glikozüriyi tetikler ve 29 hafta içinde kan glukoz konsantrasyonu, total kolesterol ve trigliserid seviyeleri yükselir (Nagata ve ark., 2006).
- **Ferrik nitrilotriasetat:** Ratlarda ve tavşanlarda günlük yüksek dozlarda parental olarak verildiğinde yaklaşık 60 gün içinde hiperglisemi, glikozüri, ketonemi ve ketonüri gibi diyabet semptomlarının geliştiği görülmüştür. Oral glikoz yükleme testine insülin cevabı azalmıştır. Nadir kullanılan bir yöntemdir (Awai ve ark., 1979).

2.4. Viral diyabet modelleri:

Virüs enfeksiyonu tip 1 diyabet patogenezi oluşturabilir. Bu yüzden bazı hayvan modellerinde beta hücre harabiyeti için virüsler kullanılmaktadır. Beta hücre yıkımı direkt virüs enfeksiyonundan olabildiği gibi beta hücrelerine bir otoimmün cevap sonucu da gerçekleşebilir. Oluşturulmak istenen hayvan modeli ve enfeksiyon süreci birbiri ile karışabileceğinden bu modelin patogenezi tam olarak net değildir (Filippi ve Herrath, 2008).

- **D-Variant Encephalomyocarditis (Utsugi ve ark., 1992)**
- **Coxsackie B Virus (Horwitz ve ark., 1998)**
- **Kilham Rat Virus (Guberski ve ark., 1991)**
- **Lymphocytic Choriomeningitis Virus (von Herrath MG, 1997)**

2.5. Hormonal diyabet modelleri:

- **Büyüme Hormonu (GH):** Kedi ve erişkin köpeklere tekrarlayan dozlarda büyüme hormonu verildiğinde içinde ketonemi ve ketonürinin de bulunduğu tüm diyabet semptomlarını gösteren modeli oluşturmaktadır (Thirone ve ark., 2002).
- **Kortikosteroidler (Prednisolon ve Dexamethasone):** Glukokortikoidler insülinin etkisini ve özellikle karaciğerde glikoneogenezi aktive etmesini engeller. Hepatik glukoz çıkışını artırarak insülin rezistansına, hiperglisemiye ve hiperlipidemiye sebep olur (Tamez-Perez ve ark., 2015).

2.6. Cerrahi diyabet modelleri:

Genellikle pankreasın rejenerasyon kapasitesini ve pankreas beta hücre progenitörlerini araştırmak için kullanılan yöntemdir (Hritcu ve ark., 2021). Pankreatektomi yöntemi ile domuzlarda, köpeklerde ve primatlarda hiperglisemi oluşturmak için başarılı bir cerrahi ile yapılırsa, oldukça güvenilir bir yöntemdir. Fakat hayvanlar için fazla invaziv oluşu, hipogliseminin de gerçekleşebilme riski ve pankreas egzokrin yokluğuna sebep olması yöntemin istenmeyen taraflarıdır (Choi ve ark., 2004).

2.7. Beslenme modeli ile diyabet oluşturma:

- **Fazla Yağlı Diyetle Beslenme:** Fazla yağlı diyetle beslenme adacık hücrelerinin yetersiz kompanzasyonundan ötürü obezite, hiperinsülinemi ve glukoz homeostasisinde değişikliğe sebep olur (Mosser ve ark., 2015). Normal beslenme (%25'i protein, %63'ü karbonhidrat, ve %11'i yağ) yağ kalorisi ciddi derecede yükseltilmiş bir diyetle (enerjinin %58'den fazlasını yağ oluşturmaktadır) değiştirilir. Yenilen yemek miktarını kesinleştirmek için monitorize edilen farelerde, hayvan bu durumu daha az yiyerek kompanze edememektedir. Haftalık yağlı beslenen hayvanların kilo alımları normal beslenen hayvanlara oranla fazladır (Srinivasan ve ark., 2005). Kilo alımı insülin rezistansı ile ilişkilidir ve beta hücrelerinin kompanzasyon yokluğu bozulmuş glikoz toleransına sebep olmaktadır.
- **Fazla früktoz şurubu ile besleme:** Fruktoz Batı diyetinin içeriğinin önemli ve yaygın bir kısmını oluşturmaktadır (Rizkalla, 2010). Dünyada ortalama kişi başına düşen günlük fruktoz alımı 1986 yılından 2007 yılına kadar %16 artış göstermiştir (Patel ve ark., 2009). Diyetteki fruktozun temel kaynağı sükröz, fazla fruktozlu mısır şurubu, meyveler ve baldır (Collino, 2011). Früktoz glikozun

aksine pankreatik beta hücrelerinden fruktoz taşıyıcısı GLUT5'in yokluğu nedeniyle insülin salınımına sebep olmaz. Fruktoz leptin salınımını uyarıcı etkiden de yoksun olmasına rağmen karaciğerde de novo lipogenezi aktive eder (Tetri ve ark., 2008). Fruktozun hız kısıtlayıcı basamağı atlaması reaksiyonu fosfofruktokinaza kaydırır ve kontrolsüzce karaciğerde lipogenez için karbon iskeleti oluşumuna neden olur (Panchal ve Brown, 2011).

- **Sükrozla Besleme:** Sükroz bir molekül glikoz ve bir molekül früktozun alfa 1-4 glikozid bağıyla bağlanması ile oluşan bir disakkariddir. Fruktoza benzer şekilde sükroza beslenmede benzer şekilde obeziteye sebep olur. Fruktoz ve sükrozun ratlarda uyardığı lipogenez plazma insülin, leptin, trigliserid , glikoz ve serbest yağ asit miktarını artırır ve glikoz toleransını bozar. (Flowers ve Ntambi, 2009)
- **Kafeterya Diyeti:** Kafeterya diyet modeli beslenme ile oluşturulmuş deneysel modellere iyi bir örnektir (Morris ve ark., 2008). Bu modelde hayvana standart diyet ve suya eş zamanlı olarak istemli hiperfaji sebep olan lezzetli, enerji içeriği yüksek, sağlıksız ad libitum da verilir (Heyne ve ark., 2009). Bu diyet kilo alımı, vücut yağ kitlesi artışı, glikoz toleransı ve insülin rezistansına sebep olur.

2.8. Kombine modellerle diyabet oluşturma:

- **Beslenme modeli ve kimyasal ajan kombinasyonu ile diyabet oluşturma:** Beslenme modeli ile insülin rezistansı oluşturulup, kimyasal ajan ile de beta hücre yıkımı amaçlanır (Reed ve ark., 2000). Sadece beslenme modeli diyabet oluşum sürecini çok uzattığı ve sadece kimyasal ajan da modeli tip 1 diyabete kaydırıldığı için bu iki yöntem kombine edilir (Srinivasan ve ark., 2005). Model tip 2 diyabeti oluşumuna sebep olur. Düşük doz STZ uygulaması ile yağlı diyetin kombine edildiği modeller buna örnektir (Wilson ve Islam, 2011).
- **İki beslenme modelinin kombinasyonu:** Karbonhidrat ve yağlı diyetin kombine edilerek hiperinsülinemi, insülin rezistansı, bozulmuş glikoz toleransı gerçekleştirilir (Balakumar ve ark., 2016). Sükrozun ve yağın ya da fruktoz ve yağın kombine edilmesi ile diyabet indüksiyonu gerçekleşir (Panchal ve Brown, 2011).

3. Referanslar

- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2013). Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu.
- T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2015-2020). Türkiye Diyabet Programı.
- Keskin, Ö., & Balcı, B. (2011). Diabetes Mellitus ve Kardiovasküler Komplikasyonlar. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, (2), 81-85. doi: 10.5505/kjms.2011.09797
- Türk Diyabet Vakfı. (2019). Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi.
- Öcal, E. E., & Önsüz M.F. (2018). Diyabet Hastalığının Ekonomik Yüğü. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi*, 3(1),24-31.
- Akçam, Ö. U. (2014). Diyabetli hastalarda ortodontik tedavi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 28.3: 415-420. <https://doi.org/10.17567/ataunidf.473408>
- Aras, B., Akın, A., Yıldırım, R., Unal, E., & Haspolat, Y.K. (2019). Tip 1 Diyabetes mellituslu çocuklarda tanı anındaki klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 46.1: 11-17. <https://doi.org/10.5798/dicletip.534811>
- Aktunç, E., Ünalacak, M., & Demircan, N. (2002). Tip II diyabet'te patofizyoloji ve akılcı tedavi yaklaşımı. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 2002, 11: 334-336.
- Özdemir, İ., & Hocaoglu, Ç. (2009). Tip 2 diabetes mellitus ve yaşam kalitesi: Bir gözden geçirme. *Göztepe Tıp Dergisi*, 24.2: 73-78.
- Marc Manual Professional Version. (2016). Endocrine and Metabolic Disorders of Carbohydrate Metabolism.
- Hoffman, L. S., Fox, T. J., Anastasopoulou, C., & Jialal, I. (2021). Maturity Onset Diabetes in the Young. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- American Diabetes Association. (2012). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care, Volume 35, Supplement 1.
- Arpacı, D., Eminler, A.T., Gürkan, A., Uslan, M.İ., & Parlak, E. (2014). Ekzokrin Pankreas Hastalıkları ve Diabetes Mellitus, *Güncel Gastroenteroloji*. 249-254.

- Banday, M. Z., Sameer, A.S. & Nissar, S.. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine* 10.04: 174-188. doi: 10.4103/ajm.ajm_53_20.
- Kökümer, M, & Şehirli, A.Ö. (2014). İlaça bağlı glukoz ve insülin bozuklukları. *Clinical and Experimental Health Sciences*. 4(4):248-52. DOI: 10.5455/musbed.20140913123749.
- Filippi, C. M., & von Herrath, M. G. (2008). Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. *Diabetes*, 57(11), 2863–2871. <https://doi.org/10.2337/db07-1023>.
- Shi, D., Motamed, M., Mejía-Benítez, A., Li, L., Lin, E., Budhram, D., Kaur, Y., & Meyre, D. (2021). Genetic syndromes with diabetes: a systematic review. *Obesity Reviews*, 22(9), e13303. DOI: 10.1111/obr.13303.
- Rathbun, J. T., & Imber, J. (2019). Stiff Person Syndrome and Type 1 Diabetes Mellitus: a Case of the Chicken or the Egg?. *Journal of General Internal Medicine*, 34(6), 1053-1057. DOI: 10.1007/s11606-019-04835-9.
- Srinivasan, K., & Ramarao, P. (2007). Animal Models In Type 2 Diabetes Research: An overview, *Indian Journal of Medical Research*, 125: 451-472.
- Chatzigeorgiou, A., Halapas, A., Kalafatakis, K., & Kamper, E. (2009). The Use of Animal Models In the Study of Diabetes Mellitus, *In vivo* 23: 245-258.
- Barber, A.J., Antonetti, D.A., Kern, T.S., Reiter, C.E., Soans, R.S., Krady, J.K., Levison, S.W., Gardner, T.W., & Bronson, S.K. (2005). The Ins2Akita mouse as a model of early retinal complications in diabetes. *Investigate Ophthalmology& Visuel Science*. 46(6):2210-8. doi: 10.1167/iovs.04-1340.
- King A. J.F. (2012). The Use of Animal Models In Diabetes Research, *British Journal of Pharmacology*, 877-894. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x.
- Won, E.Y., Yoon, M.K., Kim, S.W., Jung, Y., Bae, HW., Lee, D., Park, S.G., Lee, CH., Hwang, GS. & Chi, SW. (2013). Gender-specific metabolomic profiling of obesity in leptin-deficient ob/ob mice by 1H NMR spectroscopy. *PLoS One*. 8(10):75998. doi:10.1371/journal.pone.0075998.
- Lutz, T.A., & Woods, S.C. (2012). Overview of animal models of obesity. *Current Protocols in Pharmacology*. Chapter 5:Unit5.61. doi:10.1002/0471141755.ph0561s58.

- Wang, B., Chandrasekera, P.C., & Pippin, J.J. (2014). Leptin- and leptin receptor-deficient rodent models: relevance for human type 2 diabetes. *Current Diabetes Reviews*.10(2):131-145. doi:10.2174/157339 9810666140508121012.
- Sparks, J. D. , Phung, T. L., Bolognino, M., Cianci, J., Khurana, R., Peterson, R.G., Sowden, M.P., Corsetti, J.P., & Sparks, C.E. (1998). Lipoprotein alterations in 10- and 20-week-old Zucker diabetic fatty rats: Hyperinsulinemic versus insulinopenic hyperglycemia. *Metabolism*. 47(11):1315–1324. DOI: 10.1016/s0026-0495(98)90298-0.
- Suleiman, J.B., Mohamed, M., & Bakar, A.B.A. (2019). A systematic review on different models of inducing obesity in animals: Advantages and limitations. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*. 7(1):103-114. doi:10.5455/javar.2020.g399.
- Moran, T.H., & Bi, S. (2006). Hyperphagia and obesity in OLETF rats lacking CCK-1 receptors. *Philosophical Transaction B The Royal Society London Biological Sciences*. 361(1471):1211-8. doi: 10.1098/rstb.2006.1857.
- Van Heek, M., Compton, D.S., France, C.F., Tedesco, R.P., Fawzi, A.B., Graziano, M.P., Sybertz, E.J., Strader, C.D., & Davis, H.R. (1997). Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *Journal of Clinical Investigation*. 99(3):385-90. doi: 10.1172/JCI119171.
- Gruzdeva, O., Borodkina, D., Uchasova, E., Dyleva, Y., & Barbarash, O. (2019). Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 12:191-198. doi:10.2147/DMSO.S182406
- Kim, J.H., & Saxton, A.M. (2012) The TALLYHO mouse as a model of human type 2 diabetes. *Animal Models in Diabetes Research*. 933:75-87. doi: 10.1007/978-1-62703-068-7_6.
- Blaber, S.I., Diaz, J., & Blaber, M. (2015). Accelerated healing in NONcNZO10/LtJ type 2 diabetic mice by FGF-1. *Wound Repair Regeneration*. 23(4):538-49. doi: 10.1111/wrr.12305. PMID: 25891187.
- Kuwabara, W.M.T., Panveloski-Costa, A.C., Yokota, C.N.F., Pereira, J.N.B., Filho, J.M., Torres, R.P., Hirabara, S.M., Curi, R., & Alba-Loureiro, T.C. (2017). Comparison of Goto-Kakizaki rats and high fat diet-induced obese rats: Are they reliable models to study Type 2 Diabetes mellitus?. *PLoS One*. 12(12):e0189622. doi:10.1371/journal.pone.0189622.

- Rees D.A., & Alcolado J.C. (2004). Animal Models of Diabetes Mellitus, *Diabetic Medicine*, 22, 359-370. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x.
- Driver, J.P., Serreze, D.V., & Chen, Y.G. (2011). Mouse models for the study of autoimmune type 1 diabetes: a NOD to similarities and differences to human disease. *Seminars in Immunopathology* 33:67-87. DOI: 10.1007/s00281-010-0204-1.
- Nakhoda, A.F., Like, A.A., Chappel, C.I., Murray, F.T., & Marliss, E.B. (1977). The spontaneously diabetic wistar rat. *Metabolic and morphological studies. Diabetes*. 26:100-112. DOI: 10.2337/diab.26.2.100.
- Jorns, A., Kubat, B., Tiedge, M., Wedekind, D., Hedrich, H.J., Kloppel, G., & Lenzen, S. (2004). Pathology of the pancreas and other organs in the diabetic LEW.1AR1/Ztm-iddm rat, a new model of spontaneous insulin dependent diabetes mellitus. *Virchows Archiv* 444:183-189. DOI: 10.1007/s00428-003-0956-2.
- Tripathi, V., & Verma, J. (2014). Different Models Used to Induced Diabetes: A Comprehensive Review, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6(6).
- Lenzen, S. (2007). The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin-Induced Diabetes. *Diabetologia*. 51, 216-226.
- Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological Research*. 50: 537-546.
- Walde, S.S., Dohle, C., Schott-Ohly, P., & Gleichmann, H. (2002). Molecular target structures in alloxan-induced diabetes in mice. *Life Science* 71:1681-1694. DOI: 10.1016/s0024-3205(02)01918-5
- Wszola, M., Klak, M., Kosowska, A., Tymicki, G., Berman, A., Adamiok-Ostrowska, A., Olkowska-Truchanowicz, J., Uhrynowska-Tyszkiewicz, I., & Kaminski, A. (2021). Streptozotocin-Induced Diabetes in a Mouse Model (BALB/c) Is Not an Effective Model for Research on Transplantation Procedures in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Biomedicines*, 9(12), 1790. doi: 10.3390/biomedicines9121790
- Epand, R.M., Stafford, A.R., Tyers, M., & Nieboer, E. (1985). Mechanism of action of diabetogenic zinc-chelating agents. Model system studies. *Molecular Pharmacology*. (3):366-74.

- Halim, D., Khalifa, K., Awadallah, R., El-Hawary, Z., & El-Dessouky, E.A. (1977). Serum mineral changes in dithizone-induced diabetes before and after insulin treatment. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*. 16(1):22-6. DOI: 10.1007/BF02021207
- Karasawa, H., Takaishi, K., & Kumagai, Y. (2011). Obesity-induced diabetes in mouse strains treated with gold thioglucose : a novel animal model for studying β -cell dysfunction. *Obesity (Silver-Spring, Md.)* 19(3):514-21. DOI: 10.1038/oby.2010.171
- Nagata, M., Suzuki, W., Iizuka, S., Tabuchi, M., Maruyama, H., Takeda, S., Aburada, M., & Miyamoto, K. (2006). Type 2 diabetes mellitus in obese Mouse model induced by monosodium glutamate. *Experimental animals/ Japanese Association for Laboratory Animal Science*. 55(2):109-15. DOI: 10.1538/expanim.55.109
- Awai, M., Naeasaki, M., Yamono, Y., & Seno, S. (1979). Induction of diabetes in animals by parenteral administration of ferric nitrilotriacetate: A model of experimental hemochromatosis. *American Journal of Pathology* (95)3:663-673.
- Utsugi, T., Kanda, T., Tajima, Y., Tomono, S., Suzuki, T., Murata, K., Dan, K., Seto, Y., & Kawazu, S. (1992). A new animal model of non-insulin-dependent diabetes mellitus induced by the NDK25 variant of encephalomyocarditis virus. *Diabetes research (Edinburgh, Scotland)*. 20(4):109-1
- Horwitz, M.S., Bradley, L.M., Habertson, J., Kahl, T., Lee, J., & Sarvetnick N. (1998). Diabetes induced by Coxsackie virus : initiation by bystander damage and not molecular mimicry. *Nature medicine*. 4(7):781-5. DOI: 10.1038/nm0798-781
- Guberski, D.L., Thomas, V.A., Shek, W.R., Like, A.A., Handler, E.S., Rossini, A.A., Wallace, C.E., & Welsh, R.M. (1991). Induction of type 1 diabetes by Kilham's rat virus in diabetes-resistant BB/Wor rats. *Science*. 254:1010-1013. DOI: 10.1126/science.1658938
- von Herrath, M.G., Homann, D., Gairin, J.E., & Oldstone, M.B.A. (1997). Pathogenesis and treatment of virus-induced autoimmune diabetes: novel insights gained from the RIP-LCMV transgenic Mouse model. *Biochemical Society Transactions*. 25:630-635. DOI: 10.1042/bst0250630
- Thirone, A.C.P., Scarlett, J.A., Gasperetti, A.L., Araujo, E.P., Lima, M.H.L., Carvalho, C.R.O., Velloso, L.A., & Saad, M.J.A. (2002). Modulation of growth hormone signal transduction in kidneys of streptozotocin-induced diabetic animals: effect of a growth hormone receptor antagonist. *Diabetes*. 51(7):2270-81. doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2270

- Tamez-Pérez, H.E., Quintanilla-Flores, D.L., Rodríguez-Gutiérrez, R., González-González, J.G., & Tamez-Peña, A.L. (2015). Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes*. 6(8):1073-1081. doi:10.4239/wjd.v6.i8.1073
- Hritcu, L.D., Borcea, D., Anton, E., Morosan, S., Pasca, S., Trinca, C., Spataru, M.C., Petrariu, F.D., Burtan, L.C., Ciobica, A., Curpan, A., & Timofte, D. (2021). Experimental induction of type 2 diabetes mellitus and the efficiency of bariatric surgery in its reversal in rats. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 17(2):149-156. doi:10.4183/aeb.2021.149
- Choi, S.B, Park, C.H, Choi, M.K, Jun, D.W., Park S. (2004). Improvement of insülin resistance and insülin secretion by water extracts of *Cordiceps militaris*, *phellinus linteus* and *paecilomyce tenuipes* in 90% pancreatectomized rats. *Journal of Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 68: 2257-2264. DOI: 10.1271/bbb.68.2257
- Mosser RE, Maulis MF, Moullé VS, Dunn, J.C., Carboneau, B.A., Arasi, K., Pappan, K., Poitout, V., & Gannon, M. (2015). High-fat diet-induced β -cell proliferation occurs prior to insulin resistance in C57Bl/6J male mice. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2015;308(7):E573-E582. doi:10.1152/ajpendo.00460.2014
- Srinivasan, K., Viswanad, B., Asrat, L., Kaul, C.L., & Ramarao, P. (2005). Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological Research*. 52(4):313-20. doi: 10.1016/j.phrs.2005.05.004.
- Rizkalla, S.W. (2010). Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutritional Metabolism (Lond)*. 2010;7:82. doi:10.1186/1743-7075-7-82.
- Patel, J., Iyer, A., & Brown, L. (2009). Evaluation of the chronic complications of diabetes in a high fructose diet in rats. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 46 (1): 66–72.
- Collino, M. (2011). High dietary fructose intake: Sweet or bitter life?. *World Journal of Diabetes*. 2(6):77-81. doi:10.4239/wjd.v2.i6.77
- Tetri, L.H., Basaranoglu, M., Brunt, E.M., Yerian, L.M., Neuschwander, B.A. (2008). Severe NAFLD with hepatic neuroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal Liver Physiology*, 295:987-995.

- Panchal S. K., Brown L. (2011). Rodent Models for Metabolic Syndrome Research, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. DOI: 10.1155/2011/351982
- Flowers, M.T., & Ntambi, J.M. (2009). Stearoyl-CoA desaturase and its relation to high-carbohydrate diets and obesity. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1791(2):85-91. doi:10.1016/j.bbalip.2008.12.011
- Morris, M.J., Chen, H., Watts, R., Shulkes, A. & Cameron-Smith, D. (2008). Brain neuropeptide Y and CCK and peripheral adipokine receptors: temporal response in obesity induced by palatable diet. *Intentional Journal of Obesity*, 32(2):249-258,2008. DOI: 10.1038/sj.jo.0803716
- Heyne,A., Kiesselbach, C., Sahun I., McDonald, I., Gaiffi, M., Dierssen, M., & Wolfgramm, J. (2009). An animal model of compulsive food-taking behaviour. *Addiction Biology*. 14(4):373-383. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2009.00175.x
- Reed, M.J., Meszaros, K., Entes, L.J., Claypool, M.D., Pinkett, J.G., Gadbois, T.M., & Reaven, G.M. (2000). A new rat model of type 2 diabetes: The fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism*. 49:1390-1394. DOI: 10.1053/meta.2000.17721
- Wilson, R.D., & Islam, S. (2011). Fructose-Fed Streptozotocin-Injected Rat: An Alternative Model for Type 2 Diabetes. *Pharmacological Reports*. 64,129-139. DOI: 10.1016/s1734-1140(12)70739-9
- Balakumar, M., Raji, L., Sathishkumar, C., Prabu, P., Mohan, V., & Balasubramanyam, M. (2016). High-fructose diet is as detrimental as high-fat diet in the induction of insulin resistance and diabetes mediated by hepatic/pancreatic endoplasmic reticulum(ER) stress. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 423: 93-104. DOI: 10.1007/s11010-016-2828-5

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 9

insac



**"Polyploidy"-Double-edged Knife: Traces of Polyploidy in
Embryogenesis and Tumorigenesis
(Eda Acikgoz)**

"Polyploidy"-Double-edged Knife: Traces of Polyploidy in Embryogenesis and Tumorigenesis

Eda Acikgoz

*Van Yuzuncu Yil University, Faculty of Medicine,
Department of Histology and Embryology,
E-mail:edaacikgoz@yyu.edu.tr; acikgozedaa@gmail.com*

1. Introduction

Today, despite the different cancer treatment strategies developed, the "war against cancer" has been one of the greatest defeats of humanity. The source of this failure is probably due to the fact that we do not know enough about the "cancer cell", the enemy we are fighting. The "starting point" of tumorigenesis, and deciphering the structural architecture of the tumor, has been a major focus of researchers' work for many years. However, the origin of cancer and the mechanisms that trigger the transformation of a normal cell into a cancer cell have not been fully elucidated yet.

Our efforts to understand the foundations of cancer are actually ancient. Different branches of science have different ways of defining cancer, and undoubtedly the "embryonic origin of cancer", based on different studies and observations centuries ago, is the oldest of these. In the 1850s, Rudolf Virchow's suggestion that cancer arises from embryo-like cells drew attention to the similar features between embryonic development and the cancer process (Bauer, 2004). Leroy Stevens demonstrated that normal pluripotent embryonic cells in blastocysts can develop teratomas, one of the first signals of biological equivalents between embryos and tumors in 1964 (Stevens, 1964). In 1890, David Paul von Hanseemann (1858-1920), who used the words "anaplasia" and de-differentiation for cancer, stated that after certain stages, normal somatic cells could acquire "egg-like" features and turn into cancer cells (Erenpreisa et al., 2014). This valuable ancient evidence points out that the only way to understand the cancer cell is through the embryonic process.

Current evidence clearly demonstrates that cancer biology cannot be explained by somatic mutations and metabolic alterations. Now is the time to change our perspective on oncogenesis, and perhaps one way of recognizing and understanding the cancer cell is through embryogenesis. The similarities in the processes of early development (source of life) and oncogenesis

(symbol of death), which correspond to two opposite concepts in life, have changed our approaches to understanding cancer cells in depth (Ma et al., 2010). Bringing the key points between early embryonic development and oncogenesis to the surface is important in many ways: i) developing new diagnostic and therapeutic strategies for cancer, ii) discovering new molecules that have the potential to be targeted in cancer, iii) deciphering the pathogenesis of embryogenesis and oncogenesis processes and other diseases that share similar biological processes.

Polyploidy, which is associated with increased cell size and genomic instability, is a phenomenon that occurs in the early embryogenesis stage to provide the basic needs and survival of cells through mechanisms such as cell fusion and endoreplication (Chen et al., 2019). Although polyploidy is known as a mechanism that provides tissue and organ regulation in adults, traces of polyploidy have been reported in a large proportion of human tumors (Chen et al., 2019; Herbein and Nehme, 2020; Liu, 2020; Pienta et al., 2020; Was et al., 2021; Zhang et al., 2021). Polyploidy could act as a bridge in linking early embryogenesis and oncogenesis processes with each other. In this review, as both an embryologist and a cancer researcher, I intend to provide a perspective on the importance of polyploidy in cancer biology.

2. Polyploidy

Polyploidy, known as having more than two complete genomes in a cell, occurs when certain stress conditions trigger and change the trajectory of the evolutionary process by directing various biological processes (Doyle and Coate, 2018; Imai et al., 2020). Polyploidy is found in many plants and fungi and is less common in the animal kingdom (Albertin and Marullo, 2012; Imai et al., 2020). Recently, the question of whether genome doubling at the cellular level is an advantage or disadvantage in the evolutionary process remains to be answered, and all the evidence now points to an update to our view of polyploidy.

Polyploidy increases the adaptive potential to both abiotic and biotic extreme environmental conditions by the buffering effect of genes amplified in many eukaryotes (Van de Peer et al., 2021). It is possible to see the reflections of polyploidy, which arises due to different conditions and was previously thought to be an evolutionary "dead end", in the whole organism and sometimes in certain cell populations of the organism (Van de Peer et al., 2017).

2.1. Cellular and molecular mechanisms underlying the formation of polyploidy in animals

General biological processes leading to the formation of polyploidization; i) endoreplication, ii) mitotic slippage, iii) cytokinesis failure iv) cell-cell fusion and v) cell cannibalism (Figure-1). These formation mechanisms occur depending on certain physiological and pathological features in cells (Donne et al., 2018; Was et al., 2021). In this context, revealing the conditions that trigger polyploidy in a comprehensive way might provide important clues for the modulation of the process.

2.1.1. Endoreplication

To maintain homeostasis, organisms normally prefer to maintain two basic biological processes, cell proliferation and/or cell death, depending on internal and external stimuli. Another alternative is that cells may choose endoreplication pathways depending on abnormalities in the cell division cycle. There are two pathways of endoreplication (endocycle and endomitosis): in "endocycle", cells change DNA synthesis (S) and gap (G) phases without chromosome segregation, while in "endomitosis", cells bypass cell division (cytokinesis) (Donne et al., 2018; Lee et al., 2009). Under normal conditions, in the mitotic cycle, cells go through G1-S-G2-M phases in which different processes take place. Cells entering the mitotic cycle process make a special preparation for division in the G1 and G2 phases, while in the S phase, the cell replicates its own DNA, and eventually the replicated DNA in the mitosis (M) phase is transferred equally to the two daughter cells (Shu et al., 2018). Endoreplication involves only G and S phases, and as a result of this process, polyploid cells with multiple DNA content are formed. Polyploid cells formed by endoreplication have important roles in both embryogenesis and different biological processes such as tumorigenesis (Gandarillas et al., 2018; Lee et al., 2009; Shu et al., 2018). However, it is possible to see traces of polyploidy in normal human adult tissues such as liver and megakaryocytes (Nevzorova et al., 2009; Noa et al., 2013).

2.1.2. Mitotic Slippage

Mitotic slippage (MS) is the condition in which cells arrested at the metaphase of the cell cycle in response to genotoxic treatment emerge in mitosis without cytokinesis (Donne et al., 2018; Was et al., 2021). Primarily, defects in the spindle assembly checkpoint (SAC) activity or in the mitotic spindle lead to MS in cells, triggering the formation of polyploid cells (Nakayama and Inoue, 2016). Targeting microtubules and SAC activity in anticancer treatments lead to a mitotic arrest in cancer cells (Lok et al., 2020;

Nakayama and Inoue, 2016; Salmina et al., 2020; Sloss et al., 2016). However, cells that survive this condition enter the polyploidy process (Scott et al., 2021). In a study by Zhou *et al.*, it was reported that Oxindole-1, a cell cycle kinase inhibitor, triggered MS, leading to the formation of resistant polyploid cells in acute myeloid leukemia (AML) (Zhou et al., 2015).

2.1.3. Cytokinesis Failure

Cytokinesis is the final stage of the cell cycle consisting of four steps: specification of the cleavage plane, ingression of the cleavage furrow, formation of the midbody, and abscission (Donne et al., 2018; Normand and King, 2010). Defects occurring in any of these stages lead to polyploidy (Pandit et al., 2013). In the postnatal period, the failure of cytokinesis in normal tissues in humans is considered a physiological process and is associated with the pathophysiological phenomena of organs depending on certain conditions (Ahuja et al., 2007; Wang et al., 2017; Wu et al., 2020). Disorganized actin and microtubule architecture and differential expression levels of small GTPases-like RhoA lead to cytokinesis failure (Ahuja et al., 2007). Ahuja and co-workers demonstrated developmental stage-specific expression of RhoA and downstream effectors in the heart and re-expression of proteins involved in cytokinesis during the period of pathological hypertrophy (Ahuja et al., 2007). Interestingly, it has been reported that alteration of extracellular matrix (ECM) composition, as well as cell cycle-related molecular and signaling pathways, can modulate the process of cytokinesis. Failure of cytokinesis contributes to the emergence of a pathway toward the cell polyploidy state and triggers the formation of unstable aneuploidy cells undergoing malignant transformation. In a study by Fujiwara *et al.*, polyploidy was induced by blocking cytokinesis in p53-null mouse mammary epithelial cells. The resulting tetraploids were isolated and transplanted subcutaneously into nude mice, and these cells gave rise to malignant cancers (Fujiwara et al., 2005).

2.1.4. Cell-Cell Fusion

Without cell cycle defects, cell-cell fusion leads to polyploidy, and the cells formed from this process are involved in embryogenesis and tissue development in mammals. In the embryonic process, the first starting point of the formation of an organism begins with the cell-cell fusion of male and female gametes, and later in pregnancy, polyploidy due to cell-cell fusion is seen in the formation of syncytiotrophoblast in the placenta (Duelli and Lazebnik, 2003; H. and N., 2005). Furthermore, cancer cells undergoing fusion due to certain stress conditions may facilitate tumor invasion and metastasis (Shabo et al., 2020; Song et al., 2021). The biological processes

served by cell-cell fusion are highly variable, and the mechanisms of fusion formation in cells still remain unclear. In studies with genetic model organisms, it has been revealed that cell-cell fusion consists of three stages: competence, commitment, and cell fusion (Aguilar et al., 2013). In cell-cell fusion, the cytoskeleton reorganizes and molecules involved in recognition, adhesion, and signaling accompany this process. Molecular changes in cells mediate cell fate determination by directing cell behavior patterns (H. and N., 2005).

2.1.5. Cell Cannibalism

Cell cannibalism (entosis), a phenomenon observed in mammals for many years, is defined as the engulfment of living cells by other cells. Cell cannibalism is processed in different ways in the phagocytosis mechanism, and in some cases, cells that are taken into the cell and trapped in vacuole-like structures can continue to divide and survive (Krajcovic and Overholtzer, 2012; Was et al., 2021). Cell-in-cell structures, which are formed as a result of the cannibalism process, can occur as homotypic or heterotypic interactions, and homotypic interactions, especially detected in tumor cells, facilitate the exchange of genetic information and lead to aneuploidy (Overholtzer and Brugge, 2008). The physiological and molecular mechanism of cell cannibalism, which has many biological reflections, has not been fully elucidated yet. In a study by Overholtzer *et al.* (2007) in breast cancer cells, it was shown that β -catenin involved in the structure of cell adhesion units, mediates the entosis process (Overholtzer et al., 2007).

In cancer, studies dealing with cell cannibalism point out that this phenomenon has many clinical implications, drawing attention to its roles in the survival, invasion and metastasis of tumor cells. An interesting study from Bartos and co-workers reported that starved breast cancer cells engulf co-cultured mesenchymal stem cells (MSCs), and that the transcriptome profiles of breast cancer cells, such as secretory phenotypes related to prosurvival factors, tumor suppressors, and senescence, are altered (Bartosh et al., 2016).

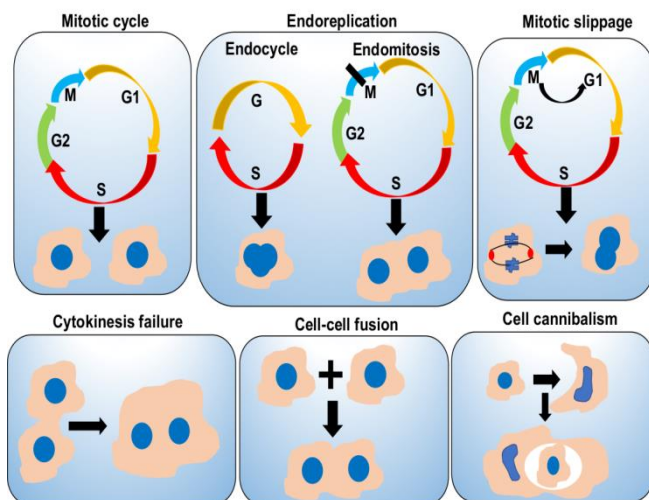


Figure 1: Mechanisms leading to the formation of polyploidy.

2.2. Polyploidy in Mammalian Embryonic Development

In the embryonic process, it is possible to encounter the polyploidy process that mediates different purposes, typically in placental trophoblast giant cells (TGC), megakaryocytes, osteoclast cells, heart muscle, endometrium, urothelium, liver cells, and lactating mammary gland (Davoli and de Lange, 2011; Lee et al., 2009; Pandit et al., 2013). Although the contribution of the polyploidy state to the biological events in the embryonic process has not been fully clarified yet, it is thought that it provides an adaptation for the effective use of the energies of the cells, together with the reduction of surface to volume ratio and membrane requirements (Davoli and de Lange, 2011).

The placenta, which is essential for a successful pregnancy and exhibits an invasive tumor-like nature by its essential nature, invades the endometrium with the conceptus-derived extravillous trophoblast (EVT) structure in humans (Morey et al., 2021). Representing the first traces of polyploidy in the embryonic process, TGCs differentiate from trophoblast cells in the blastocyst structure. TGCs have been shown to contain copy number variations (CNVs) that function in genome editing (Hannibal et al., 2014). Recently, it has been reported that polyploidy-related genes, signaling pathways and transcriptional factors play critical roles in the genomic organization and transcriptomic profiling of EVT (Morey et al., 2021). Megakaryocytes become polyploid through endomitosis accompanied by degradation of CyclinB, and in adults, megakaryocytes differentiate from hematopoietic stem cells in response to thrombopoiesis and play a role in producing platelets necessary for blood clotting (Pandit et al., 2013).

In postnatal development, the state of polyploidy is associated with the induction of regeneration capacity in cardiomyocytes and hepatocytes (Kirillova et al., 2021; Wang et al., 2017). Jiang and co-workers revealed that activation of β -catenin, which plays a critical role in the regulation of heart development, increases the expression of cytokinesis-related factor epithelial cell transformation 2 (ECT2), and also, hypoxia induces polyploidy in cardiomyocytes by increasing G1-S anaphase-related factors (Jiang et al., 2019). In a study investigating the relationships between liver polyploidy, aneuploidy, and adaptation, it was found that mice lacking polyploidization-related transcription factors (E2f7, E2f8) had a significant reduction in polyploid hepatocytes, and E2f7/E2f8-deficient mice were highly sensitive to tyrosinemia-induced liver injury (Wilkinson et al., 2019).

2.3. Polyploidy in Tumorigenesis

The reflections of the polyploidy process can be considered as two sides of the same coin. In addition to physiological polyploidization in embryonic development and regeneration processes, pathological polyploidization in tumorigenesis contributes to the formation of subpopulations responsible for drug resistance, epithelial-mesenchymal transition (EMT), invasion, metastasis, and relapse within the heterogeneous tumor mass (Shabo et al., 2020; Was et al., 2021). Important evidences associating polyploidy with different stages of tumorigenesis reveal that polyloid giant cancer cells (PGCCs) formed as a result of polyploidization should be targeted in cancer treatment strategies (Coward and Harding, 2014) (Figure-2). In a study in p53-null mouse mammary epithelial cells, tetraploid cells were reported to have a higher tumorigenic potential compared to diploid cells (Fujiwara et al., 2005). The study by Donova and colleagues in glioblastoma patients, a hyperdiploid tumor cell subpopulation resistant to conventional treatments was identified, and it was stated that these cells contribute significantly to the evolution and recurrence of tumors (Donovan et al., 2014). Interestingly, it has been reported that tetraploid cells are formed by polyploidization due to endoreduplication and mitosis failure in human fibroblasts and mammary epithelial cells during telomere crisis, and these cells have the potential to promote tumorigenesis (Davoli and de Lange, 2012). In a study attempting to elucidate how aneuploidy in ovarian cancers evolves from normal diploid cells, it has been shown that bipolar mitosis from diploid mouse ovarian surface epithelial cells arises from the failure of cytokinesis, giving rise to aneuploid cells through chromosome missegregation. Furthermore, it was determined that ovarian tumor formation was induced when aneuploid cells were injected into C57BL/6 mice (Lv et al., 2012).

The formation of polyploidy can be triggered under stress conditions (hypoxia, starvation, etc.) and/or in response to genotoxic agents applied

therapeutically to eliminate cancer cells (Was et al., 2021). As a result of conventional cancer treatments (chemotherapy, radiotherapy, etc.), it has been determined that rare cancer cells could survive by entering the therapy-induced cellular senescence (TCS) state. Furthermore, these cells have the potential to re-initiate tumor growth by bypassing TCS (Coward and Harding, 2014). In a study by Wang *et al.* in patients with advanced non-small lung cancer, it was reported that following neoadjuvant therapy, aberrant expression of Cdk1 promoted polyploidy and allowed senescent cells to re-enter the cell cycle (Wang et al., 2013). It has been suggested that autophagy has important roles in the polyploidization/depolyloidization of cancer cells and that some cancer cells can survive by activating autophagy through various regulatory pathways against therapeutic agents (Dudkowska et al., 2021). In a study with MDA-MB-231 cells, it was revealed that in a Dox-induced senescence/polyploidization state, autophagy protein markers such as LC3B II and p62/SQSTM1 accumulate and surviving breast cancer cells have an increased autophagic index (Bojko et al., 2020).

Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) is an important biological process in which cells lose their epithelial properties, are accompanied by changes in cell-cell interactions and cell polarity, and as a result, mesenchymal cell properties are acquired (Larue and Bellacosa, 2005). Although EMT is considered a complex phenomenon required for normal embryonic development, when evaluated in terms of tumorigenesis, it represents a physiopathological process that contributes to the invasion and metastasis of cancer cells to distant organs with increased motility (Larue and Bellacosa, 2005). Cells undergoing the EMT process acquire an invasive phenotype due to genetic and epigenetic reprogramming. Accumulating evidence indicates that polyploidy contributes to the EMT process (Coward and Harding, 2014). In a study reported by Fei *et al.* (2015), the expression levels and invasion potentials of EMT-related proteins were evaluated in PGCCs and their budding daughter cells in breast cancer cells. The data obtained from the study revealed that the expression of E-cadherin was low and the expression of N-cadherin and vimentin was quite high in both PGCCs and their budding daughter cells (Fei et al., 2015). Similarly, the study Zhang et al. reported that expression changes in EMT transcription factors in PGCCs contribute to the invasive phenotype of cells. Similarly, a study by Zhang *et al.* (2013) reported that expression changes in EMT transcription factors in PGCCs contribute to the invasive phenotype of cells (Zhang et al., 2014). Interestingly, protein interaction networks and gene module analyses of polyploidy in somatic cells revealed that polyploidy was associated with c-Myc interacting genes and EMT regulators such as N-cadherin, snail, and Twist (Vazquez-Martin et al., 2016).

It offers an effective approach to the activation and elimination of PGCCs with an immunosurveillance strategy. However, studies on the targeting of PGCCs by immune cells are quite limited. Recognition of PGCCs by the immune system occurs via "eat me" signals on the cell surface (Aranda et al., 2018; Zhang et al., 2020). In a study by Senovilla *et al.* (2012), it was revealed that exposure to calreticulin on the surface of hyperploid cancer cells due to the endoplasmic reticulum stress contributes to immune surveillance (Senovilla et al., 2012). It has been shown that mutual complex interactions of different immune system elements such as natural killer (NK) cells, B and T cells, and innate immune components (interleukin-1 receptor, Toll-like receptor systems, etc.) are involved in the immune response against PGCCs (Aranda et al., 2018). It has been shown that hyperploidy-inducing chemotherapeutic agents activate tumor-associated receptors and cytokine profiles on NK cells (Acebes-Huerta et al., 2016). Thura and colleagues reported that phosphatase of regenerating liver 3 (PRL3) was associated with migration, invasion and metastasis of cancer cells inducing the formation of PGCCs and that PRL3-zumab, which has been approved for Phase-II clinical trials, can be potentially used in the elimination of PGCCs (Thura et al., 2021).

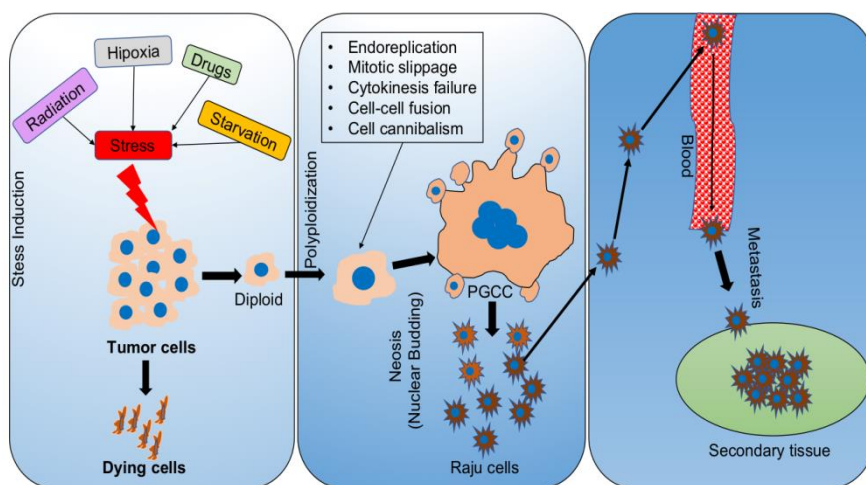


Figure 2: The formation of polyloid giant cancer cells and Raju cells and their role in cancer metastasis.

2.3.1. Missing Pieces of The Puzzle: Deciphering Similar Signatures Between Cancer Stem Cells and Polyloid Giant Cancer Cells

The tumor mass contains cancer stem cells (CSCs), quite a small subpopulation that are responsible for treatment resistance, metastatic potential, and cancer recurrence. CSCs are highly resistant to drug treatments compared to other cancer cells (non-CSCs, bulk population). The unique

properties of CSCs lead to the failure of cancer treatments (Acikgoz et al., 2020, 2015). The polyploidy mechanism may be a pathway for the generation of CSCs. In a study by Gauck *et al.* (2017), M13HS hybrid clone cells formed as a result of cell fusion between M13SV1-EGFP-Neo human breast epithelial cells and HS578T-Hyg human breast cancer cells exhibited behavior patterns similar to CSCs. Furthermore, M13HS hybrid clone cells have been shown to express stemness-associated aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) (Gauck et al., 2017).

PGCCs characterized by similar features to CSCs intersect at many points. PGCCs with high genomic content have been described in many different cancer types. The frequent traces of PGCCs in metastatic high-grade tumors have given rise to the notion that they represent the 'the evil roots of cancer' population that underlie tumor treatment failure (Chen et al., 2019). In a study by Zhang *et al.* (2014), it was revealed that ovarian cancer giant polyploid cells express CD133 and CD44, specific surface markers of cancer stem cells, and have the ability to form cancer spheroids (Zhang et al., 2014). Similarly, in a model with cobalt chloride-induced polyploidy, PGCCs from LoVo and HCT116 were found to exhibit CSCs properties. Moreover, daughter cells budding from PGCCs have also been shown to metastasize to the lymph node through the expression of EMT-related proteins (Zhang et al., 2017).

It has been revealed that PGCCs form daughter cells, also known as "Raju cells", which exhibit similar properties to stem cells by a parasexual somatic reduction division called neosis, which is basically based on nuclear budding (Rajaraman et al., 2005; Sundaram et al., 2004)(Figure-2). Rajaraman *et al.* (2005) proposed the hypothesis that neosis-induced Raju cell progenies generate mature cancer cells by symmetric mitotic division and that these cells contribute to tumor progression to malignancy (Rajaraman et al., 2005) (Figure-2). Recently, it has been reported that the daughter cells formed from PGCCs as a result of irradiation and chemotherapeutic drugs are associated with the therapeutic effect of patients with locally advanced rectal cancer (Fei et al., 2019). In a study by Zhang *et al.* (2013), they used iTRAQ-based proteomic methodology to investigate the protein profiles of PGCCs and daughter cells, in HEY and SKOV3 human ovarian cancer cell lines and it was revealed that stem cell regulatory factors and epithelial-mesenchymal transition regulatory transcription factors were up-regulated in daughter cells (Zhang et al., 2013).

Increasingly strong evidence highlights the important roles of PGCCs and CSCs in the processes of embryonic development and tumorigenesis. In this context, another important point of common intersection between PGCCs and CSCs is that these cells contain embryonic signatures. Giovanni Manzo (1989), who developed an interesting approach many years ago, put forward

the idea that CSCs could be equivalent to para-embryonic stem cells. Manzo proposed the view that CSCs, with their unique properties, are at the basic of both early embryonic development and tumorigenesis (Manzo, 2019). In a recent study with my team, we obtained an important clue, and as a result of our work, we observed that some CD133+/CD44+ prostate CSCs morphologically form blastula-like structures that occur at one stage of the embryonic process (Acikgoz et al., 2021). Based on our results, we hypothesize that CSCs may serve as a bridge to elucidate similar mechanisms in embryonic development and tumorigenesis. Interestingly, spheroids derived from PGCCs obtained by Niu *et al.* (2017) following paclitaxel-induced mitotic failure have been shown to exhibit properties similar to the developmental patterns of the blastomere-like embryo (Niu et al., 2017). Together, the evidence indicates that CSCs and PGCCs exhibit behavioral patterns similar to those observed during early embryonic developmental stages. Therefore, elucidating the characteristics of both CSCs and PGCCs in embryonic development and tumorigenesis contributes to obtaining important clues.

3. Conclusion

Basically, polyploidy, which is defined as the acquisition of additional sets of chromosomes, contributes to the reconstruction of "cell fate" by mediating the change of many characteristics of cells, accompanied by biological, physiological, genetic, and epigenetic dynamics. When evaluated in terms of the evolutionary processes of cells, it emerges that polyploidy is closely related to two important biological processes -Embryogenesis and Tumorigenesis. While it represents a normal physiological process required for embryogenesis, it also represents a pathological process that contributes to tumor progression and metastasis. The key elements and game-changers of these processes are PGCCs and CSCs. The elucidation of the mechanisms underlying the behavioral patterns exhibited by these cells, which have unique characteristics in every respect, will provide an answer to questions that have remained unanswered for many years. This review shed light on the roles of polyploidy in early developmental and tumorigenesis. Early developmental stages and different processes of tumorigenesis are similar in many respects. Therefore, the identification of common pathways in both biological processes may contribute to the development of novel prognostic and therapeutic approaches.

4. References

- Acebes-Huerta, A., Lorenzo-Herrero, S., Folgueras, A.R., Huergo-Zapico, L., Lopez-Larrea, C., López-Soto, A., Gonzalez, S. (2016). Drug-induced hyperploidy stimulates an antitumor NK cell response mediated by NKG2D and DNAM-1 receptors. *Oncoimmunology* 5, e1074378.
- Acikgoz, E., Guven, U., Duzagac, F., Uslu, R., Kara, M., Soner, B.C., Oktem, G. (2015). Enhanced G2/M arrest, caspase related apoptosis and reduced E-cadherin dependent intercellular adhesion by trabectedin in prostate cancer stem cells. *PLoS One* 10, 1–17.
- Acikgoz, E., Soner, B.C., Ozdil, B., Guven, M. (2021). CD133+/CD44+ prostate cancer stem cells exhibit embryo-like behavior patterns. *Acta Histochem.* 123, 151743.
- Acikgoz, E., Tatar, C., Oktem, G. (2020). Triptolide inhibits CD133+/CD44+ colon cancer stem cell growth and migration through triggering apoptosis and represses epithelial-mesenchymal transition via downregulating expressions of snail, slug, and twist. *J. Cell. Biochem.* 121, 3313–3324.
- Aguilar, P.S., Baylies, M.K., Fleissner, A., Helming, L., Inoue, N., Podbilewicz, B., Wang, H., Wong, M. (2013). Genetic basis of cell-cell fusion mechanisms. *Trends Genet.* 29, 427–437.
- Ahuja, P., Perriard, E., Pedrazzini, T., Satoh, S., Perriard, J.-C., Ehler, E. (2007). Re-expression of proteins involved in cytokinesis during cardiac hypertrophy. *Exp. Cell Res.* 313, 1270–1283.
- Albertin, W., Marullo, P. (2012). Polyploidy in fungi: evolution after whole-genome duplication. *Proceedings. Biol. Sci.* 279, 2497–2509.
- Aranda, F., Chaba, K., Bloy, N., Garcia, P., Bordenave, C., Martins, I., Stoll, G., Tesniere, A., Kroemer, G., Senovilla, L. (2018). Immune effectors responsible for the elimination of hyperploid cancer cells. *Oncoimmunology* 7, e1463947.
- Bartosh, T.J., Ullah, M., Zeitouni, S., Beaver, J., Prockop, D.J. (2016). Cancer cells enter dormancy after cannibalizing mesenchymal stem/stromal cells (MSCs). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113, E6447–E6456.
- Bauer, A.W. (2004). ["...impossible, to find something specific in it". Rudolf Virchow and tumor pathology]. *Medizinhist. J.*

- Bojko, A., Staniak, K., Czarnecka-Herok, J., Sunderland, P., Dudkowska, M., Śliwińska, M.A., Salmina, K., Sikora, E.(2020). Improved Autophagic Flux in Escapers from Doxorubicin-Induced Senescence/Polyploidy of Breast Cancer Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 21.
- Chen, J., Niu, N., Zhang, J., Qi, L., Shen, W., Donkena, K.V., Feng, Z., Liu, J. (2019). Polyploid Giant Cancer Cells (PGCCs): The Evil Roots of Cancer. *Curr. Cancer Drug Targets* 19, 360–367.
- Coward, J., Harding, A. (2014). Size Does Matter: Why Polyploid Tumor Cells are Critical Drug Targets in the War on Cancer. *Front. Oncol.* 4.
- Davoli, T., de Lange, T. (2012). Telomere-driven tetraploidization occurs in human cells undergoing crisis and promotes transformation of mouse cells. *Cancer Cell* 21, 765–776.
- Davoli, T., de Lange, T. (2011). The causes and consequences of polyploidy in normal development and cancer. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 27, 585–610.
- Donne, R., Nader, M., Desdouets, C. (2018). Cellular and Molecular Mechanisms Controlling Ploidy. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.12290-3>
- Donovan, P., Cato, K., Legaie, R., Jayalath, R., Olsson, G., Hall, B., Olson, S., Boros, S., Reynolds, B.A., Harding, A. (2014). Hyperdiploid tumor cells increase phenotypic heterogeneity within Glioblastoma tumors. *Mol. Biosyst.* 10, 741–758.
- Doyle, J.J., Coate, J.E. (2018). Polyploidy, the Nucleotype, and Novelty: The Impact of Genome Doubling on the Biology of the Cell. *Int. J. Plant Sci.* 180, 1–52.
- Dudkowska, M., Staniak, K., Bojko, A., Sikora, E. (2021). Chapter Five - The role of autophagy in escaping therapy-induced polyploidy/senescence, in: Gewirtz, D.A., Fisher, P.B.B.T.-A. in C.R. (Eds.), *Autophagy and Senescence in Cancer Therapy*. Academic Press, pp. 209–247.
- Duelli, D., Lazebnik, Y. (2003). Cell fusion: A hidden enemy? *Cancer Cell* 3, 445–448.
- Erenpreisa, J., Salmina, K., Huna, A., Jackson, T.R., Vazquez-Martin, A., Cragg, M.S. (2014). The “virgin birth”, polyploidy, and the origin of cancer. *Oncoscience* 2, 3–14.

- Fei, F., Zhang, D., Yang, Z., Wang, S., Wang, X., Wu, Z., Wu, Q., Zhang, S. (2015). The number of polyploid giant cancer cells and epithelial-mesenchymal transition-related proteins are associated with invasion and metastasis in human breast cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 34, 158.
- Fei, F., Zhang, M., Li, B., Zhao, L., Wang, H., Liu, L., Li, Y., Ding, P., Gu, Y., Zhang, X., Jiang, T., Zhu, S., Zhang, S. (2019). Formation of Polyploid Giant Cancer Cells Involves in the Prognostic Value of Neoadjuvant Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. *J. Oncol.* 2019, 2316436.
- Fujiwara, T., Bandi, M., Nitta, M., Ivanova, E. V., Bronson, R.T., Pellman, D. (2005). Cytokinesis failure generating tetraploids promotes tumorigenesis in p53-null cells. *Nature* 437, 1043–1047.
- Gandarillas, A., Molinuevo, R., Sanz-Gómez, N. (2018). Mammalian endoreplication emerges to reveal a potential developmental timer. *Cell Death Differ.* 25, 471–476.
- Gauck, D., Keil, S., Niggemann, B., Zänker, K.S., Dittmar, T. (2017). Hybrid clone cells derived from human breast epithelial cells and human breast cancer cells exhibit properties of cancer stem/initiating cells. *BMC Cancer* 17, 515.
- H., C.E., N., O.E. (2005). Unveiling the Mechanisms of Cell-Cell Fusion. *Science* (80-.). 308, 369–373. <https://doi.org/10.1126/science.1104799>
- Hannibal, R.L., Chuong, E.B., Rivera-Mulia, J.C., Gilbert, D.M., Valouev, A., Baker, J.C. (2014). Copy number variation is a fundamental aspect of the placental genome. *PLoS Genet.* 10, e1004290.
- Herbein, G., Nehme, Z. (2020). Polyploid Giant Cancer Cells, a Hallmark of Oncoviruses and a New Therapeutic Challenge. *Front. Oncol.* 10, 567116. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.567116>
- Imai, H., Iwamori, T., Kusakabe, K.T., Kiso, Y., Ono, E., Kano, K. (2020). Hyper-polyploid embryos survive after implantation in mice. *Zygote* 28, 247–249.
- Jiang, Y.-H., Zhu, Y., Chen, S., Wang, H.-L., Zhou, Y., Tang, F.-Q., Jian, Z., Xiao, Y.-B. (2019). Re-enforcing hypoxia-induced polyploid cardiomyocytes enter cytokinesis through activation of β -catenin. *Sci. Rep.* 9, 17865. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54334-4>
- Kirillova, A., Han, L., Liu, H., Kühn, B. (2021). Polyploid cardiomyocytes: implications for heart regeneration. *Development* 148, dev199401. <https://doi.org/10.1242/dev.199401>

- Krajcovic, M., Overholtzer, M. (2012). Mechanisms of ploidy increase in human cancers: a new role for cell cannibalism. *Cancer Res.* 72, 1596–1601.
- Larue, L., Bellacosa, A. (2005). Epithelial–mesenchymal transition in development and cancer: role of phosphatidylinositol 3' kinase/AKT pathways. *Oncogene* 24, 7443–7454.
- Lee, H.O., Davidson, J.M., Duronio, R.J. (2009). Endoreplication: polyploidy with purpose. *Genes Dev.* 23, 2461–2477.
- Liu, J. (2020). The “life code”: A theory that unifies the human life cycle and the origin of human tumors. *Semin. Cancer Biol.* 60, 380–397.
- Lok, T.M., Wang, Y., Xu, W.K., Xie, S., Ma, H.T., Poon, R.Y.C. (2020). Mitotic slippage is determined by p31comet and the weakening of the spindle-assembly checkpoint. *Oncogene* 39, 2819–2834.
- Lv, L., Zhang, T., Yi, Q., Huang, Y., Wang, Z., Hou, H., Zhang, H., Zheng, W., Hao, Q., Guo, Z., Cooke, H.J., Shi, Q. (2012). Tetraploid cells from cytokinesis failure induce aneuploidy and spontaneous transformation of mouse ovarian surface epithelial cells. *Cell Cycle* 11, 2864–2875.
- Ma, Y., Zhang, P., Wang, F., Yang, J., Yang, Z., Qin, H. (2010). The relationship between early embryo development and tumourigenesis. *J. Cell. Mol. Med.* 14, 2697–2701.
- Manzo, G. (2019). Similarities Between Embryo Development and Cancer Process Suggest New Strategies for Research and Therapy of Tumors: A New Point of View. *Front. cell Dev. Biol.* 7, 20.
- Morey, R., Farah, O., Kallol, S., Requena, D.F., Meads, M., Moretto-Zita, M., Soncin, F., Laurent, L.C., Parast, M.M. (2021). Transcriptomic Drivers of Differentiation, Maturation, and Polyploidy in Human Extravillous Trophoblast. *Front. Cell Dev. Biol.* 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.702046>
- Nakayama, Y., Inoue, T. (2016). Antiproliferative Fate of the Tetraploid Formed after Mitotic Slippage and Its Promotion; A Novel Target for Cancer Therapy Based on Microtubule Poisons. *Molecules* 21. <https://doi.org/10.3390/molecules21050663>
- Nevzorova, Y.A., Tschaharganeh, D., Gassler, N., Geng, Y., Weiskirchen, R., Sicinski, P., Trautwein, C., Liedtke, C. (2009). Aberrant cell cycle progression and endoreplication in regenerating livers of mice that lack a single E-type cyclin. *Gastroenterology* 137, 691-703.e7036.

- Niu, N., Mercado-Uribe, I., Liu, J. (2017). Dedifferentiation into blastomere-like cancer stem cells via formation of polyploid giant cancer cells. *Oncogene* 36, 4887–4900.
- Noa, S., R., V.S.J., W., B.G., Shinobu, M., Katya, R., L., O.-W.T. (2013). Fundamental differences in endoreplication in mammals and *Drosophila* revealed by analysis of endocycling and endomitotic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, 9368–9373.
- Normand, G., King, R.W. (2010). Understanding cytokinesis failure. *Adv. Exp. Med. Biol.* 676, 27–55.
- Overholtzer, M., Brugge, J.S. (2008). The cell biology of cell-in-cell structures. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9, 796–809.
- Overholtzer, M., Mailleux, A.A., Mouneimne, G., Normand, G., Schnitt, S.J., King, R.W., Cibas, E.S., Brugge, J.S. (2007). A Nonapoptotic Cell Death Process, Entosis, that Occurs by Cell-in-Cell Invasion. *Cell* 131, 966–979.
- Pandit, S.K., Westendorp, B., de Bruin, A. (2013). Physiological significance of polyploidization in mammalian cells. *Trends Cell Biol.* 23, 556–566.
- Pienta, K.J., Hammarlund, E.U., Austin, R.H., Axelrod, R., Brown, J.S., Amend, S.R. (2022). Cancer cells employ an evolutionarily conserved polyploidization program to resist therapy. *Semin. Cancer Biol.* 81:145-159.
- Rajaraman, R., Rajaraman, M.M., Rajaraman, S.R., Guernsey, D.L. (2005). Neosis--a paradigm of self-renewal in cancer. *Cell Biol. Int.* 29, 1084–1097.
- Salmina, K., Bojko, A., Inashkina, I., Staniak, K., Dudkowska, M., Podlesniy, P., Rumnieks, F., Vainshelbaum, N.M., Pjanova, D., Sikora, E., Erenpreisa, J. (2020). “Mitotic Slippage” and Extranuclear DNA in Cancer Chemoresistance: A Focus on Telomeres. *Int. J. Mol. Sci.* 16:21(8):2779.
- Scott, S.J., Li, X., Jammula, S., Devonshire, G., Lindon, C., Fitzgerald, R.C., D’Avino, P.P. (2021). Evidence that polyploidy in esophageal adenocarcinoma originates from mitotic slippage caused by defective chromosome attachments. *Cell Death Differ.* 28, 2179–2193.

- Senovilla, L., Vitale, I., Martins, I., Tailler, M., Pailleret, C., Michaud, M., Galluzzi, L., Adjemian, S., Kepp, O., Niso-Santano, M., Shen, S., Mariño, G., Criollo, A., Boilève, A., Job, B., Ladoire, S., Ghiringhelli, F., Sistigu, A., Yamazaki, T., Rello-Varona, S., Locher, C., Poirier-Colame, V., Talbot, M., Valent, A., Berardinelli, F., Antocchia, A., Ciccocanti, F., Fimia, G.M., Piacentini, M., Fueyo, A., Messina, N.L., Li, M., Chan, C.J., Sigl, V., Pourcher, G., Ruckenstein, C., Carmona-Gutierrez, D., Lazar, V., Penninger, J.M., Madeo, F., López-Otín, C., Smyth, M.J., Zitvogel, L., Castedo, M., Kroemer, G. (2012). An immunosurveillance mechanism controls cancer cell ploidy. *Science* 337, 1678–1684.
- Shabo, I., Svanvik, J., Lindström, A., Lechertier, T., Trabulo, S., Hulit, J., Sparey, T., Pawelek, J. (2020). Roles of cell fusion, hybridization and polyploid cell formation in cancer metastasis. *World J. Clin. Oncol.* 11, 121–135.
- Shu, Z., Row, S., Deng, W.-M. (2018). Endoreplication: The Good, the Bad, and the Ugly. *Trends Cell Biol.* 28, 465–474.
- Sloss, O., Topham, C., Diez, M., Taylor, S. (2016). Mcl-1 dynamics influence mitotic slippage and death in mitosis. *Oncotarget* 7, 5176–5192.
- Song, Y., Zhao, Y., Deng, Z., Zhao, R., Huang, Q. (2021). Stress-Induced Polyploid Giant Cancer Cells: Unique Way of Formation and Non-Negligible Characteristics. *Front. Oncol.* 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.724781>
- Stevens, L.C.(1964). Experimental Production of Testicular Teratomas in Mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 52, 654–661.
- Sundaram, M., Guernsey, D.L., Rajaraman, M.M., Rajaraman, R. (2004). Neosis: A Novel Type of Cell Division in Cancer. *Cancer Biol. Ther.* 3, 207–218. <https://doi.org/10.4161/cbt.3.2.663>
- Thura, M., Ye, Z., Al-Aidaros, A.Q., Xiong, Q., Ong, J.Y., Gupta, A., Li, J., Guo, K., Ang, K.H., Zeng, Q. (2021). PRL3 induces polyploid giant cancer cells eliminated by PRL3-zumab to reduce tumor relapse. *Commun. Biol.* 4, 923.
- Van de Peer, Y., Ashman, T.-L., Soltis, P.S., Soltis, D.E. (2021). Polyploidy: an evolutionary and ecological force in stressful times. *Plant Cell* 33, 11–26. <https://doi.org/10.1093/plcell/koaa015>
- Van de Peer, Y., Mizrachi, E., Marchal, K. (2017). The evolutionary significance of polyploidy. *Nat. Rev. Genet.* 18, 411–424.

- Vazquez-Martin, A., Anatskaya, O. V., Giuliani, A., Erenpreisa, J., Huang, S., Salmina, K., Inashkina, I., Huna, A., Nikolsky, N.N., Vinogradov, A.E. (2016). Somatic polyploidy is associated with the upregulation of c-MYC interacting genes and EMT-like signature. *Oncotarget* 7, 75235–75260.
- Wang, M.-J., Chen, F., Lau, J.T.Y., Hu, Y.-P. (2017). Hepatocyte polyploidization and its association with pathophysiological processes. *Cell Death Dis.* 8, e2805–e2805.
- Wang, Q., Wu, P.C., Dong, D.Z., Ivanova, I., Chu, E., Zeliadt, S., Vesselle, H., Wu, D.Y. (2013). Polyploidy road to therapy-induced cellular senescence and escape. *Int. J. cancer* 132, 1505–1515.
- Was, H., Borkowska, A., Olszewska, A., Klemba, A., Marciniak, M., Synowiec, A., Kieda, C. (2021). Polyploidy formation in cancer cells: How a Trojan horse is born. *Semin. Cancer Biol.* 81:24-36.
- Wilkinson, P.D., Alencastro, F., Delgado, E.R., Leek, M.P., Weirich, M.P., Otero, P.A., Roy, N., Brown, W.K., Oertel, M., Duncan, A.W. (2019). Polyploid Hepatocytes Facilitate Adaptation and Regeneration to Chronic Liver Injury. *Am. J. Pathol.* 189, 1241–1255.
- Wu, C.-C., Jeratsch, S., Graumann, J., Stainier, D.Y.R.(2020). Modulation of Mammalian Cardiomyocyte Cytokinesis by the Extracellular Matrix. *Circ. Res.* 127, 896–907.
- Zhang, S., Mercado-Uribe, I., Hanash, S., Liu, J. (2013). iTRAQ-based proteomic analysis of polyploid giant cancer cells and budding progeny cells reveals several distinct pathways for ovarian cancer development. *PLoS One.* 14;8(11):e80120.
- Zhang, D., Yang, X., Yang, Z., Fei, F., Li, S., Qu, J., Zhang, M., Li, Y., Zhang, X., Zhang, S. (2017). Daughter Cells and Erythroid Cells Budding from PGCCs and Their Clinicopathological Significances in Colorectal Cancer. *J. Cancer* 8, 469–478.
- Zhang, J., Qiao, Q., Xu, H., Zhou, R., Liu, X., (2022). Human cell polyploidization: The good and the evil. *Semin. Cancer Biol.* 81:54-63.
- Zhang, J., Zhang, S., Shi, Q., Yang, D., Allen, T.D. (2020). Emerging Strategies to Attack Polyploid Cancer Cells. *J Cancer Immunol.* 2(4):199-206.
- Zhang, S., Mercado-Uribe, I., Xing, Z., Sun, B., Kuang, J., Liu, J. (2014). Generation of cancer stem-like cells through the formation of polyploid giant cancer cells. *Oncogene* 33, 116–128.

Zhou, W., Xu, J., Gelston, E., Wu, X., Zou, Z., Wang, B., Zeng, Y., Wang, H., Liu, A., Xu, L., Liu, Q. (2015). Inhibition of Bcl-xL overcomes polyploidy resistance and leads to apoptotic cell death in acute myeloid leukemia cells. *Oncotarget* 6, 21557–21571.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 10

insac



**Dentin Yapısı, Dentin Çürüğü ve Biyolojik
Remineralizasyon
(Elif Kuru)**

Dentin Yapısı, Dentin Çürüğü ve Biyolojik Remineralizasyon

Elif Kuru¹

*Uşak Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı
E mail: h.elifkuru@gmail.com*

1. Giriş

Günümüzde çürüğün sert dentine kadar temizlenmeden sadece enfekte kısımlarının kaldırılarak sızdırmaz bir şekilde kapatılmasının çürüğün ilerlemesinin önlenmesinde daha uygun olduğu ileri sürülmektedir (1,2). Çürük lezyonu, sızdırmaz bir restorasyon yapılarak dış ortamla ilişkisinin kesilmesi ve bakterilerin üremesine engel olacak optimum ağız koşullarının sağlanması ile kontrol altına alınabilir (3). Bu fikirlerin ışığında, çürük tedavisinde biyolojik yaklaşımlar önem kazanmaya başlamıştır. Biyolojik yaklaşımla yapılan tedavilerde diş vitalitesini korumak ve çürük lezyonunun ilerlemesini durdurarak remineralizasyon ve diş dokularında minimal doku kaybı oluşturulması hedeflenir. Dentin çürüklerinin tedavisinde, biyolojik yöntemleri doğru uygulayabilmek için öncelikle dentinin doğal yapısını ve remineralizasyon fizyolojisini bilmek gerekir. Bu derlemede dentinin doğal yapısı ve dentin çürüğü histolojisi, dentindeki demineralizasyon ve remineralizasyon mekanizmaları incelenecektir.

2. Dentin Dokusu ve Yapısal Özellikleri

Dentin, minenin altında bulunan, diş yapısının büyük bir kısmını kapsayan, inorganik yapılar, organik kompleksler ve sudan oluşan, poröz ve kalsifiye bir biyolojik komplekstir. Ana yapı olarak pulpadan başlayarak mine-dentin sınırına dek uzanan, içi sıvı dolu, çok sayıda ve her yönde birbirleri ile bağlantılı olan dentin tübüllerinden oluşur (4). Bu yapıların hacimce ve ağırlıkça oranları Tablo-1’de verilmiştir. Bu oranlar dişin konumuna göre veya aynı diş içinde bile değişebilmektedir (5).

Tablo 1: Dentinin yapısal bileşenleri ve dağılımları (8)

İnorganik yapı	Ağırlıkça %70	Hacimce %40-45
Organik yapı	Ağırlıkça %20	Hacimce %30
Su	Ağırlıkça %10	Hacimce %20-25

Dentinde apatit kristalleri barındıran kollagen liflerden oluşan bir matriks vardır. Bu ara matriks içinde hipermineralize dentin tübülleri uzanmaktadır. Dentin organik ve inorganik içerikleri Tablo-2’de verilmiştir. Dentinin ana histolojik yapıları; dentin tübülleri, odontoblast uzantıları, peritübüler dentin ve intertübüler dentindir.

2.1. Dentinin organik içeriği

Dentinin organik yapısı temel olarak; kollagen, non kollagenöz proteinler (NCP), ekstraselüler matriks proteinleri, büyüme faktörleri, proteoglikanlar, fosfolipidlerden oluşmaktadır (6).

Dentin hacminin % 30 kadarını kapsayan kollagen fibriller dentinde organik bir iskelet oluştururlar. Kollagen fibriller (lifler), intrafibriller ve ekstraselüler olmak üzere inorganik kristalleri yapılarında bulundururlar (7).

Dentinin organik yapısında bulunan non-kollagenöz protein komponentleri; kollagenlerin arasında bulunan fosforin, dentin sialoproteinleri ve glikoz amino glukonlar (GAGS) lardan oluşur. Yapı olarak bunlar kollagenlerin arasında dağılmış olarak bulunan iyi karakterize, biyoaktif düzenleyici moleküllerdir. Bunlar; dentin sialo-protein (DSP), dentin fosfoprotein (DPP), dentin matrix protein-1 (DMP-1), osteopontin, kemik sialo-protein (BSP), matrix ekstraselüler fosfoglikoproteinden (MEPE) oluşur. DSP, DMP-1 ve DPP dentine özgü proteinlerdir. DSP ve DPP, odontoblastlardan sentezlenir ve dentin sialofosfoprotein (DSPP) ürünüdürler. İmmün sistem hücrelerinin pro-enflamatuar aktivasyonu ve migrasyonunda görevlidirler. DMP-1 ise farklılaşmış odontoblastlardan salgılanır. Dentinogenesiste predentinden dentin oluşumu sırasında mineralizasyon ve maturasyonda görev alan temel proteindir. Osteopontin ve MEPE ise hidroksiapatit formasyonunda inhibitör olarak görev alırlar (8).

Non kollagenöz proteinler (NCP), özellikle DPP ve DMP-1, kalsiyum ve kollagen fibrillere yüksek afinite gösterir. Bu özellikleri sayesinde minerallerin; nükleasyonunda ve kristal oluşturmada önemli rol oynarlar. Amorf halde bulunan kalsiyum-fosfat öncülerinin stabilizasyonunda ve kristal çekirdeği oluşmasında görevlidirler. Son yıllarda NCP proteinlerine benzer yapıda görev alan materyaller (NCP analogları) oluşturularak ‘biyomimetik remineralizasyon’ sağlanması amaçlanmaktadır (8).

2.2. Dentinin inorganik içeriği

Dentindeki majör inorganik bileşenler hidroksiapatit, karbonat, magnezyum, potasyum, demir, çinko, stronsiyum, kurşun iken minör inorganik bileşenler ise flor, manganez, brom, bakır, altın, kobalt, krom, gümüş, selenyum ve tungstendir (9).

Dentinde inorganik matriksin büyük kısmı Hidroksiapatit (HAP) kristallerinden meydana gelmiştir. Diş sert dokularında HAP, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ formülüyle gösterilir (9). Dentinde bulunan HAP kristalleri, minedeki kristallerden daha küçüktür ve sement ve kemikteki kristallerle benzer büyüklüktedir (20 nm uzunlukta ve 3.5 nm genişliktedir). Hidroksiapatit kristalleri; minede düzenli, dentinde ise düzensiz bir şekilde dağılmışlardır. HAP kristal öncüleri ilk olarak kollagen fibrillerin içinde (intrafibriler), ikincil olarak da fibriller arasında (interfibriler) birikirler. Minedeki HAP kristallerine kıyasla daha az kalsiyum ve karbonat içerirler. Böylelikle dentin dokusunda hacimce daha fazla alanı işgal eder ve bunun sonucu olarak asitte daha çabuk erirler. Bu nedenle dentin çürüğü, mine çürüğüne kıyasla daha hızlı ilerler (8,10).

Tablo 2: Dentin yapısı ve içeriği (8)

%70 inorganik materyal	%20 organik materyal		%10 su
Kalsiyum hidroksiapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Kollagen proteinler	Tip 1 kollagen (en fazla) Tip 5 kollagen	
	Non-kollagen proteinler	Dentin fosfoprotein(DPP) Dentin matriks proteini-1(DMP-1) Dentin sialoprotein (DSP) Osteopontin Kemik sialoprotein(BSP) Osteokalsin Matriks Metalloproteinaz	
	Büyüme faktörleri	Kemik morfojenetik protein (BMP) İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) Transforme edici büyüme faktörü (TGF- β) Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) Anjiyojenik büyüme faktörü	
	Proteoglikanlar		
	Fosfolipidler		

3. Dentin Çürüğü

Çürüğün dentinde ilerlemesi dentinin yapısal farklılıkları nedeniyle mineden farklıdır. Dentin, mineden çok daha az mineral içerir. Asit girişi ve minerallerin uzaklaşmasını kolaylaştıran dentin tübüllerine sahiptir. Mine-dentin sınırı, çürük ataklarına karşı en az dirence sahip alandır ve çürük dentine penetre olduğunda, bu bölgede hızlı lateral yayılım gözlenir. Bu nedenle enine kesitlerde dentin çürüğü, mine-dentin sınırına doğru genişleyen, apeksi pulpaya bakan ‘V’ şeklindedir. Çürüğün dentinde ilerlemesinde; önce dentinin inorganik yapısında demineralizasyon, daha sonra kollagen yapısında bozulma ve çözünme gerçekleşmektedir. Son olarak da bakterilerin invaze olması ile dentin dokusu yıkılmaktadır. Dentin dokusundaki çürükte, içten dışa doğru aşağıda belirtilmiş olan beş farklı tabaka bulunduğu bildirilmiştir (11).

3.1. Normal dentin tabakası

Bu tabaka, ozmotik değişiklikler (sukroz uygulaması vs), dentin dokusuna frez, hava ya da ısı uygulaması gibi uyaranlar (stimülasyonlar) sonucunda keskin bir ağrının meydana geldiği, çürüğün en alt tabakasıdır (11).

3.2. Subtransparan dentin tabakası

Bakteri bulunmayan bu tabakada, intertübüler dentinde demineralizasyon, tübül lümenlerinde çok ince kristal oluşumları gözlenmektedir. Dentindeki uyaranlar bu tabakada da ağrıya neden olur. Bu tabaka remineralize olabilmek özelliğine sahiptir (11).

3.3. Transparan dentin tabakası

Bu tabaka normal dentinden daha yumuşaktır ve intertübüler dentinde oldukça fazla mineral kaybı bulunur. Bu tabakada, uyaranlar ağrıya neden olur ve oldukça az bakteri bulunur. Transparan dentin tabakasında mineral ve organik içerikte kayıp mevcuttur ancak çapraz kollagen bağları bozulmamıştır. Bu nedenle vital pulpa varlığında kendini tamir edebilme özelliğine sahiptir (11).

3.4. Bulanık dentin tabakası

Bu tabakada bakteri invazyonu vardır ve dentin tübüllerinin yapısında bozulma gözlenir. Kollagen yapı geri dönüşümsüz olarak bozulmuştur. Kendini tamir etme özelliği bulunmayan bu tabaka, restorasyon yapılmadan önce uzaklaştırılmalıdır (11).

3.5. Bakteri invazyon tabakası

Çok sayıda bakteri içeren, dentin yapısının tamamen bozulmuş olduğu tabakadır. Yapısal elemanın bulunmadığı bu enfekte dentin tabakası, restorasyon öncesinde uzaklaştırılmalıdır (11). Bununla birlikte çürükten etkilenmiş fakat remineralize olma olasılığı bulunan dentin tabakaları korunmalıdır (3).

Subtransparan ve transparan dentin tabakası, bakteri invazyonun az olduğu, remineralize olma özelliği bulunan tabakalardır. Bu iki tabakaya birlikte “etkilenmiş dentin tabakası” denilmektedir. Etkilenmiş dentinin, çürük temizlerken kaldırılmadan kavitede bırakılması gerektiği, bu şekilde dişte tamir dentini oluşumunun uyarıldığı ve pulpa açılımının önlenebileceği bildirilmiştir (12).

4. Dentinde Demineralizasyon

Dentin demineralizasyonunda inorganik ve organik matrikste farklı tepkimeler meydana gelir. İnorganik matrikste öncelikle apatit kristallerinin kristal yapısı bozulur. Bozulan ağ yapısından Ca^{+2} ve PO_4^- gibi mineral iyonları ayrılır ve yapısal bağ parçalanır (13).

Organik matrikste demineralizasyon, kollagen lifler arasında bulunan kristallerin çözünmesi ile başlar. Öncelikle kollagen fibriller arasındaki interfibriler kristaller, daha sonra da intrafibriler kristaller çözünür. İnorganik yapıların dağılması ile kollagen fibril yapısı da bozulmaya başlar. Kollagen matriks yıkımının, dentin çürüğünün son aşaması olduğu bildirilmiştir (14).

5. Dentinde Remineralizasyon

Diş sert dokularının remineralizasyonunda temel amaç, kaybedilen iyon ve minerallerin tekrar dokuya kazandırılmasıdır. Daha önce hasara uğrayan ve çözünen kristallerin üzerinde tekrar iyon depolanması sağlanarak demineralize bölgeler tamir olur.

Demineralize olan dentinin remineralizasyonu için;

- Mineral kristallerinin büyümesi için kollagen yapının, sağlam bir yapı iskelesi görevi görmesi,
- Büyüme merkezi görevi görebilecek mineral kristallerinin kalmış olması; dentinin tamamen demineralize olması durumunda ise yeni oluşan nükleasyon (mineral ve iyonlardan kristal çekirdeklerinin oluşturulması) alanlarının bulunması gerekir.

- Son olarak lezyonun remineralizasyonunda kristalizasyon için gerekli olan kalsiyum ve fosfor içeren mineral kaynağı sağlanmalıdır (15).

Oldukça kompleks bir yapıya sahip olan dentinde oluşan remineralizasyonun mekanizması hala tam olarak açıklanamamıştır. Dentin remineralizasyon mekanizmalarında kabul gören iki farklı teori bulunmaktadır; bunlar iyon aracılı klasik kristalizasyon teorisi ve klasik olmayan kristalizasyon teorisidir:

5.1. İyon aracılı klasik kristalizasyon teorisi

Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda öne sürülen ve dentin kollajeni üzerine kalsiyum ve fosfat kristallerinin depolanmasına dayanan teoridir (16,17). Bu teoriye göre, demineralize kollagen matris bünyesinde var olan apatit kristalleri üzerine inorganik iyonlardan oluşan çökelmeler meydana gelmektedir.

5.2. Klasik olmayan kristalizasyon teorisi

İyon aracılı klasik kristalizasyon teorisinden farklı olarak, klasik olmayan kristalizasyon yolağıyla (İngilizcede biyolojik “pathway”) remineralizasyonda, iki aşama bulunduğu bildirilmiştir:

- a. Primer nanaopartiküller belli bir düzen içinde birleşerek tek bir kristal formu oluştururlar (20).
- b. Organik bileşenlerle kaplı nanopartiküller, mesokristal oluştururlar (21).

Klasik olmayan yolla kristalizasyon, amorf faz ve prekürsör likit faz olmak üzere ara fazlar içerir ki bu da remineralize olan dentin yüzeyinde görülen değişik yapıdaki kristal morfolojilerini açıklar.

5.3. Dentinde biyomimetik remineralizasyon

Dentinde doğal veya biyolojik mekanizmaların taklit edilerek remineralizasyonunu sağlamayı amaçlayan yöntemlere biyomimetik remineralizasyon yöntemleri denmektedir (20). Buna göre NCP analogları olarak görev gören materyaller ile başlangıçta oluşan amorf kalsiyum fosfat molekülleri, kollagen matris arasındaki boşluklara çökelir ve daha sonra apatit kristallerine dönüşür (21–23). Uygulandıkları dokuda istenen yanıt biyolojik süreçlere benzer şekilde (biyomimetik) indüklemeye (etkileme) yeteneğine sahip olan materyallere ise ‘biyoaktif materyaller’ adı verilmektedir (24). Modern diş hekimliğinde biyomimetik remineralizasyonu sağlayabilmekte biyoaktif materyallerin önemi büyüktür. Bu sayede pulpa

sağlığı korunmakta, uzun dönem prognozu iyi olan tedaviler yapılabilmektedir.

6. Sonuç

Dentin yapısı, histoloji ve fizyolojisi incelendiğinde, dentinin uygun koşullarda kendini tamir etme potansiyeli yüksek ve kendine has immünolojisi olan bir doku olduğu ortaya çıkmaktadır. Dentinin remineralizasyon özelliklerinden hareketle, 1930lardan gelen Black Prensipieri, modern diş hekimliğinin gelişmesi ile birlikte yerini çürükten etkilenmiş dentinin kavitede bırakıldığı “kısmi çürük temizleme” gibi minimal-invaziv yaklaşımlara ve doğal mekanizmalardan ilham alan biyomimetik dişhekimliğine bırakmıştır. Dentinin doğal yapısına saygı duyarak ve remineralizasyon mekanizmasına uyarak yapılan tedavilerle, dişteki eksik yapıları tamamlayarak “tamir etmek” yerine sağlıklı diş dokuları ile uyum içinde hareket edip dişin rehabilitasyonu sağlanabilir.

7. Referanslar

- [1] Ricketts D, Lamont T, Innes N, Kidd E, Clarkson J. Operative caries management in adults and children (Review). The Cochrane Library. 2013;(3).
- [2] Hernández M, Marshall TA. Reduced odds of pulpal exposure when using incomplete caries removal in the treatment of dentinal cavitated lesions. J Am Dent Assoc. 2014 Jun;145(6):574–6.
- [3] Schwendicke F, Frencken JE, Bjørndal L, Maltz M, Manton DJ, Ricketts D, et al. Managing Carious Lesions: Consensus Recommendations on Carious Tissue Removal. Advances in Dental Research. 2016;28(2):58–67.
- [4] Ten Cate AR. Oral histology: development, structure, and function. St. Louis: Mosby; 1994.
- [5] Panighi M, G'Sell C. Effect of the tooth microstructure on the shear bond strength of a dental composite. Journal of Biomedical Materials Research. 1993 Aug 1;27(8):975–81.
- [6] Lukinmaa PL, Waltimo J. Immunohistochemical localization of types I, V, and VI collagen in human permanent teeth and periodontal ligament. J Dent Res. 1992 Feb;71(2):391–7.

- [7] Kinney JH, Marshall SJ, Marshall GW. The mechanical properties of human dentin: a critical review and re-evaluation of the dental literature. *Critical reviews in oral biology and medicine*: an official publication of the American Association of Oral Biologists. 2003;14(1):13–29.
- [8] Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: structure, composition and mineralization. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011 Jan 1;3:711–35.
- [9] Featherstone JDB, Nelson DGA. The effect of fluoride, zinc, strontium, magnesium and iron on the crystal-structural disorder in synthetic carbonated apatites. *Australian Journal of Chemistry*. 1980;33(11):2363–8.
- [10] Abou Neel EA, Aljabo A, Strange A, Ibrahim S, Coathup M, Young AM, et al. Demineralization-remineralization dynamics in teeth and bone. *Int J Nanomedicine*. 2016 Sep 19;11:4743–63.
- [11] Roberson T, Lundeen T. Cariology: The Lesion, Etiology, Prevention and Control. In: Roberson MT, Heyman OH SJ, editor. *Sturdevant's Art & Science of Operative Dentistry*. 4th ed. Mosby Inc; 2002. p. 63–132.
- [12] Schwendicke F. Contemporary concepts in carious tissue removal: A review. *Journal of esthetic and restorative dentistry*: official publication of the American Academy of Esthetic Dentistry . [et al]. 2017 Nov;29(6):403–8.
- [13] Frank RM. Structural events in the caries process in enamel, cementum, and dentin. *J Dent Res*. 1990 Feb;69 Spec No:556–9.
- [14] Selvig KA. Ultrastructural changes in human dentine exposed to a weak acid. *Arch Oral Biol*. 1968 Jul;13(7):719–34.
- [15] Gu L, Kim YK, Liu Y, Ryou H, Wimmer CE, Dai L, et al. Biomimetic analogs for collagen biomineralization. *J Dent Res*. 2011;90(1):82–7.
- [16] Niederberger M, Cölfen H. Oriented attachment and mesocrystals: Non-classical crystallization mechanisms based on nanoparticle assembly. *Phys Chem Chem Phys*. 2006;8(28):3271–87.
- [17] Gandolfi MG, Taddei P, Pondrelli A, Zamparini F, Prati C, Spagnuolo G. Demineralization, Collagen Modification and Remineralization Degree of Human Dentin after EDTA and Citric Acid Treatments. *Materials (Basel)*. 2018 Dec;12(1).

- [18] Penn RL, Oskam G, Strathmann TJ, Searson PC, Stone AT, Veblen DR. Epitaxial Assembly in Aged Colloids. *The Journal of Physical Chemistry B*. 2001 Mar 1;105(11):2177–82.
- [19] Colfen H, Antonietti M. Mesocrystals: inorganic superstructures made by highly parallel crystallization and controlled alignment. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2005 Sep;44(35):5576–91.
- [20] Yurekten D PEA. Importance of Bioactivity in Restorative Dentistry and A Review of Current Studies About This Subject. *J Dent Fac Atatürk Uni*. 2020;30:337–45.
- [21] Cao CY, Mei ML, Li QL, Lo ECM, Chu CH. Methods for biomimetic remineralization of human dentine: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2015 Mar 2;16(3):4615–27.
- [22] Tay FR, Pashley DH. Guided tissue remineralisation of partially demineralised human dentine. *Biomaterials*. 2008;29(8):1127–37.
- [23] Kim J, Arola DD, Gu L, Kim YK, Mai S, Liu Y, et al. Functional biomimetic analogs help remineralize apatite-depleted demineralized resin-infiltrated dentin via a bottom-up approach. *Acta Biomater*. 2010 Jul;6(7):2740–50.
- [24] Luis Sanz J, Rodríguez-Lozano FJ, Llena C, Sauro S, Forner L. Bioactivity of Bioceramic Materials Used in the Dentin-Pulp Complex Therapy: A Systematic Review. *Materials*. 2019;12(1015).

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 11

insac



**Common *In-Vivo* Gene Modification Tools in Medical
Mycology
(Engin Kaplan)**

Common *In-Vivo* Gene Modification Tools in Medical Mycology

Engin Kaplan

Department of Pharmaceutical Microbiology,
Faculty of Pharmacy, Zonguldak Bülent Ecevit University,
E-mail: enginkaplan33@gmail.com

1. Introduction

Throughout history, fungi have been increasingly used for their beneficial purposes such as intermediate and final natural products including food and medicine. Then, in the biotechnology era, fungi again have gained importance for their unique production ability of large scale bioactive compounds and enzymes for use in several sectors.

In contrast to indispensable features of some non-pathogenic groups, in the last two decades, some fungal groups including *Aspergillus* spp, *Candida* spp, *Cryptococcus neoformans*, and many others accordingly the location, have been increasingly related to infectious diseases with rising rates of immunodeficiency related underlying diseases. Because the treatment has been applied based on some limited group of antifungal drugs, the increasing drug resistance mechanisms have started threatening the future of the efficient treatment choices. Therefore, there has been a need to study the properties of pathogenic fungi in more detail including gene functions, especially in the view of virulence and patho-physiology for the underlying resistance mechanism.

After the human genome project, the human microbiome project has provided huge genome data for human related microorganisms (1). Consequently, the number of whole genome data for microorganisms has been rising and accessible through large databases. Although the interpretation of this huge genome is still in its infancy, it has been recognized that some more tools are needed to translate what the genome data means for each organism. Thus, advances in *in-vivo* genome modification in the last three decades revolutionized and have been increasingly applied for the medically important fungal species.

This chapter describes common *in-vivo* gene modification systems used for understanding molecular biology, virulence and drug resistance mechanisms of fungal species frequently related to diseases.

2. Homologous Recombination as a Genome Editing Tool

Homologous recombination (HR) is an universal and conserved mechanism across all domains of life. HR is used for rearrangement of genome in mitosis and meiosis steps of eukaryotes or for genetic exchange between different species or strains of bacteria and viruses via horizontal gene transfer. The mechanism is critical for beneficial gene combination to produce genetic diversity. In HR, cells do cross over between the genome regions including identical or similar regions (2,3). Although the required length of the similarity and the locations in the genome is variable according to different recombination systems, sequence homology is necessary for HR. In addition to sequence homology, the system needs homologous recombinase proteins such as RecA in bacteria, RadA or Rad51 in eukaryotes (4,5). Eukaryotic recombination is known as a complex process and some spontaneous mechanisms in the both meiotic and mitotic recombination stages remain unknown. Besides the molecular pathways of this process, homologous recombination took attention for being one of the unique mechanisms for double strand break (DSB) repair for chromosomal stability during DNA lesions due to cellular factors such as reactive oxygen species or nucleases or other external effects (e.g., ionizing radiation or chemicals). The repair mechanism based on homologous recombination is called homology directed repair (HDR) (5). In eukaryotic cells, the DSB repair process is mainly performed based on two types of recombination; HDR and non-homologous end-joining (NHEJ). HDR needs DNA copies that have homologous sequences with the 5' and 3'- terminal regions of the break location, whereas NHEJ mechanism can basically ligate the two ends of breaks without a need for homologous DNA copies. From the *Saccharomyces cerevisiae* models, in yeasts, HDR is generally known as a more active process during the DSB in contrast to the NHEJ (6).

For homology directed repair mechanism, as short as 12-20 bp of identical sequences (especially for RecA) might be sufficient, however, in fungi, the identical or similar sequences more than 100 bp (mostly 350-1000 bp) is known to give a good efficiency from experimental designs (7-9).

The classical homologous recombination-mediated gene manipulation is simple, universal, and efficient to use. The system basically needs only foreign genes that are inserted in the genome with sufficient identical sequences on the two ends of the inserting gene. Because, the efficiency of gene editing tools generally have a low efficiency, the problem of mutant cell selection was overcome by targeting prototrophic marker genes or adding a drug resistance gene (e.g., Nourseothricin N-acetyl transferase [NAT], hygromycin B phosphotransferase) to the gene cassettes. In addition, for gene deletion, the system was integrated with several site specific recombinases

such as flipper (FLP) recombinase from *S. cerevisiae*, Cre recombinase from *E. coli*, and several integrases from different origins (10).

Mostly used Flp and Cre recombinases recognize a 34 bp minimal identical sequence called as flipper recognition target (FRT) and locus of crossover in phage P1 (loxP) for Flp and Cre, respectively. Both Flp and Cre have ability to occur DNA rearrangements via integration, excision, and inversion from their FRT or loxP sequences (11). Because these recombinases don't exist in all organisms inherently, the coding sequences (especially with an inducible promoter) need to be added to the gene cassette. In practice use, a classical homologous recombination mediated gene deletion cassette may basically include following sequences in order (12); UP-homology sequence+FRT sequence (1/2)+Flp gene sequence (with RSeq)+NAT gene (with RSeq)+FRT sequence (2/2)+DOWN-homology sequence. When the designed cassette is transformed to the targeting fungi cells, the cassette could insert the related gene via homologous recombination according to the bearing homologous sequences, NAT gene is expressed and select the mutated cell in the medium contains NAT antibiotic, Flp gene with a inducible promoter could only be expressed in the presence of inductive compounds in the medium, and delete the integrated cassette from the cell genome leaving a FRT copy in the genome. Thus, the targeted gene region between the homologous sequences could be deleted. One important limitation of the system is targeting only one allele of a gene in a transformation. If the targeted species has a diploid genome, two rounds of transformation protocol are needed.

Up to date, the technique has commonly been used in many studies related to clinically important fungal species for different purposes (13-17), and became a pioneer technique to subsequent discovered gene editing tools such as nucleases-mediated techniques such as TALEN (Transcription Activator-Like Effector Nucleases) and CRISPR (Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats)/Cas9 systems. As a recent gene editing tool, CRISPR/Cas9 commonly works as an integrated technique to HDR mechanism for repairing the DSBs in fungal genome editing models.

3. Nuclease-Mediated Gene Editing Tools

As mentioned in the previous part, because the double strand break of DNA is critical for inducing gene repair systems, and also enhances the HDR mechanism (18), the studies have been focused on endonuclease enzymes, especially those that could be specifically directable to the targeted gene. Thus, the nuclease-mediated gene editing era has begun with discoveries of promising systems such as Zinc-Finger Nucleases (ZFNs), TALENs, and recently CRISPR/Cas9. Of these, ZNFs and TALENs both need the FokI

nuclease activity that could cleave double-stranded DNA. While ZNFs couldn't take place in genome editing research in fungi, the usage of TALENs has remained in limited application in medically important fungal groups. However, TALENs became a gold standard genome editing tool until the discovery of the CRISPR based system (19-20).

3.1. CRISPR/Cas9-mediated genome editing

CRISPR was discovered as a native component of prokaryotic immune systems. The system was first discovered in *Streptococcus pyogenes* as a protection system of bacteria from invaders exogenomes of several viral or plasmid DNAs. The species specific Cas9 endonuclease could destroy the foreign DNAs with underlying highly specific mechanisms (21-25). CRISPR/Cas9 as a genome editing tool uses two essential components. The key feature of Cas9 endonuclease is that it is able to be directed to the target genome region via a guide RNA (gRNA) sequence. A guide RNA consists of precursor-CRISPR RNA (crRNA) and trans-activating crRNA (tracrRNA). The sequence of crRNA is critical for Cas9 for specific targeting. crRNA consists of 20 nt specific sequences (according to the targeting genome) and a protospacer adjacent motif (PAM) sequence of NGG, whereas tracrRNA consists of a 60 nt loop forming universal sequences for Cas9 binding. In other words, the target region should include a NGG sequence on the 3'-terminal of the crRNA for Cas9 cutting. In general, crRNA and tracrRNA are synthesized as entire gRNA molecules for directing Cas9 (26).

Guide RNA is mostly designed via some bioinformatic tools to avoid a possible off-target. These tools need whole genome data of the targeted organism. Although many of them have a wide database, custom searching could be possible for some of them. Almost all commercial companies have their own gRNA design tool, the algorithms may be different according to the organism database, off-target, score analysis, compatibility of different nucleases (e.g., SpCas9, FnCas9, SaCas9, etc) and usage rates (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/wereview/crisprtools/>). CHOPCHOP (<https://chopchop.cbu.uib.no/>) and EuPaGDT (specific for eukaryotic pathogens) (<http://grna.ctegd.uga.edu/>) databases are basically well-designed to provide the above mentioned data.

In addition to Cas9 and gRNA components, a donor DNA (dDNA; single or double stranded) has to be ready in the cell when Cas9 cuts the related gRNA binding region. dDNA is the main component that inserts the genome via one of the repair mechanisms of HDR or NHEJ during the DSB. Thus, dDNA is designed accordingly for gene insertion, deletion or SNP distribution (27).

In practise, for the application of CRISPR tool, both Cas9 nuclease and gRNA has to be in the cell with sufficient amount for efficient genome editing. Cas9 and gRNA can be expressed in the cell on integrating or non-integrating cassettes on plasmids, or they can be directly transformed to the cells as protein and RNA complex (ribonucleoprotein, RNP). In both cases, dDNA should be transformed together with a plasmid or RNP system (28).

The efficiency of the CRISPR/Cas9 system could be affected by several factors. These factors may be related to transfection efficiency, gRNA or dDNA designs, the competence of the targeted species (even strains), NHEJ domination in comparison to HDR during repair, regulator sequence compatibility if the system used via plasmid systems, optimal selection method, and so on. The factor may be more than given, however the most encountered problems may occur especially during transfection and the mechanism that the cells use for the DSB repair (NHEJ or HDR) in fungal application. The HDR performance is usually too low compared to NHEJ. Because the main advantage of the CRISPR/Cas9 is biallelic gene editing in one-round transformation, HDR efficiency becomes critical in the system. Thus, the CRISPR/Cas9 as a gene editing tool still needs many optimizations. Besides the wildtype Cas9 endonuclease with its engineered variants such as dCas9 and additional homologue enzymes from other bacteria species (e.g., SpCas9, FnCas9, SaCas9, NmCas9, TdCas9, etc) can recognize different PAM sequence, produce sticky or blunt end restriction, hereby can provide further opportunity for targeting new regions (29).

3.2. Applications of CRISPR/Cas9 in medically important fungi

Application of CRISPR/Cas9 tool in medically important fungi has mainly followed three common techniques; expression of the required components via (i) integrating or (ii) non-integrating self-replicating cassette or plasmid, and (iii) ribonucleoprotein (RNP) based method that the CRISPR components transformed directly to the cells (30). Vyas and colleagues firstly designed CRISPR method for clinically related species, *Candida albicans* (31). In their design, required components of the system were expressed on a genome integrating plasmid that was very similar to those of FLP/NAT gen cassette design, and additionally included sequences to produce Cas9 enzyme and gRNA in the cell. Using this method, the researchers could enable homozygous gene knockouts of phosphoribosylaminoimidazole carboxylase (*ADE2*) and *Candida* drug resistance gene (*CDR1* and *CDR2*) in *C. albicans* SC5314 strain. Because *ADE2* homozygous gene knockouts occur a pink colony instead of creamy white ones in many yeast species in *Saccharomycetales* group, its usage for showing the efficiency of CRISPR homozygous gene knockout is common. The researcher could produce 20 to 40% red colonies among the NAT resistant transformants and it is also the

first usage of a *C. albicans* adapted Cas9 enzyme. In 2017, Nguyen and colleagues followed a similar method with those of Vyas and colleagues (32). However, unlike the previous design, Nguyen and colleagues added an inducible FLP gene in the cassette to remove all integrated gene cassettes from the genome that has been a very common application in the FLP/NAT system. In addition, they designed an additional cassette to target clinical strains of *C. albicans* that many gene editing tools require auxotrophic strains. In both applications, the designed cassette included the NAT resistance gene. Thus, only the cells that have CRISPR component integration could grow in medium with NAT antibiotics. Nevertheless, this did not mean that all NAT positive transformants had CRISPR-mediated mutation in the target genes. Huang and colleagues used a selection marker in donor DNA and designed a recyclable selection marker in the repair template. Hence, they could make a marker excision after gene knockout (33). In a similar design, Ennis and colleagues used a dual resistance design including NAT in the Cas9 expressing cassette and hygromycin resistance in the repair knockout cassette in *Candida auris*. The designed tools are very promising to include a selection system, all-in-one design on a cassette that does not need any cloning step for a fungi cell. All that CRISPR designs of Vyas et al (31), Nguyen et al (32) and Huang et al (33) improved and greatly accelerated the usage of the CRISPR/Cas9 system in medical mycology.

A first non-integrating and self-replicating CRISPR/Cas9 plasmid system was applied by Lombardi and colleagues (34). In that system, Cas9 and the gRNA are expressed on a self-replicating plasmid in *C. parapsilosis* including clinical strains. Hence, neither any plasmid nor foreign cassette components remained in the cell genome after the gene editing. Because the plasmid had a selection marker, the cells transformed successfully could be selected in medium with NAT antibiotics.

Unlike the plasmid-mediated CRISPR/Cas9 methods, Grahl and colleagues used a purified Cas9 enzyme and gRNA that were directly transformed to cells via electroporation, instead of expressing the required CRISPR components. The system is called as ribonucleoprotein (RNP) method (35). The RNP was then used for many species including *C. lusitanae*, *C. glabrata* and *C. auris*. Similar designs were used in clinically relevant filamentous fungal species of *Aspergillus fumigatus* (36) and *Fusarium proliferatum* (37). In these studies, CRISPR components were directly transferred to cells with RNP method, however via protoplasting method instead of electroporation. RNP may be more secure system due to no need for a continuous production of Cas9 and gRNA that has possibility to occur background off-target in plasmid based methods.

Comprising all above methods, CRISPR/Cas9 system have been used for several clinically relevant fungal species in medical mycology including

Candida spp (38-40), *Cryptococcus neoformans* (41-44), *Aspergillus* spp (45-47), and Mucorales (48).

4. Conclusion

This chapter provides an overview about gene editing technologies that have been used for three decades in medical mycology. Nowadays, although CRISPR/Cas9 is accepted as a more recent and efficient gene editing tool, it basically works in an integration with previous techniques. However, CRISPR/Cas9 has potential to provide a universal gene editing system for usage in researches of fungal biology, virulence, antifungal resistance mechanisms, and so on. Future applications of the system will provide an increasing precise knowledge in medical mycology.

5. References

- [1] Adak, A., & Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 76(3), 473–493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>.
- [2] Kuzminov A. (2011). Homologous Recombination-Experimental Systems, Analysis, and Significance. *EcoSal Plus*, 4(2), 10. <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.7.2.6>.
- [3] Thompson, L. H., & Schild, D. (2001). Homologous recombinational repair of DNA ensures mammalian chromosome stability. *Mutation research*, 477(1-2), 131–153. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(01\)00115-4](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(01)00115-4)
- [4] Cox M. M. (2007). Motoring along with the bacterial RecA protein. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 8(2), 127–138. <https://doi.org/10.1038/nrm2099>.
- [5] Spies, J., Polasek-Sedlackova, H., Lukas, J., & Somyajit, K. (2021). Homologous Recombination as a Fundamental Genome Surveillance Mechanism during DNA Replication. *Genes*, 12(12), 1960. <https://doi.org/10.3390/genes12121960>.
- [6] Vítor, A. C., Huertas, P., Legube, G., & de Almeida, S. F. (2020). Studying DNA Double-Strand Break Repair: An Ever-Growing Toolbox. *Frontiers in molecular biosciences*, 7, 24. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00024>.

- [7] Bzymek, M., & Lovett, S. T. (2001). Instability of repetitive DNA sequences: the role of replication in multiple mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(15), 8319–8325. <https://doi.org/10.1073/pnas.111008398>.
- [8] Schofield, M. A., Agbunag, R., & Miller, J. H. (1992). DNA inversions between short inverted repeats in *Escherichia coli*. *Genetics*, 132(2), 295–302. <https://doi.org/10.1093/genetics/132.2.295>.
- [9] Lovett, S. T., Hurley, R. L., Sutter, V. A., Jr, Aubuchon, R. H., & Lebedeva, M. A. (2002). Crossing over between regions of limited homology in *Escherichia coli*. RecA-dependent and RecA-independent pathways. *Genetics*, 160(3), 851–859. <https://doi.org/10.1093/genetics/160.3.851>
- [10] Reuss, O., Vik, A., Kolter, R., & Morschhäuser, J. (2004). The SAT1 flipper, an optimized tool for gene disruption in *Candida albicans*. *Gene*, 341, 119–127. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.06.021>.
- [11] Sauer, B., & Henderson, N. (1988). Site-specific DNA recombination in mammalian cells by the Cre recombinase of bacteriophage P1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(14), 5166–5170. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.14.5166>.
- [12] Sasse, C., & Morschhäuser, J. (2012). Gene deletion in *Candida albicans* wild-type strains using the SAT1-flipping strategy. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 845, 3–17. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-539-8_1.
- [13] Zoppo, M., Poma, N., Di Luca, M., Bottai, D., & Tavanti, A. (2021). Genetic Manipulation as a Tool to Unravel *Candida parapsilosis* Species Complex Virulence and Drug Resistance: State of the Art. *Journal of fungi* (Basel, Switzerland), 7(6), 459. <https://doi.org/10.3390/jof7060459>.
- [14] Popp, C., Ramírez-Zavala, B., Schwanfelder, S., Krüger, I., & Morschhäuser, J. (2019). Evolution of Fluconazole-Resistant *Candida albicans* Strains by Drug-Induced Mating Competence and Parasexual Recombination. *mBio*, 10(1), e02740-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02740-18>.
- [15] Ramírez-Zavala, B., Krüger, I., Dunker, C., Jacobsen, I. D., & Morschhäuser, J. (2022). The protein kinase Ire1 has a Hac1-independent essential role in iron uptake and virulence of *Candida albicans*. *PLoS pathogens*, 18(2), e1010283. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010283>.

- [16] Whaley, S. G., Zhang, Q., Caudle, K. E., & Rogers, P. D. (2018). Relative Contribution of the ABC Transporters Cdr1, Pdh1, and Snq2 to Azole Resistance in *Candida glabrata*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(10), e01070-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01070-18>.
- [17] Rizzato, C., Poma, N., Zoppo, M., Posteraro, B., Mello, E., Bottai, D., Lupetti, A., Sanguinetti, M., & Tavanti, A. (2018). CoERG11 A395T mutation confers azole resistance in *Candida orthopsilosis* clinical isolates. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 73(7), 1815–1822. <https://doi.org/10.1093/jac/dky122>.
- [18] Storici, F., Durham, C. L., Gordenin, D. A., & Resnick, M. A. (2003). Chromosomal site-specific double-strand breaks are efficiently targeted for repair by oligonucleotides in yeast. *PNAS USA*, 100(25), 14994–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.2036296100>.
- [19] Alexander W. G. (2018). A history of genome editing in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast*, 35(5), 355–360. <https://doi.org/10.1002/yea.3300>.
- [20] Nargesi, S., Kaboli, S., Thekkiniath, J., Heidari, S., Keramati, F., Seyedmousavi, S., & Hedayati, M. T. (2021). Recent Advances in Genome Editing Tools in Medical Mycology Research. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 7(4), 257. <https://doi.org/10.3390/jof7040257>.
- [21] Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science (New York, N.Y.)*, 337(6096), 816–821. <https://doi.org/10.1126/science.1225829>.
- [22] Gasiunas, G., Barrangou, R., Horvath, P., & Siksnys, V. (2012). Cas9-crRNA ribonucleoprotein complex mediates specific DNA cleavage for adaptive immunity in bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(39), E2579–E2586. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208507109>.
- [23] Mojica, F. J., Díez-Villaseñor, C., García-Martínez, J., & Soria, E. (2005). Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *Journal of molecular evolution*, 60(2), 174–182. <https://doi.org/10.1007/s00239-004-0046-3>.
- [24] Marraffini L. A. (2015). CRISPR-Cas immunity in prokaryotes. *Nature*, 526(7571), 55–61. <https://doi.org/10.1038/nature15386>.

- [25] Makarova, K. S., Haft, D. H., Barrangou, R., Brouns, S. J., Charpentier, E., Horvath, P., Moineau, S., Mojica, F. J., Wolf, Y. I., Yakunin, A. F., van der Oost, J., & Koonin, E. V. (2011). Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems. *Nature reviews Microbiology*, 9(6), 467–477. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2577>.
- [26] Ceccaldi, R., Rondinelli, B., & D'Andrea, A. D. (2016). Repair Pathway Choices and Consequences at the Double-Strand Break. *Trends in cell biology*, 26(1), 52–64. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.07.009>.
- [27] Strich, J. R., & Chertow, D. S. (2019). CRISPR-Cas Biology and Its Application to Infectious Diseases. *Journal of clinical microbiology*, 57(4), e01307-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01307-18>.
- [28] Chandrasekaran, A. P., Song, M., Kim, K. S., & Ramakrishna, S. (2018). Different Methods of Delivering CRISPR/Cas9 Into Cells. *Progress in molecular biology and translational science*, 159, 157–176. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.05.001>.
- [29] Adli M. (2018). The CRISPR tool kit for genome editing and beyond. *Nature communications*, 9(1), 1911. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04252-2>.
- [30] Morio, F., Lombardi, L., & Butler, G. (2020). The CRISPR toolbox in medical mycology: State of the art and perspectives. *PLoS pathogens*, 16(1), e1008201. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008201>.
- [31] Vyas, V. K., Barrasa, M. I., & Fink, G. R. (2015). A *Candida albicans* CRISPR system permits genetic engineering of essential genes and gene families. *Science advances*, 1(3), e1500248. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1500248>.
- [32] Nguyen, N., Quail, M., & Hernday, A. D. (2017). An Efficient, Rapid, and Recyclable System for CRISPR-Mediated Genome Editing in *Candida albicans*. *mSphere*, 2(2), e00149-17. <https://doi.org/10.1128/mSphereDirect.00149-17>.
- [33] Huang, M. Y., & Mitchell, A. P. (2017). Marker Recycling in *Candida albicans* through CRISPR-Cas9-Induced Marker Excision. *mSphere*, 2(2), e00050-17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00050-17>.
- [34] Lombardi, L., Turner, S. A., Zhao, F., & Butler, G. (2017). Gene editing in clinical isolates of *Candida parapsilosis* using CRISPR/Cas9. *Scientific reports*, 7(1), 8051. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08500-1>.

- [35] Grahl, N., Demers, E. G., Crocker, A. W., & Hogan, D. A. (2017). Use of RNA-Protein Complexes for Genome Editing in Non-albicans *Candida* Species. *mSphere*, 2(3), e00218-17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00218-17>.
- [36] Al Abdallah, Q., Ge, W., & Fortwendel, J. R. (2017). A Simple and Universal System for Gene Manipulation in *Aspergillus fumigatus*: In Vitro-Assembled Cas9-Guide RNA Ribonucleoproteins Coupled with Microhomology Repair Templates. *mSphere*, 2(6), e00446-17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00446-17>.
- [37] Ferrara, M., Haidukowski, M., Logrieco, A. F., Leslie, J. F., & Mulè, G. (2019). A CRISPR-Cas9 System for Genome Editing of *Fusarium proliferatum*. *Scientific reports*, 9(1), 19836. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56270-9>.
- [38] Min, K., Ichikawa, Y., Woolford, C. A., & Mitchell, A. P. (2016). *Candida albicans* Gene Deletion with a Transient CRISPR-Cas9 System. *mSphere*, 1(3), e00130-16. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00130-16>.
- [39] Enkler, L., Richer, D., Marchand, A. L., Ferrandon, D., & Jossinet, F. (2016). Genome engineering in the yeast pathogen *Candida glabrata* using the CRISPR-Cas9 system. *Scientific reports*, 6, 35766. <https://doi.org/10.1038/srep35766>.
- [40] Cen, Y., Timmermans, B., Souffriau, B., Thevelein, J. M., & Van Dijck, P. (2017). Comparison of genome engineering using the CRISPR-Cas9 system in *C. glabrata* wild-type and *lig4* strains. *Fungal genetics and biology* : FG & B, 107, 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2017.08.004>.
- [41] du Plooy LM, Sebolai OM, Pohl CH, Albertyn J. Functional Characterization of Cryptococcal Genes: Then and Now. *Front Microbiol*. 2018 Sep 20;9:2263. doi: 10.3389/fmicb.2018.02263.
- [42] Arras SD, Chua SM, Wizrah MS, Faint JA, Yap AS, Fraser JA. Targeted Genome Editing via CRISPR in the Pathogen *Cryptococcus neoformans*. *PLoS One*. 2016 Oct 6;11(10):e0164322. doi: 10.1371/journal.pone.0164322.
- [43] Wang Y, Wei D, Zhu X, Pan J, Zhang P, Huo L, Zhu X. A 'suicide' CRISPR-Cas9 system to promote gene deletion and restoration by electroporation in *Cryptococcus neoformans*. *Sci Rep*. 2016;6:31145.
- [44] Fan Y, Lin X. Multiple applications of a transient CRISPR-Cas9 coupled with electroporation (TRACE) system in the *cryptococcus neoformans* species complex. *Genetics*. 2018. April;208(4):1357–1372. 10.1534/genetics.117.300656.

- [45] Umeyama, T., Hayashi, Y., Shimosaka, H., Inukai, T., Yamagoe, S., Takatsuka, S., Hoshino, Y., Nagi, M., Nakamura, S., Kamei, K., Ogawa, K., & Miyazaki, Y. (2018). CRISPR/Cas9 Genome Editing To Demonstrate the Contribution of Cyp51A Gly138Ser to Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(9), e00894-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00894-18>.
- [46] Fuller, K. K., Chen, S., Loros, J. J., & Dunlap, J. C. (2015). Development of the CRISPR/Cas9 System for Targeted Gene Disruption in *Aspergillus fumigatus*. *Eukaryotic cell*, 14(11), 1073–1080. <https://doi.org/10.1128/EC.00107-15>.
- [47] Zhang, C., Meng, X., Wei, X., & Lu, L. (2016). Highly efficient CRISPR mutagenesis by microhomology-mediated end joining in *Aspergillus fumigatus*. *Fungal genetics and biology*, 86, 47–57. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2015.12.007>.
- [48] Nagy, G., Szebenyi, C., Csérnetics, Á., Vaz, A. G., Tóth, E. J., Vágvölgyi, C., & Papp, T. (2017). Development of a plasmid free CRISPR-Cas9 system for the genetic modification of *Mucor circinelloides*. *Scientific reports*, 7(1), 16800. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17118-2>.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 12

insac



**Biyokimyasal Analizlerde Spektrofotometrik Ölçüm
(Fatih Hacımustafaoğlu)**

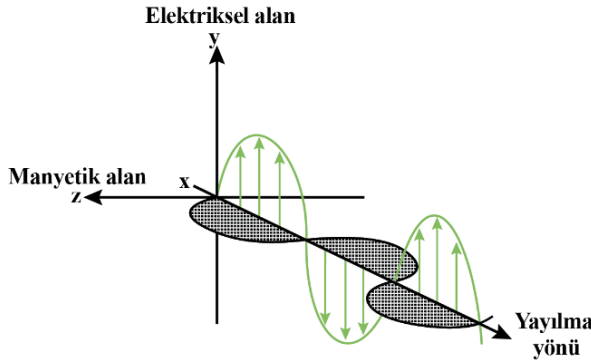
Biyokimyasal Analizlerde Spektrofotometrik Ölçüm

Fatih Hacımustafaoğlu

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü,
Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı,
E-mail: fatih.hacimustafaoğlu@sbu.edu.tr*

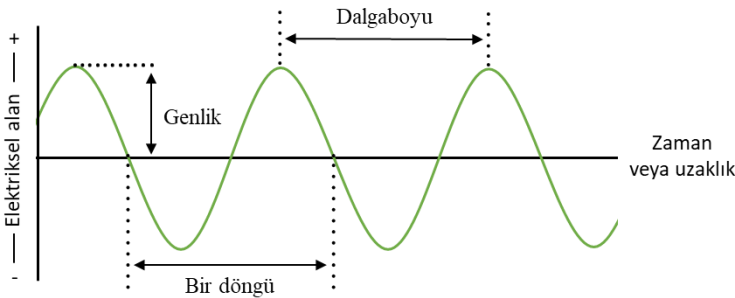
1. Giriş

Işık, birbirlerine dik açıda ilerleyen elektriksel ve manyetik alanlardan oluşmaktadır. Işığın uygun ortamlardan geçebilmesi, yansımaları, kırılması ve absorpsiyonu gibi çoğu olay, ışığın elektriksel alanı ile ilgilidir.



Şekil 1. Monokromatik (bir dalga boyuna sahip) ışığın yayılma yönü ve birbirine dik açıda olan elektrik ve manyetik alanları

Işık aynı zamanda dalgalar halinde yayılan ve belli enerjiye sahip fotonlardan oluşmaktadır.



Şekil 2. Elektriksel alanın iki boyutlu gösterimi

Dalgaların çeşitli özellikleri vardır. Bunlardan en önemlileri dalga boyu ve frekanstır.

Dalga boyu: Birbirini izleyen iki tepenin en üst noktaları veya birbirini izleyen iki çanağın en alt noktaları arasındaki uzaklığı ifade eder. Birimi nanometredir (nm).

Frekans: Belirli bir noktadan birim zamanda geçen döngü (tepe veya çanak) sayısıdır. Frekansın yaygın birimi 1/saniye veya hertz (Hz) dir.



Şekil 3. Işık dalgasının düşük ve yüksek frekansta ilerleyişi

Genlik: Dalganın orta çizgisine göre dalganın tepe veya çukurunun maksimum yüksekliğine denir.

Fotonların enerjisi ile frekansları arasındaki ilişki aşağıdaki denklem ile ifade edilir.

$$E = h \cdot \nu$$

E = Enerjisi

h = Planck sabiti ($6,63 \cdot 10^{-34}$ Joule*saniye)

ν = Frekans

Bir elektromanyetik dalganın dalga boyu (λ) ile frekansının (ν) çarpımı elektromanyetik dalganın hızını verir. Elektromanyetik dalgalar boşlukta dalga boyuna bağlı olmaksızın ışık hızında (c , $3 \cdot 10^8$ m/s) hareket ederler.

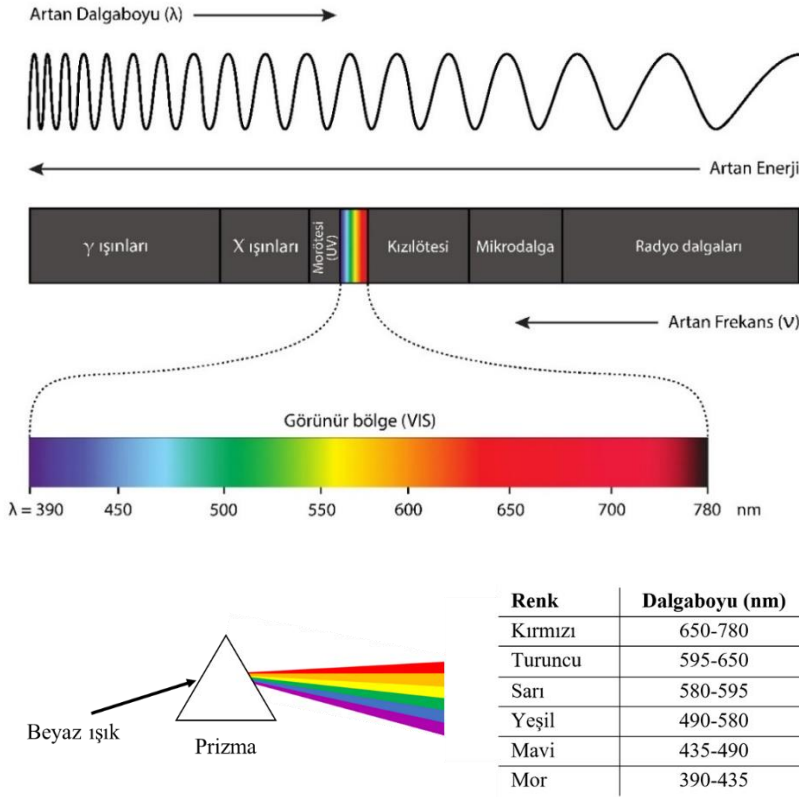
$$c = \lambda \cdot \nu$$

Yukarıdaki eşitlikler göz önüne alındığında;

- dalga boyu ile frekans ters orantılı
- enerji, dalga boyuyla ters, frekans ile doğru orantılı

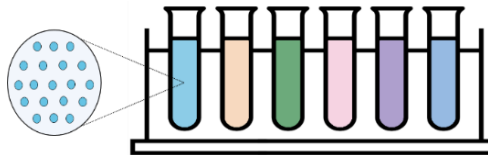
olduğu ortaya çıkmaktadır.

Elektromanyetik spektrum da kilometrelerle ifade edilen çok büyük dalga boyunda dalgalardan başlayıp çok küçük boylara kadar değişen dalga boyunda dalgalar vardır. İnsan gözü bu geniş spektrumun çok küçük bir bölümünü algılayabilmektedir.



Şekil 4. Elektromanyetik spektrum ve beyaz ışığın cam prizmadan geçtikten sonra farklı dalga boyundaki renklere ayrılması

İnsan gözü 390-780 nm dalga boyu (görünür bölge, VIS) aralığındaki ışığı görebilir. Çevremizde gördüğümüz tüm renkler aslında ışığın maddelere çarptıktan sonra yansıttığı renklerdir. Örneğin; sarı bir madde sadece sarı ışığı yansıttığından biz o maddeyi sarı görürüz. Sarı renk dışında kalan diğer renkleri (sarı rengin zıt rengi, mor ışık) ise absorbe eder (maksimum absorbans). Bu mantıkla sarı bir çözeltiye sarının zıt rengi olan mor ışık gönderilirse, sarı rengi veren analitin konsantrasyonu oranında mor ışık absorbe olur. Bu şekilde çözeltilerdeki ilgilenilen analitin absorbe ettiği ışık şiddetinin ölçülmesiyle ilgili analitin madde miktarı hakkında bilgi sahibi oluruz.



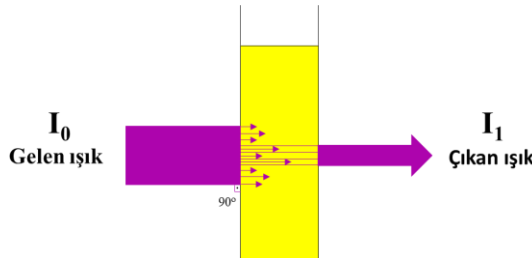
Şekil 5. Maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyu görünür bölgeye düşen renkli örnek çözeltiler

Bu amaçla dalga boyu seçiminde:

- **Işık filtresi** kullanılmış ise bu ölçüm yöntemine **fotometrik ölçüm** ve ölçümü yapan cihaza **fotometre** denir.
- **Prizma** veya **difraksiyon kafesi** gibi sürekli spektrum veren bir düzenek kullanılmış ise bu ölçüm yöntemine **spektrofotometrik ölçüm** ve bu ölçümü yapan cihaza da **spektrofotometre** denir. Günümüzde yaygın olarak spektrofotometreler kullanılmaktadır.

Çözeltinin rengini, aynı maddenin değişik konsantrasyonlardaki standartları ile karşılaştırarak değerlendiren ölçüm yöntemine kolorimetrik ölçüm ve ölçümü yapan cihaza da kolorimetre denir. Fotometrik ve spektrofotometrik ölçüm yöntemlerinde de renklerin değerlendirilmesi söz konusu olduğundan, pratikte bu ölçüm yöntemlerine de kolorimetrik ölçüm denilebilmektedir.

Spektrofotometre, madde-ışık etkileşimini incelemektedir. Lambert-Beer yasasına dayanarak bir maddenin ışığı ne kadar absorbe ettiğinin kantitatif olarak tespit edilmesini açıklamaktadır. Bu yasaya göre, emisyon, saçılma, yansıma ve örnek üzerine düşen herhangi bir kaçak ışık olmaması gerekli olup bu yasa monokromatik bir ışık için geçerlidir. Monokromatik bir ışığı oluşturmak için ışık kaynağından çıkan ışığı tek dalga boyuna indirgemek gereklidir.



Şekil 6. Tüpe gelen ışık şiddeti (I_0) ve tüpten çıkan ışık şiddeti (I_1)

Monokromatik ışık tüp yüzeyine 90° 'lik açı ile geldiğinde izleyeceği iki yol vardır:

- Işığı oluşturan fotonların çözelti ortamındaki maddeler tarafından absorpsiyonu
- Işık fotonlarının çarptığı zemini geçerek yoluna devam etmesi (transmitans)

Çıkan ışık miktarı ile absorbe olan ışık miktarı toplamının, ışığın başlangıç miktarına eşit olduğu kabul edilir. Absorplanan ışık miktarı ölçüsüne absorbans (A) denir. Çözeltinin ışığı geçirme oranına ise transmitans (geçirgenlik, T) denir ve aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$T = \frac{I_1}{I_0}$$

Transmitansın 100 ile çarpılmasından yüzde transmitans (%T) elde edilir ve çözeltiye giren ışığın yüzde kaçının çözeltiden çıktığını gösterir.

$$\%T = \frac{I_1}{I_0} \times 100$$

Işığın geçtiği ortamdaki molekül sayısı arttıkça;

- ışığın absorbe olan miktarı artar,
- transmitans değeri azalır.

Spektrofotometre ile transmitans doğrudan ölçülebilirken absorbans (A) doğrudan ölçülemez. Absorbans, logaritmik bir transmitans ölçeğidir ve matematiksel olarak hesaplanarak bulunur.

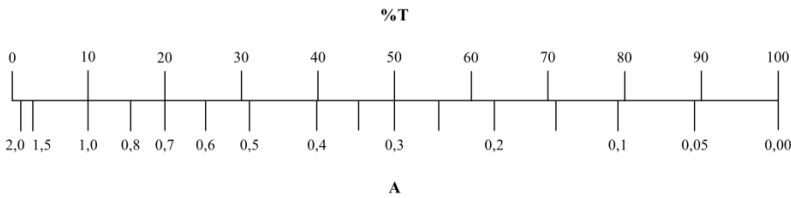
Lambert-Beer yasasına göre, absorbans şu şekilde formülize edilir:

$$A = -\log T = \log \frac{1}{T} = \log \frac{100}{\%T} = \log 100 - \log \%T = 2 - \log \%T$$

$$A = 2 - \log \%T$$

Tablo 1. Konsantrasyon arttıkça %T ve absorbanstaki değişim

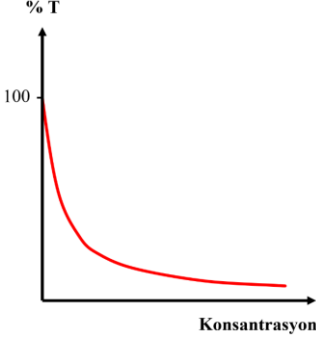
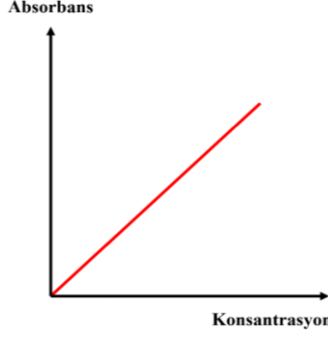
	%T		Absorbans	
	100	$A = 2 - \log 100$	0	
	10	$A = 2 - \log 10$	1	
	1	$A = 2 - \log 1$	2	
	0,1	$A = 2 - \log 0,1$	3	
%T Azalır ↓				Absorbans Artar ↓



Şekil 7: Basit bir %T-Absorbans skalası

Spektrofotometrede çözeltideki moleküller tarafından soğurulan ışık ölçülmez, transmitans ölçümü yapılır. Maddenin konsantrasyonu transmitans ile doğru orantılı olarak değişmezken, absorbans ile doğru orantılı olarak değişir. Bundan dolayı da ölçümlerde absorbans ölçümü esas alınır.

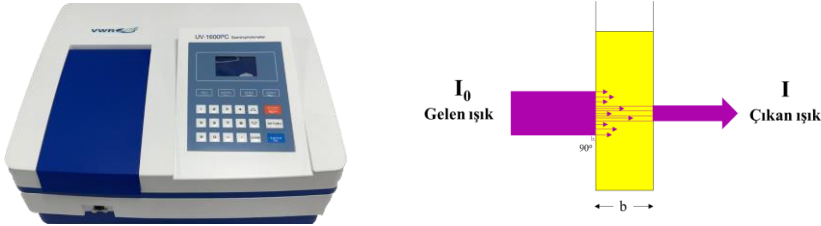
Tablo 2: Absorbans ve %T'nin karşılaştırılması

	%T	A
Denklem	$\%T = \frac{I}{I_0} \times 100$	$A = 2 - \log \%T$
Grafik		
Konstrasyon arttıkça parametredeki değişim	Orantılı olarak azalmaz.	Orantılı olarak artar.
Aldığı değerler	100 ile sonsuz arasında değişir.	0 ile sonsuz arasında değişir.

Yapılacak olan ölçümlerde incelenen maddenin absorpsiyon spektrumunun UV-VIS bölgede olması gerekir. İncelenen maddenin maksimum absorpsiyona sahip olduğu veya interferanslar göz önüne alınarak maksimum olmasa da en uygun dalga dalga boyu önceden tespit edilmiş olmalıdır. Eğer tespit edilmemiş ise incelenen maddenin dalga boyu taraması ile absorbans değerleri ölçülerek tespit edilir. Peptit bağları, çift bağ içeren bazı maddeler, üçlü bağlar, aromatik bileşikler, karbonil grupları ve diğer hetero atomlar UV bölgede absorbans vermektedir. Eğer ölçüm yapılmak istenilen madde UV-VIS bölgede absorpsiyon yapmıyorsa, bu moleküle çeşitli moleküller bağlayarak UV-VIS bölgelerde absorpsiyon yaptırılabilir.

2. Spektrofotometrik Ölçüm

Biyokimya laboratuvarında en sık kullanılan araçlardan biri spektrofotometredir. Spektrofotometre numunelerdeki biyokimyasal olayları kolay ve hızlı bir şekilde tespit etmemizi sağlamaktadır. Spektrofotometrik analiz biyokimya ve moleküler biyolojide çok sık kullanılmakta olup DNA, RNA ve proteinlerin (lowry yöntemi, BCA (bikinkoninik asit) yöntemi, biüret yöntemi, CBB (coomassie brilliant blue G-250) yöntemi vb.) kalitatif ve kantitatif analizinde kullanılmaktadır. Ayrıca biyokimyasal reaksiyonlarda oluşan ürünleri belirlenmesinde, reaksiyon hızlarını tahmininde ve enzimatik reaksiyonların incelenmesinde de kullanılmaktadır.



Şekil 8: Spektrofotometre ve absorpsiyon yapan bir çözelti ile ışık şiddetinin azalması

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c$$

A = Absorbans veya optik yoğunluk (OD) olarak adlandırılır ve birimi yoktur.

ϵ = Molar sönüm (absorpsiyon veya ekstinksiyon) katsayısı olarak ifade edilmektedir. Sabit değerdir, her maddenin kendine özgü molar sönüm katsayısı vardır. Her dalga boyundaki soğurganlık kat sayısı farklıdır, birimi $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$ 'dir.

b = Işığın madde içinden geçerken aldığı yol (ışık yolu veya optik yol uzunluğu), birimi cm 'dir.

c = Madde konsantrasyonu, birimi M (mol/L)

Spektrofotometre cihazları, cihaz üzerindeki panelden veya bilgisayardan kontrol edilebilirler.

2.1. Bazı önemli terimler

Çözücü: İncelemek istediğimiz maddeyi çözmek için kullanırız. Kullanacağımız çözücü incelemek istediğimiz maddenin absorpsiyon yaptığı alanda absorpsiyon yapmamalı ve çözdüğü madde ile reaksiyona girmemelidir.

Numune Çözeltisi: Konsantrasyonu araştırılan analiti içeren çözelti.

Standart çözelti: Konsantrasyonu tespit edilmek istenen analitin bilinen konsantrasyonlardaki çözeltisidir.

Kör (blank): Spektrofotometrede okuma yapmadan önce absorbansı sıfıra (% transmittans 100'e) ayarlamak için kullanılan çözeltidir.

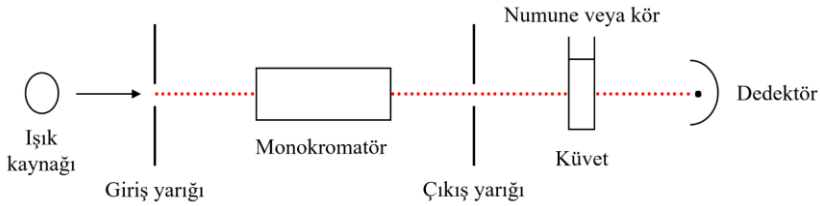
Üç tip kör çözeltisi vardır. Bunlar:

- **Optik kör:** Renksiz ve berrak çözeltilerden (su, kloroform ve alkol gibi) ve kuvvetten gelebilecek absorbansları ortadan kaldırmak için kullanılır.

- **Reaktif körü:** Renkli reaktifler kullanıldığında içinde sadece o reaktifin olduğu kör çözelti olup o reaktiften ve küvetten gelebilecek absorbsansları ortadan kaldırmak için kullanılır.
- **Numune körü:** Renkli veya bulanık numunelerin kullanıldığı (ikterik ve lipemik serum gibi) ölçümlerde numunenin renginden ve küvetten gelebilecek absorbsansları ortadan kaldırmak için kullanılır. Numunenin reaktifsiz halidir.

2.2. Spektrofotometre cihazının temel bileşenleri

Spektrofotometre cihazları tek veya çok ışın yollu olarak ikiye ayrılmaktadır. Tek ışın yollu spektrofotometrede, ışık kaynağından çıkan ışık demeti istenilen dalga boyuna ayarlandıktan sonra küvetten geçerek dedektöre ulaşır. Ölçümde tüm hatalar ortak kaynaktan gelir. Bu spektrofotometreler genellikle daha ucuzdur ama kör ve numune küvetleri sürekli değişim gerektirdiğinden kullanımı hantaldır ve ölçüm esnasında voltaj değişikliklerinden etkilenmektedir.



Şekil 9: Tek ışın yollu basit bir spektrofotometre modeli

Işık kaynağı: Kullanılacak dalga boyları aralığındaki ışığı üretmek için kullanılır. Dalga boyu aralığına özel lambalar kullanılmaktadır. Görünür bölgede (VIS, 390-780 nm) tungsten lamba ultraviyole (UV, 195-380 nm) bölgede ise hidrojen lambası, döteryum lambaları, yüksek basınçlı cıva ve ksenon lambaları kullanılmaktadır. UV-VIS tipi cihazlarda iki tip ışık kaynağı bulunur.

Giriş yarığı: Işığın tek demet halinde sisteme girmesini sağlar.

Monokromatör: Birden fazla dalga boyuna sahip bir ışın demetinden (beyaz ışıktan, polikromatik ışık) istenilen tek dalga boyulu (monokromatik) ışığın elde edilmesini sağlayan sistemdir. Monokromatör, prizma ve difraksiyon kafesinden oluşur.

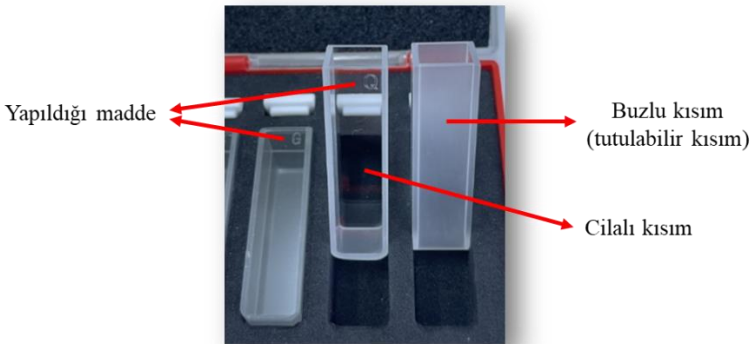
Çıkış yarığı: Prizmadan elde edilen farklı dalga boylarındaki ışık demetlerinden istenen dalga boyundakinin seçilerek küvet üzerine düşürülmesini sağlar.

Küvet bölümü: İçine ölçüm yapılacak çözeltinin (kör ve numunenin) bulunduğu kaptır. Işık geçiren kısmı saydam olup diğer kısımları ise buzludur. Birçok farklı küvet çeşidi bulunmakta olup çalışma için en uygun küvet seçilmelidir. Küvet seçerken çalışılan dalga boyu aralığı, kullanılan solvante (çözücüye) uygunluğu, aldığı numune hacmi ve optik yol uzunluğuna dikkat edilmelidir.

Dalga boyu aralığına göre küvetler:

- UV bölgede: Kuvars ve UV geçirgenliği olan plastik küvet
- VIS bölgede: Kuvars, cam ve plastik küvet

UV ve VIS bölgeler için en ideal küvet kuvars küvettir ama cam ve plastik küvetlere göre çok pahalıdır. VIS bölgede en çok kullanılan küvet cam küvettir. Kuvars ve cam küvetler güçlü alkali çözeltiler ile kullanım haricinde iyi bir kimyasal dirence sahiptirler. Bu küvetler yıkanıp tekrardan kullanılabilir ama kırılmaya karşı dayanıklı olmadıklarından çalışılırken dikkat edilmelidir. Uygun olmayan cam ve plastik küvetler UV aralığındaki ışığın çoğunu emdiği için UV bölgede kullanılmazlar. Plastik küvetler en ucuz küvetlerdir. Bu küvetler kırılmaya karşı dayanıklıdır ama tek kullanımlıktır. Bu küvetlerde optik yol uzunluklarında küçük farklılıklar bulunmaktadır ve bu farklılık kantitatif değerlerde hatalara neden olabilir. Günümüzde UV/VIS bölgede ölçümlere izin veren tek kullanımlık plastik küvetlerde geliştirilmiştir.



Şekil 10: Kuvars ve cam küvet

Kuvars ve cam küvetleri birbirleri ile karıştırılmamaları için genellikle kuvars küvetlerin üzerinde “Q” harfi (Quartz) cam küvetlerin üzerinde “G” harfi (Glass) bulunmaktadır.

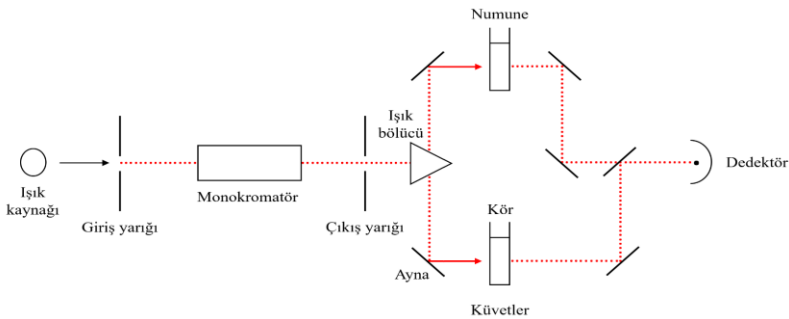


Şekil 11: Makro (3 ml hacimli) semi-mikro (1 mL hacimli), mikro (400 µL hacimli) küvet

Çözelti hacminin az olduğu durumlarda semi-mikro veya mikro küvetler kullanılmaktadır. Optik yol uzunluğuna göre farklı küvet çeşitleri bulunmaktadır, genellikle 10 mm (1 cm) olan küvetler kullanılmaktadır. Küvetin optik yol uzunluğu arttıkça orantılı olarak absorbans da artmaktadır ($A = \epsilon \cdot b \cdot c$). Absorbansın yüksek olduğu ve seyreltmenin zor olduğu durumlarda, 1 mm, 2 mm ve 5 mm gibi optik yol uzunluklarına sahip küvetlerde kullanılabilir. Bu küvetler haricinde ticari olarak geliştirilen birçok küvet çeşidi bulunmaktadır.

Dedektör: Konsantrasyonu ölçülecek olan çözeltiden çıkan ışık miktarını (I_t) ölçer.

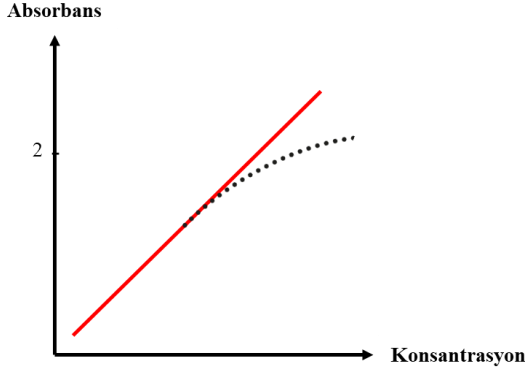
Birçok modern fotometre ve spektrofotometrelere çift ışın yolludur. Çift ışın yollu cihazlarda ışık bölücü, çıkış yarığında çıkan ışığı eş (aynı dalga boyu ve yoğunluğuna sahip) iki ışığa ayırır. Bu ışıklar aynı anda biri kör çözeltiden diğeri de numune çözeltisinden (kör ve numuneyi koyduğumuz küvetlerin tüm özelliklerinin eş değer olması gerekmektedir) geçerek dedektörlere ulaşır. Bu şekilde numunedeki geçirgenlik değeri sürekli olarak kör ile karşılaştırılmış olur ve cihaz, körün absorbansını numunenin absorbansından otomatik olarak çıkarır. Bu durum hem kör ve numunelerin sürekli değişimini gerektirmez hem de ölçüm esnasında meydana gelebilecek sıcaklık, voltaj veya lamba yoğunluğundaki değişikliklerinden etkilenmemesini sağlar.



Şekil 12: Çift ışın yollu basit bir spektrofotometre modeli

Spektrofotometrede doğru bir ölçüm yapabilmek için;

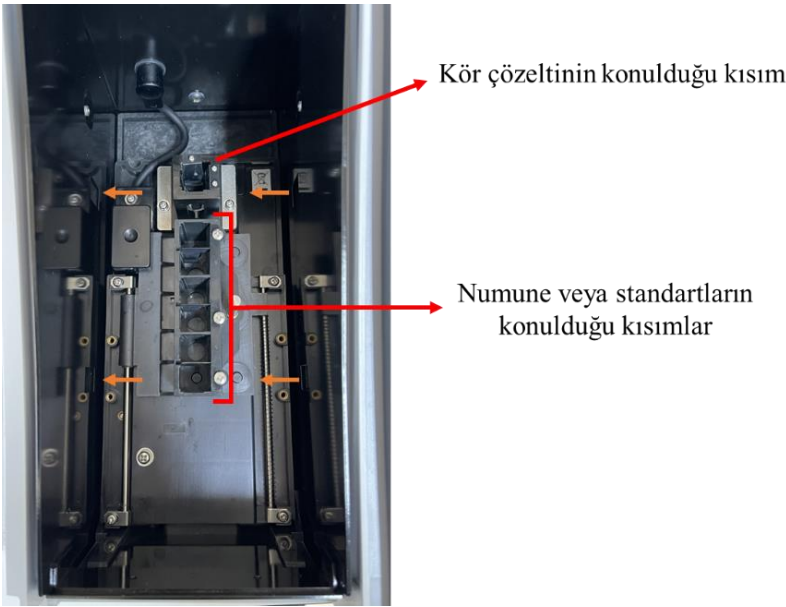
- Lambert-Beer yasası uygulamada seyreltik çözeltiler ($<0,01$ M) için geçerlidir. Konsantrasyon arttıkça (absorbans değeri 2 olduğu zaman örneğe gelen ışığın %99'u emilir) absorbans-konsantrasyon grafiğinde sapmalar meydana gelecektir.



Şekil 13: Derişik çözeltilerdeki konsantrasyon-absorbans grafiğinde meydana gelebilecek bir sapma

Absorbansı 2 veya daha yüksek olan çözeltilerde absorbans değerleri hataya eğilimli olup ölçümün doğruluğu düşüktür. Bu çözeltiler seyreltilerek sorun çözülebilir.

- Numune çözeltisinde kimyasal bir değişim meydana gelmemesi gereklidir.
- Doğru çalışma bölgesi (dalga boyu) seçilmeli ve bu çalışma bölgesine uygun küvetler kullanılmalıdır.
- Küvet temiz ve çizilmemiş olmalı ve kullanım esnasında saydam olan kısımlardan tutulmamalıdır.
- Küvetler cihaza yerleştirilirken ışığın giriş ve çıkış yönlerine küvetlerin saydam kısımları gelmelidir.



Şekil 14: Çift ışın yollu spektrofotometrenin küvet koyma bölümü. Turuncu oklar ışık yolunu göstermektedir

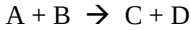
- Küvet ışık yoluna dik yerleştirilmiş olmalıdır.
- Küvetler kullanıldıktan hemen sonra temizlenmelidir.
- Küvetler etüv ya da fırında ısıtarak kurutulmaz veya farklı amaçlar için ısıtılmaz. Bu tür uygulamalar ışık yolunu değiştirebilir.
- Uygulamada kullanılan küvetlerin tüm özelliklerinin eş değer olması gerekmektedir.
- Çözelti içerisinde mikro hava kabarcıklarının kalmaması gereklidir.
- Numune üzerine kaçak ışıklar düşmemelidir. Aksi takdirde dedektöre ulaşan ışık şiddetinde değişikliğe neden olabilir.
- Sıcaklık gibi çevre şartlarının değiştirilmemesi gereklidir. Aksi halde tekrarlanabilirlik ve doğruluk elde edilemez.
- Numunenin buharlaşmaması gerekmektedir. Aksi takdirde konsantrasyonda değişikliğe neden olur. Uçucu numunelerle çalışılırken tıpalı küvetlerle kullanılmalıdır.
- Biyokimyasal ölçümlerde karşılaşılan en yaygın sorun, biyolojik numunelerin bulanıklığıdır. Bulanıklık ışığın saçılmasına neden olabileceğinden yüksek absorbans okumalarına neden olabilmektedir. Çalışmalarda olabildiğince bulanık çözeltilerden kaçınılmalı veya filtrasyon ve santrifüjleme ile berraklaştırılmalıdır.

- Hemoliz, ikterik ve lipemi spektral girişimlere neden olduğundan, olabildiğince bu numunelerden kaçınılmalıdır.

Spektrofotometrik ölçümler; end-point okuma ve kinetik okuma şeklinde yapılır.

2.3. Kinetik okuma

Spektrofotometri, biyokimyasal reaksiyonların hızlarını ölçmek için de uygun bir metodur. Aşağıda verildiği gibi genel bir reaksiyon düşünersek;



Reaksiyon sırasında reaksiyona giren maddelerin birinin azalma hızı veya sonuçta oluşan ürünlerin artma hızı ölçülerek ortamdaki maddelerin konsantrasyonları konusunda çıkarım yapılabilir. Değişimin birim zamandaki hızı konsantrasyonla doğru orantılıdır.

Bu yöntem genellikle enzimlerin katalitik hızlarının tayininde kullanılır. Birim zamanda substratın konsantrasyonunun azalması veya ürünün konsantrasyonunun artması takip edilerek reaksiyonu katalizleyen enzimin aktivitesi dolayısıyla konsantrasyonu tayin edilebilir.

2.4. End point okuma

Reaksiyon başlatıldıktan sonra standart bir sürenin geçmesini takiben reaksiyonun durdurularak veya durdurulmadan yapılan ölçümdür. Substrat tayinlerinde (glikoz, üre, kreatinin, ürik asit vb.) daha çok kullanılmaktadır.

2.5. Konsantrasyonu ölçmek için kullanılan yöntemler

- 1) Konsantrasyonu saptanacak olan maddenin molar sönüm katsayısı biliniyorsa çözeltinin absorbansının ölçümünden sonra Lambert-Beer denklemde yerine konularak konsantrasyonu hesaplanır.

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c$$

- 2) Konsantrasyonu saptanacak olan maddenin standart çözeltisi varsa, cihazda hem standart çözeltinin hem de numunenin absorbansı ölçülür ve daha sonra değerler Lambert-Beer denklemlerinde yerine konular. Denklemler arasında orantı yapılarak numunenin konsantrasyonu bulunur.

$$\frac{A_{std} = \cancel{\epsilon} \cdot \cancel{b} \cdot c_{std}}{A_1 = \cancel{\epsilon} \cdot \cancel{b} \cdot c_1} \rightarrow \frac{A_{std}}{A_1} = \frac{c_{std}}{c_1}$$

- 3) Konsantrasyonu tespit edilecek olan numunedeki analitin bir dizi standart çözeltileri hazırlanır ve bu standart çözeltilerin absorbens değerleri ölçülür. Absorbans değerleri ile analit konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi **kalibrasyon eğrisi** yardımıyla bularak numunedeki bulunan ilgili analitin konsantrasyonu tespit edilir.

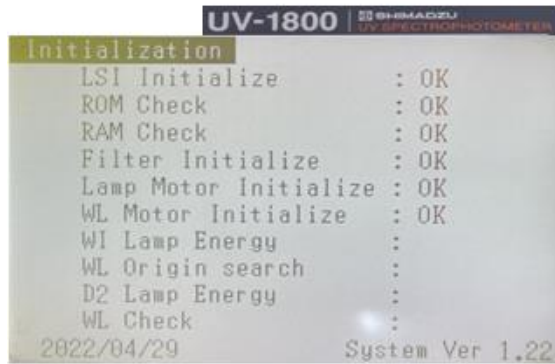
Teorik olarak absorbens ile konsantrasyon arasındaki doğrusal (lineer) bir ilişki olmasına rağmen deneysel olarak her zaman doğru olmayabilir. Çoğu immünolojik test yönteminde absorbens ile konsantrasyon arasında doğrusal olmayan bir ilişki görülür. Bu durumda absorbens-konsantrasyon arasında en iyi uyan eğriyi belirlememiz ve matematiksel ilişkiyi tespit etmemiz gerekir.

Spektrofotometrik ölçümlerde kalibrasyon eğrisi genellikle doğrusal özellik gösterdiğinden, burada basit doğrusal regresyon analizi (en küçük kareler yöntemi) ile kalibrasyon eğrisi oluşturma üzerine durulacaktır.

Regresyon analizi absorbens ile konsantrasyon arasındaki ilişkiyi tahmin etmek için kullanılan istatistiksel bir analiz metodudur.

Regresyon analizinin amacı:

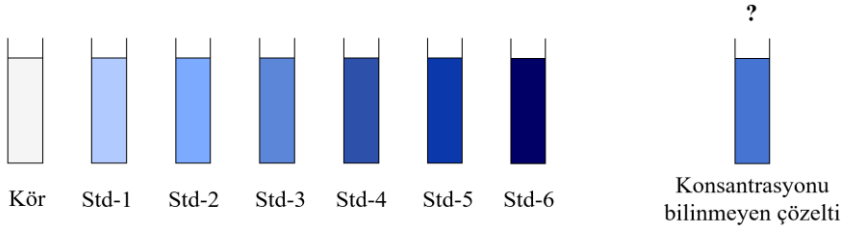
1. Absorbans ile konsantrasyon arasındaki ilişkiyi matematiksel olarak ifade etmek (tahmin denklemini bulmak)
 2. Tahmin denklemini kullanarak absorbensin belli bir değeri için konsantrasyonun alacağı değeri tahmin etmek.
1. Ölçümden yeterli süre önce cihaz çalıştırılır.



Şekil 15: Cihaz ilk açıldığında ölçüm için tüm kontrolleri yaparken ki ekran görüntüsü

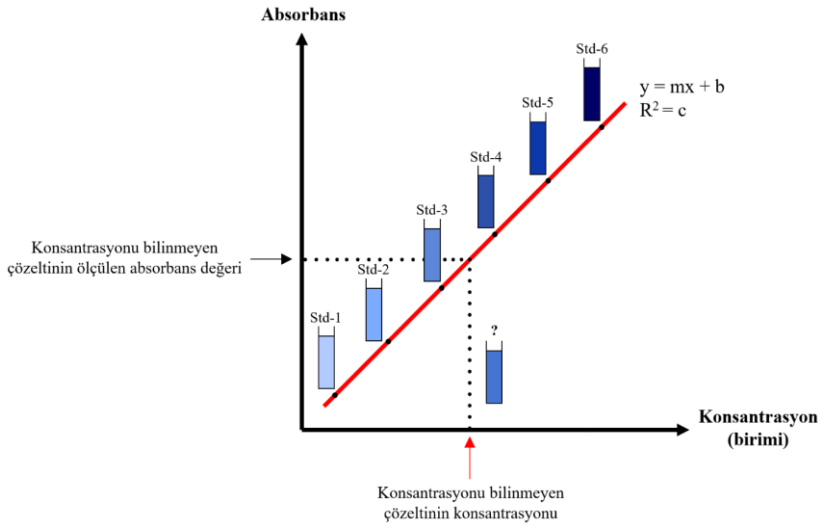
2. Konsantrasyonunu tespit etmek istediğimiz maddeye ait yüksek konsantrasyondaki çözeltilerden (stok çözelti) seri dilüsyon (%50 oranında seyreltilir) ile farklı konsantrasyonlara ait standart çözeltiler (Std 1-6) hazırlanır.

- Yeni bir metot için kalibrasyon eğrisi en az yedi farklı konsantrasyona (kör dahil) sahip standartlar ile oluşturulmalıdır.
- Numunenin konsantrasyonu, en düşük konsantrasyona sahip standart çözelti ile en yüksek konsantrasyona sahip standart çözelti arasında olması gerekir. Ölçülecek numunenin konsantrasyonu aralığın merkezine doğru düşecek şekilde (tahmin edilen konsantrasyon ile ilişkili belirsizliğin minimumunda olduğu kalibrasyon aralığında) oluşturulmalıdır.



Şekil 16: Standart çözeltiler ve konsantrasyonu bilinmeyen çözelti

3. Cihaza konsantrasyonu bilinmeyen maddenin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyu girilir. Eğer bilinmiyorsa dalga boyu taraması yapılarak tespit edilir.
4. Cihaza ilk kör çözelti okutulur ve absorbans sıfırlanır.
5. Daha sonra standart çözeltilerin ve konsantrasyonu bilinmeyen numunenin absorbans değerleri cihazdan okunarak kaydedilir.
6. Standart çözeltilere ait absorbans ve konsantrasyon verileriyle kalibrasyon eğrisi oluşturulur. Kalibrasyon eğrisi oluşturulurken yatay eksene (x eksenine) konsantrasyon ve dikey eksene (y eksenine) absorbans gelecek şekilde oluşturulur. Kalibrasyon eğrisini oluşturmak için Microsoft Excel veya çeşitli istatistiksel programlar (SPSS, GraphPad vb.) kullanılır.



Şekil 17: Kalibrasyon eğrisi, x eksenine konsantrasyon ve y eksenine ise absorbans değerleri girilir

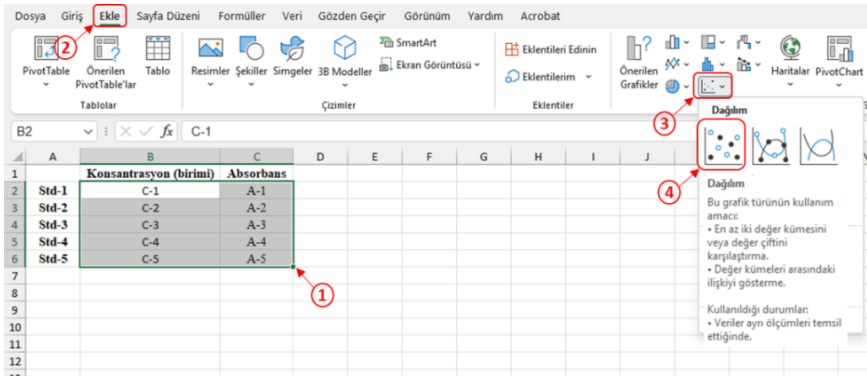
- En küçük kareler yöntemi ile serpilme diyagramındaki noktalara (absorbans-konsantrasyon grafiğindeki her bir standarda ait absorbans ve konsantrasyon değerlerinin kesişim noktalarına) en yakın mesafede geçen doğru ve doğrunun denklemi elde edilir. Numunenin ölçülen absorbans değerini elde edilen denklemde yerine konularak konsantrasyon hesaplanır.
- R^2 değerine determinasyon (belirleme) katsayısı denir. Deneysel verilerin doğrusal bir eğriye ne kadar iyi uyduğunun göstermektedir. R^2 0 ile 1 arasında ($0 \leq R^2 \leq 1$) değerler alır ve bu değer bir veya bire çok yakın olması istenir. $R^2 = 1$ olduğunda absorbanstaki tüm değişkenlerin konsantrasyon ile açıklanabildiğini gösterir.
- 7. Grafikteki doğrunun eğimi formülüyle ($y = mx + b$) konsantrasyonu bilinmeyen numunenin absorbans değeri denklemde yerine konularak konsantrasyon tespit edilir.

Gelişmiş spektrofotometrelerde 6 ve 7. basamağı kendisi yaparak direkt olarak numunenin konsantrasyonu vermektedirler.

Microsoft Excel de en küçük kareler yöntemi kullanarak kalibrasyon eğrisi oluşturma

Excel sayfasına konsantrasyon ve absorbans değerleri girilir.

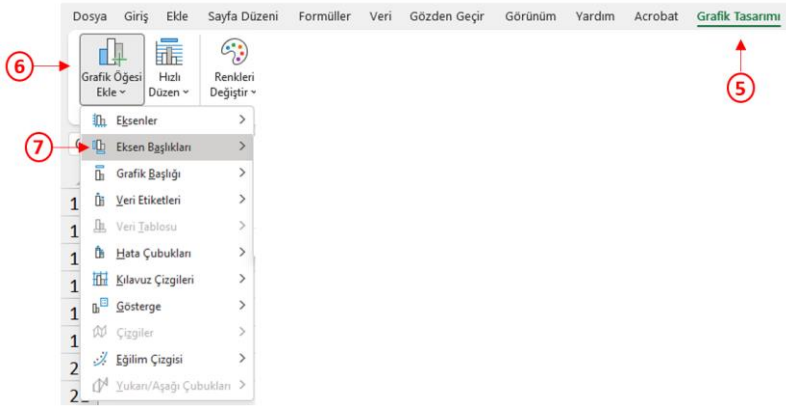
1. Girilen değerler seçilip ekle menüsüne tıklanır ve grafikler bölümünden dağılım grafiği seçilir.



Şekil 18: Dağılım grafiğinin oluşturulması. C: konsantrasyon ve A absorbands değerlerini ifade etmektedir

2. Eksen başlıklarını oluşturmak için sırasıyla grafik tasarımı → grafik öğesi ekle → eksen başlıkları girilir.

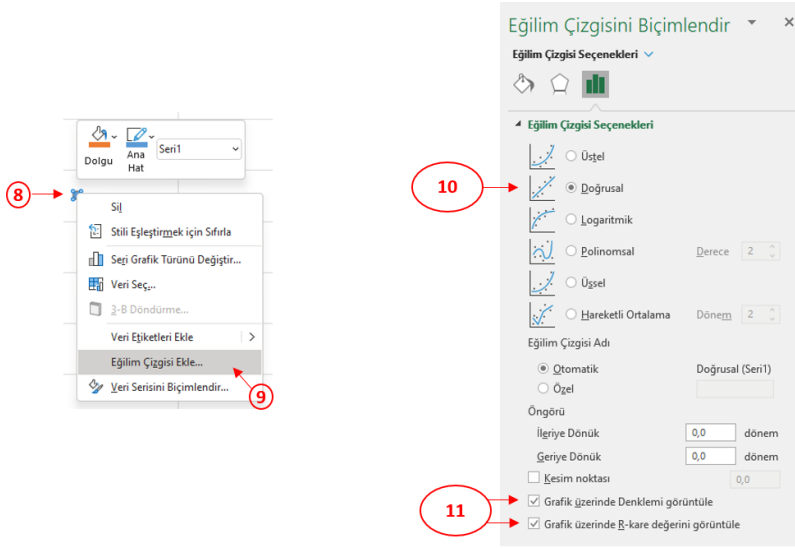
- x eksenine “Konsantrasyon (birimi)” ve y eksenine “Absorbans” başlıkları yazılır.
- Eğer istenirse grafik başlığı kısmından grafik isimlendirilebilir.



Şekil 19: Eksen başlıkları ekleme

3. Grafikteki herhangi bir kesişme noktasına sağ tıklanarak “eğilim çizgisi ekle” seçilir ve açılan eğim çizgisi biçimlendir penceresinden aşağıdaki ifadeler seçilerek kalibrasyon eğrisi oluşturulur.

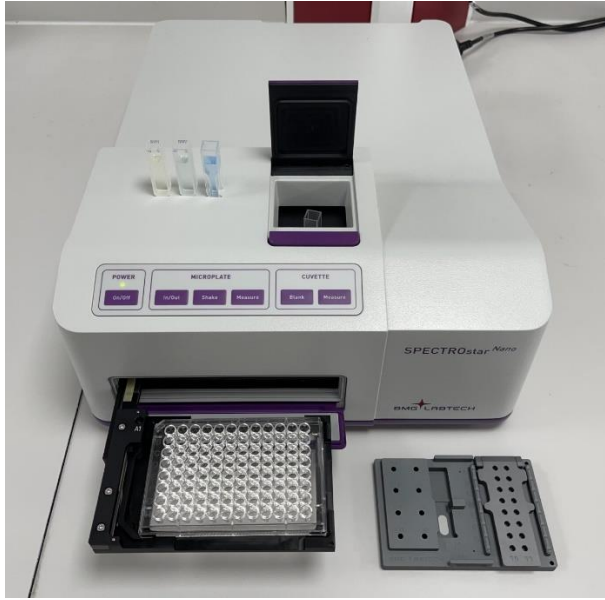
- ✓ Doğrusal
- ✓ Grafik üzerinde denklemini görüntüle
- ✓ Grafik üzerinde R-kare değerini görüntüle



Şekil 20: Eğim çizgisi ekleme

2.6. Çok Küçük Örnek Hacimlerinde Absorbans Ölçümleri

Biyomoleküller her zaman yüksek hacimlerde elde edilemediğinden mikro hacimlerde çalışmak gerekebilir. Teknolojinin gelişmesiyle mikrolakla spektrofotometre cihazları geliştirilmiştir. Klasik spektrofotometre cihazlarında kullanılan kuvvetler yerine bu cihazlarda mikrolakalar kullanılmaktadır. Bu sayede daha az hacimdeki (mikro hacimdeki) numune ile ölçüm yapılmaktadır. Bu cihazlar ile aynı anda birden fazla analiz yapılabilen 96 kuyucuklu mikrolakayı yaklaşık 6 saniyede okumaktadırlar. Mikrolak okuyucuları yaygın olarak ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) testinde kullanılmaktadır. ELISA testi immünolojik testlerin altın standardı olarak kabul edilmekte olup antijen, antikor, protein, glikoprotein ve hormon düzeylerini ölçmek için yaygın olarak kullanılır ve çok hassas bir testtir.



Şekil 21: Mikroplaka spektrofotometresi

Mikroplakaya ihtiyaç duymadan numunenin doğrudan optik ölçüm yüzeyine pipetlendiği cihazlar da vardır. Bu cihazlar 0,5 μ l kadar küçük hacimdeki DNA, RNA ve protein miktarını ve saflığını yaklaşık 5 saniyede ölçebilmektedirler.



Numunenin
konulduğu kısım

Şekil 22: Mikro-hacimli spektrofotometre (NanoDrop)

3. Referanslar

- Douglas, A., Skoog, F., James, Holler., & Crouch, S. R. (2016). Principles of Instrumental Analysis, Seventh Edition: Cengage Learning.
- Petrucci, R. H., Herring, F. G., Madura, J. D., & Bissonnette, C. (2017). General Chemistry: Principles and Modern Applications, Eleventh Edition: Pearson Education.
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2014). Fundamentals of Analytical Chemistry, Nine Edition: Cengage Learning.
- Nader R., Andrea R. H. & Carl T. W. (2018). Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Sixth Edition: Elsevier.
- Boyer, R. (2012). Biochemistry Laboratory: Modern Theory and Techniques, Two Edition: Pearson Education.
- Hegyi, G., Kardos, J., Kovács, M., at al. (2013). Introduction to Practical Biochemistry: Eötvös Loránd University.
- Görmüş, U. (2015). Laboratuvar Dünyası: Nobel Tıp Kitap Evi.
- Yiğitbaşı, T. & Emekli N. (2015). Öğrenciler İçin Biyokimya Laboratuvarı, Medipol Üniversitesi Yayınları, İkinci Baskı.
- Trumbo, T. A., Schultz, E., Borland, M. G., ve Pugh, M. E. (2013). Applied spectrophotometry: Analysis of a biochemical mixture. Biochemistry and Molecular Biology Education, 41(4), 242–250. <https://doi.org/10.1002/bmb.20694>
- Wilson, K. & Walke, J., (2010). In Principles and Techniques of Biochemistry and Molecular Biology, Seventh Edition: Cambridge University Press.
- T.C. Millî Eğitim Bakanlığı. (2015). Kalibrasyon Eğrisi. [http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller/Kalibrasyon %20E %C4 %9Frisi.pdf](http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller/Kalibrasyon_%20E_%C4%9Frisi.pdf) Erişim Tarihi: 22.05.2022
- T.C. Millî Eğitim Bakanlığı. (2012). Spektrofotometre. http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Spektrofotometre.pdf Erişim Tarihi: 22.05.2022
- H, Cantwell. (2019). Blanks in Method Validation - Supplement to Eurachem Guide The Fitness for Purpose of Analytical Methods, First Edition.

https://www.shimadzu.com/an/sites/shimadzu.com.an/files/pim/pim_document_file/journal/talk_letters/13197/jpa112002.pdf Erişim Tarihi: 22.05.2022

https://store.shimadzu.com/documents/Shimadzu_CuvetteGuide_2014.pdf Erişim Tarihi: 22.05.2022

<https://www.shimadzu.com/an/products/molecular-spectroscopy/uv-vis/uv-vis-nir-spectroscopy/uv-2600i-uv-2700i/index.html> Erişim Tarihi: 22.05.2022

<https://www.shimadzu.com/an/products/molecular-spectroscopy/uv-vis/uv-vis-nir-spectroscopy/uv-1900i/features.html> Erişim Tarihi: 22.05.2022

<https://www.antteknik.com/tr/uzman-onerileri/?p=spektrofotometrik-analizlerde-kuvet-secimi&t=2> Erişim Tarihi: 22.05.2022

<https://www.antteknik.com/tr/uzman-onerileri/?p=spektrofotometrik-olcumlerde-kuvet-kullaniminda-dikkat-edilmesi-gerekenler&t=2> Erişim Tarihi: 22.05.2022

https://www.hellma.com/fileadmin/fos/Website/Broschueren_Flyer_Handhabung/Hellma_Analytics/Englisch/HA_BestCellers_Catalogue_EN.pdf Erişim Tarihi: 22.05.2022

<https://isolab.com.tr/tr/kromotografi-spektroskopi/169-5996-k%C3%BCvetler-cam-125-x-125-x-45-mm.html> Erişim Tarihi: 22.05.2022

Bakan, N. (2014). Tıbbi Biyokimya Uygulamaları: Erzurum Kültür Eğitim Kitap Kirtasiye.

Moosavi, S. M., & Ghassabian, S. (2018). Linearity of Calibration Curves for Analytical Methods: A Review of Criteria for Assessment of Method Reliability. In Calibration and Validation of Analytical Methods - A Sampling of Current Approaches. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.72932>

Dişçi, R., (2011). Temel ve Klinik Biyoistatistik, İkinci Baskı: İstanbul Tıp Kitapevi.

Barwick, V. (2003). Preparation of Calibration Curves A Guide to Best Practice Contact Point: LGC, 1-27.

<https://support.microsoft.com/tr-tr/office/dot-i%C5%9Flevi-84d7d0d9-6e50-4101-977a-fa7abf772b6d> Erişim Tarihi: 22.05.2022

<https://www.ibm.com/tr-tr/analytics/learn/linear-regression> Erişim Tarihi: 22.05.2022

https://www.graphpad.com/guides/prism/latest/curve-fitting/reg_mulreg_ch00sing-a-model.htm Erişim Tarihi: 22.05.2022

<https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/optical-density> Erişim Tarihi: 22.05.2022

[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_\(Physical_and_Theoretical_Chemistry\)/Kinetics/02%20Three_Fundamental_Kinetic_Models/2.01%20First-Order_Reactions/2.01.05%20Spectrophotometry#:~:text=A%20spectrophotometer%20is%20an%20instrument,the%20intensity%20of%20light%20detected.,](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Kinetics/02%20Three_Fundamental_Kinetic_Models/2.01%20First-Order_Reactions/2.01.05%20Spectrophotometry#:~:text=A%20spectrophotometer%20is%20an%20instrument,the%20intensity%20of%20light%20detected.,) Erişim Tarihi: 22.05.2022

https://www.shimadzu.com/an/sites/shimadzu.com.an/files/pim/pim_document_file/brochures/10381/261_c101e130b.pdf Erişim Tarihi: 22.05.2022

<https://www.thermofisher.com/tr/en/home/life-science/lab-equipment/microplate-instruments/plate-readers/models/multiskanskyhigh.html> Erişim Tarihi: 22.05.2022

[skyhigh.html?ef_id=EAIAIQobChMik8mbjOTr9wIVoo9oCR1y7wmXEAAYASAAEgKuW_D_BwE:G:s&s_kwcid=AL!3652!3!573702784937!p!!g!!spectrophotometer&cid=bid_pca_mcp_r01_co_cp1359_pjt0000_bid00000_0se_gaw_nt_lgn_ins&gclid=EAIAIQobChMik8mbjOTr9wIVoo9oCR1y7wmXEAAYASAAEgKuW_D_BwE](https://www.thermofisher.com/tr/en/home/life-science/lab-equipment/microplate-instruments/plate-readers/models/multiskanskyhigh.html?ef_id=EAIAIQobChMik8mbjOTr9wIVoo9oCR1y7wmXEAAYASAAEgKuW_D_BwE:G:s&s_kwcid=AL!3652!3!573702784937!p!!g!!spectrophotometer&cid=bid_pca_mcp_r01_co_cp1359_pjt0000_bid00000_0se_gaw_nt_lgn_ins&gclid=EAIAIQobChMik8mbjOTr9wIVoo9oCR1y7wmXEAAYASAAEgKuW_D_BwE) Erişim Tarihi: 22.05.2022

<https://www.biotek.com/products/detection-multi-mode-microplate-readers/synergy-htx-multi-mode-reader/> Erişim Tarihi: 22.05.2022

Crowther, J. (2008). Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Molecular Biomethods Handbook, Second Edition: Springer Protocols Handbooks book series, https://doi.org/10.1007/978-1-60327-375-6_37

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 13

insac



**Pediatric Rehabilitasyona Güncel Bakış: Hippoterapi
(Funda Şekercioğlu, Metehan Yana, Musa Güneş)**

Pediatric Rehabilitasyona Güncel Bakış: Hippoterapi

Funda Şekercioğlu¹, Metehan Yana², Musa Güneş³

¹ Fizyoterapist, Karabük Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, E mail: fundaa3798@gmail.com

² Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, E mail: metehanyana@karabuk.edu.tr

³ Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, E mail: musagunes@karabuk.edu.tr

1. Giriş

Pediatric Rehabilitasyon kapsamlı bir multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Pediatric rehabilitasyonda hedef, her bir çocuğun tüm yeteneklerini kullanarak fonksiyonelliğini en üst düzeye ulaştırmak, engellilik etkisini en aza indirerek Günlük Yaşam Aktivitelerine katılımını artırmak ve bağımsızlığını sağlamaktır. Bu amaç için; Hekim, Fizyoterapist, Dil ve Konuşma Terapisti, Ergoterapist, Odyolog gibi pek çok bilim dalı iş birliği içerisinde çocuklar için Rehabilitasyon Programı planlamakta ve uygulamaktadır. Pediatric Rehabilitasyonda tedavinin en önemli parçasını ise aile oluşturmaktadır. Tüm Pediatric Rehabilitasyon Programlarında odak nokta her zaman “Aile Eğitimi”dir.

Pediatric Fizyoterapi’de en sık kullanılan yaklaşımlar; Nörogelişimsel Tedavi, Fonksiyonel germe ve kuvvetlendirme eğitimleri, hedefe yönelik tedavi, hidroterapi, kısıtlayıcı hareket tedavisi, duyu bütünleme terapisi, ortez-protez uygulamaları, elektrik stimülasyonu gibi yaklaşımlardır. Son zamanlarda gittikçe daha çok kabul gören ve benimsenerek çok sık kullanılmaya başlanan bir tedavi yaklaşımı da Hippoterapi’dir.

1.1. Hippoterapi Nedir?

Hippoterapi, akredite sağlık profesyonelleri tarafından (Örneğin; Hekim, Fizyoterapist, Dil ve Konuşma Terapistleri, Psikolog gibi) at üzerinde gerçekleştirilen, gelişmekte olan özel bir rehabilitasyon yaklaşımıdır. Atın hareket ve yürüyüşü terapist tarafından terapötik bir destek olarak kullanılmaktadır (28). Kullanılan bu hareketler aktive olan vestibüler ve proprioseptif reseptörleri uyarak gövde kaslarını ve gövde kontrolünü iyileştirebilmektedir. (14,29) Yapılan pek çok araştırmada özellikle Serebral

Palsi'li çocuklarda kaba motor hareketlerde, fonksiyonlarda, postür ve gövde kontrolünde, yürüme hızında önemli ölçüde iyileşmeler görülmüştür (3) Falke Hippoterapi eğitimi; özel gereksinimli bireylerin kişilik gelişimine, özgüven ve grup iletişim beceri gelişimine olumlu katkı sağlayan 'yardımcı terapist' olarak tanımlanmaktadır (9).

Hippoterapinin bulunmadığı ya da yüksek maliyet nedeni ile yararlanılamayacağı durumlar için Hippoterapi Simülatörleri de geliştirilmiştir. Bu cihazlar ata binmenin ritmik hareketlerini taklit etmekte böylece kas gücü ve denge hissini geliştirmektedir (16).

1.2. Hippoterapinin Tarihçesi

Hippoterapi kavramından ilk olarak MÖ 600'lü yıllarda Hipokrat tarafından bahsedilmiştir. MÖ 400'lü yıllarda ise Almanya, Fransa ve İtalya'da bulunan doktor ve terapistler tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Etkinliğinin ortaya çıkmasında 1952 yılında kısmen felçli olan Lizzy adında bir kadının etkisi olmuştur (5).

Hippoterapi son 20 yılda tedavi şekli olarak kabul görmeye başlamıştır. Fizyoterapistler, İş-Uğraşı Terapistleri, Dil-Konuşma Terapistleri bir bütün olarak değil bakımın bir parçası olarak görmektedirler (33). Literatürde Hippoterapi'den bahseden kitaplar bulunmaktadır. Örneğin; 1569 yılında İtalyan bir yazarın yazmış olduğu "The Art of Gymnastics" (Jimnastik Sanatı), 1780 yılında Fransız bir yazarın yazmış olduğu "Medical and Surgical Gymnastics" (Medikal ve Cerrahi Jimnastik) adlı kitapta ata binmenin faydalarından ve insan üzerindeki olumlu etkilerinden bahsedilmektedir.

Hippoterapi hizmetini desteklemek adına pek çok dernek ve federasyon kurulmuştur. 1969 yılında kurulan İngiltere Engelliler Binicilik Derneği, 1980 yılında kurulan Uluslararası Engelliler Binicilik Federasyonu, 1993 yılında kurulan Amerikan Hippoterapi Derneği örnek olarak verilebilir.

Türkiye'de Hippoterapi alanında atılmış önemli adımlar bulunmaktadır. Jokey Kulübü'nün katkıları ile İstanbul Veliefendi, Diyarbakır, İzmir, Şirinyer, Bursa-Osmangazi, Şanlıurfa, Elazığ ve Adana Hipodromlarında Atla Terapi Merkezleri açılmıştır. 2015 yılında Türk Dünyası Vakfı ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi işbirliği ile Türkiye'de ilk olan Atlı Terapi ve Rehabilitasyon Merkezi açılışı gerçekleşmiştir. Bilimsel olarak ise ilk kez 2016 yılında Konya ilinde 1. Ulusal Hippoterapi Kongresi, 2017 yılında ise Kocaeli'de 2. Ulusal Hippoterapi Kongresi gerçekleştirilmiştir (30).

1.3. Hippoterapide Kullanılan Atların Özellikleri

Atın yüksekliği ve büyüklüğü hastayı güvenli ve efektif bir şekilde ata bindirip pozisyonlamaya uygun olmalıdır. Uygulanacak tedavi, amaç ve kişilik özelliklerine(korku, güvensizlik gibi) bağlı olarak terapide kullanılacak atın özellikleri değişebilir. Ancak genel morfolojik ve fizyolojik özelliklere sahip olmalıdır:

Mizaç: Hippoterapi amacı ile kullanılacak olan atlar terapi sırasında uyum sağlayabilecek, sessiz ve itaatkar, yumuşak huylu olmalıdır.

Beden yapısı: Hastanın yaşına ve kişilik özelliklerine bağlı olarak değişebilir. Örneğin hastada korku ve güvensizlik hissi varsa daha küçük atlar ile, stabilizasyonu tam olmayan ya da ataksik bir hasta söz konusu ise geniş oturma destek yüzeyine sahip bir at tercih edilmelidir. Yürüyüş ve koşu sırasında atlar yumuşak geçişli olmalı, ani ve hızlı hareket etmemelidir.

Yaş: Tercihen 5 yaş ve üzeri olmalı, sağlıklı olacak kadar yaşlı olmamalıdır.

Sağlık ve Bakım: Kullanılacak tüm atların düzenli bir şekilde bakımları ve atları en üst kondisyonunda tutacak egzersizleri yapılmalıdır.

Özel Eğitim: Atlar terapi alanını, terapi sırasında kullanılacak ekipmanları (tekerlekli sandalye, walker vs.) iyi tanımalıdır. Tedavi sırasında etrafında çok sayıda insanı tolere edebilmeli, komutlara itaat etmeli, çevresel uyarılara ani tepkiler vermemelidir.

Tedavide mutlaka terapist atın hareket karakteristiklerini hastadan önce tanımlamış olmalıdır. Eğer bir tedavi amacına ulaşmak için özel bir düzlemde güçlü bir hareket çalışılıyorsa, o hareketi doğal olarak daha iyi yapan at seçilmeli veya terapist atı yönlendirerek o hareketi elde edebilmelidir (8,15).

1.4. Hippoterapinin Genel Faydaları

Hippoterapi pediatrik rehabilitasyonda son yıllarda oldukça sık kullanılmaya başlanan bir tedavi şeklidir. Etki mekanizması ve faydalarına dair araştırmalar Hippoterapinin etkinliği konusunda bizlere kanıtlar sunmaktadır.

Atın üzerinde yapılan çeşitli egzersizler aracılığı ile sıralama, atma, tutma gibi becerilerin öğretilmesi el-göz koordinasyon beceri gelişimini destekleyerek ve günlük yaşam aktivite düzeyi ile yaşam kalitesi düzeyine olumlu düzeyde katkı sağlamaktadır (4,17). Wood ve Fields (33) yayınlamış oldukları bir sistematik derlemede Hippoterapinin; Hareket ve yürüme yeteneği, emosyonel fonksiyonlar, kas tonusu, enerji kullanımı, ağrı yönetimi ve kognitif fonksiyonlar gibi vücut yapı-fonksiyonlarında pozitif etkileri olduğu görülmüştür. Aktivite ve katılım yönünden incelendiğinde ise; günlük

yaşam becerilerinde, öz bakım aktivitelerinde, kişiler arası iletişimde, rekreasyonel, oyun aktiviteleri ve el becerilerinde pozitif yönde etkiler gözlemlenmiştir (16).

McGibbon ve ark. (19) yayınlamış oldukları pilot kontrollü bir çalışmada atın adım, hız ve yönündeki varyasyonların Postüral stabiliteyi geliştirdiği, Pertürbasyonlara karşı daha kontrollü olduğu ve böylece en önemli reaksiyonlardan biri olan Denge ve Düzeltme reaksiyonlarını geliştirdiği raporlanmıştır (19). Shurtleff ve ark. (27) yayınlamış oldukları çalışmada atın ritmik hareketlerine verilen tekrarlı tepkiler sonucunda baş ve gövde kontrolünün önemli oranda geliştiği bulunmuştur.

Zihinsel engelli bireylerde Hippoterapi'nin etkinliğini görmek amacıyla yapılmış bir çalışmada atla tedavi sırasında motivasyonun daha iyi olduğu ve tepki süresinde iyileşmeler olduğu kaydedilmiştir (11). Atlar ile karşılıklı etkileşim sonucunda genel sosyal yeterliliğin geliştiği, sinirlilik, kaygı, dikkatsizlik ve hiperaktivite düzeyinin azaldığını yapılan çalışmalar kanıtlamaktadır (23).

Hippoterapi sonrasında motor becerilerin (denge, yürüme becerileri, kadans, adım uzunluğu, kaba motor fonksiyonlar vb.), postüral kontrolün ve sensorimotor becerilerin gelişmesi ile çocuklarda Günlük yaşam aktivitelerine katılımın arttığı ve çocukların bağımsızlıklarını en üst düzeye çıkarmak için daha fazla çabaladıkları görülmüştür (1).

Hippoterapi seansları zamanla çocuklar için sadece bir tedavi şekli değil aynı zamanda eğlenceli bir aktivite şeklini almıştır. Çocuklar klasik fizyoterapi seanslarına kıyasla Hippoterapi seansları'na daha istekli gelmekte ve daha fazla katılmaktadır. Tabi ki atları seven ve ilgi gösteren çocuklar ile sevmeyen çocuklar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Programı'na Hippoterapi uygulaması eklenirken çocuğun ihtiyaçları ve at ile uyum sağlayıp sağlayamayacağı iyi düşünülmelidir.

1.5. Hippoterapinin Pediatrik Hastalıklarda Kullanımı

Hippoterapinin hem yetişkin hem de çocuk hastalarda fiziksel, ruhsal ve zihinsel yapılarını güçlendirerek günlük yaşamlarına olumlu katkı sağladığı görülmektedir. Bu nedenle Denge ve Koordinasyon bozuklukları ile karakterize nörolojik hastalıklar, Kas hastalıkları, Medulla Spinalisin çeşitli yaralanmaları ve hastalıkları, İletişim bozuklukları, Serebral Palsi, Down Sendromu, Otizm, Hiperaktivite bozuklukları, Mental Retardasyon, Psikolojik bozukluklar, Öğrenme ve Konuşma güçlükleri gibi pek çok rahatsızlıkta farklı yararları gözetilerek kullanılmaktadır (26).

Hippoterapi'nin en sık kullanıldığı hastalık gruplarından biri Serebral Palsi'dir. Serebral Palsi'de yapısal-mekanik değişiklikler ile kas-iskelet sisteminde değişiklikler meydana gelmektedir. Hareket, postür ve tonus bozukluğu ile karakterize olan ve Pediatrik popülasyonda en çok karşılaştığımız hastalık grubudur. Yapılan çalışmalarda Hippoterapi'nin Serebral Palsili çocuklar için önemli oranda fayda sağladığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Serebral Palsi'de kaba motor fonksiyon ve fonksiyonel performans üzerine Hippoterapi'nin kullanımına ve etkinliğine dair yayınlanan çalışmalarda GMFM-66 VE GMFM-88 puanlarında, özürülük düzeyini ölçen PEDI skorlarında anlamlı derecede iyileşmeler görülmektedir. Ayrıca motor kapasitenin üst düzeye çıkarılmasında, uzun vadeli sonuçlarında yürüme parametrelerinde (kadans, adım uzunluğu, ivme, adım simetrisi gibi) önemli derecede iyileşme sağlamaktadır (13,22,24).

Hippoterapi, Serebral Palsi'li bireylerde postüral denge özellikle oturma pozisyonundaki dinamik dengede ve fonksiyonel yeteneklerde (sosyal işlev ve hareketlilik) anlamlı düzeyde iyileşme sağlamaktadır (20). Hippoterapinin Serebral Palsi'de en sık kullanım şekli kas spastisitesi üzerinedir. Özellikle Serebral Palsi'de makaslama yürüyüşüne neden olan addüktör yöndeki spastisitenin baskılanmasına yönelik ata binme pozisyonu hem klinik ortamında hem de atla terapi sırasında çok sık kullanılmaktadır (2).

Down Sendromu hipotoni ve laksite ile karakterize, birçok çocukta Mental Retardasyon'un eşlik ettiği bir hastalık grubudur. Down Sendromu'nda Hippoterapinin kullanımına ilişkin sonuçlar umut vaat edicidir. Hippoterapi Down Sendromu'nda özellikle yürüme hızı, adım genişliği, bilateral simetri ve dengede fonksiyonel gelişmeler sağlamaktadır (25).

Otizm Spektrum Bozukluğu'na sahip çocuklarda Hippoterapi özellikle sosyal işlevde iyileşme kazanmak amacıyla kullanılmaktadır. Otizmde çok sık görülen hiperaktivite bozukluklarında güzel sonuçlar alınabilmektedir (12).

Gelişim geriliğine sahip çocuklarda Hippoterapi motor gelişimi desteklemektedir. Özellikle erken müdahale kapsamında Hippoterapi'nin sonuçları umut vaat edicidir (6).

Zihinsel yetersizliğe sahip bireyler diğer hastalıklar ile birlikte ya da yalnız başına pediatrik popülasyonda sık sık karşılaşılan bireylerdir. Zihinsel yetersizliğe sahip olan bireyler fiziksel aktivite konusunda diğer akranlarına göre geri plandadırlar. Ayrıca bu bireylerde denge ve koordinasyon becerileri zayıftır ve bu da sık sık düşmelere buna bağlı yaralanmalara neden olmaktadır. Zihinsel engelli bireylerde olan bütün bu psikomotor bozukluklar yoğun egzersiz programları ile önüne geçilebilmekte ve günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde iyileştirebilmektedir (7,10,32). Hippoterapi

zihinsel engelli bireylerde özellikle denge ve koordinasyonu geliştirerek psikomotor destek sağlamaktadır.

Hippoterapi'nin hemın yetişkin hem de pediatrik popölasyonda kullanımı her geçen gün artmaktadır. Pediatrik Rehabilitasyon'da egzersiz seçimlerinde çocuğun ilgisini çekmek zor olabilmektedir. Terapi sırasında at üzerinde egzersiz yapmak çocuklar için eğlenceli ve keyifli olabilmektedir. Bu sayede tedaviye aktif katılımları artmakta ve Günlük Yaşam Aktivitelerinde daha fazla bağımsız olmaları sağlanabilmektedir.

1.6. Hippoterapi Simölätörü

Hippoterapi'ye ulaşılamayacak durumlarda (örneğin; kırsal kesimler, yüksek maliyet nedeni ile karşılayamama gibi) Hippoterapi'ye benzer atın ritmik hareketlerini taklit eden Stimölätörler geliştirilmiştir. Bu simölätörlerin Hippoterapi'ye göre bazı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.

Stimölätörler Hippoterapi'ye kıyasla daha uygun fiyatlı hizmet sunmakta, alan sınırlaması olmamakta, hava koşullarından etkilenmemekte ve kullanım yönünden daha rahat olmaktadır. Çünkü canlı bir at ile iletişim kurmak, komut vermek ve itaat etmesini beklemek taklit eden bir cihaza göre çok daha zordur. Ayrıca attan korkan çocuklar için stimölätör bir avantaj sağlamaktadır.

Stimölätör ile canlı bir at ile kurulan iletişim gibi bir iletişim kurulamaması, atın sıcaklığının hissedilememesi gibi durumlar ise dezavantaj olarak sayılabilir. Özellikle Otizm Spektrum Bozukluğu gibi öncelikle iletişim, sosyal işlevde iyileşme katedebilmek amacıyla kullanılan Hippoterapi, Smölätör olarak tatmin etmemektedir.

Avantaj ve dezavantajlarına rağmen Hippoterapi'ye ulaşamayan çocuklarda eğlenceli ve keyifli bir rehabilitasyon programı sağlamaktadır. Özellikle statik ve dinamik denge gelişimi açısından sonuçları yüz güldürücüdür (16).

2. Tartışma ve Sonuç

Bu derlemenin amacı son zamanlarda hem yetişkin hemde pediatrik Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Programlarında çok sık tercih edilmeye başlanan ve kullanımı gittikçe yaygınlaşan Hippoterapi'nin özellikle Pediatrik Popölasyondaki kullanım alanları ve faydalarını ortaya koyan çalışmaları inceleyip derlemektir.

Wood ve Fields'in yayınlamış oldukları sistematik derlemede 1980-2018 yılları arasında çeşitli veritabanlarını kullanarak Hippoterapi eğitim ve uygulamalarını araştırmış ve derlemişlerdir. Hippoterapinin bu alan için özel

olarak eğitim almış kişilerce gerçekleştirilmesinin doğru olduğunu, rehabilitasyon programlarına diğer Fizyoterapi yaklaşımları ile birlikte eklendiğinde daha efektif olduğunu, özellikle Serebral Palsi'li bireylerde motor becerilerdeki kazanımlar yönünden pozitif etkiler sunduğunu raporlamışlardır (33). Hippoterapi özel bir terapi alanıdır. Wood ve Fields'in yayınlamış olduğu çalışmada gösterildiği gibi Amerikan Hippoterapi Derneği tarafından önerilen eğitimleri almış akredite kişilerce uygulanması en doğru sonuçları verecektir.

Brezilya'da yayınlanan 2-18 yaş arası Serebral Palsili bireyleri içeren bir sistematik derleme ve meta analiz sonuçlarına göre Serebral Palsi'li çocuklarda yalnızca klasik fizyoterapi'ye kıyasla klasik fizyoterapi ve hippoterapinin birlikte kullanımı kaba motor fonksiyon açısından daha iyi sonuçlar vermiştir. Ancak çalışmalarına sadece 6 makale dahil etmişler ve yanlılık riskinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir (3). Serebral Palsi'li bireylerde sonucun genellenebilmesi ve karşılaştırma yapılabilmesi için çok sayıda Randomize Kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Literatürde bu konuda bir boşluk mevcuttur.

Hippoterapinin özellikle postüral kontrol ve dengeyi geliştirmede efektif olduğu daha önceki çalışmalarda da bahsedilmişti. Özellikle Serebral Palsi'li bireylerde postüral kontrol ve denge bozuklukları ile çok sık karşılaşılmaktadır. Postüral kontrolü duyu ve motor sistemimiz entegre çalışarak sağlayabilmektedir. Proprioseptif ve vestibular sistemin postüral kontrol ve denge'de rolü büyüktür. Hippoterapi'de kullanılan atın ritmik hareketlerinin proprioseptif ve vestibular girdileri uyarak postüral kontrol ve dengeyi iyileştirmede etkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmişti. Benzer bir sonucu 2019 yılında Viruega ve ark. (31) yayınlamış oldukları bir çalışmada göstermektedir. Çalışma ortalama 15 yaşlarında beş Serebral Palsi'li birey ile yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen Serebral Palsi'li bireylerin özellikle ayakta durma ve yürüme dengelerinin bozuk olduğu belirtilmektedir. Katılımcılara bir nörorehabilitasyon programı sonrası 5 seans Hippoterapi uygulaması yapılmıştır. Her seansta postüral kontrol ve denge yeniden değerlendirilmiştir ve seanslar arasında gittikçe gelişen bir postüral kontrol ve denge görmüşlerdir. Bu çalışmanın sonunda Hippoterapi'nin postüral kontrol ve dengeyi kısa ve orta vadede bile iyileştirebileceği sonucuna ulaşmışlardır (31). At üzerinde çeşitli oturma pozisyonları, (yan oturma, öne dönük oturma, arakaya dönük oturma) bu pozisyonlardaki çeşitli uzanma aktiviteleri, dik duruşu uyarmak için çeşitli egzersizler postüral kontrol ve dengenin geliştirilmesi amacı ile kullanılmaktadır. Ancak bunlar özellikle oturma dengesini geliştirmek amacı ile planlanan egzersizlerdir. Ayakta durma ve yürüme dengesi için Hippoterapi'nin etkinliğini gösteren çok fazla çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Mutoh ve ark. (21) tarafından Hippoterapi'nin Serebral Palsi'li bireylerde yürüyüş simetrisine olan etkisi araştırılmıştır. Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama sistemine göre seviyeleri II-IV olan 2 Serebral Palsili birey dahil edilmiştir. Katılımcılar 1 sene boyunca Hippoterapi seanslarına katılmışlardır. Yürüyüş analizi 5 metrelik bir yol kullanılarak yapılmıştır. Seansların sonunda iki Serebral Palsi'li bireyin tüm yürüyüş parametreleri (adım hızı, kadans, adım uzunluğu vb.) ve simetri indeksleri normal yaşlılarına göre daha iyi sonuçlanmıştır. Ayrıca Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi seviyelerinde de iyileşme gözlemlenmiştir (21). Aynı yıl Mutoh ve ark. (22) tarafından yayımlanan diğer bir çalışmada uzun süreli Hippoterapi'nin yürüme yeteneği ve bakıcılarının yaşam kalitesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Seviyeleri II-III arasında olan toplam 24 Serebral Palsi'li birey ile yaptıkları çalışmada 1 yıllık Hippoterapi seansları sonrası 3 aylık takip süresince verileri kaydetmişlerdir. Yürüyüş analizi için 5 metrelik bir yol, Kaba Motor Fonksiyonlar için GMFM skorları, bakıcıların yaşam kalitesi düzeyini ölçmek içinse Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Özdeğerlendirme Ölçütü'nü kullanmışlardır. Çalışma sonunda Hippoterapi'nin artan tempo, adım uzunluğu ve ortalama ivme ile ilişkili olduğu, GMFM Skorlarındaki değişimin anlamlı olduğu ve bakıcıların yaşam kalitesi üzerinde de pozitif etkileri olduğu raporlanmıştır (22). Hippoterapi ve yürüyüşün ilişkilendirilerek incelendiği çalışmalar bizlere pozitif etkilerine dair kanıtlar sunmaktadır. Ancak bunlar yürüyebilen pediatrik popülasyon için geçerlidir. Yürüyüş parametrelerindeki iyileşmeler daha önceki çalışmalarda belirtilen denge ve postüral kontroldeki iyileşmeler ile ilişkilendirilebilir. Çünkü etkin bir yürüyüş iyi bir denge ve postüral kontrolü gerektirir. Bu parametrelerdeki iyileşme dolaylı olarak yürüyüşü de etkileyecek ve gözle görülür değişimler sağlayabilecektir.

Collado-Mateo ve ark. (18) at destekli terapi veya binicilik simülatorlerinin kronik ağrı üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Araştırma sistematik literatür taraması şeklinde yapılmıştır. Binicilik simülatorlerinin kronik bel ağrısını azaltmada önemli derecede faydası olduğu raporlanmış ve bu biyopsikososyal modele dayandırılmıştır. Gerçek at ile yapılan çalışmaların azlığı nedeniyle ise bir meta analiz yapılamamıştır (18). Kronik ağrı üzerinde Hippoterapi'nin etkinliğini inceleyen çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Ağrı Fizyoterapi ve Rehabilitasyon'da çok sık karşılaşılan ve Rehabilitasyon progresyonunu önemli derecede etkileyen bir problemidir ve çok karmaşık mekanizmalara sahiptir. Hippoterapi ve ağrının ilişkilendirilerek araştırılması literatüre önemli katkılar sunacaktır.

Bu derlemenin bazı limitasyonları bulunmaktadır. Birincil olarak sadece son yıllarda yapılan güncel çalışmaları içermesidir. Geçmiş yıllarda yapılan Hippoterapi seansları incelenmemiş olup dünden bugüne Hippoterapi'nin ne

derece gelişim ve değişim gösterdiği, Pediatrik popülasyonda sonuçları ne derece etkilediği kıyaslanamamıştır. İkincil olarak Hippoterapi seans sürelerinin net olarak ne kadar olacağına dair bir çalışma bulunamamış olmasıdır. İncelenen tüm çalışmalarda seans süreleri farklı ve hangi parametrelere göre süre belirlendiği belirli değildir. Bu durum daha kapsamlı bir araştırma yapılamamış olmasından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak Hippoterapi veya Hippoterapi simülatörlerinin tedavi aracı olarak Rehabilitasyon programlarına eklenmesi Pediatrik Fizyoterapi ve Rehabilitasyon'a farklı bakış açıları kazandırmıştır. Klasik Fizyoterapi programlarının sıkıcılığından kurtarmış terapi seanslarını eğlenceli ve keyifli hale getirmiştir. Çok çeşitli faydalarını literatür gözler önüne sermektedir. Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda özellikle Hippoterapi seans sürelerinin ve içeriğinin daha detaylı olarak araştırılması literatüre önemli katkı sağlayacaktır. Ayrıca yetişkin ve pediatrik popülasyonda Fizyoterapistlerin en sık karşılaştığı sorun olan ağrı üzerine yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur. Hippoterapi'nin ağrı üzerine etkilerini ve mekanizmasını inceleyen çalışmalar yapılması bilime katkı sağlayabilir.

3. Kaynaklar

- [1] Ajzenman, H. F., Standeven, J. W., & Shurtleff, T. L. (2013). Effect of hippotherapy on motor control, adaptive behaviors, and participation in children with autism spectrum disorder: a pilot study. *The American journal of occupational therapy: official publication of the American Occupational Therapy Association*, 67(6), 653–663. doi:10.5014/ajot.2013.008383
- [2] Lucena-Antón, D., Rosety-Rodríguez, I., & Moral-Munoz, J. A. (2018). Effects of a hippotherapy intervention on muscle spasticity in children with cerebral palsy: A randomized controlled trial. *Complementary therapies in clinical practice*, 31, 188–192. doi:10.1016/j.ctcp.2018.02.013
- [3] Santos de Assis, G., Schlichting, T., Rodrigues Mateus, B., Gomes Lemos, A., & Dos Santos, A. N. (2022). Physical therapy with hippotherapy compared to physical therapy alone in children with cerebral palsy: systematic review and meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology*, 64(2), 156–161. doi:10.1111/dmcn.15042
- [4] Bass, M. M., Duchowny, C. A., & Llabre, M. M. (2009). The effect of therapeutic horseback riding on social functioning in children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(9), 1261–1267. doi:10.1007/s10803-009-0734-3

- [5] Berg, E. L., Causey, A. (2014). The life-changing power of the horse: equine-assisted activities and therapies in the US. *Animal Frontiers*, 4, 72–75.
- [6] Brady, H. A., James, C. R., Dendy, D. W., Irwin, T. A., Thompson, L. D., & Camp, T. M. (2021). Gross Motor Skills and Gait Performance in Two- and Three-year-old Children With Developmental Delay Participating in Hippotherapy. *Journal of equine veterinary science*, 99, 103359. doi:10.1016/j.jevs.2020.103359
- [7] Cox, C. R., Clemson, L., Stancliffe, R. J., Durvasula, S., & Sherrington, C. (2010). Incidence of and risk factors for falls among adults with an intellectual disability. *Journal of intellectual disability research: JIDR*, 54(12), 1045–1057. doi:10.1111/j.1365-2788.2010.01333.x
- [8] Elbasan, B. (2018). *Pediyatrik Fizyoterapi Rehabilitasyon*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
- [9] Falke, G. (2009). Equine therapy clinical, psychological and social approach. *Magazine of the Argentine Medical Association*, 122(2).
- [10] Fernhall, B., Pitetti, K. H. (2001). Limitations to physical work capacity in individuals with mental retardation. *Clinical Exercise Physiology*, 3, 176-185.
- [11] Giagazoglou, P., Arabatzi, F., Dipla, K., Liga, M., & Kellis, E. (2012). Effect of a hippotherapy intervention program on static balance and strength in adolescents with intellectual disabilities. *Research in developmental disabilities*, 33(6), 2265–2270. doi:10.1016/j.ridd.2012.07.004
- [12] Harris, A., & Williams, J. M. (2017). The Impact of a Horse Riding Intervention on the Social Functioning of Children with Autism Spectrum Disorder. *International journal of environmental research and public health*, 14(7), 776. doi:10.3390/ijerph14070776
- [13] Häusler, M., & Heussen, N. (2020). Protocol for a systematic review and meta-analysis on the effect of hippotherapy and related equine-assisted therapies on motor capabilities in children with cerebral palsy. *Systematic reviews*, 9(1), 48. doi:10.1186/s13643-020-01297-7
- [14] Koca, T. T., & Ataseven, H. (2016). What is hippotherapy? The indications and effectiveness of hippotherapy. *Northern clinics of Istanbul*, 2(3), 247–252. doi:10.14744/nci.2016.71601
- [15] Köseman, A., Şeker, İ. (2015). Hippotherapy and Features of Horses used in Therapy. *Journal of Faculty of Veterinary Medicine*, 12(3), 195-201.

- [16] Lee, C. W., Kim, S. G., Na, S. S. (2014). The effects of hippotherapy and a horse riding simulator on the balance of children with cerebral palsy. *Journal of Physical Therapy Science*, 26(3), 423-425. DOI: 10.1589/jpts.26.423.
- [17] Low, S., Collins, G., Dhagat, C., et al. (2005). Therapeutic horse back riding: Its effects on gait and gross motor function in children with cerebropalsy. *Scientific and Educational Journal of Therapeutic Riding*, 11, 12-24.
- [18] Collado-Mateo, D., Lavín-Pérez, A. M., Fuentes García, J. P., García-Gordillo, M. Á., & Villafaina, S. (2020). Effects of Equine-Assisted Therapies or Horse-Riding Simulators on Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(9), 444. doi:10.3390/medicina56090444
- [19] McGibbon, N. H., Andrade, C. K., Widener, G., & Cintas, H. L. (1998). Effect of an equine-movement therapy program on gait, energy expenditure, and motor function in children with spastic cerebral palsy: a pilot study. *Developmental medicine and child neurology*, 40(11), 754–762. doi:10.1111/j.1469-8749.1998.tb12344.x
- [20] Moraes, A. G., Copetti, F., Angelo, V. R., Chiavoloni, L. L., & David, A. C. (2016). The effects of hippotherapy on postural balance and functional ability in children with cerebral palsy. *Journal of physical therapy science*, 28(8), 2220–2226. doi:10.1589/jpts.28.2220
- [21] Mutoh, T., Mutoh, T., Tsubone, H., Takada, M., Doumura, M., Ihara, M., Shimomura, H., Taki, Y., & Ihara, M. (2019). Effect of hippotherapy on gait symmetry in children with cerebral palsy: A pilot study. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 46(5), 506–509. doi:10.1111/1440-1681.13076
- [22] Mutoh, T., Mutoh, T., Tsubone, H., Takada, M., Doumura, M., Ihara, M., Shimomura, H., Taki, Y., & Ihara, M. (2019). Impact of Long-Term Hippotherapy on the Walking Ability of Children With Cerebral Palsy and Quality of Life of Their Caregivers. *Frontiers in neurology*, 10, 834. doi:10.3389/fneur.2019.00834
- [23] Oh, Y., Joung, Y. S., Jang, B., Yoo, J. H., Song, J., Kim, J., Kim, K., Kim, S., Lee, J., Shin, H. Y., Kwon, J. Y., Kim, Y. H., & Jeong, B. (2018). Efficacy of Hippotherapy Versus Pharmacotherapy in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Clinical Trial. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 24(5), 463–471. doi:10.1089/acm.2017.0358

- [24] Park, E. S., Rha, D. W., Shin, J. S., Kim, S., & Jung, S. (2014). Effects of hippotherapy on gross motor function and functional performance of children with cerebral palsy. *Yonsei medical journal*, 55(6), 1736–1742. doi:10.3349/ymj.2014.55.6.1736
- [25] Portaro, S., Cacciola, A., Naro, A., et al. (2020). Can Individuals with Down Syndrome Benefit from Hippotherapy? An Exploratory Study on Gait and Balance. *Developmental neurorehabilitation*, 23(6), 337-342. doi:10.1080/17518423.2019.1646830.
- [26] Scott, N. (2005). *Special Needs, Special Horses – A Guide To The Benefits of Therapeutic Riding*. Texas: University of North Texas Pres.
- [27] Shurtleff, T. L., Standeven, J. W., & Engsberg, J. R. (2009). Changes in dynamic trunk/head stability and functional reach after hippotherapy. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 90(7), 1185–1195. doi:10.1016/j.apmr.2009.01.026
- [28] Sterba J. A. (2007). Does horseback riding therapy or therapist-directed hippotherapy rehabilitate children with cerebral palsy?. *Developmental medicine and child neurology*, 49(1), 68–73. doi:10.1017/s0012162207000175.x
- [29] Tseng, S. H., Chen, H. C., & Tam, K. W. (2013). Systematic review and meta-analysis of the effect of equine assisted activities and therapies on gross motor outcome in children with cerebral palsy. *Disability and rehabilitation*, 35(2), 89–99. doi:10.3109/09638288.2012.687033
- [30] Ün, A. E. (2020). Hippotherapy Through the Eyes of the Riding Coach. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 8(10), 2131-2138.
- [31] Viruega, H., Gaillard, I., Carr, J., Greenwood, B., & Gaviria, M. (2019). Short- and Mid-Term Improvement of Postural Balance after a Neurorehabilitation Program via Hippotherapy in Patients with Sensorimotor Impairment after Cerebral Palsy: A Preliminary Kinetic Approach. *Brain sciences*, 9(10), 261. doi:10.3390/brainsci9100261
- [32] Wall, A. E. T. (2004). The Developmental Skill-Learning Gap Hypothesis: Implications for Children With Movement Difficulties. *Adapted Physical Activity Quarterly*, 1(3), 197–218. doi:10.1123/apaq.21.3.197
- [33] Wood, W. H., & Fields, B. E. (2021). Hippotherapy: a systematic mapping review of peer-reviewed research, 1980 to 2018. *Disability and rehabilitation*, 43(10), 1463–1487. doi:10.1080/09638288.2019.1653997

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 14

insac



**Penetrating Eye Traumas
(Gamze Yıldırım Biçer)**

Penetrating Eye Traumas

Gamze Yıldırım Biçer

*Niğde Ömer Halisdemir University School of Medicine
E mail: gmz_y_06@hotmail.com*

1. Introduction

Globe injuries are an important cause of morbidity that reduces the quality of life worldwide, especially in low socioeconomic and underdeveloped countries. It causes loss of workforce, high care and treatment costs due to loss of vision or partial loss of vision. The incidence of penetrating eye injuries has been reported as 3.1 per 100000. In a study conducted in our country, it was reported that 48.01% of cases who applied to the emergency department due to eye trauma are penetrating eye injuries.

The severity of ocular injuries varies according to the ocular structures affected by the trauma and the type and severity of the trauma. All structures of the eye can be affected, including anterior segment structures such as the eyelid, cornea, sclera, iris, and lens, and posterior segment structures such as retina and vitreous. Risk factors are stated as male gender, age (<30), occupation and low socio-economic status.

2. Terminology and Classification

The Birmingham Eye Trauma Terminology system, which classifies mechanical eye traumas, helps to define and classify the cases. In this classification system, the first examination findings of the cases are used. According to this classification, eye injuries are first divided into open and closed depending on whether there is a full-thickness defect in the eye wall (sclera and cornea). Open injuries are grouped into 4 groups. Full-thickness injuries caused by a blunt object were classified as single and full-thickness penetrating injuries caused by sharp objects, injuries with a foreign substance in the eye, and perforating injuries with an entry and exit site. Closed eye injuries were divided into contusion and lamellar injuries.

A serious eye injury creates a psychological trauma for the patient and their relatives. It is important to inform patients in terms of prognosis. The ocular trauma score is used to evaluate the visual prognosis in ocular traumas. To calculate the trauma score, the patient's visual acuity, afferent

pupillary defect, globe rupture, presence of perforating injury, endophthalmitis and retinal detachment are used.

3. Etiology

Globe injuries in children usually occur due to home accidents caused by sharp tools such as scissors. In adults, traffic accidents, assaults and work accidents cause it. Fall-related traumas generally affect the elderly population. Apart from these, sports injuries, explosives and firearms are included in the etiology.

4. Approach and Diagnosis

Since globe injuries are usually a part of systemic trauma, the first evaluation is the vital functions of the patient. After the patient's vital functions stabilize, a good anamnesis should be taken and recorded. The time of the event, the way it happened, where it happened should be questioned. Since emergency surgery may be required, the patient's fasting status, medications, systemic diseases and allergy history should be recorded.

The presence of traumas accompanying the patient's ocular trauma should be examined in the physical examination. Neurosurgery consultation may be requested when necessary due to head trauma.

Globe injuries should be evaluated urgently by an ophthalmologist. In the ophthalmological examination, the type of trauma is determined (open-closed, penetrating-perforating-blunt or presence of intraocular foreign body, etc.). Concomitant periorbital tissue damage, eyebrows, lids, and ciliated margins are evaluated. Initial visual acuity provides valuable information for prognosis. The degree of vision is determined according to the Snellen chart or by hand movement and finger counting method. Light reflexes and relative afferent pupillary reflexes are evaluated. Presence of enophthalmos, proptosis and crepitation suggestive of orbital injuries are evaluated. Conjunctiva, sclera, cornea, anterior chamber, iris and lens damages are determined by slit slit-lamp examination. With the help of the lens, the retina, optic nerve and vitreous, which are the posterior segment structures of the eye, are evaluated.

Imaging methods are used in the diagnosis and treatment plan. Direct radiographs may show orbital fractures and foreign bodies. However, Computed Tomography (CT) is superior to radiographs in detecting intraocular foreign body. Magnetic resonance imaging (MRI) is contraindicated in the presence of a metallic foreign body. MRI gives better results than CT in patients with suspected occult posterior rupture. Ocular ultrasonography can also be used to detect intraocular foreign bodies;

however, it is relatively contraindicated as it may aggravate the trauma due to pressure on the globe.

5. Treatment

Patients with globe injury require immediate ophthalmological consultation. After the stabilization of the patient's vital functions, oral intake should be stopped due to the urgent need for surgery. The traumatic eye can be covered with a shield. Globe contacts that increase ocular trauma should be avoided. The patient should be asked to stay away from straining and coughing as much as possible. Antiemetics and analgesics may be given to relieve the patient.

Tetanus prophylaxis should not be forgotten in open globe injuries. Because of the high potential for endophthalmitis, prophylactic antibiotic therapy should be initiated immediately. Although it is not a standard medication, broad spectrum cephalosporins and aminoglycosides can be used.

Penetrating eye injuries should be operated as soon as possible. Delayed wound repair increases the risk of endophthalmitis and may result in worse visual prognosis. Topical and systemic antibiotic therapy should be continued after wound repair.

6. Complications:

Endophthalmitis

Glaucoma

Retinal detachment

Maculopathy

Vitreous hemorrhage

Choroidal rupture

Cataract

Phthisis bulbi

Sympathetic ophthalmia

Blindness

7. Community Education and Preventive Medicine

Taking precautions against potential factors that may cause ocular injury by raising public awareness is the primary priority. Seat belt use significantly

reduces the risk of ocular injury in traffic accidents. Sharp-drilling tools and explosive materials should be kept away from children. Especially in the industrial sector, metal workers should be encouraged to use protective glasses and other protective equipment.

As a result; treatment of globe rupture is a condition that requires emergency surgery. The rapid diagnosis of the patient seen in the emergency room, taking protective measures and taking the surgical operation as soon as possible has an important role on the prognosis of the disease.

8. References

- [1] Liggett PE, Pinje KJ, Barlow W, Ragen M, Ryan SJ. Ocular trauma in an urban population. *Ophthalmology*. 1990;97:581-4.
- [2] Smith D, Wrenn K, Stack LB. The epidemiology and diagnosis of penetrating eye injuries. *Acad Emerg Med*. 2002;9(3):209-13.
- [3] Özdemir M, Yaşar T, Şimşek Ş, Durmuş AÇ. Göz Travması Olgularımızın Epidemiyolojik Değerlendirmesi. *Van Tıp Dergisi* 2002;9:1.
- [4] Purtskhvanidze K, Saeger M, Treumer F, Nölle B, Roeder J. Open globe and penetrating eyelid injuries from fish hooks. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):26.
- [5] Oluyemi F. Epidemiology of penetrating eye injury in Ibadan: a 10-year hospital-based review. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2011;18(2):159-63.
- [6] Dogramaci M, Erdur SK, Senturk F. Standardized Classification of Mechanical Ocular Injuries: Efficacy and Shortfalls. *Beyoglu Eye J*. 2021;6(3):236-242.
- [7] Deud BG, Hammerschmidt HF, Kniggendorf MV, Hopker LM, Müller GG. Ocular trauma score as a visual prognostic factor of open globe injuries in a hospital of southern Brazil. *Arq Bras Oftalmol*. 2021;84(6):576-581.
- [8] Blair K, Alhadi SA, Czyz CN. Globe Rupture. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- [9] Venkatesh R, Bavaharan B, Yadav NK. Predictors for choroidal neovascular membrane formation and visual outcome following blunt ocular trauma. *Ther Adv Ophthalmol*. 2019;11:2515841419852011.

- [10] Soylu M, Sizmaz S, Cayli S. Eye injury (ocular trauma) in southern Turkey: epidemiology, ocular survival, and visual outcome. *Int Ophthalmol*. 2010;30(2):143-8.
- [11] Hwang K, Kim JH. Effect of restraining devices on eye injury in motor vehicle collisions. *J Craniofac Surg*. 2015;26(1):220-1

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 15

insac



**Parapnömonik Plevral Effüzyonlara Yaklaşım
(Gökçen Sevilgen)**

Parapnömonik Plevral Effüzyonlara Yaklaşım

Gökçen Sevilgen

*Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı Rize,
E-mail: gsevilgen@gmail.com*

1. Giriş

Parapnömonik plevral effüzyonlar hem göğüs hastalıkları hemde göğüs cerrahisinin ortak konularından olup teşhis, tedavi ve takiplerinde beraber değerlendirdikleri ve göğüs cerrahisinin gerektiğinde müdahil olduğu bir durumdur. 1. Dünya savaşında askeri kamplarda influenza pnömoni salgını ile beraber parapnömonik plevral effüzyon ve ampiyem salgını baş gösterince “Ampiyem Kurulu” oluşturulmuş ve tedavi önerileri; 1: Erken kapalı direnaj(seri torasentez, tüp torakostomi), 2: Erken açık direnajdan kaçınma, 3: Ampiyem kavitasyonunun sterilizasyonu ve obliterasyonu ve 4: Hastaların beslenme durumunun korunması şeklinde karar verilmiş (1,2).

Antibiyotikler ile gerilemeyen, direnajın gerektirdiği effüzyonlar komplike parapnömonik plevral effüzyonlardır. Pnömonilerin %57’sinde plevral sıvı gelişir ve %10 plevral ampiyem ilerler (3,4). İntraplevral aralıkta irin/püy olarak tanımlanan torasik ampiyem, dünya genelinde de önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Ampiyem, plevral kaviteyi yaygın olarak tutabileceği gibi, ilerleyen süreçte septalar gelişerek multilokülasyonlar göstermektedir, hastanede yatış süresi uzamakta, mortalite artmaktadır (4). Yüz yıl sonra, antibiyotik tedavisi, görüntüleme teknikleri, intraplevral fibrinolitik ilaçlar ve minimal invaziv cerrahi teknikleri içeren büyük ilerlemelere rağmen ampiyem tedavisinde temel ilkeler önemini korumaya devam etmektedir (5). Bu bölümün amacı parapnömonik plevral effüzyonlu hastayı yöneten iç hastalıkları, göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi ve yoğun bakım uzmanlarına pratik rehberlik etmeyi amaçlamaktadır.

1.1. Parapnömonik Plevral Effüzyon Tanımı ve Etyolojisi

Toplum kökenli pnömoni olan hastaların %14 ila 19’unda parapnömonik effüzyon gelişir ve kabaca üçte birinde ampiyem veya komplike parapnömonik plevral effüzyon gelişir (6,7). Bazen plevral enfeksiyon hematojen yayılım, subdiyafragmatik enfeksiyon, travma veya iyatrojenik olarak kaynaklansa da, birçok ampiyemin gelişim mekanizması belirsizliğini

korumaktadır. Ampiyemli 4.095 hastanın %21'i 90 gün içinde yeniden yatırılmış ve %27'si ampiyeme ikincil olduğu tespit edilmiş(8). Parapnömonik efüzyon, akciğer enfeksiyonlarına ikincil olarak plevral aralıkta sıvı toplanması olup, hastaların %57'sinde plevral sıvı vardır ve bunlarında %10' u komplike olarak ampiyeme dönüşür.

Rutin plevral sıvı kültürlerinde %50 üreme olmaktadır (9). Visseral plevranın altından bakteriyel migrasyonun olması ile plevral enfeksiyon ve komplike parapnömonik plevral efüzyon gelişir, bakteriyolojik etken pnömoni ile benzerdir. Bakteriyolojik olarak doğrulanmış vakalarda plevral enfeksiyona neden olan %50 penisiline duyarlı streptokoklar, diğer yarısında ise penisiline dirençli stafilokok ve enterobakterilerdir (9). Ampiyem ile ilgili başka bir çalışmada da plevral enfeksiyon kültür pozitifliği %56 olarak belirtilmiş, bunun %43' ü plevral sıvı/püy olarak belirtilmiş. Toplum kaynaklı plevral enfeksiyonların %25 anaerobik bakteriler oluşturur. Bu nedenle bu hastalar için uygun ampirik antibiyotik seçenekleri streptokokları, penisiline dirençli stafilokokları ve Enterobakterileri kapsamalı ve anaerobik bakteri tedavisini de içermelidir (9). Buna karşılık hastane kaynaklı plevral enfeksiyonlarda etken %70 metisinine dirençli *S. Aureus* ve enterobakterler ve ilaca dirençli bakteriler de prognoz kötü seyredir. Mikoplasma ve *Lejyonella* da ise rutin kültürlerden farklıdır, moleküler bakteriyel teknikler, bu türlerin hiçbirine dair hiçbir kanıt bulamamış, bu patojenlerin plevral enfeksiyonun olası nedenleri olmadığını ve onları hedef alan ampirik antibiyotik rejimlerinin muhtemelen gerekli olmadığını önerilmekte, Fakat anaerobik bakterilere etkin ampirik tedavi olması gerekir (9).

Streptokok (16.3%), stafilokok (15.5%), Gram-negatif (8.9%), anaeroblar (5.7%), *Pseudomonas* (4.4%) and mikobakteriler (9.1%) olarak tespit edilmiş (10).

Hastane kökenli grupta ise MRSA, Enterobakteriler, anaeroblar, *Pseudomonas* türleri ve polimikrobiyal enfeksiyonlar daha sık görülmüş.

1.2. Parapnömonik Plevral Efüzyon Fizyopatoloji

Plevral aralıkta yaklaşık 5-10 mL kadar transüdatif sıvı bulunur. Pnömoni gelişmesi durumunda mezotel hücrelerde permeabilitesinin değişmesiyle proteinden zengin eksüda vafında sıvı birikir, Plevral lenfatikler tarafından uzaklaştırılır. Glikozun, karbondiyoksite dönüşmesi, mikroorganizma ve lökositlerin ürünü laktat, pH ve glikoz düşer. Sıvı içerisinde nötrofillerin parçalanması ile LDH artar, ilk 2-3 gün sıvı steril ve eksüda vafındadır. Hücre az, LDH düşük, glikoz düzeyi normal, plevral sıvı pH 7,3'den yüksektir. Gram boyamada, kültürde bakteri gösterilemez, bu evreye "komplike olmamış parapnömonik efüzyon" denir. Plevral sıvıdaki glikoz düzeyi bakterilerin çoğalması sırasında 40 mg/dL'nin altına iner, glikoz ara

ürün, laktik asidin artmasıyla pH 7,1'in altına iner, LDH 1000 U/L'nin üzerine çıkar. Bu evre "komplike parapnömonik efüzyon" evresidir, gereken müdahale edilmez ise Plevral Ampiyeme dönüşür ve eksudatif, fibrinopürülan ve organizasyon evresi olmak üzere süreç ilerler ve son evre olan organizasyon evresine geçilir (13), korteks oluşur, daha agresif invazif cerrahi yöntemler gerekebilir. Organizasyon evresi 7-14 gün içinde gelişir.

1.2.1. Parapnömonik Plevral Effüzyon Tanı ve Tedavi

Standart akciğer grafisi pnömoni hastalarının plevral effüzyon değerlendirmesinde ilk görüntüleme yöntemidir. Arka-ön ve yan grafilerde diyafragma sınırlarının silinmesi ve sinüslerin açık olması önemli miktarda efüzyon olmadığını gösterir, 10 mm den fazla sıvı olması durumunda torasentez endikasyonu doğar. Toraks ultrasonografisi ile 50 ml üzerindeki plevral effüzyonlar tespit edilebilir, aynı zamanda lokülasyonları ve septasyonları da görebilmemizi sağlar. Toraks ultrasonografi komplike parapnömonik plevral effüzyonlarda tanı ve septasyonların saptanmasında güvenli, doğruluğu yüksek bir yöntemdir (12). Bilgisayarlı tomografi çok yaygın kullanılan, ilk tanıda ve/veya pnömoninin takiplerinde sıkça başvurulmuş bir görüntüleme yöntemidir. Akciğer kanseri, amfizematöz akciğer hastalıkları, enfeksiyöz akciğer hastalıkları, konjenital akciğer hastalıkları gibi birçok ek patolojiler tespitinde etkili bir yöntem olup, septasyonlar, plevral kalınlaşma, multilokülasyon rahatlıkla değerlendirilir.

Parapnömonik plevral effüzyonda torasentezde püy alınması Ampiyem tanısı koydurur. Komplike parapnömonik plevral effüzyonda ise torasentez sıvısının pH <7,2 ve/veya LDH>1000IU/L, glukoz<40 mg/dL, Gram boyama ve kültür pozitifdir.

1.2.2. Parapnömonik Plevral Effüzyonda Tedavi

Etkin tedavi prensipleri, uygun antibiyotik kullanarak enfeksiyon ve sepsisin kontrolü, plevral boşluktan effüzyon ve ampiyem drenajı ve ampiyem kavitesinin obliterasyonu ile akciğerin ekspansiyonunu sağlamak olarak sıralanabilir.

Pnömoni hastalarında uygun antimikrobiyal tedavisine 48-72 saat geçmesine rağmen yanıt alınması durumunda plevral effüzyon yönünden araştırılmalı veya yaşı hastalarda nefes darlığı, anemi, kilo kaybı olması durumunda da plevral effüzyon araştırmak gerekmektedir(13).

Parapnömonik plevral effüzyon 1962 yılında eksudatif-fibrinopürülan ve organizasyon evresi olarak 3 evre sınıflaması yapılmıştır (11). Eksudatif evre 2-3 hafta sürmekte, fakat evrelere progresyon süresi değişken olduğu için müdahaleler hızlı ve tedaviler süratli gözden geçirilmeli ve düzenlenmelidir.

Potansiyel olarak enfekte olmuş bir plevral boşluğun uzun süreli “beklenen” yönetiminin hiçbir rolü yoktur (4), hastane yatış süreleri artar ve benzer şekilde göğüs tüpü takılmasının 3 günden fazla geciktirilmesi mortalite artması ile ilgilidir (4,14).

1.2.3. Terapötik Torasentez

Evre I eksudatif effüzyonların antibiyotik teavisi ile gerilediği yaygın olarak inanılsada (15) komplike parapnömonik effüzyon/Ampiyem hastalarının %28-%67’ nde başarısız olduğu bildirilmiş (16-17). Genel izlenim, erken drenajın daha başarılı olduğu, ancak optimal drenaj yönteminin iyi çalışılmadığı yönündedir (5). Terapötik torasentez geçmiş yıllarda tedavide kullanılmış fakat günümüzde nadir hastalarda uygulanmakta, komplike olmamış basit parapnömonik plevral effüzyonlarda uygun antibiotiklerle birlikte torasentez önerilmektedir (18).

1.2.4. Tüp Torakostomi

Toraks ultrasonografik bulgulara septaların görülmesi, ekojenite veya bilgisayarlı tomografide plevral kalınlaşma, lokülasyonlar görülmesi torasentezin tek başına yetersiz olduğunu gösterir, tüp torakostomi, fibrinolitik tedavi(İPFT), VATS(Videoassisted thoracoscopic surgery)/Torakotomi gerekli olacaktır (19,20).

Ampiyem/KPE direnaji için uygun tüp boyutu tartışmalıdır, girişimsel radyoloji yayınlarında 14Fr küçük kataterler ile başarılı sonuçlar bildirilmiş olup, görüntüleme eşliğinde seçilmiş hastalarda uygulanmıştır (19). Cerrahi olarak 28-32Fr Tüp torakostomi önermekteyiz.

Küçük çaplı (14 Fr) bir tüpün rutin yıkanması ve bükülme için izlenmesi gerektiğini tavsiye ediyoruz.

1.2.5. İntraplevral Fibrinolitik(IPFT) Tedavi

Fibrin birikmesi plevral lokülasyonlara ve yapışıklıklara yol açmaktadır ve direnajn kesilmesi ve akciğerin ekspansiyonunu engeler. Göğüs tüpünden IPFT uygulanması ile enzimatik debridman gerçekleşir, cerrahi ihtiyacını azaltabilir fakat tedaviyi geciktirebilir, maliyetleri yükseltebilir.

Streptokinaz, Ürokinaz MIST1, tPA tek başına veya kombine olarak DNase ile birlikte MIST2 tarafından kullanılmıştır (21,22). Hastanın değerlendirilmesinde beyaz küre sayısı, C-reaktif protein, göğüs ağrısı, iştah ve sepsis bulguları önemli faktörlerdir. MIST2 verilerine göre tPA ve DNase daha başarılı olduğu bildirilmiş (22). Klinik belirti ve enfeksiyon belirtileri düzelen hastalarda plevral kalınlaşma veya küçük steril kaviterler olması ek

tedaviyi gerektirmez, uzun süre izlemlerde rezidüel kalıntıların düzeldiği görülmüş(5).

Fibrinolitik enzimler yüksek moleküler ağırlığa sahiptir (tPA için 70 kDa), bu da intraplevral uygulamadan sistemik absorpsiyonu sınırlar. İntraplevral streptokinazın sistemik fibrinoliz üzerinde çok az ölçülebilir etkisi vardır, 25 mg tPA'nın intraplevral damlatılmasının plazma pıhtılaşma profilleri ve fibrinojen seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi yoktur (38). Ancak, intraplevral tPA (5-10 mg) kullanan birkaç prospektif çalışma (toplam 465 hasta), vakaların %0 ila %5'inde plevral kanama bildirmiştir (36,37). Kanama, hepsinde konservatif olarak yönetildi (transfüzyon ve IPFT'nin kesilmesi); hiçbir hastada sistemik kanama görülmemiş. 5 ila 10 mg'dan daha yüksek dozlarda tPA'nın güvenlik profili biraz çelişkilidir ve daha küçük hasta örnekleriyle sınırlıdır.

1.2.6. Cerrahi Tedavi

Komplike PPE ve ampiyem antibiyotikler ile gerilemeyen bir durumdur ve fibrinopürülan evrede fibrin birikimleri, multilokülasyon ve septasyon hastane yatışını uzatır ve mortaliteyi artırdığı için cerrahiye gerekli kılar (23). Bu evrede tüp torakostomi, intraplevral fibrinolitik tedavi(IPFT), VATS(Videotorakoskopik) delokülasyon ve nadir olarak torakotomi dekortikasyon tedavi opsiyonlarıdır (24,25).

Literatürde bu hastalar için minimal invazif yaklaşım olduğu için VATS en iyi yöntem olup başka çalışmalarda hatta üstün olduğundan dolayı bunu desteklemektedir (26,27,28). Retrospektif olarak 420 hasta ile yapılan en geniş çalışmada Tong ve arkadaşları VATS dekortikasyon torakotomi ile karşılaştırıldığında güvenli, etkili ve fonksiyonel sonuçları olduğunu belirtmişler (29). Benzer şekilde Shresta ve ark. erken ve geç dönemde VATS yaptıkları hastalarda da faydalı olduğu sonucuna varmışlar (30).

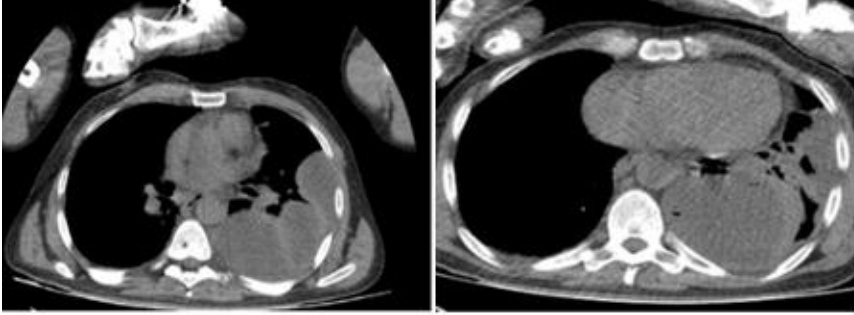
EACTS(The European Association of Cardio-Thoracic Surgery) Evre II ve III plevral ampiyem yönetiminde VATS' ın önemli bir rolü olduğuna karar verilmiştir (31). Benzer şekilde Wozniak ve ark. özellikle klinik olarak ilerlemiş ampiyemde erken ve agresif tedaviyi güçlü bir şekilde önermişlerdir (39).

Direnaj ve IPFT %30 başarısızlıkla sonuçlanır ve cerrahi gereken vakalardır, popülasyon bazlı çalışmalarda ampiyemde 30-günlük mortalite %11 olarak gerçekleşmiş (32).

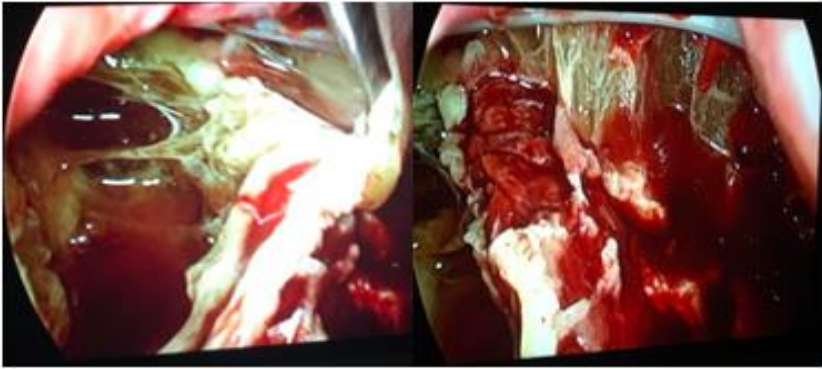
VATS dekortikasyonun 30-günlük mortalitesi ise %0, opere edilmeyen hastalarda hastane mortalitesi ise %15 (32). Minimal invazif cerrahi yöntemler(VATS) hastane kalış sürelerini azaltmaktadır. Multiloküle (Resim 1-2) komplike PPE tedavisinin erken evresinde ilk basamak tedavi seçeneği

olarak VATS'ı öneriyoruz. VATS, torakotomiye geçiş eşiği düşük olan ampiyemli hastalarda operasyon süresinin gereksiz yere uzamasını ve komplikasyonları önlemek ve ayrıca fibrinolitik ilaç ihtiyacını ortadan kaldırmak için etkili bir tedavi yöntemidir.

Resim 1



Resim 2



2. Sonuç

Plevral enfeksiyonun tedavisinde deneyimli göğüs hastalıkları uzmanları ve göğüs cerrahları arasında multidisipliner yaklaşım yönetimini öneriyoruz. Plevral enfeksiyonun bakteriyolojik olarak pnömoniden önemli ölçüde farklı olduğunu ve hastane kaynaklı plevral enfeksiyonun yüksek mortaliteye sahip bir alt hastalık olduğu, bu hastalıkla ilişkili yüksek morbidite ve mortaliteyi azaltmak için daha iyi antibiyotik ve terapötik stratejiler belirlenmelidir. Uygun antimikrobiyal tedavi süresi belirsiz olup, parenteral tedaviye objektif klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlanana kadar (yeterli plevral drenaj dahil) devam edilir ve ardından oral tedaviye geçilmelidir. Toplam tedavi süresi, hastanın klinik yanıtına bağlı olarak genellikle 3 ila 6 haftadır (5-33).

Evre I (eksüdatif) efüzyonların tek başına antibiyotiklerle direnaja olmadan düzeldiğine yaygın olarak inanılsa da (15,35), Ampiyem/KPE'li hastaların

%28-67'sinde tek başına antibiyotiklerle başarısız ayakta tedavi bildirilmiştir (16,17). Genel görüş, erken drenajın daha başarılı olduğu, ancak optimal drenaj yönteminin iyi çalışılmadığı yönündedir.

Bazı hastalarda toraks ultrasonografik veya bilgisayarlı tomografide septasyon, ekojenite artışı, plevral kalınlaşma, multilokülasyonlar olması tek başına torasentez yetersiz olmakta tüp torakostomi, IPFT, VATS gerekir. İleri yaş cerrahiye engel değildir (26).

Tablo 1: Plevral Enfeksiyonda İlk Tedavi Yaklaşımı

	Tedavi Yaklaşımı
Az Plevral Effüzyon(1-2cm)	Medikal Tedavi ±Terapötik Torasentez
Plevral Kalınlaşma Yok	Medikal Tedavi ±Terapötik Torasentez
Enfeksiyöz Etiyoloji Belli Değil (Kalp Yetmezliği, Böbrek Yetmezliği, Asit)	Medikal Tedavi ±Terapötik Torasentez
Birkaç Günlük Semptom	Medikal Tedavi ±Terapötik Torasentez
Toksik veya Unstabil Durum Ateş,WBC,CRP ↑↑↑, Göğüs Ağrısı	Tüp Torakostomi±IPFT
Birkaç haftaya kadar Şikayetler	Tüp Torakostomi±IPFT
BT de Multipl Koleksiyon	Tüp Torakostomi±IPFT
Torasentezde Püy Alınması	Tüp Torakostomi±IPFT
Akciğer Ekspanse Değil (BT' de hava kabarcıkları mevcut)	Cerrahi
Kostalar Kontrakte	Cerrahi
Multipl Ayrı Koleksiyonlar	Cerrahi

Erken Multidisipliner Yaklaşım Göğüs Hastalıkları-Göğüs Cerrahisi

Erken uygun invazif yöntemler bazen kısmen başarı olabilir o yüzden hastalar klinik ve görüntüleme yöntemleri ile yakın takip edilmelidir, daha fazla müdahale gerekeceğinden 1-2 güne netleşir. Sonraki tedavi aşamalarına hızlı bir şekilde geçmek tamamen sezgiseldir literatürde çalışılmamıştır. Önerilen bir-iki güne tedavi süreci netleşir, bununla beraber hastanın klinik durumu(Ateş, göğüs ağrısı, CRP, WBC, iştah ve sepsis belirtileri) da önemlidir. Enfeksiyonun klinik belirti ve semptomları düzelen hastalarda plevral kalınlaşma veya küçük steril sıvı boşlukları varsa tedaviye gerek kalmaz. Böyle kalıntı plevral bulgular genellikle uzun süreli izlemlerde düzeldiği görülmüştür (34).

Ampiyem yönetimindeki zorluk belirli hastalarda farklı sonuçlar görülmekte buda hastanın komorbid hastalıklarına, fizyolojik rezervlerine, immune cevabına, plevral organizasyon ve lokülasyon, plevral sıvı biyokimyasına, tedavi aşamalarının zamanlamasına bağlıdır. Hipokrat zamanından buyana bilinen Ampiyem yaygın ve morbiditesi yüksek durumun

tedavi sürecini değiştirebilmek için erken risk değerlendirmesi, hasta seçimi ve tedavilerin kişiselleştirilmesi ile mümkün olacaktır.

3. Referanslar

- [1] Tung J, Carter D, Rappold J. Empyema commission of 1918- Impact on acute care surgery 100 years later. *J Trauma Acute Care Surg* 2019;86(02):321–325
- [2] The Empyema Commission. Cases of empyema at Camp Lee, VA: preliminary report. *JAMA* 1918;71(05):366–373
- [3] Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118: 1158-71.
- [4] Heffner JE, McDonald J, Barbieri C, Klein J. Management of parapneumonic effusions. An analysis of physician practice patterns. *Arch Surg* 1995; 130: 433-8.
- [5] Godfrey MS, Bramley KT, Detterbeck F. Medical and Surgical Management of Empyema. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019 Jun;40(3):361-374. doi: 10.1055/s-0039-1694699. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31525811.
- [6] Falguera M, Carratalà J, Bielsa S, et al. Predictive factors, microbiology and outcome of patients with parapneumonic effusion. *Eur Respir J* 2011;38(05):1173–1179
- [7] Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Scally C, Fawzi A, Hill AT. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64(07):592–597
- [8] Semenkovich TR, Olsen MA, Puri V, Meyers BF, Kozower BD. Current state of empyema management. *Ann Thorac Surg* 2018; 105(06):1589–1596
- [9] Maskell NA, Batt S, Hedley EL, Davies CWH, Gillespie SH, Davies RJO. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(07):817–823
- [10] Marks DJB, Fisk MD, Koo CY, et al. Thoracic empyema: a 12-year study from a UK tertiary cardiothoracic referral centre. *PLoS One* 2012;7(01):e30074

- [11] Andrews NC, Parker EF, Shaw RR, Wilson NJ, Webb WR. Management of nontuberculous empyema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 935-6
- [12] Hassan M, Mercer RM, Rahman NM. Thoracic ultrasound in the modern management of pleural disease. *Eur Respir Rev.* 2020 Apr;29(156):190136.
- [13] El Solh AA, Alhajjhasan A, Ramadan FH, Pineda LA. A comparative study of community- and nursing home-acquired empyema thoracis. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(11):1847–1852
- [14] Ashbaugh DG. Empyema thoracis. Factors influencing morbidity and mortality. *Chest* 1991;99(05):1162–1165
- [15] Davies HE, Davies RJO, Davies CWH, BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(Suppl 2):ii41–ii53
- [16] Meyer CN, Rosenlund S, Nielsen J, Friis-Møller A. Bacteriological aetiology and antimicrobial treatment of pleural empyema. *Scand J Infect Dis* 2011;43(03):165–169
- [17] Lindstrom ST, Kolbe J. Community acquired parapneumonic thoracic empyema: predictors of outcome. *Respirology* 1999;4 (02):173–179
- [18] Erdoğan V, Metin M. Parapneumonic Pleural Effusion and Empyema: Review. *Solunum* 2013;15(2):69-76 • DOI: 10.5152/ solunum. 2013. 013
- [19] Akhan O, Ozkan O, Akinci D, Hassan A, Ozmen M. Image-guided catheter drainage of infected pleural effusions. *Diagn Interv Radiol* 2007;13(04):204–209
- [20] Kearney SE, Davies CW, Davies RJO, Gleeson FV. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol* 2000;55(07):542–547
- [21] Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, et al; First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group. U.K. controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005;352(09):865–874
- [22] Luengo-Fernandez R, Penz E, Dobson M, et al. Cost-effectiveness of intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection: evidence from the MIST2 randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2019 (e-pub ahead of print). Doi: 10.1183/13993003.01550-2018

- [23] Okumus NG, Karaosman S, Chop E, et al. Efficacy of intrapleural streptokinase in complicated pleural effusions and empyema. *Turk Thorac J.* 2010;11:10–3.
- [24] Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al.; First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med.* 2005 Mar;352(9):865–74.
- [25] Tuncozgun B, Elbeyli L. Surgical treatment of parapneumonic empyema. *Turk Thorac J.* 2002;3:23–6.
- [26] Schweigert M, Solymosi N, Dubecz A, Fernández MJ, Stadlhuber RJ, Ofner D, et al. Surgery for parapneumonic pleural empyema—what influence does the rising prevalence of multimorbidity and advanced age has on the current outcome? *Surgeon.* 2016 Apr;14(2):69–75.
- [27] Petrakis IE, Kogerakis NE, Drositis IE, Lasithiotakis KG, Bouros D, Chalkiadakis GE. Video-assisted thoracoscopic surgery for thoracic empyema: primarily, or after fibrinolytic therapy failure? *Am J Surg.* 2004 Apr;187(4):471–4.
- [28] Cunniffe MG, Maguire D, McAnena OJ, Johnston S, Gilmartin JJ. Video-assisted thoracoscopic surgery in the management of loculated empyema. *Surg Endosc.* 2000 Feb;14(2):175–8.
- [29] Tong BC, Hanna J, Toloza EM, Onaitis MW, D’Amico TA, Harpole DH, et al. Outcomes of video-assisted thoracoscopic decortication. *Ann Thorac Surg.* 2010 Jan;89(1):220–5.
- [30] Shrestha UK, Thapa B, Baral R. meat. Videothoracoscopic management of empyema thoracis in tertiary level thoracic unit. *J Inst Med.* 2013;35:11–3.
- [31] Scarci M, Abah U, Solli P, Page A, Waller D, van Schil P, et al. EACTS expert consensus statement for surgical management of pleural empyema. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Nov;48(5):642–53.
- [32] Farjah F, Symons RG, Krishnadasan B, Wood DE, Flum DR. Management of pleural space infections: a population-based analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(02):346–351
- [33] Birkenkamp K, O’Horo JC, Kashyap R, et al. Empyema management: a cohort study evaluating antimicrobial therapy. *J Infect* 2016;72(05):537–543
- [34] Neff CC, vanSonnenberg E, Lawson DW, Patton AS. CT follow-up of empyemas: pleural peels resolve after percutaneous catheter drainage. *Radiology* 1990;176(01):195–197

- [35] Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions : an evidence-based guideline. *Chest* 2000;118(04):1158–1171
- [36] Mehta HJ, Biswas A, Penley AM, Cope J, Barnes M, Jantz MA. Management of intrapleural sepsis with once daily use of tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease. *Respiration* 2016;91(02):101–106
- [37] Piccolo F, Pitman N, Bhatnagar R, et al. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease for pleural infection. An effective and safe alternative to surgery. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(09):1419–1425
- [38] Thommi G, Shehan JC, Robison KL, Christensen M, Backemeyer LA, McLeay MT. A double blind randomized cross over trial comparing rate of decortication and efficacy of intrapleural instillation of alteplase vs placebo in patients with empyemas and complicated parapneumonic effusions. *Respir Med* 2012; 106(05):716–723
- [39] Wozniak CJ, Paull DE, Moezzi JE, Scott RP, Anstadt MP, York VV, et al. Choice of first intervention is related to outcomes in the management of empyema. *Ann Thorac Surg.* 2009 May;87(5):1525–30.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 16

insac



**Probiyotiklerin Bağırsak Fizyolojisine ve Florasına Katkısı
(Suna Kızılyıldırım, Hikmet Yeter Coğun)**

Probiyotiklerin Bağırsak Fizyolojisine ve Florasına Katkısı

Suna Kızılyıldırım¹, Hikmet Yeter Çoğun²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Isparta, Turkey, E-mail: sunakizilyildirim@sdu.edu.tr

²Çukurova Üniversitesi, Ceyhan Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana,
Turkey e-mail: hcogun@cu.edu.tr

Özet

Probiyotikler, yeterli miktarda alındığında konak canlıda çeşitli faydalar sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Bağırsak florasının korunması, irritabl bağırsak sendromu, enterit, bakteriyel enfeksiyonlar ve çeşitli gastrointestinal enfeksiyonların tedavisinde destekleyici olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, probiyotiklerin bağırsak florasının düzenlenmesinde, enfeksiyonlarının tedavisinde ve fizyolojisinde önemli rolleri olduğu kanıtlanmıştır. Bu derlemede probiyotiklerin bağırsak fizyolojisine ve florasına katkılarına ilişkin mevcut bilgileri özetlenmiştir.

1. Giriş

Probiyotikler, Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre "yeterli miktarlarda uygulandığında konağa fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanmaktadır (Hemarajata vd., 2013). İlk olarak Probiyotik kavramı, Nobel ödüllü Rus bilim adamı Eli Metchnikoff tarafından 1908'de ortaya atılmıştır (Metchnikoff, 2004). Lilly ve Stillwell tarafından 1965'te "bir mikroorganizma tarafından salgılanan ve diğerinin büyümesini uyaran maddeleri" tanımlamak için kullanılmıştır (Lilly ve Stillwell 1965). Daha sonra Parker (1974) probiyotikler için "bağırsak mikrobiyal dengesine katkıda bulunan organizmalar ve maddeler" olduğunu öne sürmüştür. Fuller (1989) "mikrobik dengesini geliştirerek konukçu hayvanı faydalı bir şekilde etkileyen canlı bir mikrobiyal yem takviyesi" olarak değiştirmiştir. Ayrıca yine aynı bilim insanı (Fuller 1989) , probiyotiklerin bağırsak mikroflorası üzerindeki etkisini güçlenmiş ve terapötik ajanlar olarak kabul edilebileceğini bildirmiştir (Marteau vd., 2001).

Havenaar and Huis In't Veld (1992) probiyotik seçmek için şu parametreleri önermişlerdir; mide asidine ve pankreas salgılarına direnç, epitel hücrelerine yapışma, antimikrobiyal aktivite, patojenik bakterilerin yapışmasının inhibisyonu, antibiyotiklere direnç, gıda katkı maddelerine tolerans ve gıda matrisindeki stabilitedir. En fazla kullanılan probiyotikler;

Lactobacillus, *Bifidobacterium* ve *Streptococcus*'dır. Probiyotik bakterilerin, bağırsak mukus tabakalarının oluşumunu kolaylaştırdığı, antibakteriyel faktörler sentezlediği, İmmünoglobulin A salgılanmasını ve bağırsak epitel hücrelerine rekabetçi yapışmayı ve bağırsak epitel fonksiyonunu düzenlediği kanıtlanmıştır (Liu vd., 2020). Ayrıca, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* ve *C. difficile* dahil olmak üzere birçok enterik patojenin in vitro büyümesini engellediği gösterilmiştir (Fioramonti vd., 2003).

Tablo 1. Terapötik Etkiye Sahip Olduğu Bulunan Probiyotikler (Marteau vd., 2001; Fioramonti vd., 2003).

Probiyotik	Hastalık
<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	Antibiyotik ilişkili ishal
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	
<i>Enterococcus faecium</i> SF68	
<i>Bifidobacterium longum</i>	
<i>Saccharomyces boulardii</i>	
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GC	Akut gastroenterit
<i>Lactobacillus reuteri</i>	
<i>Lactobacillus casei</i> strain Shirota	
<i>Enterococcus faecium</i> SF68	
<i>Saccharomyces boulardii</i>	
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	İshal
<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	
<i>Lactobacillus fermentum</i> strain KLD	
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	
<i>Saccharomyces boulardii</i>	

2. Probiyotikler ve bağırsak fizyolojisi

Probiyotiklerin yoğun kullanımı bağırsak fizyolojisinde önemli etkileri mevcuttur. Bu etkilerin başında bağırsak florasında “iyi bakterilerin” sayısını artırarak bağırsak sağlığını korumaktadır.

Canlılarda bağırsaklar genel olarak zararlı bileşiklerin girişini önlemek için dış ve iç ortamlar arasında bir bariyer görevi görmektedir. Bu bariyer fiziksel olarak epitelden oluştuğu gibi aynı zamanda bol miktarda bağışıklık hücrelerini içerir. Yapılan klinik çalışmalar, bağırsak enfeksiyonları, Crohn hastalığı, çölyak hastalığı, gıda intoleransı ve nonsteroid antiinflatuar ilaca bağlı enteropati dahil olmak üzere bir dizi sindirim bozukluğunda bağırsak geçirgenliğinin değiştiğini göstermiştir (Bjarnason vd.,1995). Bu etkilerin en önemli ve günümüzde en çok ciddi rahatsızlık gösteren bağırsak geçirgenliği

rahatsızlığıdır. Bu rahatsızlıkla ilgili Garcia-Lafuente vd., (2001) sıçanlarla yaptıkları bir çalışmada hayvanlarda *Escherichia coli* ile artan bağırsak geçirgenliğini *Lactobacillus brevis* ile kolonizasyondan sonra bir azalma saptamışlardır. Mao vd., (1996) sıçanlarla yaptıkları bir çalışmada bağırsak paraselüler geçirgenliğinin metotreksat tarafından önemli biçimde arttığı bulunmuştur, bu artan geçirgenlik, mezenterik lenf düğümlerinde, karaciğerde, dalakta ve kanda saptanan bakterilerin yer değiştirmesiyle bağlantılı olduğunu saptamışlardır. Ayrıca çalışmada hayvanlar, metotreksat uygulamasından önce ve sonra 3 gün boyunca *Lactobacillus reuteri* veya *Lactobacillus plantarum* ile oral yoldan tedavi edildiğinde hem geçirgenlik hem de bakteriyel translokasyon güçlü bir şekilde azaldığı saptamışlardır. Yine ishal ile ilgili yapılan başka bir çalışmada antibiyotik kullanan 466 hastaların %18.9'unda ishal gözlerken, antibiyotiğin yanı sıra probiyotik kullananların %5.7'sinde ishal gelişmiştir (Erdeve vd., 2002).

Probiyotikler, bağırsak motilite bozukluklarının tedavisi için yeni bir terapötik ajan olarak önerilmiştir. *L. reuteri* uygulamasının bağırsak hareketliliğini etkileyen afferent duyu sinirlerinin modülasyonu yoluyla sıçanlarda bağırsak-beyin eksenini etkileşime girdiği gösterilmiştir (Didimi vd., 2017).

Bir başka çalışmada ise, *Bifidobacterium longum* NK49 ve *Lactobacillus plantarum* NK3 gibi probiyotiklerin oral yoldan verilmesi, bağırsak bariyer bütünlüğünü güçlendirdiğini bildirmiştir (Kim vd., 2019).

3. Probiyotikler ve Bağırsak Florası

Probiyotikler, bağırsakta bulunan patojen mikroorganizmaların büyümesini baskılayan antimikrobiyal maddeler veya metabolik bileşikler üretirler. Bununla birlikte bağırsak mukozasındaki patojen mikroorganizmalara ile reseptörler ve bağlanma bölgeleri için rekabet ederler. Probiyotikler, bağırsak florasında değişikliklere neden olabilir ve mikrobiyal toplulukları stabilize edebilirler (Hemaraş vd., 2013).

Bağırsak florası probiyotik tedavisi sırasında değişebilir. *L. reuteri* uygulaması, bağırsaklarda *Yersinia enterocolitica* gibi bazı zararlı bakterileri büyümesini engellemektedir (Li vd., 2021).

Yapılan bir çalışmada, *Lactobacillus rhamnosus* DR20, 6 denekte (6/10) laktobasil popülasyonunda baskın hale geldiği, ancak tedavi kesildikten iki ay sonra, sadece bir denekte kolonize olmaya devam ettiği tespit edilmiştir (Tannock vd., 2000).

Yaygın olarak tanınan bağırsak probiyotikleri arasında *Lactobacillus Bifidobacterium*, *Streptococcus* ve birkaç *E. coli* suşu bulunmaktadır. Ayrıca son çalışmalarda *Akkermansia muciniphila* ve *Bacteroides thetaiotaomicron*

gibi bazı yeni nesil probiyotikleri içermeye potansiyelini gösterdiğini bildirilmiştir (Liu vd., 2020). Probiyotiklerin bağırsakta rotavirüs bağlanmasını, penetrasyonunu ve replikasyonunu engellediğine dair kanıtlar bulunmaktadır. *Lactobacillus casei* ve *Bifidobacterium adolesan*, Rotavirüs NSP4 toksinin azalttığı bildirilmiştir (Harper vd., 2020). İnsanlarda ve hayvanlarda bağırsak florasının korunmasında probiyotiklerin önemli roller oynadığı açıktır.

3.1. Sonuç ve Öneriler

Probiyotik-bağırsak enfeksiyonları ve tedavileri konusunda birçok çalışma olmasına rağmen, bu çalışmalarda kullanılan probiyotik mikroorganizma türü, dozu, çalışmanın in vitro-in vivo olması, kullanılan insan popülasyonu ve hastalığın durumu gibi birçok faktördeki farklılıklar nedeniyle söz konusu olamamaktadır. Yine yapılan birçok çalışmada probiyotik bağırsak sağlık üzerine yararlı etkilerinin mikroorganizma türü ve suşuna göre farklılıklar gösterdiği bildirilmektedir. Probiyotiklerin sağlık üzerine etkilerinin hakkında daha fazla kontrollü çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

4. Referanslar

- Bjarnason, I., Macpherson, A., ve Hollander, D. (1995). Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology*, 108(5), 1566-1581.
- Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, and Whelan K. (2017). Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Constipation. *Adv Nutr*, 8(3), 484-494.
- Erdeve, Ö., Tıraş, Ü., Çamurdan, O., Tanyer, G. ve Dallar, Y. (2002). Çocuk Yaş Gruplarında Antibiyotiğe Bağlı İshallerde *Saccharomyces Boulardii*'nin Profilaktik Etkisi. *Türkiye Klinikleri J. Pediatr.* 11(3), 121-125.
- Fioramonti, J., Theodorou, V., ve Bueno, L. (2003). Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology?. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17(5), 711-724.
- Fuller, R. (1989). Probiotics in man and animals. *The Journal of applied bacteriology*, 66(5), 365-378.
- Garcia-Lafuente, A., Antolin, M., Guarner, F., Crespo, E., ve Malagelada, J. R. (2001). Modulation of colonic barrier function by the composition of the commensal flora in the rat. *Gut*, 48(4), 503-507.

- Harper, A, Vijayakumar, V, Ouwehand, AC, Haar, J, Obis, D, et al. (2020). Viral Infections, the Microbiome, and Probiotics. *Front Cell Infect Microbiol*, 10, 925.
- Havenaar, R., and Huis In't Veld, J. H. (1992). Probiotics: a general view. In *The Lactic Acid Bacteria* Springer, Boston, MA. Volume 1, 151-170.
- Hemarajata, P and Versalovic, (2013). J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol*, 6(1), 39–51.
- Kim, D.E., Kim, J.K., Han, S.K., Jang, S.E., Han, M.J., Kim, D.H. (2019). *Lactobacillus plantarum* NK3 and *Bifidobacterium longum* NK49 Alleviate Bacterial Vaginosis and Osteoporosis in Mice by Suppressing NF-kappaB-Linked TNF-alpha Expression. *J. Med. Food*, 22, 1022–1031.
- Li, H., Zhou, D, Gan R, Huang, S.Y, Zhao, C.N, Shang, A, Xu, X.Y, and Li, H.B. (2021). Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*, 13(9), 3211.
- Liu, Q, Yu, Z, Tian, F, Zhao, J, Zhang, H, Zhai, Q, and Chen, W. (2020). Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier. *Microb Cell Fact*. 19, 23.
- Lilly, D.M., & Stillwell, R.H. (1965). Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 147(3659), 747-748.
- Mao, Y.I.L.E.I., Nobaek, S.O.R.E.N., Kasravi, B.E.H.Z.A.D., Adawi, D.I.Y.A., Stenram, U.N.N.E., Molin, G.O.R.A.N., & Jeppsson, B.E.N.G.T. (1996). The effects of *Lactobacillus* strains and oat fiber on methotrexate-induced enterocolitis in rats. *Gastroenterology*, 111(2), 334-344.
- Marteau, P.R., Vrese, M.D., Cellier, C.J., & Schrezenmeir, J. (2001). Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2), 430-436.
- Metchnikoff, I.I. (2004). *The prolongation of life: optimistic studies*. Springer Publishing Company.
- Parker, R.B. (1974). Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Anim Nutr Health*, 29, 4-8.

Tannock G.W., Munro K., Harmsen H.J., Welling G.W., Smart J., Gopal P.K. (2000). Analysis of the fecal microflora of human subjects consuming a probiotic product containing *Lactobacillus rhamnosus* DR20. *Appl. Environ. Microbiol*, 66, 2578–2588.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 17

insac



**Dudak-Damak Yarıklarının Tedavisinde Temel İlkeler Ve
Zamanlama
(Parvin Jafarguliyev, Hümeysra Kocaelli)**

Dudak-Damak Yarıklarının Tedavisinde Temel İlkeler Ve Zamanlama

Dt. Parvin Jafarguliyev¹, Doç. Dr. Hümeysra Kocaelli²

¹*İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
E-mail: p.jafarguliyev@hotmail.com*

²*İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
E-mail: kocaelli@istanbul.edu.tr*

Özet

Dudak ve/veya damak yarıkları, sadece bölgedeki yumuşak ve sert dokuların devamlılığını bozmakla kalmayıp aynı zamanda orta yüz bölgesinin büyüme ve gelişim bozukluğu ile sonuçlanacak fonksiyonel düzensizliklere de neden olmaktadır. Etkilenen çocuklar doğumdan yetişkinliğe kadar multidisipliner bakıma ihtiyaç duyarlar ve yaşamları boyunca etkilenmeyen bireylere göre daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptirler.

İnsidans, coğrafi kökene, ırk ve etnik gruba, çevresel maruziyetlere ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir.

Dudak damak yarıklarını oluşturan etyolojik faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte hem kalıtsal hem de çevresel faktörler etkili olduğu için multifaktöriyel bir anomali olduğu kabul edilmektedir.

Dudak damak yarıkları hastalarında en erken müdahale yaşamın ilk birkaç haftasında başlar. Bebek ortopedik tedavisi bir pediatrik diş hekimi veya ortodontist tarafından dudağın onarımına hazırlanır. Tedavinin son aşaması kapsamlı ortodontik tedavi ve bazen ortognatik cerrahi ile genellikle geç gençlik yıllarında gerçekleştirilir. Diş hekimleri yarık dudak ve damak bakımının devamlılığında çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle dişhekimlerinin tedavi protokolleri ve zamanlaması hakkında bilgi sahibi olmaları önemlidir.

Orofasiyal yarıklı hastanın bakımı, doku mühendisliği, genetik ve fetal cerrahi alanlarındaki gelişmeler nedeniyle çok uzak olmayan bir gelecekte önemli ölçüde değişebilir. Moleküler gelişim biyolojisinde devam eden çalışmalar, kraniyofasiyal gelişim ve doku iyileşmesi ile ilgili biyomoleküllerin etkileşimleri hakkındaki anlayışımızı arttıracaktır.

Ayrıca, çevresel faktörlerin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması, doğum öncesi bakımda yarıklanma insidansını önemli ölçüde azaltabilecek gelişmelere yol açabilir.

Anahtar Kelimeler: *dudak yarığı, damak yarığı, nazo-alveoler şekillendirme*

Abstract

Cleft lip and/or palate not only disrupts the continuity of soft and hard tissues in the region, but also causes functional irregularities that will cause growth and development disorders in the midface region. Affected children require multidisciplinary care from birth to adulthood and have higher lifetime morbidity and mortality than unaffected individuals.

The incidence varies widely depending on geographic origin, racial and ethnic group, environmental exposures, and socioeconomic status.

Although the etiological factors that cause cleft lip and palate are not known exactly, it is considered to be a multifactorial anomaly because both hereditary and environmental factors are effective.

The earliest intervention in patients with cleft lip and palate begins in the first few weeks of life. Infant orthopedic treatment is prepared for lip repair by a pediatric dentist or orthodontist. The final stage of treatment is usually carried out in the late teen years, with extensive orthodontic treatment and sometimes orthognathic surgery. Dentists play a very important role in the continuity of cleft lip and palate care. Therefore, it is important for dentists to have knowledge of treatment protocols and timing.

The care of the orofacial cleft patient may change dramatically in the not-too-distant future due to advances in tissue engineering, genetics and fetal surgery. Ongoing work in molecular developmental biology will increase our understanding of the interactions of biomolecules involved in craniofacial development and tissue healing.

Furthermore, a better understanding of the effects of environmental factors on gene expression may lead to advances in antenatal care that could significantly reduce the incidence of clefts.

Key words: *cleft lip, cleft palate, naso-alveolar molding*

Tarihçe

İlk defa belgelenmiş yarık dudak onarımı, Çin'de MS 390 civarında görülmektedir. Fransız diş hekimi Le Monnier, 1766'da belgelenmiş ilk başarılı yarık damak onarımı ile tanınır. Yarık dudak onarımında çeşitli teknikler ve ilerlemeler tarihi el yazmalarda bulunabilir, ancak yarık dudak onarımındaki en önemli gelişmeler 1950'lerde Guatemala'da Oscar Asensio adında bir ağız ve çene cerrahı ve Ralph Millard adında bir plastik cerraha aittir. Dr. Asensio'nun tekniği, yarık segmentinden medial olarak dörtgen bir flep ilerletirken yarık olmayan tarafın filtral segmentinin aşağı doğru rotasyonunu içeriyordu. Ralph Millard, 1950'lerin ortalarında, Asensio tarafından kullanılan tekniğe çok benzeyen tekniğini tanımladı. Rotasyon ilerletme tekniğini ilk olarak hangi cerrahın kullandığı hakkında belirsizlik vardır, ancak yarık dudak onarımındaki en önemli teknik Millard'a aittir, çünkü tekniği literatürde Asensio'nun tekniğinden çok önce rapor edilmiştir. Çoğu cerrah tarafından bu teknik günümüzde de kullanılmaya devam etmektedir.

Alveolar yarık için erken kemik grefti 1950'lerde Schmid tarafından tanımlanmıştır. Bu kavram, erken yaşta primer kemik greftini savunmuş ve başlangıçta iyi karşılanmıştır. Sonraki yıllarda olumsuz iskeletsel sonuçlara tanık olunduktan sonra terk edilmiştir. Oral ve maksillofasiyal cerrah Phillip Boyne, karışık dişlenme döneminde alveolar yarığı greftlemek için otojen partiküler kemiğin kullanıldığını bildirmiştir. Boyne'nun tekniği günümüzde alveolar greftlemeye standart yaklaşımı temsil etmektedir. 6-14

1. Giriş

Her yıl dünya çapında dört milyondan fazla çocuk doğum kusurlarıyla doğuyor. Yarık dudak ve/veya damak en sık görülen konjenital kraniofasiyal anomalilerdir ve majör konjenital anomalilerde sıklığına göre yalnızca konjenital kalp rahatsızlıkları ve çarpık ayakta daha az sıklıkta görülmektedir. 1-4-13

Dudak ve/veya damak yarıkları, sadece bölgedeki yumuşak ve sert dokuların devamlılığını bozmakla kalmayıp aynı zamanda orta yüz bölgesinin büyüme ve gelişim bozukluğu ile sonuçlanacak fonksiyonel düzensizliklere de neden olmaktadır. 15, 16

Etkilenen çocuklar doğumdan yetişkinliğe kadar multidisipliner bakıma ihtiyaç duyarlar ve yaşamları boyunca etkilenmeyen bireylere göre daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptirler. 10

Yarık anomalisi olan çocuklar çok sayıda fiziksel ve gelişimsel zorluk yaşayabilirler. Hastalar ve aileleri için psikososyal ve emosyonel kaygılar da olabildiği için cerrahi tedaviye ek olarak duygusal ve psikolojik ihtiyaçlarda

tanınmalı ve ele alınmalıdır. Bu nedenle yarık dudak ve/veya damaklı hastaya multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Amerikan Yarık Damak Derneği tarafından özetlenen ekip kılavuzları, anesteziyoloji, odyoloji, genetik, beyin cerrahisi, hemşirelik, oftalmoloji, oral maksillofasiyal cerrahi, ortodonti, kulak burun boğaz, baş ve boyun cerrahisi, plastik cerrahi, protez, psikiyatri, psikoloji, sosyal hizmet ve konuşma dili patolojisi, pediatri, pediatrik diş hekimliği, fiziksel antropolojiyi içerebilecek ekip üyelerini önermektedir. Her uzmanlık alanı temsil edilemese de, bakımın kalitesi işbirliği ve bakımın koordinasyonu yoluyla artırılır. 5-9

DDY anne karnında teşhis edildiği an itibarıyla başlayan, oral bölgeyle sınırlı görüldüğü halde vücudun diğer pek çok bölgesini de etkilemektedir. Sıklıkla rastlanan problemler; beslenme problemleri ve ilişkili olarak büyüme ve gelişim anomalileri, solunum problemleri, orta kulak enfeksiyonları, konuşma ve öğrenme problemleri, anormal nazomaksiller, pterygomaksiller ve farengeal anatomi ile ilişkili problemler, maksiller sinüs oluşum anomalileri ve sinüzit, dental problemler, tükürük yapısındaki farklılık, halitozis, oral kandida lezyonlar, periodontal problemlerle birlikte psikolojik ve nörolojik problemler ve dudak-damak yarıklarının eşlik ettiği diğer anomalilerdir. 17-21

Gelişmekte olan ülkelerde, bakım genellikle sosyal inançlar ve farkındalık eksikliği nedeniyle ihmal edilmekte veya kısıtlı kaynaklar ve yetersiz erişim nedeniyle geç başlamaktadır. Son zamanlarda, yarık bakımı destekleyen bazı kar amacı gütmeyen insani yardım kuruluşları düşük ve orta gelirli ülkelerde kaliteli bakım sunma potansiyeline sahip merkezleri belirliyor ve doktorlara, personele ve hastane altyapısına destek sağlıyor, bakım parametrelerinin oluşturulmasına yardımcı oluyor ve bu merkezlerdeki tedavi sonuçlarını izliyorlar. DSÖ tarafından, yarık ve kraniyofasiyal anomalileri olan bireyler, aileleri ve sağlık hizmeti sağlayıcıları ile ilgili sorunları iyileştirilmesi için uluslararası bir kraniyofasiyal anomaliler veritabanı oluşturulmuştur. 13

2. Epidemiyoloji

Dünyanın bazı bölgelerinde yarık dudak, yarık dudak ve/veya damak doğum sıklığı bilinmemektedir. Bilginin mevcut olduğu birçok bölgede, numune kaynağındaki (hastaneye karşı nüfus), süredeki, tespit yöntemindeki, dahil etme kriterlerindeki ve numunedeki dalgalanmadaki farklılıklar biginin kesinliğini kısıtlamaktadır. Genel olarak, mevcut bulgular, orofasiyal yarıkların 700 canlı doğumda yaklaşık 1 olarak ortaya çıktığını göstermektedir. Orofasiyal yarıkların yaklaşık yarısı dudak ve damak (%46), yarıkların üçte biri (%33) sadece damak içerir ve sadece dudak yarıkları %21'ini oluşturur. 10-13-19

İnsidans, coğrafi kökene, ırk ve etnik gruba, çevresel maruziyetlere ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. İzole yarık damak insidansı 1:2000 doğum prevalansına sahiptir ve tüm popülasyonlarda daha benzerdir. Fakat yarık damaklı ve yarık yarık damaksız yarık dudak insidansı ırka göre değişmektedir. Yerli Amerikalılarda en yüksek (3.6:1000), ardından Asyalılar (2.1:1000 Japon doğumları ve 1.7:1000 Çinli doğumlar), Kafkasyalılar (1:1000) ve en düşük Afrika kökenlilerde (0,3) görülen geniş etnik farklılıklar vardır. 7-9-13-19

Yarık dudak ve/veya damak, daha sık tek taraflı görülür ve sağ tarafa göre sol tarafta daha sık görülmektedir. Tek taraflı sol, tek taraflı sağ ve iki taraflı dudak yarıkları 6:3:1 oranında izlenmektedir. 13-19

Tespit yöntemlerindeki farklılıklar, izole yarık damak üzerinde, yarık damaklı veya yarık damaksız yarık dudaktan daha büyük bir etkiye sahip olabilir, çünkü yarık damak dışarıdan daha az fark edilir. 1995-99 için Avrupa kayıtlarından elde edilen birleşik verilerde, yarık dudaklı veya yarık damaksız bebeklerin %3,5'i ölü doğmuş ve %9,4'ü sonlandırılmış gebeliklerdendir; izole yarık damak için sırasıyla oranlar %2,4 ve %8,1 olarak izlenmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre, 2017 yılında ülkemizde yıllık olarak dünyaya gelen dudak damak yarığı olan bebek sayısı 1291 ile 1844'tür. 10-19-27

Yarık damaklı veya yarık damaksız yarık dudak erkeklerde (2:1) daha sık görülür, izole yarık damak ise ters oranda kadınlarda (0.5:1) daha sık izlenmektedir. Cinsiyet oranı yarığın ciddiyetine, ek malformasyonların varlığına, bir ailedeki etkilenen kardeş sayısına, etnik kökene ve muhtemelen baba yaşına göre değişmektedir. Yapılan bir çalışmanın bulgularına göre, baba 40 yaşında veya daha büyük olduğunda kadınlarda baskın olduğu düşünülmektedir. 7-10-19-29

3. Etiyoloji - Genetik Ve Embriyoloji

İnsan yüz gelişimi, intrauterin yaşamın 4. haftasında, nöral krest hücrelerinin göç etmesi ve mezoderm ile birleşerek yüz primordiasını oluşturmasıyla başlar. 4

Damak, insiziv foramende primer ve sekonder damak olarak ikiye ayrılır. Primer damak, insiziv foramenden öne doğru uzanır ve premaxilla, dudak, burun ucu ve kolumellayı içerir. Sekonder damak, insiziv foramenden arkaya doğru uzanır ve uvula'nın yanı sıra sert ve yumuşak damakları içerir. 28

Filtrum ve primer damaki, üç embriyonik çıkıntının veya sürecin koalisyonu, büyümesi ve farklılaşmasıyla yaklaşık 35 günlük gestasyonel yaşta oluşmaya başlar. Alın, supraorbital sırtlar, burun, filtrum ve primer damak içeren yüzün merkezi bölümü, frontonazal süreçten oluşur.

Frontonazal sürecin intermaksiller segmenti, iki medial nazal çıkıntının kaynaşmasıyla oluşur. Bu intermaksiller segment, philtrum'a ve maksillanın kesici dişleri taşıyan kısmına yol açar. İntrauter gelişimin beşinci ve altıncı haftalarında, birinci brankial arklardan oluşan maksiller çıkıntıların medial büyümesi, üst dudak ve ön alveolleri oluşturmak için medial nazal ve maksiller çıkıntıların füzyonuyla sonuçlanır. Füzyon başarısızlığı ise yarık dudak ve alveol ile sonuçlanır.

Sekonder damak oluşumu, primer damak oluşumunu takip eder. Sekonder damak, maksiller çıkıntıların iki çiftli çıkıntısının, damak raflarının birleşmesiyle oluşur. Damak rafları, gelişimin altıncı haftasında, dilin her iki tarafında ağız boşluğuna dikey çıkıntılar olarak ortaya çıkar. Yedinci hafta boyunca, raflar yükselir, yatay bir yönelim alır ve birleşerek sekonder damağı kapatır. Bu füzyon insiziv foramende başlar, posterior damağa doğru ilerler ve intrauterin yaşamın yaklaşık 12. haftasında tamamlanır. Füzyon başarısızlığı yarık damak ile sonuçlanır. Damak yarığının şiddeti submuköz yarıklarından maksiller alveollere uzanan tam bilateral yarıklara kadar değişir. 4-7-19

Dudak damak yarıklarının oluşumu embriyolojik gelişimin ilk 8 haftası içerisinde ortaya çıkmaktadır. Yarıklar, diğer anomalilerle birlikteliklerine göre sendromik olmayan ve sendromik olarak adlandırılır. Dudak-damak yarıkları veya izole damak yarığı olarak (%61,6) ortaya çıkabilmesine rağmen, sıklıkla ek konjenital anomaliler veya genetik sendromlar (%38,4) ile ilişkilidir. 10-18-25

Sendromik olmayan dudak-damak yarıklarını oluşturan etyolojik faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte hem kalıtsal hem de çevresel faktörler etkili olduğu için multifaktöriyel bir anomali olduğu kabul edilmektedir. Gebelik döneminde, özellikle ilk üç ayda kimyasallara maruziyet ve ilaç kullanımı (benzodiazepin, fenobarbital, difenilhedantoin, diazepam, kortizon, salisilatlar vb), alkol veya sigara, enfeksiyon hastalıkları (rubella vb), diyabet, folik asit eksikliği, stress ve radyasyona, A vitaminini fazlalığı veya eksikliği bu anomali oluşumunda etkili olmaktadır. Ayrıca kalıtsal olarak anne ve/veya babada anomaliniin varlığı, akraba evliliği, ileri yaşlarda yapılan doğum, anne ile baba arasında yaş farkının çok olması da yarık oluşumunu etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda sigara kullanan annelerde (özellikle ilk 3 ay) folat düzeyi düşük olarak gözlemlenmiş ve bu nedenle dudak/damak yarıklı çocuk sahibi olma riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. DDY oluşumunda kalıtım da etkilidir. Anne ve/veya babada dudak veya damak yarığı varsa, doğacak çocuklarında DDY olma ihtimali %5'tir. Anne veya babada DDY yok ancak çocuklarından birinde varsa, diğer çocuklarında yarık olma ihtimali yine %5 olarak bildirilmektedir. Tek yumurta ikizlerinde oranın %25-45 ve çift yumurta ikizlerinde ise %3-6 olduğu bildirilmektedir. 2-3-8-13-19

Sendromik olmayan yarıklardan sorumlu aday genler ve lokuslar 1, 2, 4, 6, 11, 14, 17 ve 19. kromozomlar üzerinde tanımlanmıştır. İki gen IRF6 ve MSX-1 artık izole CLP'nin yaklaşık %15'ini açıklıyor görünmektedir. CL/P'ye önemli katkı sağlayanlar, işlevi bağ dokusu oluşumu ile ilgili olan interferon düzenleyici büyüme faktörü (IRF 6) geninin varyantlarıdır. Yapılan genetik çalışmalarda Van der Woude ve popliteal pterijum sendromları ile nedensel bir ilişkisi olan IRF6 geni, sendromlarla ilgili olmayan izole yarıklarla da güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu bulunmuştur. Bu bulgu birçok farklı popülasyonda ve etnik grupta tekrarlanmıştır. 10-13-25

Orofasiyal yarıkların gelişiminde güçlü bir genetik bileşen vardır. 200'den fazla genetik sendrom yarık dudak ve 400'den fazla sendrom yarık damak (ile ilişkilendirilmiştir. Orofasiyal yarıklarla ilişkili genlerle sıkça tartışılan genetik sendromlar arasında CHARGE sendromu (CHD7), velokardiyo-fasiyal sendrom (TBX1, COMT) ve Apert sendromu (FGFR2) bulunur. 4-22

Sendromik yarık damak vakalarının yaklaşık yarısı mikrognati, glossoptoz ve hava yolu obstrüksiyonu üçlüsü ile ilişkilidir (Pierre Robin dizisi). Bu üçlünün en yaygın sendromik sunumları, %25'ini oluşturan Stickler sendromu ve tüm sendromik yarık damak bireylerinin %15'ini oluşturan velo-kardiyo-fasiyal (VCF) sendromudur. 13-17

Dudak-damak yarıklarına ek malformasyonlar da eşlik edebilmektedir. Bu malformasyonların görülme insidansı %1-63.4 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmektedir. Dudak-damak yarıklı bebeklerle karşılaştırıldığında, izole damak yarığı olan bebeklerin ilişkili konjenital anormalliklere sahip olma olasılığı daha yüksektir (sırasıyla %26.5'e karşı %52.5). İzole damak yarığı olan çocuklarda görülen yaygın ilişkili anomaliler arasında doğuştan kalp kusurları (%31,1), hidrosefali (%11,2) ve idrar yolu kusurları (%9,7) yer almaktadır. 4-7-17-24

4. Sınıflandırma

Yarık dudak ve damak heterojen bir deformite grubudur. Dudak damak yarıkları için sınıflama çalışmaları Ritchie ve Staige Davis, Veau, Brophy, Sherman ve Thompson tarafından yapılmıştır.

Yarık dudak ve damak, çeşitli ve bazen çelişkili sınıflandırma sistemlerinin uzun bir geçmişine sahiptir. 1931'de Veau damak yarıklarını anatomik pozisyona göre dört formda gruplandırmıştır:

- grup 1 – yumuşak damak yarığı
- grup 2 – insiziv foramenlere kadar sert ve yumuşak damak yarığı

- grup 3 – tam tek taraflı yarık dudak ve damak
- grup 4 – tam iki taraflı dudak ve damak yarığı

Berkowitz labio-palatin yarıkları için basit bir sınıflandırma kullandı:

1. Dudak ve alveol yarıkları.
2. Primer (dudak dahil) ve sekonder damak yarıkları.
3. Sadece sekonder damak yarıkları.
4. Submukoz yarık.

Veau'nun sistemi bugün hala kullanılmaktadır, ancak başka sistemler de mevcuttur ve yarıkların en iyi nasıl sınıflandırılacağı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Kullanılan sistemden bağımsız olarak, ağız boşluğunun anatomisini anlamak, sınıflandırma sistemini anlamanın temelidir. 13-28

Yarık dudak, yarık genişliğine göre tam veya eksik, tek veya iki tarafı da etkileyip etkilemediğine göre tek taraflı veya çift taraflı olarak sınıflandırılır. Dudağın eksik bir yarığı, dudağın tam kalınlığını içermez, ancak yarık boyunca sağlam bir doku bandına sahiptir. Dudağın tam bir yarığı dudağın tüm dikey kalınlığını içerir ve daha sıklıkla alveol yarığı ile ilişkilidir.

Yarık dudak mikroform, eksik veya tam olarak sınıflandırılabilir. Bir mikroform yarık dudak, dudağın yumuşak dokularında bir çentik veya oluğu tanımlar. Dudak dokularının tamamı mevcuttur, ancak vermilyon-kutanöz birleşimde bir çentik vardır. Buna karşılık, dudağın eksik yarığı dudağın tam kalınlığını içermez, orbicularis orisin açılmasını içerir ve cilt tutulumları değişken olabilir ve yarık boyunca yarığın superior yönünü kaplayan ince, sağlam bir yumuşak doku bir doku bandına (Simonart bandı) sahiptir. Dudağın tam yarığı ise dudağın uzunluğu boyunca ve nazal eşiğin içine doğru uzanır ve orbicularis orisin ala ve kolumella üzerine anormal şekilde yerleşmesine yol açar. Ek olarak, bilateral yarık dudakta intermaksiller segmentte orbicularis oris yokluğundan dolayı intermaksiller segmentin anteriora yer değiştirmesi söz konusudur. 5-7-28

Yarık damak anatomik tutulum derecesine göre sınıflandırılır. Yarık damak, tek taraflı veya iki taraflı olduğu kadar tam veya eksik olarak da benzer bir şekilde tanımlanır. Tam damak yarığı, alveollerin yanı sıra hem primer hem de sekonder damağı içerir. İnsiziv foramenin arkasında, genellikle sekonder damağı tutan izole bir yarık damak olasılığı da daha azdır.

Sekonder damak yarığı, insiziv foramenden yumuşak damaktan uvulaya kadar posterior olarak uzanan bir kusuru içerir. Buna karşılık, primer damak yarığı, alveolar arka uzanan insiziv foramenin önündeki alanı içerir. Tam bir damak yarığı, hem primer hem de sekonder damağı içerir.

Yarık damağın daha az şiddetli bir formu, yumuşak damak boyunca kusurlu bir kas birleşmesinin olduğu ancak oral mukozanın sağlam olduğu bir deformite olan submukozal yarıktır. Submukoz yarık damak ile ilişkili fizik muayene bulguları arasında sert damakta orta hat çentiği, bifid uvula ve zona pellucida (yumuşak damağın orta hattındaki mavi çizgi, kas eksikliğini ve artan şeffaflığı temsil eder) bulunur. Submukoz yarığın genellikle, ilk belirtilerden biri hipernazal konuşmadır ve yürümeye başlayan yıllara kadar teşhis edilmez. Bu anormal konuşma paterni, submukoz yarık damaklı hastaların yaklaşık yarısında meydana gelen velofaringeal disfonksiyonun (VPD) bir sonucudur. 7-28

Günümüzde kullanılan sınıflama, embriyonel oluşum teorisine dayanan Kernahan sınıflamasıdır. Bu sınıflamada, deformiteleri ayırmada kullanılan sınır, foramen incisivumdur. Bunun önündeki yapılar (premaksilla ve burun) “primer damak”, arkasında kalan yapılar (sert ve yumuşak damak) “sekonder damak” olarak adlandırılır.

Buna göre Kernahan dudak ve damak yarıklarını 3 ana gruba ayırmıştır:

1. Sadece primer damak (dudak ve premaksilla) yarıkları
 - a. Unilateral (total, subtotal)
 - b. Median (total-premaksilla yok, subtotal-premaksilla rudimenter)
 - c. Bilateral (total, subtotal)
2. Sadece sekonder damak yarıkları
 - a. Total
 - b. Subtotal
 - c. Submuköz
3. Primer ve sekonder damağın birlikte yarıkları
 - a. Unilateral (total, subtotal)
 - b. Median (total, subtotal)
 - c. Bilateral (total, subtotal)

Primer damak yarıklarında burun tabanı yoksa total yarıktan söz edilir. Total yarıkların bir kısmında burun tabanında ektodermal bir artık bulunabilir. Sekonder damak yarıkları foramen incisivuma uzanıyorsa total yarık olarak adlandırılır. 19

İlave olarak, karmaşık yüz yarıkları, “Tessier orbito merkezli sistem” kullanılarak sınıflandırılabilir. 14

5. Yarıklı Bireyin İnterdisipliner Yönetimi

DDY hastalarında en erken müdahale yaşamın ilk birkaç haftasında başlar. Bebek ortopedik tedavisi bir pediatrik diş hekimi veya ortodontist tarafından dudağın onarımına hazırlanır. Tedavinin son aşaması kapsamlı ortodontik tedavi ve bazen ortognatik cerrahi ile genellikle geç gençlik yıllarında gerçekleştirilir. Diş hekimleri yarıklı dudak ve damak bakımının devamlılığında çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle dişhekimlerinin tedavi protokolleri ve zamanlaması hakkında bilgi sahibi olmaları önemlidir. Cerrahi ve cerrahi olmayan müdahalelerin zamanlaması çocuğun fiziksel, bilişsel ve sosyal gelişimi ile örtüşmelidir. 1-13

Tedavi prosedürü temel olarak 3 aşamadan oluşmaktadır:

A. Erken tedavi (Preoperatif maksiller ortopedik tedavi)

Amaç bebeğin beslenmesini sağlamaktır. Tedaviye en geç 1 haftada başlamak başarı şansını artırır. İdeal koşullarda ilk uygulanacak plağın, eğer mümkünse doğumu izleyen ilk günde, emme refleksi başlamadan takılması önerilir. Beslenme apareyi yumuşak dokunun kapanmasına kadar kullanılır. Bebek 3 aylık iken dudak cerrahi olarak onarılır. 15 aylık iken de yumuşak damak 2 etaplı yöntem ile kapatılır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda beslenme plağı uygulamasının çok geçerli olmadığı, çocuğun meme ya da biberonu emebildiği bildirilmektedir. Ancak bunun için annenin beslenme uzmanları ve yenidoğan ekibi tarafından eğitilmesi gerektiği bildirilmektedir.

B. Yardımcı tedavi (Postoperatif ortopedik ve ortodontik tedavi)

Büyüme ve gelişim devam ederken veya ortodontik tedavi sırasında geçici protez uygulanır. Bu sayede kas aktivitesinde artış sağlanır ve konjenital defektin cerrahi müdahale ile düzeltilme şansı artır. Ancak uygulanan protezin büyüme gelişimi engellemeyecek şekilde uygun aralıklarla değiştirilmesi gerekmektedir. Ortodontik tedavi ile çapraşıklık ve rotasyonların düzeltilmesi, alt ve üst dental arkların dengeli dengeli bir oklüzyon oluşturması sağlanabilmektedir.

C. Yetişkin tedavi (protetik tedavi)

DDY’lı hastalar, genç erişkin dönemlerinde uzun süren cerrahi ve ortodontik tedavileri sonrası dişsizliklerin giderilmesi, varsa defektlerinin kapatılması için sabit ya da hareketli protez uygulamalarına ihtiyaç duyarlar.

6. Prenatal Diagnosis

İnterdisipliner ekip bakımı, doğum öncesi tanı ve ebeveyn danışmanlığı ile başlar. Doğum kusurlarının taranması için gelişmiş yüksek çözünürlüklü üç boyutlu (3D) ultrasonografi ve genetik testlerin ortaya çıkmasıyla, yarık dudakta inrauter tanı mümkündür. Erken teşhis, ebeveynlerin daha iyi hazırlanmasına yardımcı olabilirken, bu durum aynı zamanda, doğumun sonlandırılması gibi hem etik, hem de psikolojik sorunları gündeme getirmektedir. Doktorlar ve cerrahlar, diğer majör sistemik anomalilerin yokluğunda DDY'nın tedavi edilebilir, yaşamı tehdit etmeyen bir durum olduğu konusunda ebeveynleri bilgilendirmelidir.

Transvajinal ultrasonografi 11 hafta kadar sürede erken bir dudak yarığını ortaya çıkarabilirken, transabdominal ultrasonografi için 16-20 hafta idealdir. Ultrason çalışmalarının doğruluğunu birkaç faktör etkileyebilir: tarama ekipmanının karmaşıklığı; sonografi uzmanının deneyimi ve becerisi; hamilelikte geçen hafta sayısı; tarama sırasında bebeğin pozisyonu; amniyotik sıvı miktarı; anne vücut yapısı; ve yarık şiddeti.

Premaksiller protrüzyon, yarık dudak ve yarık damak varlığının önemli bir ipucudur ve yarıktan daha belirgin olabilir. Paranasal ekojenik kitlenin varlığı, bilateral yarık dudak ve yarık damak varlığını destekler. Damak yarıkları tek başına ultrasonda nadiren görülür. Orofasiyal yarık vakalarının çoğu doğum öncesi tespit edilir. Johnson ve ark., dudak ve damak, sadece yarık dudak ve sadece yarık damak için prenatal tanı sıklıklarının sırasıyla %33.3, %20.3 ve %0.3 olduğunu göstermişlerdir. 13-23

7. Genel Değerlendirme

DDY ile doğan her çocuk, doğuştan kalp, böbrek veya hava yolu anomalileri dahil olmak üzere ilişkili sistemik anormallikleri kontrol etmek için tam fizik muayene ve gerekli tanı testleri ile kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Uygun bir hava yolu değerlendirmesi, beslenme ve beslenme danışmanlığı derhal başlatılmalıdır. 13-16-20-21

7.1. Besleme ve beslenme

Beslenme, DDY ile doğan bir çocuğun ilk problemlerinden biridir. Ebeveynlere bebeği nasıl besleyecekleri öğretilmelidir. Amaç, kalori gereksinimlerini karşılamak ve gelişme başarısızlığını önlemek için yeterli beslenmeyi sağlamaktır. Sadece damak yarığı olmayan yarık dudaklı çocuklar, meme başı çevresinde bir sızdırmazlık oluşturmakta biraz zorlanabilirler ancak genellikle dudak ameliyatından önce ve sonra anne sütü ile beslenebilirler. Ancak yarık damak varlığı, beslenmek için gerekli olan negatif basıncın oluşturulmasını zorlaştırır. Toplam 232 bebekle yürütülen

dört randomize klinik çalışma, DDY'lı çocuklar için sıkılabilir biberonların kullanımının sert biberonlara göre daha kolay olabileceğini gösterdi. Beslenmeye yardımcı olması için pasif palatal aparey takılan DDY'lı çocuklar ile apareysiz çocukların büyüme sonuçlarında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Diğer ilişkili anomalileri, özellikle hava yolu anomalileri olan bebekler dışında, bir besleme tüpü nadiren gereklidir. 13-20-21

7.2. Kulak, burun ve boğaz değerlendirmesi

Konjenital kraniyofasiyal anomalileri olan bir yenidoğan için uygun bir hava yolu değerlendirmesi öncelik olmalıdır. Burun delikleri ve koanalar dahil olmak üzere üst veya alt solunum yolunda herhangi bir seviyede tıkanıklık olup olmadığını kontrol etmek önemlidir. Damak yarığı ile doğan çocuklarda mikrognatı, glossoptoz ve hava yolu obstrüksiyonu olabilir.

Bu çocuklarda nefes almada zorlanma, stridor, kilo kaybı ve gelişme geriliği belirtileri aranmalıdır. Ebeveynler, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında anormal bir solunum düzeni veya solunum sıkıntısı olup olmadığını izlemeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Tıkanma belirtileri varsa, olası herhangi bir tıkanıklık nedenini araştırmak için üst ve alt hava yolunun endoskopik bir değerlendirmesini yapmak için bir pediatrik kulak burun boğaz uzmanına danışılmalıdır.

İşitme anormalliklerini kontrol etmek için doğumdan hemen sonra bir odyoloji değerlendirmesi yapılması önerilir. Damak yarığı olan çocuklar, damak onarımından önce yarık olmayanlara göre daha yüksek bir orta kulak iltihabı sıklığı sergilerler. Östaki borusu disfonksiyonuna bağlı orta kulak ventilasyon bozuklukları iletim tipi işitme kaybına neden olabilir. Bu, bu çocuklarda konuşma ve dil gecikmesine de katkıda bulunabilir. İletim tipi işitme kaybı kadar yaygın olmasa da, yarık popülasyonunda sensörinerual işitme eksiklikleri vardır ve konuşma algısı ve netliği ile işitsel anlama becerileri üzerinde etkisi vardır. Damak yarığı olan çocuklar için erken konuşma ve dil uyarımı ve doğumdan en geç 6 ay sonra ilk konuşma değerlendirmesi önerilir. 13-21

8. Ameliyat Öncesi Ortopedi

Ameliyat öncesi bebek ortopedik tedavisi (PSIOT), genellikle bu hastalarda uygulanan ilk büyük klinik müdahaledir. PSIOT, dudağın cerrahi onarımından önce, yaşamın ilk birkaç haftasında başlatılır. Yüz bantları, Latham aletleri ve naso alveolar şekillendirme (NAM) tekniği PSIOT için yaygın olarak kullanılmaktadır. 1-6-15

Cerrahi öncesi ortopedinin faydaları, alveolar segmentlerin ve premaksillanın daha iyi hizalanmasını, yarık dudak kenarlarının gerilimsiz

olarak yakınlaştırılmasını ve burun deliği simetri ve şeklinin iyileştirilmesini sağlamaktadır. Ameliyat öncesi ortopedi tedavisi McNeill ve Burston tarafından tanıtılmıştır. Dudak cerrahisinden önce maksiller alveolar segmentleri uygun hizaya getirmek için palatal akrilik plak kullanmaya başlamışlardır. Latham, tam bilateral yarıklarda lateral maksiller segmentleri hizalamak ve premaksillayı geri çekmek ve tam tek taraflı yarıklarda alveolar arkin simetrisini sağlamak için aktif bir genişletme cihazı kullanımını tanımlamıştır.

Grayson ve diğerleri, doğumdan sonraki 0-3 ay içinde alveolar segmentleri ve burun deliklerini şekillendirmek için ameliyat öncesi ortopedik kuvvetlerin nazik bir şekilde uygulanmasının, tam bilateral dudak damak yarıkları ve geniş tek taraflı yarıkları olan çocuklarda burun deformitesinin düzeltilmesinde bazı faydalar sağladığını göstermiştir.

Nazoalveolar şekillendirme, nazal mukozanın yüzey alanını artırır. Ayrıca kolumellanın uzamasına ve dik olmasına yardımcı olur. Nazal mukozanın bu preoperatif genişlemesi, interdomal kıkırdakların gerginlik olmadan dikilmesine izin verir ve burnun genişlemesini azaltır.

Çalışmalar, 1 haftalıkken başlatıldığında ve 3 ila 4 ay süreyle devam ettirildiğinde, nazoalveoler şekillendirmenin nazal yarığı iyileştirmenin yanı sıra yarığı yakınlaştırmada da etkili olduğunu göstermiştir. Çok merkezli seviyelerde randomize kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen, nazoalveoler şekillendirmenin hem unilateral hem de bilateral yarıkların rutin tedavisine dahil edilmesi gerektiğine dair kanıtlar vardır.

Kuzey Amerika yarık merkezlerinin %89'u ile temasa geçen bir telefon anketinde, merkezlerin üçte birinden fazlası unilateral ve bilateral dudak yarıklarının cerrahi onarımına ek olarak nazolaveoler şekillendirmeyi önermektedir.

Bazı kraniyofasiyal merkezler, yalnızca büyük bir kusur varsa PSOT yapmayı tercih ederken, diğerleri herhangi bir tür PSOT uygulamaz. PSOT'un uzun vadeli etkinliği ve maksiller büyüme üzerindeki olumsuz etkisi ile ilgili önemli tartışmalar olmuştur. Avrupa kaynaklı çalışmalar, PSOT'un etkili bir müdahale olmadığını göstermiş ve buna karşı tavsiyede bulunmuştur. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki birkaç kraniyofasiyal merkez, değişen derecelerde başarı ile PSOT gerçekleştirmeyi seçmektedir. Yakın zamanlarda yapılan bir anket çalışmasında, kraniyofasiyal ekiplerin yarısının PSOT teklif ettiğini ve nazoalveoler şekillendirme tekniğinin en çok tercih edilen yöntem olduğunu bildirmiştir. Grayson ve meslektaşları, nazoalveoler şekillendirme kullanımının burun açısındaki gelişmeler ve burun deliği genişliği, kolumellar yükseklik ve kolumellar genişliğindeki artışlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. 1-5-12-13-15-18-26

9. Yarık Dudak Onarımı

Primer yarık dudak onarımı, cerrahi ekip tarafından gerçekleştirilen ilk cerrahi işlemdir. Dudak yetkinliği beslenme, konuşma ve oral sekresyonların kontrolü için gereklidir. Millard tekniği, Fisher tek taraflı yarık dudak tekniği ve Mohler tekniği dahil olmak üzere tek taraflı dudak yarık defektinin kapatılması için birçok farklı teknik vardır. Bölgesel geometrik fleplerden etkilenen tarafta dudak yüksekliğini arttırma ihtiyacı tüm tekniklerde ortaktır; ancak, her teknik bu soruna farklı şekilde yaklaşır. Bilateral yarık dudak onarımı için cerrahi tekniğe genellikle tüm merkezlerde daha standart bir şekilde yaklaşılır. Dudak ameliyatı sırasında primer rinoplasti ihtiyacı, yıllar boyunca şiddetle tartışılmıştır. Çoğu cerrah, primer dudak ameliyatı sırasında en azından minimal bir nazal diseksiyon uygulamıştır, bunun daha iyi nazal sonuçlara yol açtığına ve nazal stenoz riskini önemli ölçüde artırmadığına ikna olmuştur. Ameliyattan önce hastanın işitme için bir değerlendirmeden geçmesi önemlidir. Yarık hastalarının yüzde doksasında östaki tüpünün nazofarenkse yetersiz drenajına bağlı olarak iletim tipi işitme kaybı olacaktır. Timpanostomi tüpleri bu tıkanıklığı giderebilir ve dudak onarımı ile aynı anda yerleştirilebilir, ve çocuğun ek bir anestezi alması engellenebilir. 1-6

Primer dudak onarımının amacı, minimal yara izi ve normal görünüm ile fonksiyonel bir dudağın yeniden yapılandırılmasıdır. Primer dudak onarımının zamanlaması genellikle doğumdan sonra 3 ila 6 ay arasındadır. Çoğu kraniyofasiyal merkez, bebeğin cerrahi prosedüre uygun olduğundan emin olmak için onluk kuralına uyar. Bu kural, bebeğin en az 10 haftalık olması, en az 10 pound ağırlığında olması ve hemoglobin seviyesinin en az 10g/100ml olması gerektiği anlamına gelir. Bazı merkezler, hemoglobin düzeyleri (8g/100ml) daha düşük olan ve zararlı etkileri olmayan çocuklarda dudak onarımı bildirmiştir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, bebekler genellikle yetersiz beslenir ve onları 3 aya kadar dudak ameliyatına hazırlamak için uygun beslenme ve beslenme danışmanlığı şarttır. Dudak onarımı, genel anestezi altında, komissürü bozmadan alt dudağın orta hattına bantlanmış bir Oral RAE® endotrakeal tüp ile gerçekleştirilir. Ameliyat sonrası bakım, kabuklanmayı önleyerek ve antibiyotik krem kullanarak yaranın temiz tutulmasını; bazı merkezlerde 7-10 gün boyunca kolluklar da kullanılmaktadır. 1-4-5-6

Bazı merkezlerde doğumdan sonraki 6-8 hafta içinde ilk cerrahi işlem olarak cerrahi dudak adezyonu tercih edilebilir. Dudak adezyonu, maksiller alveolar segmentlerin hizalanmasına ve daha sonraki bir tarihte gerilimsiz kesin dudak onarımının sağlanmasına yardımcı olur. Alveolar segmentlerin iyi bir şekilde yakınlaştırılması, cerrahın cheiloplasti sırasında gingivoperiosteoplasti yapmasına da izin verir. Dudak adezyonunun, dezavantajları ise ekstra bir operasyona ihtiyaç duyulması ve dudak onarımı sırasında daha fazla doku eksize edilebilme olasılığıdır. Doğumdan sonraki

ilk 6-8 hafta boyunca cerrahi olmayan ortopedik teknikler alveolar segmentlerin iyi hizalanmasını sağlayabilmektedir. 4-5-13

9.1. Tek taraflı yarık dudak

9.1.1. Cerrahi anatomi

Tek taraflı yarık dudak, çok sayıda doğal anatomik varyasyonla kendini gösteren asimetrik bir deformitedir. Yarık dudak deformitesi, yarık bölgesindeki yumuşak doku, kıkırdak ve kemiğin eksikliğinden ve yer değiştirmesinden kaynaklanır. Dudağın temel kası, orta yüz ve alt yüzün diğer mimetik kasları ile iç içe geçen orbicularis oris'tir. Yarık dudakta, yarık bölgesinde orbikülaris orisin süreksizliği vardır. Ayrıca orbicularis oris yarık bölgesinde hipoplastiktir. 4-13

Onarılmamış yarık dudakta tipik şişkinliğe, burun alasının bozulmasına ve burun septumunun bükülmesine neden olan bu anormal kas yapısıdır. Burun deformitesi yarıkların şiddeti ile orantılıdır. Asimetrik bir burun ucuna yol açan yarık tarafında alar kıkırdakta çökme vardır. Alar tabanı laterale, aşağıya ve posteriora doğru genişlemiş bir burun açıklığına yol açar. Alar kıkırdığının medialinde kısılma ve üst ve alt yan kıkırdakların örtüşmemesi vardır. Kolumella ve septumun kaudal kenarı ve anterior nazal spina yarık olmayan tarafa deviyedir. 4-6-13

9.1.2. Tek taraflı yarık dudak onarımının evrimi

Rose (1891), Thompson (1912), Blair (1930), Le Mesurier (1949), Tennison ve Randall (1952) ve Skoog (1974) dahil olmak üzere birçok cerrah yarık dudak onarımının gelişimine katkıda bulunmuştur, ancak en popüler teknik, rotasyon-ilerleme kavramını tanımlayan Millard (1955) tarafından tanıtılmıştır. Günümüzde tek taraflı dudak yarık deformitesini onarmak için Millard tarafından yapılan rotasyon-ilerleme tekniğinin çeşitli modifikasyonları kullanılmaktadır.

Millard tekniğinde lateral flep ilerletilirken medial flep uzunluk elde etmek için aşağı doğru döndürülür. Cerrahin ameliyat sırasında değiştirebileceği veya ayarlayabileceği son derece çok yönlü bir prosedürdür. Bu tekniğin avantajı, sütür hattının yeniden oluşturulan filtral kolon üzerinde uzanması ve insizyonun, nazal septumu, alt lateral kıkırdığı ve alar tabanı yeniden konumlandırmak için primer rinoplasti için kolay erişime izin vermesidir. Başlıca dezavantajı, kesin ölçümlere dayanmadığı operasyon sırasında iyi bir cerrahi muhakeme gerektirmesidir. Tennison ve Randall tarafından tarif edilen Z-plasti oluşturan üçgen flep tekniği ise kesin ölçülere dayalıdır ve geniş dudak yarıklarında daha kolay kullanılabilir. 4-13

Holtmann ve Wray (1983) randomize olarak Millard rotasyon-ilerleme tekniğini ve Randall ve diğerleri tarafından tarif edilen üçgen flep tekniğini incelemişler. 2 grup arasında estetik sonuçlar açısından anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Chowdri ve meslektaşları (1990) da randomize bir çalışmada Millard ve Randall tekniklerini karşılaştırdılar. Holtmann ve Wray'e benzer şekilde, sonuçlarda hiçbir fark bulunmamışlardır ve yarık dudak onarımında her iki teknik de önerilmiştir. 5

9.1.3. Tek taraflı dudak ve burun yarıklarının onarım prensipleri

Tek taraflı dudak deformitesinin yeterli bir şekilde onarılması, orbicularis oris kasının hizasını düzeltmeli, etkilenen tarafta bir eros yayı ve filtral sütun oluşturmalıdır. Tek taraflı defekte normal taraf, kilit noktaları belirlemek ve yarık tarafındaki kesileri planlamak için bir kılavuz olarak kullanılabilir. Doğal farklılıklara rağmen, bu deformitenin cerrahi onarımında yol gösterici ilkelerin temelini oluşturan bazı benzerlikler vardır. 6-13

- Dudağın kısaltılmış vertikal yüksekliğinin döndürülmesi veya uzatılması. Yarık olmayan taraf ile yarık taraf arasındaki eros yayının tavanından kolumellanın tabanına kadar dudağın dikey uzunluğundaki fark, gerekli dönüş ve geri kesim miktarını göstermektedir. Medial dudak elemanı (yarık olmayan taraf), eros yayının yeterli uzunluğunu ve simetrisini elde etmek için aşağı doğru döndürülür.
- Doku flebinin lateralden mediale ilerlemesi. Lateral doku flebi medial segmentte dudağa doğru ilerletilmelidir. Alar tabanda anormal şekilde yerleşmiş olan paranazal ve fasiyal kasların subperiostal diseksiyonla serbest bırakılması, kenarları gergin olmadan yaklaştırmak için önemlidir.
- Eros yayı ve bir filtral doku sütunu oluşturmak. Yarık kenarlarının yakınlştırılması, doğal yer işaretlerini kaybetmeden başarılmalıdır: eros yayı, filtral gamze ve filtral doku sütunu. Yarık kenarların birleşme izi, doğal bir hat olan filtral sütun boyunca yerleştirilmelidir. İyi bir filtral sütun oluşturmak, kasın uygun şekilde yakınlştırılmasını ve üstteki derinin gerilimsiz olarak kapatılmasını gerektirir.
- Kas rekonstrüksiyonu. Kaslar deri ve mukozal zarf içinde disseke edilmelidir. Kaslar, aralıklı matres süturle yaklaştırmalıdır. Kolumella ve ala tabanındaki kaslar disseke edilmeli ve burun yapılarının yeniden konumlandırılmasına yardımcı olmak için yaklaştırmalıdır.

- Alveolar devamlılığın restorasyonu. Alveolar segmentler birbirine yakınsa, sürekli bir alveolar ark elde etmek için primer dudak onarımı sırasında bir gingivoperiosteoplasti yapılabilir.
- Bozulmuş nazal anatominin primer onarımı. McComb ve diğerleri tarafından yapılan primer rinoplastinin uzun vadeli sonuçları, sonuçların daha iyi olduğunu ve primer düzeltmeden sonra genel boyutta veya nazal büyüme inhibisyonunda herhangi bir azalma olmadığını göstermektedir. 13

9.2. Bilateral yarık dudak

9.2.1. Cerrahi Anatomi

İki taraflı dudak yarığı onarımı çok daha zordur ve sonuçlar genellikle tek taraflı dudak yarığına göre daha az tatmin edicidir. Tam bilateral dudak yarıkları nadirdir, yarık dudakların sadece %10'unu oluşturur ve bu nedenle bu deformitelerin tedavisinde deneyim sınırlıdır. Bilateral yarık dudak deformitesini tamir etmeyi bu kadar zorlaştıran tipik anatomik anormallikler, prolabiyal segmentte kas olmaması ve bunun sonucunda filtral gamze, filtral sütun ve medyan tüberkül eksikliğidir.

Prolabium, açısal tepe noktalarından ve tipik eros yayıdan yoksundur. Premaksilla çıkıntılıdır ve bazen bir tarafa deviyedir, bu da kas ve yarık kenarlarının gerilimsiz yaklaştırılmasını zorlaştırır. Lateral dudak elemanlarında bulunan orbicularis oris kası, her iki tarafta alar tabana yapışır. Eşlik eden nazal deformite, anormal derecede kısa kolumella, geniş burun ucu ve yanlış konumlandırılmış, genişlemiş alar kıkırdaklar nedeniyle genişlemiş alar tabandan oluşur. Bilateral yarık dudak onarımındaki avantaj simetridir. 4-13

9.2.2. Bilateral yarık dudak onarımının evrimi

Bilateral yarık dudak onarımının yıllar içindeki gelişimi, yarık dudağın her iki tarafının da aynı anda onarılmasının en iyisi olduğunu göstermiştir. Günümüzde birçok merkezde dudak onarımı ile birlikte primer rinoplasti yapılmaktadır. Primer onarım sırasında nazal kıkırdak manipüle edildiğinde büyüme engeli korkusu, nazal onarımın gecikmesinin nedenlerinden biri olmuştur. Uzun yıllar boyunca kolumellayı uzatmak için çatallı flepler kullanılmıştır, ancak McComb ve Mulliken alar kıkırdakların erken konumlandırılmasının önemini vurgulamış ve iki taraflı yarık dudakta kısa kolumella ve geniş burun ucu sorununu çözmüştür. McComb, 15 yıllık bir süre boyunca ilk çalışmasını gözden geçirdikten sonra, burun deliğinin şeklinin hala anormal olduğunu, geniş kaldığını ve kolumellanın çok uzun olduğunu bildirmiştir. Alar kıkırdakları dikey bir cilt insizyonu yoluyla

yeniden konumlandırarak primer rinoplastiyi önermiştir. Yıllar içinde, iki taraflı dudak ve burun deformitesinin onarımı için bir çok teknik kullanılmıştır: düz hat kapatma veya Veau III operasyonu; Tennison'un üçgen flep tekniği (tek taraflı onarıma benzer); Millard'ın tekniği; Manchester, Skoog, Black ve Mulliken teknikleri. Mevcut bilateral yarık cheiloplasti teknikleri, Millard'ın bilateral düz çizgi onarımının modifikasyonlarıdır. 4-13

9.2.3. Bilateral dudak ve burun yarıklarının onarım prensipleri

Bilateral yarık dudak deformitesinin onarımına rehberlik eden modern temel prensipler:

- simetriyi korumak
 - kas devamlılığının sağlanması
 - uygun filtral genişlik ve şekil elde etmek için prolabial flep tasarlamak
 - lateral labiyal dokudan bir eros yayı ve medyan tüberkül oluşturmak
 - burun ucunu ve kolumellayı oluşturmak için alar kıkırdakları yeniden konumlandırmak
1. Simetrinin sağlanması. Her iki tarafı aynı anda gerçekleştirmek simetrinin elde edilmesini sağlar.
 2. Uygun genişlikte prolabial flep tasarımı. Çocuk büyüdükçe geniş bir anormal filtrumu önlemek için prolabial flebin tasarımı ve genişliği dar ve bikonkav olmalıdır. Bu genişlik, kolumella tabanında kabaca 4 mm ve eros yayının tavanında 6 mm olmalıdır. Prolabium mukozası ya premaksiller bölgedeki sulkusun derinleştirilmesi ya da dudağın yeniden yapılandırılması için kullanılabilir.
 3. Lateral dudak elemanlarından eros yayı ve medyan tüberkülün oluşturulması. Prolabium genellikle çok dar bir vermilyon hattına sahiptir ve bu nedenle vakaların çoğunda dudağın orta kısmındaki vermilyonun rekonstrüksiyonu zor bir problem teşkil eder. Prolabium üzerindeki kesi, mukokutanöz bileşkede yapılır ve vermilyonun veya tüberkülün merkezi kısmının yeniden yapılandırılması için lateral dudak vermilyon flepleri kullanılır.
 4. Kas devamlılığının sağlanması. Tam bir bilateral yarıktaki prolabium kas liflerinden yoksundur. Normal fonksiyonlu bir dudağın yeniden yapılandırılmasının tek yolu, prolabium derisinin altındaki kasın devamlılığını sağlamaktır. Her iki tarafta alar tabana yerleştirilen kas lifleri serbest bırakılır ve vertikal matres süturler ile orta hatta yaklaştırılmak üzere yeniden yönlendirilir. Bu, özellikle dudağın üst

kenarında geniş yarıklarda veya çıkıntılı premaksillalara sahip bir yarıktan zor olabilir. Dudağın hareket ettirilmesi ve gerilimsiz kapanmanın sağlanması için lateral dudak elemanlarının altında bilateral olarak bir sulkular kesi yapılması gereklidir.

5. Nazal ucun ve kolumellanın rekonstrüksiyonu. Alt lateral kıkırdaklar, geniş diseksiyon ve alttan alma ile üstteki deriden yeterince mobilize edilmelidir. Genişletilmiş kıkırdak kubbelere kenar kesileri ile prolabiyal flep birleştirilerek yaklaşılabılır. Alt yan kıkırdaklar anatomik olarak yeniden konumlandırılır ve ucu ve kolumellayı oluşturmak için interdomal metres suturleriyle sabitlenir.
6. Alar tabanının yeniden konumlandırılması. Piriform kenar boyunca bir subperiosteal diseksiyon gerçekleştirilerek nazal kas sistemi mobilize edilmeli ve geniş alar taban, anterior nazal spinanın tabanına bir sütür ile sıkıştırılmalıdır.
7. Premaksilla yönetimi. Tam bir bilateral DDY'da çıkıntılı bir premaksilla, gerilimsiz bir kapatma ile dudak yara kenarlarının birbirine yaklaşmasını engelleyebilir. Bu, geniş bir yara izine ve kötü bir kozmetik sonuca neden olabilir. Bu nedenle premaksillayı mümkün olduğunca cerrahi öncesi ortopedi ile uygun pozisyonda yeniden konumlandırmak önemlidir. 13

10. Yarık Damak Onarımı

Damak, uygun konuşma gelişimi ve beslenmesine yol açan velofaringeal yeterlilik için gereklidir.

Damak onarımının amaçları, damak kaslarının anormal bağlantılarının cerrahi olarak yaklaştırılması ve yeniden hizalanmasıyla konuşmayı normalleştirmek ve ağız ve burun boşlukları arasında fistül oluşumunu engellemektir. Bununla birlikte, cerrahi müdahalenin nazomaksiller kompleksin büyüme kısıtlamasına yol açabileceği unutulmamalıdır.

Damak yarığı, sadece yumuşak damağı etkileyen minör bir submukoz yarıktan primer ve sekonder damağı etkileyen tam bilateral yarığa kadar değişebilir. Herhangi bir şüphe varsa, submukoza yarığının açık belirtilerini aramak önemlidir. Bu belirtiler, bifid bir uvula, posterior nazal spinada çentiklenme veya yumuşak damağın midpalatin bölgesinde kas eksikliğinden dolayı translüsensi şeklindedir.

Onarılmamış bir yarığı olan bir çocukta yumuşak damak kaslı bir kapak işlevi göremez. Bunun nedeni, başta levator palatini olmak üzere kasların anormal oryantasyonu ve bağlanmasıdır. Her iki taraftaki levator demetleri, orta hatta enine bir oryantasyonda birleşmek ve palatin aponevrozuna girmek

yerine palatin kemiğinin arka kenarına girmek için uzunlamasına yönlendirilir.

Ayrıca orofaringeal açıklıktaki palatoglossus, palatofaringeus ve superior konstriktör kasların sfinkter etkisi velofaringeal yetmezliğe yol açacak şekilde tehlikeye girer. Östaki borusunun açılmasını kontrol eden ve orta kulağı aerate eden tensör palatini kas lifleri optimal şekilde çalışmaz ve sıklıkla kronik orta kulak iltihabına yol açar. 1-6-13

10.1. Onarım zamanlaması

Minimum yüz büyüme bozukluğu ile optimal konuşmayı başarmak için damak onarımının zamanlaması yarık literatüründe en çok tartışılan konulardan biri olmuştur. Tarihsel olarak, sert damak yarık onarımı, maksillofasiyal büyümedeki bozulmayı en aza indirmek için ertelenmiştir.

Damak ameliyatı kronolojik yaştan ziyade bebeğin konuşma gelişim evresine göre zamanlanır. Normal gelişen çoğu çocuk için bu süre yaklaşık 9-12 aydır. Cerrahların çoğu 12 aylıktan önce damağı (yani sert ve yumuşak damak) tek aşamada onarır. Bazıları, primer dudak onarımı sırasında 3-6 ay gibi erken bir tarihte yumuşak damak onarımı ve 12-15 aylıkken sert damak onarımı ile iki aşamalı bir onarım önermektedir. Yarık damaklı çocuklarda sıklıkla başka anomaliler izlenmektedir ve özellikle hava yolu anomalileri olmak üzere ko-morbiditelerin varlığında onarımın zamanlamasını değiştirmek gerekebilir. Havayolu obstrüksiyonu endişesi varsa, damak onarımı 14-16. aya kadar ertelenebilir. Genel olarak primer damak onarımının 10 ila 18 ay arasında yapılması önerilir. Bu şekilde, konuşma gelişimi bir onarım gerektirene kadar mümkün olduğunca uzun süre damağın sınırsız büyümesine izin verilir. Prematüre bebekler ve mikrognatisi olan bebekler, damak onarımından sonra postoperatif apne atakları açısından özellikle yüksek risk altındadır. 1-4-13

Kirschner ve meslektaşları, onarımın 7 aydan önce yapılmasının velofaringeal fonksiyon ve konuşmayı iyileştirip iyileştirmediğini araştırdılar ve hiçbir yararın olmadığı sonucuna vardılar. In Dorf ve Curtin tarafından yapılan bir çalışmada 80 çocuğa damak onarımı yapıldı. Bu çocuklardan yirmi birine 12 aylıktan daha erken, geri kalanına ise 12 ila 27 ay arasında “geç” onarım uygulandı. 12 Aylıktan önce onarım gören çocukların, geç onarımı olanlara kıyasla daha iyi konuşma sergilediklerini bulmuşlardır. Pradel ve meslektaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada, 9-12 aylıkken 1. evre kapanma, 9-12 aylıkken yumuşak damak kapanması ve 24-36 aylıkken sert damak kapanması ile 2. evre kapanma ile karşılaştırıldı. Yine, 9-12 ayda 1 aşamalı kapanmanın daha iyi konuşma gelişimi sağladığı bulundu. Son olarak, Chapman ve arkadaşları, ortalama 11 aylıkken tamir edilen çocukların, ortalama 15 aylıkken tamir edilenlere kıyasla daha iyi konuşma

sonuçlarına sahip olduğunu bulmuşlardır. Fakat belirtmek gerekir ki, tutarlı konuşma sonuçları koleksiyonunun olmaması, çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. 5-6

10.2. Tek aşamalı ve iki aşamalı damak onarımı

Büyüme girişimi riskini azaltmak için merkezler, gecikmiş sert damak kapanması ile iki aşamalı damak onarımı denemişlerdir. İki aşamalı yaklaşım lehine bir argüman, önce bir veloplasti yapılarak sert damağın daralmaya teşvik edilmesidir. Bu, sert damak onarımı sırasında daha küçük fleplerin kullanılmasına izin verir. Çalışmalar, normal orta yüz büyümesini kolaylaştırdığı için iki aşamalı bir prosedürün kullanımını desteklemiştir, bununla birlikte, gecikmiş sert damak kapanması, daha yüksek velofaringeal yetmezlik insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Hem konuşma hem de yüz iskeletinin büyümesi göz önüne alındığında, çoğu yarık merkezi tek aşamalı onarım gerçekleştirmektedir. 5-6

10.3. Cerrahi anatomi

Normal damak, kemikli bir anterior komponent ve bir posterior arka yumuşak doku komponentinden oluşur. Yumuşak damağın normal hareketliliği, konuşma ve yutma işlevi için gereklidir. Bu hareketlilik, normalde yumuşak damaktaki altı çift kasa bağlıdır:

- Levator veli palatini
- Musculus uvulus
- Superior constrictor
- Palatopharyngeus
- Palatoglossus
- Tensor veli palatini

Yarık olmayan bir bireyde yumuşak damak, faringeal duvarı kapatmak ve konuşma sırasında velofaringeal kapanmayı sağlamak için üstte ve arkada kaldırabilen kaslı bir kapak görevi görür. 4-13

10.4. Yarık damak tedavisi ve onarımının amaçları:

- Yiyecek bolusunun burun deliklerine geri akışını önlemek ve burun hijyenini desteklemek için ağız ve burun boşluklarını ayırmak.
- Oronazal iletişimi ortadan kaldırarak ve yeterli uzunlukta işlevsel bir velum ile damağı yeniden yapılandırarak yutma fizyolojisini normalleştirmek.

- Yarıık damak onarımının orta yüz büyümesi üzerindeki olumsuz etkilerini sınırlarken, damak yarığının onarımı ve konuşma terapötik müdahalesi ile normal veya normale yakın konuşmayı teşvik etmek.
- Anterior oronazal iletişimi düzeltmek ve alveolar yarıık boyunca olası kemik büyümesini kolaylaştırmak için yarıık alveolün mukoperiosteal onarımını gerçekleştirmek, böylece diş kaybını önlemek.

10.5. Damak onarımının ilke ve teknikleri

Yarıık damak onarımının ana prensibi, levator palatininin anormal yerleşimini ayırıp geriye doğru çevirerek, yumuşak damağın uygun yükselmesini sağlamak için yumuşak damağın orta ve arka üçte birinin birleştiğı yerde orta hatta yumuşak damağın her iki yarısının kaslarını birleştirmektir.

Palatal onarım için birçok farklı yaklaşım vardır: Bardach 2-flep tekniğı, Veau-Wardill-Kilner Pushback tekniğı, von Lagenback bipedikül flep tekniğı ve Furlow çift-zıt Z-Plasti. Uygulanan cerrahi teknik, intravelar veloplasti (levator veli palatini [uygun palatal fonksiyon için gerekli]) ve anterior palatal fistülleri ortadan kaldırma dahil olmak üzere uygun palatal uzunluğu sağlamak amacıyla her hastaya göre uyarlanmalıdır. 1

Yarıık damak cerrahi tedavisi, bir Fransız diş hekimi Le Monnier'in ilk kez onarım girişiminde bulunduğı 1760'lara kadar uzanır. Philbert Roux, Carl Ferdinand Von Graefe ve Johann Dieffenbach da dahil olmak üzere diğer birkaç cerrah daha sonra damağı onarmak için teknikler tanımlamıştır.

Yarıık damak cerrahisinde mukoperiosteal fleplerin kullanımını ilk tanımlayan Von Langenbeck olmuştur. Kriens, 1969'da levator askısını restore ederek veloplastiye anatomik bir yaklaşım kavramını ilk kez tanıttı. Cerrahi tekniğın seçimi yarıık tipine bağlıdır. Primer palatoplasti sırasında kulaklar kontrol edilmelidir. Seröz otitis kanıtı varsa, miringotomi yapılır ve miringotomi kesilerine grometler veya havalandırma tüpleri yerleştirilerek sıvı aspire edilir.

İki flep palatoplasti, damak yarığının tam tek ve çift taraflı onarımı için yaygın olarak kullanılan bir cerrahi tekniktir. Yarıık kenarları alveolden uvula tabanına kadar kesilir ve iki taraflı tam kalınlıkta mukoperiosteal flepler yansıtılır. Levator palatini kasları serbest bırakılır ve yatay olarak yeniden konumlandırılmak ve sütüre edilmek üzere diseke edilir. Orta hattaki gerilimi azaltmak için bilateral gevşetici kesiler yapılır. 13

Sekonder damak yarığı için bir Von Langenbeck onarımı kullanılabilir. Bu teknikte, iki taraflı gevşetici insizyonlar yapılır ve mukoperiosteum,

burun tabakasının, kasın ve ağız tabakalarının sıyırılmasını ve kapatılmasını tamamlamak için yükseltilir.

Adını Thomas Kilner, Victor Veau ve William Wardwill'den alan Veau–Wardwill–Kilner (V–Y pushback) tekniği, sekonder damak yarığının onarımı için daha az kullanılır. Bu teknikte oral mukoza anteriora bölünür, bu damağı uzatabilir, ancak anterior sert damakta potansiyel olarak maksiller büyüme bozukluklarına neden olabilecek açıkta kalan kemik alanları bırakır. Çift ters çevrilen Furlow Z-plasti, 1978'de Dr. Leonard Furlow Jr tarafından tanıtılmıştır. Bu teknik, yarığı onarmak için oral ve nazal mukozanın iki ters Z-plastisini kullanır. İki avantajı vardır: yumuşak damağın orta ve arka üçte birlik kısmındaki levator palatini'nin normal anatomik pozisyonunu restore etmek ve yumuşak damak uzunluğunu arttırmak. Palatoplastinin komplikasyonları arasında postoperatif kanama, hava yolu tıkanıklığı, yara açılması ve fistül oluşumu yer alır. Yeterli intraoperatif hemostaz sağlanmasına özen gösterilmeli ve hava yolu obstrüksiyonundan kaçınmak için postoperatif dikkatli izleme esastır. 4-6-13

Yu ve meslektaşları, von Langenbeck palatoplasti hastalarının %70'ine kıyasla Furlow palatoplasti uygulanan hastaların %98'inde velofaringeal yeterliliğe ve mükemmel konuşmaya sahip olduğunu bulmuşlardır. Yarık damak onarımı için seçilen cerrahi teknik, yarığın boyutuna ve yarığın tek taraflı mı yoksa çift taraflı mı olduğuna bağlıdır. 4-6

10.6. Postoperatif Bakım

Hastalar, üst solunum yolu ödemi ve kanama riski nedeniyle ameliyat sonrası ilk 24-48 saat sürekli nabız oksimetresi ile izlenir. Çocuk yeterli beslenme davranışı gösterene kadar intravenöz hidrasyon korunur ve asetaminofen ile desteklenen intravenöz ağrı kesici ilaçlar uygulanır. Hastanın palatal onarımı bozmasını önlemek için ameliyat sonrası ilk iki hafta boyunca kol atelleri yerleştirilir ve korunur. Berrak sıvılar, ameliyat sonrası ilk gün şırınga veya kap ile verilir ve meme başı beslemesi önerilmez. 1 ila 2 hafta boyunca sıvı bir diyet sürdürülür. Oral beslenme yeterli olduğunda hastalar taburcu edilir. 4

10.7. Komplikasyonlar ve yönetimi

- Solunum sıkıntısı : Ameliyattan hemen sonraki dönemde solunum sıkıntısı yaşamı tehdit edebilir ve üst solunum yolu ödemi veya aşırı sedasyonla ilişkilidir. Bu komplikasyon en iyi şekilde, ilk 24 ila 48 saat boyunca bir pediatrik yoğun bakım ünitesindeki hastaların yakından izlenmesiyle önlenir ve entübasyon gerektirebilir.

- Kanama : Yarık damak onarımı sırasında kan kaybı önemli olabilir. Ameliyattan önce palatal mukozaya lokal anestezi içeren epinefrin enjekte edilerek bu sorun kontrol altına alınabilir. Mukozal fleplerin canlılığını korumak için koterizasyon konservatif olarak kullanılmalıdır.
- Oronazal fistül : Palatal fistül oluşum insidansı %3.4 ile %29 arasında bildirilmektedir. Fistül onarımının başarısı sınırlıdır. Daha önce kapatılan oronazal fistüller, damak genişlemesi sırasında yeniden açılma eğilimindedir. Fistüller genellikle zayıf doku kalitesi ve aşırı yara gerginliğinin sonucudur. Bu, tam flep mobilizasyonu ile yumuşak doku kullanımının önemini vurgulamaktadır. Ek olarak, ameliyat sonrası kol atellerinin kullanılması, hasta manipülasyonunun neden olduğu yara ayrılması riskini azaltır.
- Uzun damak : Çift karşıt Z-plasti tekniği ile nörolojik olarak zayıflamış çocuklarda hava yolu obstrüksiyonuna yol açan aşırı palatal uzunluk bildirilmiştir. Cerrah, bu tür klinik durumlarda düz hatlı onarımları düşünebilir. 4

3108 vakayı kapsayan yakın tarihli bir retrospektif incelemede, Schonmeyr ve meslektaşları genel olarak %4.4'lük bir kısa vadeli komplikasyon oranı bildirdiler. Bu vakaların %0.5'inde komplikasyon revizyon cerrahisini gerektirecek kadar şiddetliydi. En sık görülen erken postoperatif komplikasyonlar, %4.3 olan yara ayrılması ve/veya enfeksiyondü. Bu, diğer çalışmalar tarafından bildirilen %2,6 ila %4,6 oranlarıyla tutarlıydı. Diğer komplikasyonlar arasında dikiş granülomu (%0.2) ve basınç nekrozu (%0.05) vardı. 5

11. Klinik Sonuçlar

Yarık dudak onarımı sonrası sonuçların ölçülmesi ve raporlanmasında çalışmalar arasında önemli farklılıklar vardır. Bazı araştırmacılar subjektif puanlama ile klinik fotoğrafları kullanırken, diğerleri 3 boyutlu görüntüleme veya antropometri kullanır. Hasta sayıları, cerrahi teknikler ve sonuç değerlendirme stratejileri arasındaki heterojenlik, çalışmalar arasında karşılaştırma yapmayı zorlaştırır. Yarık dudak ve damak onarımlarının başarısını ölçmek için kullanılabilecek bir sonuç ölçütü, revizyon cerrahisinin oranıdır.

Yarık damak veya yarık alveol bulunan bilateral yarık dudaklı ardışık 50 hastayı inceleyen Mulliken ve arkadaşları, yarık dudak ve damak grubunda %33'lük bir nazolabial revizyon oranı buldular. Yarık dudak ve alveol grubunda revizyon oranı %12,5 idi. Tek taraflı yarık dudaklı 750 hastanın gözden geçirilmesinde, hastaların yaklaşık %35'inde sekonder rekonstrüksiyon yapıldı. Nazal rekonstrüksiyona özgü revizyon oranları için

Mehrotra ve Pradhan, yarık dudak onarımı sırasında primer rinoplastiden sonra %10'luk ikinci bir rinoplasti oranı bildirmişlerdir. Revizyon oranları, sonuçları ölçmek için ölçülebilir bir yöntem sağlasa da, dikkatle yorumlanmalıdır. Revizyon ameliyatı yapma kararı aileye ve cerraha bağlıdır. Bu nedenle, revizyon cerrahisinin üstlenilmesi, primer onarımın estetik ve fonksiyonel sonuçları kadar bu tercihlerin bir yansıması olabilir. Ayrıca, daha kötü sonucun bir göstergesi olarak daha yüksek revizyon oranları, birden fazla ameliyat geçiren bir çocuk için doğru olmayabilir. Revizyonlar, herhangi bir revizyon geçirmemiş bir çocuktan daha estetik ve işlevsel olarak daha memnun edici bir nihai sonuca sahip olabilir. 5

12.Yarıkla İlgili Sorunların Sekonder Düzeltmesi

12.1. Konuşma ve velofarengal disfonksiyon

Damak yarıkları olan çocuklar, rezonans, artikülasyon, fonasyon, öğrenme ve dil gecikmesi ile ilgili çok çeşitli konuşma sorunları için risk altındadır. Bu konuşma anormalliklerine velofaringeal yetmezlik, oronazal fistül, zayıf dudak basıncı, anormal dil basıncı, malpoze dişler, anormal çene ilişkisi, nöromüsküler işlev bozukluğu ve iletim veya sensörinöral işitme kaybı neden olabilir. Nedeni belirlemek ve sonuçla ilişkilendirmek önemlidir. Konuşmanın değerlendirilmesi 6 aylıktan başlamalı ve ergenlik boyunca izlenmelidir.

Onarılmış ve onarılmamış DDY'lı hastalarda velofaringeal yetmezlik/yetersizlik (VPI) ortaya çıkabilir. Velofaringeal disfonksiyon, konuşma ve yutma sırasında yumuşak damağın arka faringeal duvara yanaşamaması ve nazofaringeal-orofaringeal iletişimi kapatamaması anlamına gelir. Velum yeterliliği, uzunluğuna ve kas fonksiyonuna bağlıdır. Velofaringeal disfonksiyon insidansı çalışmadan çalışmaya değişir ve %20 ile %83 arasında olduğu bildirilmiştir.

Yarık bireylerde konuşma genellikle hipernazalite göstermektedir. Konuşma sırasında algılanan bu hipernazalite, tipik olarak, konuşma üretimi sırasında burun boşluğunu ağız boşluğundan ayıran velofaringeal yetmezliğe bağlıdır. Konuşma sırasında burundan hava kaçması, damaktaki tamir edilmemiş bir submukoz yarık nedeniyle veya yeterli yumuşak damak uzunluğunun olmaması veya skar dokusuna sekonder hareket bozukluğu nedeniyle damak onarımından sonra olabilir. Yumuşak damağın yükselmesini engelleyen palatal kas sisteminin yanlış pozisyonundan veya etkisiz orofaringeal sfinkter kapanmasından veya sert/yumuşak damaktaki fistüllerden kaynaklanabilir.

VPI'li çocuklarda hipernazalite, artikülasyon ve düşük konuşma hacmi nedeniyle konuşma anlaşılabilirliği bozulabilir. VPI çocuğun kendine güvenini, sosyal gelişimini ve genel yaşam kalitesini etkileyebilir.

VPI için konuşmanın değerlendirilmesi hem klinik hem de araçsal olmalıdır. VPI'li çocuklarda kapsamlı bir tıbbi öykünün yanı sıra konuşma değerlendirmesi ve dikkatli bir fizik muayene gereklidir. Velofaringeal fonksiyon ve kapanma paterninin en yaygın tanısal değerlendirmeleri nazoendoskopi ve multiview videoflorskopidir. MRG, velofaringeal mekanizmanın anatomisini incelemek için kullanılabilir.

Rezonans özelliklerinin klinik değerlendirmesi en iyi, çocuğun artikülatör repertuarı geliştikçe yapılır. Ayna ve nazal kıştırma ile yapılan testler, konuşma sırasında velofaringeal fonksiyonun tahmin edilmesine sıklıkla yardımcı olur. Eksiklikler belirlenirse, posterior ve lateral faringeal duvar hareketini veya videoflorskopiyi değerlendirmek için nasendoskopi kullanılarak daha ileri değerlendirme yapılabilir. Nazofaringoskopi, velofaringeal fonksiyonun değerlendirilmesi için cerrahın terapötik müdahale ihtiyacına ilişkin karar vermesine yardımcı olan bir tanı aracıdır.

VPI tedavisi 3 ana modalite çatısı altına girer: konuşma terapisi, protetik cihazlar ve cerrahi tedavi. Palatal liftler ve palatofaringeal obturatörler en sık kullanılan protez cihazlarıdır. Bu cihazlar dişlere sabitlenir ve ya velumun pozisyonunu değiştirerek (palatal lift protezi) ya da faringeal boşluğu (faringeal bulb) doldurarak velofaringeal portun kapanmasını sağlar. Protezlerin başlıca dezavantajları diş çürükleri ile birlikte yetersiz diş hijyeni, uyumsuzluk ve protezin takılmasıyla ilişkili emosyonel sıkıntıdır. Uyumsuzluk, sık cihaz ayarlama ihtiyacı nedeniyle daha da kötüleşebilir. Bu dezavantajların üstesinden gelmek için seçilmiş vakalarda cerrahi tedavi seçeneği mevcuttur. Bununla birlikte, VPI'nin cerrahi olarak düzeltilmesinin başarısı, teknik uzmanlıktan çok uygun prosedürün seçimine bağlıdır. VPI'nin cerrahi tedavisi için en yaygın olarak kullanılan teknikler, karık palatoplasti veya damak uzatma için çift zıt Z-plasti; faringeal flep; damak uzatma için buccinator flepler; ve dinamik sfinkter faringoplastisi (DSP).

Çalışmalar, VPI aralığının %4-30 arasında cerrahi olarak düzeltilmesi gerektiğini göstermektedir. Kalıcı velofaringeal disfonksiyon en iyi cerrahi olarak 5 ila 6 yaş arasında faringeal flep prosedürü ile ele alınır, ancak bu prosedürün eşlik eden riskleri arasında hiponazal rezonans ve uyku apnesi gelişimi yer almaktadır. 1-4-13

Velofaringeal anatomi ve fizyoloji hakkında kapsamlı bilgi, VPI'yi anlamak ve bu durumu ele almak için özel bir tedavi seçeneği seçmek için çok önemlidir. Birçok farklı alternatif mevcut olmasına rağmen, prosedür seçimine rehberlik edecek evrensel bir fikir birliği yoktur ve görüntüleme ve

VPI tedavi modalitelerindeki son gelişmeler gelişmeye devam etmektedir. 1-11

12.2. Oronazal fistüllerin düzeltilmesi

Primer damak yarığı onarımının komplikasyonlarından biri, oronazal fistül ile sonuçlanan yaranın iyileşmemesidir. Fistüller sert veya yumuşak damakta herhangi bir yerde oluşabilir. Fistül oluşumu insidansı ile ilgili raporlar değişkendir ve %2-43 arasında değişmektedir. Oronazal fistül insidansı, cerrahın deneyimi ve onarım sırasındaki yaş gibi çeşitli değişkenlere bağlıdır; daha az sıklıkla onarım tipi ve yarık deformitesinin şiddeti ile ilişkilidir.

Fistül tamiri anatomik konumuna göre damağın anterior veya posterior kısmında olmasına göre değişir. Defekti kapatmak için çeşitli lokal pediküllü flepler tanımlanmıştır. Fistülleri kapatmak için dil flepleri, fasiyal arter temelli kas-mukozal flepler, temporal flep veya lokal palatal mukoperiosteal flepler kullanılabilir. Daha yakın zamanlarda, oronazal fistüllerin gerilimsiz kapatılmasını sağlamak için aselüler dermisten yapılan interpozisyonel greftler kullanılmıştır. Kusurun tekrarlamadan geçirmez bir şekilde kapatılmasını sağlamak için, gerilimsiz en az iki katmanlı bir kapamaya sahip olması ve flebin iyi beslenmesini sağlamak önemlidir. Fistüllerin tamamına yakını yukarıda anlatıldığı gibi lokal pediküllü fleplerle tamir edilebilir. 13

Fistül oranını azaltabilecek interpozisyonel bir greft olarak damak kapanmasına aselüler dermis tabakası yerleştirmenin yararını iddia eden bazı raporlar vardır. Furlow tekniği ve aselüler dermis kullanılarak onarılan 31 damak yarığı vakasının retrospektif bir incelemesinde, ameliyat sonrası sadece 1 hastada fistül geliştiği bildirilmiştir. 5

13. Alveolar Yarık Onarımı

Alveolar yarık onarımının primer amacı, maksiller alveolar sırtın kemik devamlılığını sağlamak, yarığa komşu dişlere kemik desteği sağlamak ve açık oronazal fistül olduğunda burun ve ağız boşluğu arasındaki iletişimi kapatmaktır. Başarılı bir alveolar kemik grefti, yarık çizgisinde (çoğunlukla maksiller kanin) dişlerin sürmesini ve ortodontik hareketini kolaylaştırmalı, yarığa komşu dişlerin periodonsiyumunun sağlığını korumalı, alar taban desteği sağlamalı ve nazal simetriyi iyileştirmelidir. Primer dudak onarımı sırasında yapılan gingivoperiosteoplasti, oronazal iletişimi kapatabilir ancak her zaman kemik grefti ihtiyacını ortadan kaldırmaz. Bazı çalışmalar, bu hastaların en az %40-50'sinin gelecekte kemik grefti alması gerektiğini göstermektedir. Daha yakın zamanlarda, Meazzini ve ark. primer onarım sırasında gingivoperiosteoplasti olan hastaların daha sonraki bir tarihte kemik

grefti gerektirmediğini göstermişlerdir, ancak maksiller hipoplazinin cerrahi olarak düzeltilmesine daha fazla ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir.

Kemik greftlemenin zamanlaması, kaynağı, cerrahi teknik, perioperatif yönetim ve sonuçların tümü incelenmiş ve tartışılmıştır. Primer kemik grefti (2-5 yaş) sekonder kemik grefti (7-11 yaş) ve geç sekonder kemik grefti (14-18 yaş) terimleri alveolar yarık onarımı zamanını tanımlamak için kullanılmıştır. Merkezlerin çoğu, maksiller genişletmeden sonra 7 ila 11 yaş arasındaki karma dişlenme döneminde sekonder alveolar kemik grefti kullanır. Tipik olarak, bu, yarık çizgisinde maksiller kanin veya lateral kesici dişin (varsa) kök gelişiminin üçte ikisine denk bir zaman ile çakışır. Greftlemeden önce maksiller genişlemenin tamamlanması, yarık bölgesine yeterli erişim sağlar ve yarık segmentlerini daha iyi hizalar.

Greftleme materyali için altın standart, ilk olarak Boyne ve Sands tarafından tarif edilen ilyak krestten alınan partiküler kortikokanselöz kemik iliği olmuştur. Tarif edilen diğer bölgeler arasında kosta, simfiz, kalvaryum ve tibia bulunur. Daha yakın zamanlarda, rekombinant insan kemiği morfojenik proteini-2 (rhBMP-2) gibi kemik büyüme faktörlerinin kullanımının, kusurun greftlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. BMP-2, çok potansiyelli hücrelerin kusurda yeni kemik oluşturabilen hücrelere farklılaşmasını destekleyen çekici bir kemik ikamesidir. Bu, donör saha morbiditesini ortadan kaldırır ve hastanede kalış süresini ve postoperatif ağrı ve rahatsızlığı en aza indirir.

Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi gibi yeni görüntüleme teknikleri, daha önce kullanılan geleneksel iki boyutlu periapikal ve panoramik radyografilerle karşılaştırıldığında, cerrahi öncesi kemik defekt hacminin ve cerrahi sonrası greftli alveolün radyografik sonuçlarının daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlar.

Unilateral ve bilateral yarıklar için cerrahi onarım prensipleri aynıdır ve şunları içerir: burun ve ağız boşluğu arasındaki iletişimi kapatmak için burun tabanı mukozasının uygun şekilde kapatılması; yarık kusurunda fazla dişlerin çıkarılması; kusuru süngerimsi kemikle doldurmak; ve greftlenmiş kemik üzerinde su geçirmez bir kapatma elde etmek için oral mukozanın labiyal ve palatal yünlerde yaklaştırılması.

Bilateral yarıktaki premaksillanın pozisyonu onarımı teknik olarak daha zor hale getirir. Premaksilla sıklıkla altta konumlanmıştır ve kesici dişler oklüzal düzlem seviyesinin altında yer alacak şekilde geri çekilmiştir. Bazı durumlarda premaksilla pozisyonu cerrahi öncesi ortodonti ile düzeltilebilir, ancak diğerlerinde cerrahi alveolar yarık onarımı sırasında vomerin osteotomisi yapılarak düzeltilmesi gerekebilir. Osteotomize edilmiş premaksilla postoperatif 4-6 hafta boyunca bir splintlenmelidir. Bilateral

dudak damak yarıklı hastada bazen yarık maksiller kemik grefti sırasında ön maksiller yeniden konumlandırma ameliyatı yapmak gerekir.

Ameliyat öncesi maksiller ark genişletme miktarı planlanmalı ve izlenmelidir. Lateral segmentlerin çok fazla preoperatif genişlemesi, büyük bir palatal defekt bırakır ve bu da yaralı palatal mukoperiosteal fleplerin kemik greftini örtecek şekilde ilerletilmesini zorlaştırır ve çok az genişleme, alveolar yarığa cerrahi erişimi sınırlar. Alveolar yarık onarımından sonra gerekirse 3-4 ayda ortodontik diş hareketi başlatılabilir. Ameliyat öncesi genişleme ile elde edilen maksiller genişlik, ameliyattan sonra bir palatal tutucu ile faz II ortodontik tedavi daha sonraki bir tarihte başlayana kadar korunmalıdır. 1-4-6-13

Tek taraflı dudak, alveol ve damak yarığı olan 82 hastanın gözden geçirilmesinde, dudak onarımının maksiller retrüzyonla ilişkili olduğu bulundu. Daha şiddetli defektleri olanlarda daha fazla gerileme olduğu bulundu. Tek taraflı dudak damak yarığı olan 22 hastayla yapılan prospektif bir çalışmada, dudak onarımının sagittal büyüme üzerinde herhangi bir etki olmaksızın maksillada enine daralmaya neden olduğu bulundu. 5

Güncel alveoler kemik greftinin amaçları;

- Kemik defektini elimine etmek
- Oral hijyenin daha kolay sağlanabilmesini mümkün kılmak
- Maksiller arkta kemik sürekliliğini sağlamak
- Ortodontik olarak boşluğun kapatılmasını sağlamak ya da implant uygulaması için boşluk yaratmak
- Periodontal olarak sağlıklı komşu dişlerin kemik desteğini sağlamak
- Diş erüpsiyonu ve ortodontik diş hareketini mümkün kılacak kemik dokusunu oluşturmak
- Oranazal fistülü ortadan kaldırmak
- Mukozal girintiyi elimine etmek
- Alar tabanı eleve etmek ve tabana destek sağlamak
- Estetik sonuç ve konuşmayı geliştirmek
- Çift taraflı dudak damak yarığı olan hastalarda premaksillanın stabilizasyonunu sağlamaktır. 18

13.1. Yarık çizgisinde olmayan dişlerin yeniden konumlandırılması

Yarık hattında maksiller lateral kesici dişin doğuştan yokluğu, boşluğu kapatarak ve komşu kanin dişini yerine koyarak veya boşluk açarak ve sabit veya hareketli bir protezle değiştirerek uygun şekilde yönetilebilir. California Üniversitesi'ndeki yarık ve kraniyofasiyal anomaliler merkezindeki deneyim, greftlenmiş tek taraflı yarıklarda implantların başarısının iki taraflı yarıklardan daha iyi olduğunu göstermiştir. İki taraflı vakalarda, santral dişlerin periodontal sağlığı sıklıkla tehlikeye girer ve lateral dişler de yoktur. Lateral dişin komşu kanin diş ile değiştirilmesi uygun maliyetlidir; ancak, ark uzunluğunun kaybolmasına ve maksiller arkın transvers boyutunda azalmaya neden olabilir. Tek taraflı olgularda diş boyutu ve şeklindeki asimetri nedeniyle de estetik olmayabilir. Yeterli alan ve kemik miktarı olduğunda endosseöz implant bir seçenektir. Alveolar yarık daha önce onarılmış olsa bile implantın yerleştirildiği sırada yetersiz kemik olabilir.

İmplantın yerleştirilmesinden yaklaşık 4 ay önce gerçekleştirilen kortikal onlay greft ile alveoler sırt ogmentasyonu, implantın yerleştirilmesi için yeterli kemik yüksekliği ve genişliği sağlayacaktır.

Premaksilla kaybı, üstteki yumuşak doku dokusunun skarlaşması ile birlikte ciddi kemik yüksekliği ve genişliği eksikliği ve dudak desteği eksikliği olduğunda da çıkarılabilir bir protez düşünülmelidir. Onarılmamış alveolar yarık segmentleri boyunca köprü gibi diş destekli sabit protetik restorasyonların kullanılmasından kaçınılmalıdır, çünkü yarık segmentlerinin hareketi protezin başarısız olmasına ve dayanak dişlerin kaybına neden olur.

13

14. Genel Terapötik Hususlar

14.1. Havayolu Endişeleri

Yarık damaklı çocuklarda üst solunum yolu tıkanıklığı riski daha yüksektir. Çalışmalar, izole yarık damaklı sendromik olmayan çocuklarda hava yolu obstrüksiyonu insidansının %18'e kadar çıktığını bulmuştur. Yarık anomalisi bir sendromun parçası olarak ortaya çıktığında risk daha da artar. Ameliyat sonrası dönemde bu risk artar. Ameliyat sonrası hava yolu tıkanıklığına katkıda bulunan birkaç faktör vardır. Birincisi, yarığın kapanması, mevcut hava yolu boşluğunda bir azalmaya neden olur. İkincisi, işlem sırasında uzun süreli dil retraksiyonu akut şişmeye neden olabilir. Potansiyel postoperatif hava yolu obstrüksiyonu beklentisiyle, hava yolundan ödün verme risklerini azaltmak için ekstübasyondan önce bir nazal hava yolu yerleştirilebilir.

14.2. Beslenme

Yarık dudak ve/veya damak onarımı sonrası postoperatif beslenme protokolleri konusunda fikir birliği yoktur. DSÖ, 6 aylık olana kadar sadece anne sütü ile beslenmeyi önermektedir ve yakın tarihli bir Cochrane sistematik incelemesi, yarık dudaklı bebeklerde kaşıkla beslemeye kıyasla emzirmenin postoperatif kilo alımı üzerinde zayıf bir pozitif etkisi bulmuştur. Ancak yarık anomalisi olan bebeklerde kullanım kolaylığı açısından sıkılabilir biberon tercih edilebilir. Son olarak, maksiller apareylerin büyüme üzerinde olumsuz bir etkisi olmamıştır.

14.3. Kol Korumaları

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çoğu yarık cerrahı, ameliyat sonrası dönemde kol tutucular kullanır. Bu uygulamanın temeli, çocukların ameliyat bölgesini bozabilecek parmaklarını veya nesneleri ağızlarına sokmalarını önlemektir.

14.4. Antibiyotikler

Yarık dudak ve damak onarımı gibi temiz kontamine vakalarda profilaktik antibiyotik kullanımını destekleyen kanıtlar vardır. Kabul edilebilir antibiyotikler arasında sefazolin ve klindamisin bulunur. Antibiyotikler cerrahi insizyon yapılmadan önce uygulanmalıdır. Ameliyattan sonra antibiyotiklerin devam ettiğine dair kanıt yoktur.

14.5. Steroidler

Perioperatif deksametazon, yara iyileşmesi üzerinde zararlı etkiler olmaksızın hava yolu şişmesi ve müteakip solunum sıkıntısı riskini azaltabilir.

14.6. Analjezi

Ameliyat sonrası hemen ağrı kontrolü için bupivakain veya ropivakain gibi daha uzun etkili lokal anestetikler içeren bir infraorbital sinir bloğu kullanılabilir. Çocuklarda baş ve boyun cerrahisi sonrası analjezi ile ilgili kanıtların çoğu tonsillektomi literatürüne dayanmaktadır. Ketorolak dışında, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar kanama komplikasyonları riskinde artışla ilişkilendirilmemiştir. Kodein son zamanlarda çok kullanılmamaktadır. Genel olarak, kodeinin, tonsillektomi sonrası düz asetaminofen ile karşılaştırıldığında ağrıyı kontrol etmede daha etkili olduğu bulunmamıştır. Ayrıca, kodeinin hipermetabolizması toksik morfin seviyelerine yol açabilir ve postoperatif mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenlerle, asetaminofen

ve ibuprofenden oluşan bir rejim, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla olası kanama riskini hesaba katarak en iyi seçenek olabilir. 5-16

15. Gelecekteki Hususlar

Orofasiyal yarıklı hastanın bakımı, doku mühendisliği, genetik ve fetal cerrahi alanlarındaki gelişmeler nedeniyle çok uzak olmayan bir gelecekte önemli ölçüde değişebilir. Moleküler gelişim biyolojisinde devam eden çalışmalar, kraniyofasiyal gelişim ve doku iyileşmesi ile ilgili biyomoleküllerin etkileşimleri hakkındaki anlayışımızı artıracaktır. Bu, doku mühendisliği tekniklerinin uygulanmasına yalnızca intrauter yarık ile ilişkili gelişme bozukluğunu düzeltmek için değil, dudak damak yarığı olan pediatrik ve yetişkin hastanın bakımını kolaylaştırmak için de rehberlik edecektir. Örneğin, kemik grefti alınmasıyla ilişkili morbiditeyi önlemek için alveolar yarıkların onarımı için kemik morfogenetik proteini içeren biyolojik olarak emilebilir implantların kullanılması önerilmiştir. Benzer şekilde, insan genomu bilgisi ilerledikçe ve orofasiyal yarıklanma ile ilgili çeşitli genler tanımlandıkça, hedeflenen gen dağıtım yöntemleri rafine edildiğinden intrauter gen tedavisi uygulanabilir hale gelebilir. Ayrıca, çevresel faktörlerin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması, doğum öncesi bakımda yarık insidansını önemli ölçüde azaltabilecek gelişmelere yol açabilir.

Fetal cerrahi, çeşitli kraniyofasiyal anomalileri olan çocuklar için heyecan verici ve umut verici bir olasılıktır. Fetal cerrahinin avantajları, hamileliğin ortasında yapılırsa skarsız yara iyileşmesini ve yüz büyümesinin normalleşmesini içerir. Fetal yarık dudak onarımı çeşitli hayvan modellerinde gösterilmiştir ve dudak damak onarımı da utero bir keçi modeli kullanılarak gösterilmiştir. Fetal cerrahi, endoskopik tekniklerin ortaya çıkmasına rağmen erken doğum riski de dahil olmak üzere anne ve fetus için önemli riskler oluşturmaktadır. Bu riskler, rahim içi yarık onarımını şu anda etik olarak haksız kılmaktadır. 4

Son zamanlarda transoral robotik cerrahinin kullanım sıklığının artmasıyla özellikle transoral robotik yardımcı yarık damak cerrahisinin (TORCS) de literatürlerde kullanımından bahsedilmektedir. Rahbar ve ark., 2007'de Boston Çocuk Hastanesi'nde tip 1 ve tip 2 gırtlak yarığı olan iki hastaya robotik sistem kullanılarak başarılı cerrahi onarımlar uygulamışlardır. Buradan yola çıkarak da Vinci cerrahi robotu kadavralar üzerinde deneyimlenmiş, intraoral diseksiyonun görselleştirilmesinin çok iyi olduğu ve intraoral sütürlemenin daha kolay olduğu gösterilmiştir. Avantaj ve dezavantajlarının olmasının yanı sıra cerrahi robot teknolojisinin daha da gelişmesiyle, daha küçük ve daha esnek aletler, damak ameliyatları için daha büyük fırsatlar sağlayabilir. Ne yazık ki, robotik ekipmanın yüksek maliyeti,

dünyadaki çoğu ameliyathanede rutin varlığını ve kullanımını sınırlar. Bu sınırlama, kullanıcı dostu olan daha küçük, daha ucuz ve taşınabilir robotik platformların yanı sıra baş ve boyun cerrahisi için özel olarak tasarlanmış özel aletlerin geliştirilmesini gerektirmektedir. 6

Dudak-damak yarıklarının cerrahisini kolaylaştıran daha küçük aletlerin geliştirilmesinin ve daha fazla ilerleme ve modifikasyonun robotik ekipmanın TORCS'ye dahil edilmesinin cerrahi süreci kolaylaştıracağı kanısındayız.

16. Kaynakça

- [1] Yates D, Allareddy V, Caplin J, Yadav S, Markiewicz MR. An Overview of Timeline of Interventions in the Continuum of Cleft Lip and Palate Care. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2020 May;32(2):177-186.
- [2] Şenol A. , Özdiler E. , Altuğ A. T. Dudak damak yarıkları ve genetik. *European Annals of Dental Sciences.* 2014; 41(1): 61-67.
- [3] Eroğlu Bayrak G. , Esenlik E. Dudak Damak Yariği Etiyolojisinde Genlerin Ve Gen-Çevre Etkileşiminin Rolü. *Ata Diş Hek Fak Derg.* 2015; 25: 177-189.
- [4] Arosarena OA. Cleft lip and palate. *Otolaryngol Clin North Am.* 2007 Feb;40(1):27-60.
- [5] Shaye D, Liu CC, Tollefson TT. Cleft Lip and Palate: An Evidence-Based Review. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2015 Aug;23(3):357-72.
- [6] Nadjmi, Nasser. (2018). *Surgical Management of Cleft Lip and Palate: A Comprehensive Atlas.*
- [7] Worley ML, Patel KG, Kilpatrick LA. Cleft Lip and Palate. *Clin Perinatol.* 2018 Dec;45(4):661-678.
- [8] Vieira, Alexandre & Koruyucu, Mine & Bekele, Kalkidan & Seymen, Figen & Modesto, Adriana. (2021). IRF6 Genetic Variation and Maternal Smoking During Pregnancy in Cleft Lip/Palate. *Frontiers in Dental Medicine.* 2. 632055.
- [9] Crockett DJ, Goudy SL. Cleft lip and palate. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2014 Nov;22(4):573-86.
- [10] Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet.* 2009 Nov 21;374(9703):1773-85.

- [11] Fisher DM, Sommerlad BC. Cleft lip, cleft palate, and velopharyngeal insufficiency. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Oct;128(4):342e-360e.
- [12] Rodman RE, Tatum S. Controversies in the Management of Patients with Cleft Lip and Palate. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2016 Aug;24(3):255-64.
- [13] Chigurupati, Radhika & Heggie, Andrew & Bonanthaya, Krishnamurthy. (2010). Cleft Lip and Palate: An Overview.
- [14] James JN, Costello BJ, Ruiz RL. Management of cleft lip and palate and cleft orthognathic considerations. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014 Nov;26(4):565-72.
- [15] Alzain, I., Batwa, W., Cash, A., & Murshid, Z. A. (2017). Presurgical cleft lip and palate orthopedics: an overview. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*, 9, 53–59.
- [16] Tümer, M., Ayyildiz, A., Akça, B., Yılbaş, A., Üzümcügil, F., & Canbay, Ö. (2021). Perioperative Complications and Concomitant Diseases of Patients Followed in Intensive Care Unit After Cleft Lip-Palate Surgery. *Anestezi Dergisi*, 29(1), 65-70.
- [17] Tunçbilek, Gökhan, Figen Özgür, and Sevim Balcı. "1229 yarık dudak ve damak hastasında görülen ek malformasyon ve sendromlar." *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 47 (2004): 172-6.
- [18] Saatci, Bekem, and Mustafa Sancar Ataç. "Dudak Damak Yarıklı Hastalarda Sert Damakta Alveoler Greftleme: Derleme." *GMJ* 32 (2021): 330-336.
- [19] Şule Kavaloğlu Çildir, Serhat Çalışkan, Nüket Sandalli. "Dudak-Damak Yarıklarında Etiyoloji, Embriyoloji, Klinik Bulgular ve Tedavi." *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* (2010).
- [20] Öztürk A. Primary Care Approaches in Lip Palate Clefts and Prevention. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2017; 11(3): 202-208.
- [21] Tunçer, Nilüfer & Yılmaz, Alev. (2018). Congenital and developmental problems seen in patients with cleft lip and/or palate. *Yeditepe Dental Journal*. 14. 139-149.
- [22] Karaman, Ali. "Non-sendromik yarık dudak ve/veya damak deformitesi." *Med Med J* 24.3 (2009): 134-7.

- [23] Çalış, M., Yılmaz, M. M., & Özgür, F. Dudak Damak Yarıklarının Prenatal Tanısı: Obstetrik Ultrasonografinin Yarık Tipine Göre İsalet Oranının Değerlendirilmesi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 33(4):226-231, 2017.
- [24] Dilber, A., Mutlu, Ö. Ö., Üşçetin, İ., Çolak, Ö., & Kayadibi, T. Kliniğimizde Son On Yılda Ardışık Olarak Opere Edilen Dudak Damak Yarığı Hastalarının Retrospektif Analizi ve Ek Anomali Birlikteliğinin İncelenmesi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2018;34(1):19-23
- [25] Ergüvenli, Ö., & Logacev, Ö. Ü. (2021). Sendromik ve Sendromik Olmayan Dudak-Damak Yarığı: Ayırt Edici Özellikler. *Türkiye Klinikleri J Health Sci*, 6(3), 438-49.
- [26] Yağcı A. , Uysal T. Tek Taraflı Dudak-Damak Yarığına Sahip Bebeklerde Nazoalveoler Şekillendirme Yönteminin Yarık Segmentler Ve Alveol Genişlikleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. *JHS*. 2007; 16(1): 1-11.
- [27] Çınar, S., & Koç, G. Dudak ve Damak Yarığı Olan Bebeklerin Ebeveynlerinin Yaşadıkları Sorunlar ve Hemşirelik Yaklaşımı. *Sağlık ve Toplum* 2021;31 (3) 52-58.
- [28] Geneser, Matthew & Allareddy, Veerasathpurush. (2019). Cleft Lip and Palate.
- [29] Rittler M, Lopez-Camelo J, Castilla EE. Sex ratio and associated risk factors for 50 congenital anomaly types: clues for causal heterogeneity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 13–19.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 18

insac



Periodontoloji ve Ortodonti İlişkisi
(Muhammet Burak Yavuz, Büşra Seda İmamoğlu, Sevda
Kurt-Bayrakdar)

Periodontoloji ve Ortodonti İlişkisi

Muhammet Burak Yavuz¹, Büşra Seda İmamoğlu², Sevda Kurt-Bayraktar³

¹*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, E-mail:dtburakyavuz@gmail.com*

²*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, E-mail:dt.busraimamoglu@gmail.com*

³*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, E-mail:dt.sevdakurt@hotmail.com*

1. Giriş

Ortodonti hastalarının çoğunluğunu çocuklar ve ergenler oluşturmaktadır. Olağandışı durumlar haricinde, genç hastalar genellikle sağlıklı bir periodonsiyuma sahiptir. Bu yüzden kooperasyonu iyi olmayan ortodonti hastalarında gingivitis gelişebilmesine rağmen, çocukların ve ergenlerin çoğunda ortodontik tedavi sonrasında alveolar kemik kaybı görülmez. Günümüzde ise ortodontik tedavi talep eden yetişkin hastaların sayısında belirgin bir artış meydana gelmiştir, hatta bazı ortodonti muayenehanelerinde yetişkin hasta oranı %40'ın üzerindedir. Dolayısıyla bu hastaların çoğu, ortodontik tedavi sırasında kötüleşebilecek altta yatan periodontal problemlere sahiptir.¹ Bu durum günümüzde ortodonti hastalarının tedavilerinde periodontal durum değerlendirilmesinin önemini arttırmıştır.

Periodontal desteğin azalması; dişlerin patolojik migrasyonu, ekstrüzyon, rotasyon, patolojik diastema ve flaring ile ilişkilendirilebilir.² Bu tür değişikliklerin, periodontal ligamentin dişleri dış kuvvetlere karşı stabilize edemediğinde meydana geldiğine inanılmaktadır.³ Ayrıca, maksiller kesici dişlerin özellikle patolojik migrasyona karşı hassas olduğu bilinmektedir.⁴ Tüm bu durumlar ortodonti hastalarının tedavi planlamasında daha ayrıntılı incelemeyi ve periodontal değerlendirmeyi zorunlu kılar. Çünkü bu sonradan kazanılmış oklüzal değişiklikler, altta yatan iskelet uyumsuzluk ile birlikte, disiplinler arası bir tedavi yaklaşımını gerektiren karmaşık bir maloklüzyonla sonuçlanabilmektedir. Durumun stabilize olması koşuluyla, periodontal hastalık ortodontik tedavi için mutlaka bir kontrendikasyon değildir. Bununla birlikte, alveolar kemik kaybı varlığı ve yumuşak doku yapısındaki değişiklikler, oral rehabilitasyon için önemli zorluklar oluşturabilir. Bu vakalarda, estetik ve fonksiyonel sürdürülebilirliği sağlayan bir diş yapısının yeniden oluşturulması için ortodontik tedavinin önemli bir rol oynayabileceği unutulmamalıdır.

Kısacası, ortodontistlerin ortodontik tedavi öncesi periodontal sorunları tespit etmeleri, bu sorunları gidermek için doğru tedavi planını belirlemeleri şarttır. Tedavi esnasında uygulanacak ortodontik ve periodontal işlemlerin doğru sıralanması ve disiplinler arası yönetiminin iyi yapılması hastanın hem ortodontik hem de periodontal sağlığının sağlanması ve sürdürülmesi için önemlidir.⁵⁻⁷

2. Ortodontik Tedavilerin Periodontal Dokulara Etkisi

2.1. Ortodontik Tedavilerin Periodontal Açıdan Yararları

Ortodontik tedavi, yetişkin hastaya periodontal açıdan çeşitli faydalar sağlayabilir. Çapraşık dişlerin hizalanması, yetişkin hastaların dişlerinin tüm yüzeylerine daha iyi erişim sağlayarak, dişlerin yeterince temizlenmelerine olanak sağlar. Bu durum, periodontal kemik kaybı olan veya ağız hijyenini sürdürmek için el becerisi olmayan hastalar için avantaj sağlar.

Periodontal hastalarda belirli tipteki kemik defektleri dişlerin ortodontik tedaviyle dikey yerleşimlerinin yeniden konumlandırılması ile iyileştirebilir. Ayrıca, maksiller dişlerin diş eti marjinal seviyelerinin estetik ilişkisi de cerrahi işleme gerek kalmadan diş hareketleriyle düzeltilebilir.

Bazı durumlarda, ortodontik tedaviyle gingival embraşürlerin düzeltilmesi kayıp papillaların geri kazanılmasına da yardımcı olabilir.

Ortodontik tedavi, implant tedavilerinde implant yerleştirmeden önce komşu diş pozisyonunun iyileştirilmesi ve gerçekleştirilen tedavinin daha ideal şartlarda uygulanmasına da imkân sağlar. Bu durum özellikle birkaç yıldır dişleri eksik olan ve komşu dişlerinde tipping olan hastalar için geçerlidir.⁸ Böylece gelecekte ortaya çıkabilecek periodontal problemler ortodontik tedavi ile ortadan kaldırılmış veya sınırlandırılmış olur.

2.2. Ortodontik Tedavi ile Gelişen Periodontal Komplikasyonlar

Ortodontik apareyler bakteri plağını ve yiyecek artıklarını tutma eğilimindedir. Şekil 1'de gösterildiği gibi ortodontik braket kullanımı sırasında iyi ağız bakımı sağlanamaması sonucu gingivitis ve diş eti büyümesi meydana gelebilir ve ağız içi ekosistemi değişebilir.⁸ Ortodontik bantların yerleştirilmesinden sonra gingival sulkusta *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella intermedia* ve *Actinomyces odontolyticus*'ta artış ve fakültatif mikroorganizma oranında azalma tespit edilmiştir.⁹ *A. actinomycetemcomitans*, ortodontik aparey kullanan çocukların %85'inde en az bir bölgede bulunurken, bantsız kontrol deneklerinin sadece %15'i *A. actinomycetemcomitans* için pozitif olduğu bulunmuştur.^{10,11}



Şekil 1: Ortodontik apareyler ve kötü ağız hijyeni ile ilişkili diş eti iltihabı ve büyümesi olan bir hastanın ağız içi görüntüsü

Ortodontik bantların ataşman seviyesinin ötesine yerleştirilmemesi gerekmektedir. Çünkü bu durum diş etinin dişten ayrılmasına, birleşim epitelinin apikal proliferasyonu ile birlikte diş eti çekilmesi insidansının artmasına sebep olabilir (Şekil 2).^{8,12} Mevcut literatürde 5 yıllık gözlem döneminde 2 yıl ortodontik bakım gören adölesanlarda hasta başına ortalama alveolar kemik kaybının 0.1 ile 0.5 mm arasında olduğu rapor edilmiştir. İlgili çalışmada kontrol hastalarında da benzer kayıp gözlemlendiği için bu küçük boyuttaki alveolar kemik kaybının önemsiz kabul edilebileceği bildirilmiştir.¹³ Bu görüşe rağmen, yetişkin hastaların ortodontik tedavisi sırasında oluşabilecek kemik kaybının derecesinin, özellikle ortodontik tedaviye başlamadan önce mevcut olan periodontal rahatsızlık tedavi edilmezse, ergenlerde gözlenenenden çok daha yüksek olabileceği aşıkardır. Çalışma sonuçları farklılıklar gösterse bile, günümüzde hasta yaklaşımlarında adölesan veya yetişkin fark etmeksizin kontrolsüz periodontal hastalık varlığında ortodontik tedaviye başlanmaması gerekliliğine inanılmaktadır.¹⁴



Şekil 2: Ortodontik bant nedeniyle diş eti irritasyonu ve mukozal travma gözlenen bir hastanın ağız içi görüntüsü

Orta derecede ortodontik kuvvetler normalde kemiğin remodelingi ve onarımı ile sonuçlansa da, aşırı kuvvetler periodontal ligament ve komşu alveolar kemikte nekroz oluşturabilir.¹⁵⁻¹⁷ Aşırı ortodontik kuvvetlerin ayrıca apikal kök rezorpsiyonu riskini de arttırdığı bilinmektedir (Şekil 3).¹⁸ Ergenlerde ortodontik tedavi sırasında şiddetli kök rezorpsiyonu %3 olarak bildirilmiştir.¹⁹ Yaşları 20 ile 45 arasında değişen yetişkinler arasında kesici dişlerde orta ila şiddetli kök rezorpsiyonu insidansı, tedaviden önce %2 ve tedaviden sonra %24,5 olarak bildirilmiştir.¹⁴ Tedavi süresi, uygulanan kuvvetin büyüklüğü ve diş hareketinin yönü ortodontik tedavi sırasında kök rezorpsiyonu ile ilişkili risk faktörleri arasında sayılabilir.²⁰ Kısacası, dişlerin ve periodontal dokuların sağlığı için ortodontik tedavi sırasında aşırı kuvvet ve çok hızlı diş hareketlerinden kaçınmak önemlidir.⁸



Şekil 3: Ortodontik tedavi kaynaklı kök rezorpsiyonu gelişen hastanın panoramik radyografi görüntüsü

Ortodontik tedaviler dehissens ve fenestrasyon gibi potansiyel periodontal problemlere sebep olabilir.²¹ Ortodontik tedavi sırasında bir diş bukkal veya lingual olarak çok fazla hareket ettirilirse, ilişkili taraftaki alveolar kemik çok incelir. Sonuç olarak diş kök yüzeyinin bir kısmı, periosteum ve dişeti bağı dokularında birleşme olur. Bu durum fenestrasyon olarak adlandırılır. V şeklindeki bir defektin doğrudan alveolar krete ulaştığı durumlar ise dehissens olarak adlandırılır (Şekil 4). Aslında, bu iki durumda alveolar kemik defekti tipidir. Maksiller anterior ve mandibular anterior bölgelerde ortodontik tedavi sonrası dehissens görülme oranlarının önemli ölçüde arttığı bilinmektedir.²² Yani, alveolar kemik içerisindeki dişlerin yerleşimlerinin ve apikal pozisyonlarının doğru belirlenmesi uygun tedavi planlanmasına imkan sağlayarak ortodontik tedavi sonrası kemik defekti oluşumunu en aza indirebilir.²³



Şekil 4: Ortodontik tedavi sonrası meydana gelen dehiscens görüntüsü

3. Periodontal Rahatsızlık Nedeniyle Meydana Gelen Ortodontik Anomaliler

3.1. Patolojik Diş Migrasyonu

Patolojik diş migrasyonu, orta ya da şiddetli periodontitiste sık görülen bir komplikasyondur.²⁴⁻²⁵ Periodontitis hastalarında patolojik diş migrasyonunun %30.03 ile %55.8 arasında değiştiği bildirilmiştir. Ayrıca, migrasyon en sık anterior dişlerde görülmektedir. Diş migrasyonunun en önemli nedeni, periodontal hastalık sonucu ilgili dişlere uygulanan kuvvet değişiklikleri ve zayıflayan periodontal destektir. Bu hastalarda multidisipliner bir yaklaşım yani periodontal tedaviye ek olarak ortodontik tedavi gerekmektedir. Ayrıca eksik dişlerin implantlarla rehabilitasyonu uygun oklüzyonun sağlanmasına ve stabilizasyonuna yardımcı olur. Böylece ön dişlerdeki travma azaltabilir.⁸

Bu tip hastalarda ortodontik tedavi planı; overbite'ı düzeltmek, maksiller anterior dişleri intrüze etmek ve bu dişlerin konumlarını düzeltmek gibi aşamalardan oluşur. İşlem esnasında sadece hafif ortodontik kuvvetler uygulanmalı ve hasta periodontolog tarafından 3 ayda bir değerlendirilmelidir. Bu durum, periodontal sağlığı korumak, ilerlemeyi izlemek ve ortodontik diş hareketinin neden olduğu herhangi bir periodontal değişikliği teşhis etmek için gereklidir (Şekil 5). Ayrıca tedavi sonrasında ilgili dişlere sabit retainer uygulanmalıdır.



Şekil 5: Patolojik diş migrasyonu olan bir hastanın ağız içi görüntüsü

3.2.Flaring ve Diastema

Periodontal hastalıklar sonucu kemik desteğinin azalması ve kuvvet dengesinin bozulmasına bağlı olarak özellikle anterior dişlerde labiale hareket meydana gelerek aralarında patolojik diastemalar meydana gelebilir. İleri periodontal hastalık nedeniyle görülen alt ve üst keserlerin estetik olmayan flaringi multidisipliner yaklaşımlarla düzeltilebilir.²⁷

Flaring ve uzamış keserler genellikle periodontal rejeneratif prosedürler için uygun olmayan horizontal kemik defektlerine sahiptir. Ortodontik tedavi ile bu horizontal defektlerin angular defektlere dönüştürülerek yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ile periodontal iyileşme sağlanabilir.²⁸

3.3.Travmatik Oklüzyon ve Mobilite

Periodonsiyumda travmanın en yaygın klinik belirtisi artmış diş mobilitésidir. Oklüzal travmanın yarananma fazı sırasında periodontal fibrillerin yıkımı meydana gelir. Son fazda periodonsiyum artmış kuvvetlere uyum göstererek periodontal ligamentin genişlemesine ve diş mobilitésinin artmasına neden olur. Her mobil dişte oklüzal travma bulunmamakla birlikte her oklüzal travma vakasında mobilite vardır ve mobilite oklüzal travmanın karakteristik klinik belirtisidir. Travmatik oklüzyonun periodontal yıkımı daha kötü hale getirdiği ve bu yüzden oklüzal düzenlemenin periodontal tedavinin bir parçası olarak yapılması gerektiği düşünülmektedir.²⁹ Ortodontik tedavi ile istenmeyen oklüzal kontaklar giderilerek travmatik oklüzyonun önüne geçilebilir.

4.Ortodontik Tedavi Öncesi Periodontal Muayene

Ortodontik tedaviden önce ortodontistin basit bir periodontal muayene yapması şarttır. Bu aşamada periodontal sorunlar keşfedilirse, hastanın daha ayrıntılı ele alınması için periodontoloğa sevk edilmesi uygundur. Tarama muayenesi, dişlerin ve destek dokuların incelenmesini, mukogingival durumun ve yapışık diş etinin değerlendirilmesini ve radyograflerin incelenmesini içerir.¹

Periodontal hastalığı saptamak için muayene esnasında periodontal sond kullanılması gerekir.³⁰ Yetişkinlerde üst molar dişlerin interproksimal bölgelerinin, bukkal furkasyon bölgelerinin ve özellikle çapraşıklık olan hastalarda alt kanin/lateral bölgelerinin ayrıntılı incelenmesi bazı patolojilerin gözden kaçmasını engeller.³¹ İnterproksimal kemik defektinin derinliğini kayıt altına almak önemlidir ve bu, sondun uygun şekilde açılmasıyla sağlanabilir (Şekil 6). Bu işlemler esnasında radyograflarda hekimlere kemik defektleri hakkında bilgi verir ve sondla değerlendirilmesi gereken alanların belirlenmesine yardımcı olabilir.¹



Şekil 6: Periodontal sond ile gerçekleştirilen ağız içi muayene görüntüsü.

Doğru değerlendirme için periodontal sondun yönü önemlidir. Doğru sulküler derinlikleri belirlemek için sond interproksimale ve kökün uzun eksenine boyunca yönlendirilmelidir.

Yapışık diş eti seviyeleri de klinikte kolaylıkla değerlendirilebilir (Şekil 7). Bir periodontal sond yardımıyla, vestibülde mukogingival birleşim hattı kolaylıkla belirlenebilir ve yapışık diş eti miktarı sond yardımı ile ölçülebilir. 2 mm'den az diş eti genişliği olan alanlar için, periodontolog tarafından daha ayrıntılı değerlendirme yapılması gerekir. Enflamasyon ve çok ince mukoza dokusu olan hastalarda mukogingival birleşimin tanımlanmasının daha zor olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, ince diş eti biyotipine sahip olan ve ağız içi muayenelerinde diş kökleri belirgin olan hastaların da ortodontik tedavi öncesinde daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerekir.^{1,32}



Şekil 7: Yapışık diş eti ve alveolar mukoza birleşim hattının (mukogingival birleşim hattının) renk değişimi yardımı ile belirlenmesi. Fotoğraftaki beyaz çizgi mukogingival birleşim hattını göstermektedir.

Ortodontik tedavi öncesi tanısal araçlardan biri de radyograflerdir. Ortodontistler genelleştirilmiş tarama için panoramik radyograflerden yararlanırlar. Ancak panoramik radyograflerde üst molarlar arasındaki interproksimal kraterler, üst birinci premoların mezialindeki kemik içi defektler ve alt kesici dişlerin etrafındaki defektler gözden kaçabilir. Orta ve ileri periodontal hastalığa sahip yetişkin hastalarda, standart bitewinglerin minimum tanı değeri vardır. Paralel teknik ile alınan periapikal radyografler daha tanı koydurucudur ve krestal kemiği daha net gösterecektir.¹

5.Preortodontik Periodontal Tedavi

Preortodontik periodontal tedavi; plak, subgingival diş taşı ve oklüzal travma gibi etiyolojik faktörlerin eliminasyonuna yöneliktir. Enflamasyonu, kanamayı ve süpürasyonu azaltmaya yardımcı olmak için kök yüzey düzleştirilmesi ve subgingival debridman yapılır. Periodontal tedavinin ilk aşaması, kişiselleştirilmiş evde bakım programını da içerir. Tedavinin bu ilk aşaması genellikle yaklaşık 3 ay sürer. Bu ilk debridmandan birkaç ay sonra doku yanıtı yeniden değerlendirilir. Bu aşamada kanama, süpürasyon ve cep derinliğinde önemli bir azalma gözlenir.³³ Bu işlemler sonrası periodontoloğun, hastayı değerlendirmesi ve ortodontik tedaviye devam etmek için yeterli periodontal doku stabilizasyonuna sahip olduğunu onaylamasında fayda vardır. Çünkü ortodontik tedaviye başlamadan önce ağızdaki bazı bölgeler için periodontal cerrahi tedavi gerekebilir.¹

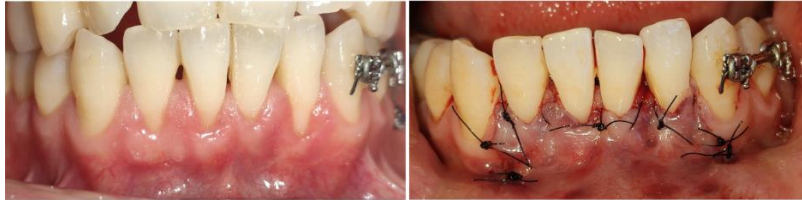
5.1.Preortodontik Diş Eti Cerrahisi

Ortodontik tedavi planlanan ve yapışık dişetinin genişliği 2 mm'den az olan hastalarda dişlerde diş eti grefti uygulaması gerekebilir.³⁴

Ayrıca ortodontik tedavi sırasında, ortodontik apareylerin çevresinde oral hijyen uygulamaları zorlaşabilir. Bu vakalarda yapışık dişeti genişliği de sınırlıysa diş eti iltihaplanma olasılığı daha da artar. İltihaplı diş eti bölgeleri ataşman kaybı için daha büyük risk altındadır.¹ Hatta alttaki kemik yapıyı kaybettiğinde, bu bölgelerde diş eti çekilmesi riski daha yüksektir (Şekil 8).^{35,36} Tedavi planlamasında tüm bu faktörlerin periodontolog tarafından göz önünde bulundurulması ve gerekli diş eti cerrahisi işlemlerinin uygulanması gerekir (Şekil 9).³⁷



Şekil 8: Diş eti çekilmesi olan bölgenin serbest diş eti grefti ile tedavisi.



Şekil 9: Diş eti çekilmesi olan bölgenin bağ dokusu grefti ve koronale pozisyone flap ile tedavisi.

5.2.Preortodontik Kemik Cerrahisi

Kemik cerrahisinin kapsamı, defektin tipine bağlıdır. Bir klinisyen, hangi kusurların ortodontik tedavi ile iyileştirilebileceğini ve hangi kusurların ortodontik, periodontal veya cerrahi müdahale gerektirdiğini bilerek tedavi kararı vermelidir.⁸

5.2.1.Osseöz Kraterler

Osseöz kraterler, ortodontik tedavi ile düzeltilemeyen interproksimal iki duvarlı bir defektlerdir. Bazı sığ kraterler ameliyatsız olarak korunabilir. Ancak periodontolog cerrahi düzeltmenin gerekli olduğuna inanırsa, bu tip

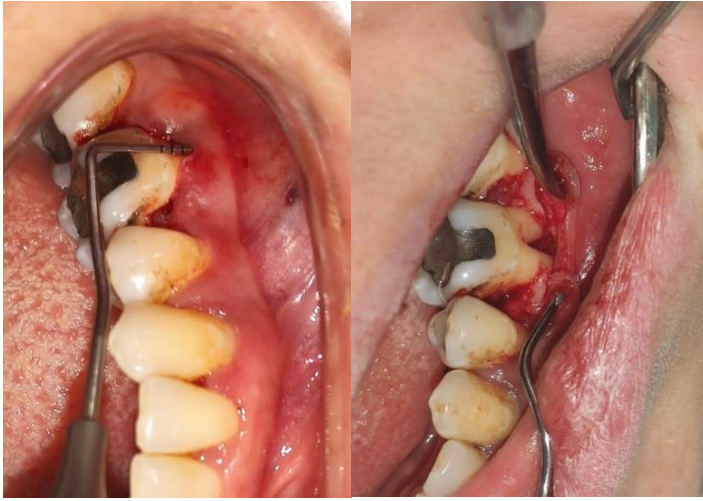
durumlarda defektin yeniden şekillendirilmesi ve cep derinliğinin azaltılmasına yönelik işlemler yapılabilir. Bu da ortodontik tedavi sırasında defektli bölgelerin korunmasını sağlayacaktır.^{38,39} Ameliyata, hastanın periodontal durumu defektin konumu ve uygulanacak ortodontik tedavi şekli göz önünde bulundurularak karar verilir.¹

5.2.2.Üç Duvarlı Kemikiçi Defekt

Üç duvarlı defektler rejeneratif periodontal tedavi için uygun defektlerdir.⁴⁰ Kemik greftleri ile birlikte rezorbe olabilen membranların kullanımı ile üç duvarlı defektlerin tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilebilir. Rezorbe olmayan bir membran kullanılıyorsa, 4 ila 6 hafta içinde ilgili materyal çıkarılmalıdır. Membran çıkarıldıktan sonra, greftin daha fazla olgunlaşması için 2 ila 3 ay daha gereklidir.⁴¹ Bu sırada cep derinliği yeniden değerlendirilmeli ve kemik rejenerasyon miktarını izleyebilmek için periapikal radyografi alınmalıdır. Bu tip hastalarda durum eğer 3 ila 6 ay boyunca periodontal olarak stabil kalırsa, ortodontik tedavi aşaması başlatılabilir.

5.2.3.Furkasyon Defektleri

Furkasyon defektleri; başlangıç (Sınıf I), orta (Sınıf II) ve ileri (Sınıf III) olarak sınıflandırılabilir (Şekil 10). Sınıf I defektler, iyi bir prognoz ile kemik cerrahisi ile düzeltmeye uygundur. Sınıf II furkasyon defektleri yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ile tedavi edilebilir. Sınıf III furkasyon defektlerinin tedavisi daha zordur ve bu lezyonlarda greftleme ve membran kullanımı o kadar öngörülebilir değildir. Alt arktaki Sınıf III furkasyon defektlerinin tedavisi, açık flep ile küretaj tedavisine, hemiseksiyona ve hatta ekstraksiyon sonrasında bir implant tedavisine kadar gidebilir.⁴² Üst arkta Sınıf II ve III furkasyonlar bazen kök amputasyonu ile tedavi edilebilir. Çıkarılması en uygun kök, üst moların distobukkal köküdür. Bu tedavi iyi bir prognoza sahiptir. Kök amputasyonunun dezavantajı, endodontik tedavi ve tam kapsamlı restorasyon gerektirmesidir. Furkasyon lezyonları bakımı en zor lezyonlar olduklarından ve ortodontik tedavi sırasında kötüleşebildikleri için özel dikkat ve bakım gerektirir. Bu hastaların ortodontik tedavi öncesinde 2 ila 3 aylık bir periodontal takip programında tutulması gerekmektedir.¹



Şekil 10: 36 numaralı dişinde Sınıf II furkasyon defekti izlenen bir hastanın ağız içi görüntüsü

6.Periodontal Problemlerin Ortodontik Tedavisi

6.1.İleri Düzey Horizontal Kemik Kaybı

Ortodontik tedavi planlandıktan sonra ortodontik tedavinin sonucunu belirleyen en önemli faktörlerden bir tanesi bantların ve braketlerin dişler üzerindeki konumlarıdır. Anterior braketler kesici kenarlara göre yerleştirilirken, posterior braketler marjinal sırtlara göre konumlandırılır. Kesici kenarlar ve marjinal sırtlar doğru seviyedeysen, mine-sement birleşimi de aynı seviyede olacaktır. Ancak, bir hastada altta yatan periodontal problemler ve belirli dişlerin çevresinde önemli alveolar kemik kaybı varsa, braket yerleşimini belirlemek için kuron anatomisini kullanmak uygun değildir. İleri düzeyde horizontal kemik kaybı olan bir hastada, kemik seviyesi mine-sement birleşiminden uzaklaşmış olabilir. Braket konumlandırılırken kemik seviyesinin dikkate alınmaması ile kökler arasında önemli kemik uyumsuzlukları oluşur. Bu durumu iyileştirmek için periodontal cerrahi gerekebilir. Bu problemlerin çoğu, braketleri dişlere yerleştirmek için kılavuz olarak kemik seviyesi kullanılarak düzeltilebilir. Bu hastaların bir kısmında başlangıçta belirgin olan periodontal defektler ortodontik tedavi sonrasında periodontal cerrahi gerektirmeden iyileşme sağlanabilir.⁸

Kemik kaybı nedeniyle interdental bölgede estetik sağlanamayacak ve kötü prognoz nedeniyle dişin çekimi düşünülüyorsa, dişlerin çekiminden önce ekstrüzyon ile yeni kemik oluşumunu sağlamak da farklı bir yaklaşımdır.⁸ Hochman ve ark. (2014)'nın sundukları olgu raporunda, maksiller santral dişler bölgesinde lokalize horizontal kemik kaybı ve diş eti

çekilmesi olan 48 yaşında erkek hasta, ön dişleri arasında büyük boşluktan rahatsız olduğunu belirterek ve bu dişlerini kaybetme korkusuyla kliniğe başvurmuştur.⁴³ Radyografik değerlendirmede %40-50 kemik kaybı olduğunu görmüşlerdir. 5 mm lokalize sondalama derinliği ve 3-4 mm diş eti çekilmesi tespit edilmiştir. Hastaya öncelikle konvansiyonel sabit ortodontik tedavi ile diastemanın kapatılması seçeneği sunulmuş, fakat bu hastanın asıl şikâyeti olan siyah üçgen boşluk ve interdental papillanın kaybını çözmeyeceği için diğer alternatifler düşünülmüştür. Santral keserlerin ortodontik ekstrüzyonu ile interdental papillanın tekrar kazanılmasını ve implantların yerleştirilmesi için vertikal kemik kazancını hedefleyen 12 aylık bir ortodontik tedavi uygulanmışlardır. 12 aylık aktif diş hareketinden sonra 6 ay daha kemik maturasyonu için beklemişlerdir.⁴³ Bu tip tedavi yaklaşımları da ortodonti uygulamaları ile periodontal sorunun çözümü için alternatif olabilir.

6.2.Hemiseptal Defekt

Hemiseptal defektler, sıklıkla meziale tipping yapmış veya aşırı sürmüş dişlerin çevresinde bulunan bir veya iki duvarlı kemik defektleridir. Genellikle bu kusurlar uygun ortodontik tedavi ile giderilebilir. Tipping yapmış diş durumunda, dişin uprighitingi ve erüpsiyonu ile kemik defekti düzeltilebilir. Diş aşırı sürmüşse, komşu mine-sement birleşiminin intrüzyonu ve seviyelenmesi kemik defektini düzeltmeye yardımcı olabilir. Ancak komşu dişle arasındaki defekt düz ve marjinal kemik seviyeleri arasında belirgin farklılıklar olan bir vakada, dişlerin seviyelendirilmesi hemiseptal defektlere ve dişler arasında periodontal cebe neden olacağından bu işlemi yapmak doğru tedavi yöntemi olmayacaktır.¹

Ortodontik tedavi tamamlandıktan sonra bu dişler en az 6 ay süreyle stabilize edilmeli ve periodontal olarak tekrar değerlendirilmelidir. Ortodonti genel tedavi planının bir parçasıysa, bu tür lezyonlarda preortodontik kemik düzeltici cerrahi uygulamaya gerek yoktur.^{8,44,45}

6.3.Furkasyon Defektləri

Sınıf I ve II furkasyon defektine sahip hastalarda, membran ve greft uygulamaları başarılı olurken, ortodontik tedaviye girecek sınıf III defektlerde dişin hemiseksiyonu daha uygun bir tedavi yöntemidir. Eğer hemiseksiyon yapılmayacaksa bu hastalarda ortodontik tedaviye öncelikli olarak başlanmalıdır. Bu hasta, ortodontik tedavi sırasında furkasyon defekti kemik kaybetmemesini sağlamak için 2 veya 3 aylık kontrol seansları gerekecektir. Ancak bu işlem birçok prensibin bir arada çalışmasını gerektirmektedir. Ortodontik tedaviden sonra diş bölme için endodontik tedavi ve ardından periodontal cerrahi tedavi gerekir.^{1,8}

Sınıf III furkasyonlu mandibular molar dişin hemiseksiyonunu gerektiren bazı hastalarda, ortodontik tedavi sırasında kökleri birbirinden uzaklaştırmak avantajlı olabilir. Hemiseksiyonlu molar ortodonti sonrası bir köprü için bir dayanak olarak kullanılacaksa, kökleri ortodontik olarak ayırmak, uygun bir restorasyona ve bitişik dişsiz boşluklar boyunca splintlemeye olanak sağlar. Bu hastalarda hemiseksiyon, endodontik tedavi ve periodontal cerrahi ortodontik tedaviye başlamadan önce tamamlanmalıdır. Bu işlemler tamamlandıktan sonra kök parçalarının üzerine bant veya braketler yerleştirilebilir ve kökleri ayırmak için coil springler kullanılabilir. Ayrılma miktarı, bitişik dişsiz boşlukların boyutuna ve karşı arktaki oklüzyona göre belirlenir. Yarı kesilen moların kökleri arasında yaklaşık 7 veya 8 mm oluşturulabilir. Bu işlem orijinal furkasyon sorununu ortadan kaldırır ve hastanın alanı daha verimli bir şekilde temizlemesini sağlar.^{1,8}

Sınıf III furkasyon kusurlarına sahip bazı azı dişlerinde, dişte kısa kökler, ileri kemik kaybı, kaynaşmış kökler veya kalan köklerin hemiseksiyonunu engelleyen başka problemler olabilir. Bu hastalarda furkasyon defekti olan kökün alınması ve implant yerleştirilmesi daha uygun olabilir.⁴² Bu tür bir plan benimsenmişse, implantın çıkarılması ve yerleştirilmesinin zamanlaması ortodontik tedaviye göre herhangi bir zamanda gerçekleşebilir. Bazı hastalarda implant, ortodontik tedaviyi kolaylaştırmak için ankraj olarak kullanılabilir. İmplant, ortodontik ankraj olarak yüklenebilmesi için yerleştirildikten sonra 4 ila 6 ay boyunca kemikte kalmalıdır. Sadece diş hareketi için bir ankraj sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda bir kuron veya sabit köprü için dayanak olarak kullanılabilen şekilde tam olarak yerleştirilmelidir. İmplant, ortodontik hareket için bir ankraj olarak kullanılmayacaksa, ortodontik tedavi tamamlandıktan sonra yerleştirilebilir. Zamanlama ile ilgili hususlar restoratif tedavi planı ile belirlenir.^{1,8}

Silva ve ark. (2006) köpeklerde sınıf II furkasyon defektlerinin periodontal rejenerasyonundan sonra ortodontik diş hareketinin periodontal dokular üzerine etkisini araştırmışlar ve ortodontik diş hareketinin, rejeneratif periodontal tedaviyle elde edilen sonuçları tehlikeye sokmadığını göstermişlerdir.⁴⁶

6.4.Kırık Dişler

Bazı hastalarda kırık diş eti kenarı seviyesinin altına uzanabilir ve alveolar kret seviyesinde sonlanabilir. Bu gibi durumlarda kırık kuronun restorasyonu imkansızdır. Tedavi yöntemi olarak kırık kökün erüpsiyonu ve kırık kenarını koronal olarak hareket ettirerek düzgün bir şekilde restore edilebilmesi sağlanabilir. Kırık hattı apikal olarak çok fazla uzuyorsa, diş çekmek ve bir implant veya köprü ile değiştirmek daha iyi olabilir. Dişin erüpsiyon mu yoksa çekilmesi mi gerektiğini belirlemek için bazı kriterler

kullanılır.^{8,47} Bu kriterler: köklerin uzunluğu, kök formu, kırığın seviyesi, ileriye yönelik planlama, estetik, endodontik/periodontal prognozudur.

Köklerin uzunluğu dişlerin prognozu için karar verirken önemli bir yere sahiptir. Kök kemik seviyesine kadar kırılmışsa ve 4 mm sürmesi gerekiyorsa, periapikal radyografi değerlendirilmesi yapılmalı ve kırık diş kökünün ucundan 4 mm çıkarılmalıdır. Kalan kökün uzunluğu, bu diş üzerindeki nihai kuronun uzunluğu ile karşılaştırılmalıdır. Kök-kuron oranı yaklaşık 1:1 olmalıdır. Kök-kuron oranı bu miktardan daha azsa, dişin ileriye dönük prognozunun iyi olmadığı söylenebilir. Bu durumda, kökü çıkarmak ve protetik veya implant cerrahisi ile bölgenin rehabilitasyonu daha faydalı olabilir.

Kökün şekli, ince ve konik olmaktan ziyade geniş olmalıdır. İnce, sivri bir kök, diş 4 mm çıktıktan sonra daha dar bir servikal bölge sağlar. Bu, nihai restorasyonun estetik görünümünü bozabilir. İç kök formu da önemlidir. Kök kanalı genişse, diş kök yüzeyi ile kök kanal dolgusu arasındaki mesafe dar olacaktır. Bu hastalarda kuron preperasyonunun duvarları incedir ve bu durum restore edilen kökün erken kırılmasına neden olabilir. Kök kanalı, kökün toplam genişliğinin üçte birinden fazla olmamalıdır. Bu şekilde kök, nihai restorasyon için hala yeterli gücü sağlayabilir.

Kırığın seviyesi dişin prognozunu belirlerken çok önemlidir. Kuronun tamamı alveolar kemik seviyesinin 2 ila 3 mm apikalinde kırılırsa, kökün erüpsiyonu imkansız olmasa da tedavisi zordur. Eğer diş ortodontik olarak sürdürülemiyorsa periodontal cerrahi işlemler ile kuron boyu uzatılarak diş hastaya kazandırılabilir. İleriye yönelik planlama: Hasta 70 yaşında ise ve her iki komşu dişte protez varsa sabit köprü yapılması daha mantıklı olacaktır. Ancak hasta 15 yaşındaysa ve komşu dişler restore edilmemişse erüpsiyonu çok daha konservatif ve uygun olacaktır. Hastanın dudak çizgisi yüksekse ve gülerken 2-3 mm diş eti görünüyorsa, bu bölgedeki herhangi bir restorasyon türü daha belirgin olacaktır. Hastanın kendi dişini korumak her türlü implanttan çok daha estetik olacaktır.

Endodontik ve periodontal değerlendirme yapılmadan kırık dişlerin tedavisine başlanmamalıdır. Dişte önemli bir periodontal defekt varsa, kökü tutmak mümkün olmayabilir. Ek olarak, diş kökünde vertikal bir kırık varsa, prognoz kötü olur ve dişin çekilmesi gerekebilir.⁸

Diş kökü erüpsiyonu sağlandıktan sonra, alveollere reintrüze olmasını önlemek için stabilize edilmelidir. Reintrüzyonun nedeni periodonsiyumun ana liflerinin oryantasyonudur. Lifler reorganize olmadan önce, kök önemli ölçüde intrüze olabilir. Bu nedenle, bu tür bir tedavi yapılırsa, kökte belirgin bir nüksetme önlenmesi için yeterli bir stabilizasyon süresi gereklidir.⁸

Kök sürerken, diş eti dişle birlikte koronal olarak hareket eder. Ayrıca diş eti kenarı komşu dişlere göre daha insizal olarak konumlanabilir. Bu hastalarda ideal diş eti kenar yükseklikleri oluşturmak için diş eti cerrahisi gereklidir. Ameliyat türü, kemiğin alınması gerekip gerekmediğine bağlı olarak değişir. Sürme sırasında kemiğin kökü takip etmesi durumunda bir flep kaldırılır ve komşu dişlerin kemik yüksekliğine uygun miktarda kemik çıkarılır. Kemik seviyesi bitişik dişler arasında düzse, basit bir eksizyonel gingivektomi, diş eti marjini uyumsuzluğunu düzeltir.⁸

6.5.Düzensiz Gingival Marjinler ve İnterdental Papil Kaybı

Anterior dişlerin diş eti kenarlarının ilişkisi kuronların estetik görünümünde önemli rol oynar. İdeal estetik diş eti formu için şu kriterler önemlidir:

- 1.İki santral dişin diş eti kenarları aynı seviyede olmalıdır.
- 2.Santral dişlerin diş eti kenarları, lateral dişlerden daha apikal olarak ve kaninlerle aynı seviyede konumlandırılmalıdır.
- 3.Labial diş eti kenarlarının konturu dişlerin mine-sement birleşimlerini taklit etmelidir.
- 4.Her diş arasında bir papilla bulunmalıdır ve papilla ucunun yüksekliği genellikle kesici kenar ile her bir ön dişin merkezindeki labiyal diş eti konturunun ortasındadır. Bu nedenle diş eti papillası interproksimal temasın yarısını kaplar ve komşu dişler temasın diğer yarısını oluşturur.⁸

Bazı durumlarda komşu dişler arasında diş eti marjini uyumsuzlukları olabilir. Bu gibi durumlar, diş eti seviyelerini yeniden konumlandırmak için ortodontik hareket veya diş eti uyumsuzluklarının cerrahi olarak düzeltilmesi ile tedavi edilebilir (Şekil 11). Hasta güldüğü zaman gingival marjin seviyeleri arasında uyumsuzluk gözüküyor ve hasta estetik olarak bu durumdan şikayetçi ise periodontist sulkus derinliklerini ölçerek uyumsuzluk gözükten bölgelere gingivektomi işlemi yapılarak mevcut uyumsuzluklar düzenlenebilir. Gingivektomi tedavisi gereken dişlerin cep derinliklerinin benzer olduğu durumlarda ise, dişler ortodontik olarak ekstrüze edilerek kuron boyları arasındaki eşitsizlikler düzenlenebilir.⁴⁸ Simetriğindeki santral dişe göre daha az sürmüş olan santral dişlerde ise ortodontik ekstrüzyon hareketi ile tedavi yapmak mümkündür.⁴⁹

Diğer bir periodontal problem olan interdental papil kayıpları, interdental krestal kemik kayıplarını da içeren ileri periodontal hastalıklara bağlı olarak meydana gelmektedir. Bu estetik olmayan durum diş hareketleri ile düzeltilebilmektedir.⁴⁹ Proksimal konturlama işleminden sonra, dişler ortodontik kuvvetlerle yaklaştırılarak interdental yumuşak dokular sıkıştırılır ve bölgede yeni papil formu kazanılmış olur.^{50,51}



Şekil 11: Bir hastanın ortodontik tedavi öncesi ve sonrası ağız içi fotoğrafları.

Maksiller santraller arası diş eti marjini seviyelerini iyileştirmek için 11 numara ve 12 numaralı dişler doğru pozisyonlarına alınmış ve papil formu oluşmuştur.

6.6.Gummy Smile

Gummy smile etiyojisi arasında; aşırı maksiller vertikal büyüme, maksiller kesici dişlerin aşırı ekstrüzyonu, yetersiz anatomik kuron boyutu, üst dudağın elevatör kaslarının hiperaktivitesi veya bu faktörlerin bir kombinasyonu sayılabilir.^{52,53}

Eğer gummy smile iskelet kaynaklıysa, düzeltme için ortognatik cerrahi gerekmektedir. Maksiller kesici dişlerin aşırı ekstrüzyonundan kaynaklanan dentoalveolar gummy smile ise, maksiller kesici dişlerin intrüzyonu ile düzeltilebilir. Dentogingival tip gummy smile, anatomik kuronun uzatılmasını gerektirir. Nöromüsküler tip gummy smile ise, aşırı kas kasılmasından kaynaklanır ve botulinum toksini tip A enjekte edilerek geçici olarak iyileştirilir.⁵⁴

7.Postortodontik Periodontal Tedavi ve Stabilizasyon

Periodontal problemi olan hastaların ortodontik tedavisi tamamlandıktan sonra 3 ay boyunca periodontolog gözetiminde olmalıdır.⁵⁵ Yeterli kemiğin yeniden şekillenmesi, hareketliliğin kesilmesi ve periodontal bağların reorganize olması için braketlerin debondinginden sonra en az 6 ay gerekir.

Bu noktada yeni bir periapikal radyograf serisi alınması tavsiye edilir. Periodontolog ile yeniden muayene planlanır ve daha ileri periodontal ihtiyaçları değerlendirmek için hastanın takibi yapılır. Ortodontik tedavi sırasında azalan yapışık diş eti bölgeleri olabilir. Bu alanlar doku grefti gerektirebilir. Oklüzal ayarlama, lateral interferanslardan kaynaklanan fremitusu azaltmak için yardımcı olabilir. Bazı durumlarda parafonksiyonel alışkanlığı kontrol etmek için bir gece splinti kullanılabilir. Maksiller gece koruyucu bu amaç için mükemmel bir apareydir ve aynı zamanda postortodontik retainer olarak da kullanılabilir. Ortodontik tedaviden sonra periodontal tedavinin son aşamasının tamamlanması bir yıl kadar sürebilir. Hasta periodontal olarak stabil olduğunda, restoratif diş hekimi herhangi bir restoratif tedaviye devam edebilir.¹

Periodontitis geçmişi olan bireylerin kemik desteklerinde azalma olduğundan ortodontik tedavi sonrası sabit veya hareketli pekiştirme apareyleriyle (Şekil:12,13) devamlı pekiştirme yapılmalıdır, aksi halde nüks kaçınılmazdır.⁵⁶ Yetişkinlerde uzun dönem pekiştirme linguale yerleştirilen esnek spiral tel ve üst ön bölgede hareketli pekiştirme apareyi ile birlikte kullanılabilir.⁵⁷

Özellikle ileri periodontal problemi olan vakalarda ortodontik apareylerin uzaklaştırılmasından sonra dişler mobil ise stabiliteyi arttırdığı ve kullanımı hareketli apareyler gibi hasta kooperasyonuna bağlı olmadığından öncelikli olarak sabit retainerlar tercih edilmelidir (Şekil 13). Sabit retainerlar hem istenmeyen diş hareketini önlerken hem de periodontal splint olarak görev yaparlar. Ancak sabit retainerlarda yüksek ağız hijyeni önemlidir. Gerekli görülen hallerde retainerlar ağızda olduğu sürece hastalara günlük floridli gargara uygulamaları önerilmektedir. Retainerlar yapıştırıldıktan sonra plak tutulumuna sebep olabileceğinden fazla adezivin mutlaka uzaklaştırılması gerekmektedir.⁵⁸



Şekil 12: Ortodontik tedaviden sonra kullanılan hareketli pekiştirme apareyi görüntüsü



Şekil 13: Ortodontik tedaviden sonra mandibular anterior dişlerin lingualine uygulanmış sabit retainer görüntüsü

Sabit retainerların yanında bazı düzeltimlerden sonra ek tedbirler gerekebilir. Ortodontik olarak rotasyonlu dişlerin düzeltilmesinden sonra dişlerdeki nüks oranı çok fazla görülmektedir. Birçok araştırmacı, ortodontik tedaviyi takiben nüksün, suprakrestal periodontal liflerin yeniden düzenlenmesi ve ardından yeniden oryantasyonunun olmamasından kaynaklandığını belirtmişlerdir.⁵⁹ Edwards (1968), suprakrestal periodontal liflerin rotasyonel relaps üzerindeki varsayılan etkisini azaltabilecek basit ve etkili bir cerrahi teknik olarak suprakrestal fiberotomi işlemini bildirmiştir.⁶⁰ Edwards, sirkumferansiyal suprakrestal fiberotomi olan hastaları olmayanlarla karşılaştırarak 15 yıllık bir süre boyunca fiberotomi işleminin ortodontik nüks üzerindeki önleyici etkilerini değerlendirmiştir. Değerlendirmeler sonucunda fiberotomi grubundaki ortalama relaps miktarı kontrol grubuna göre yaklaşık %29 daha az bulunmuştur.⁶⁰

Periodontal desteği kaybolmuş dişlerde ortodontik tedavi sonrası görülen en önemli sorunlardan birisi dişlerin stabilizasyonunun sağlanamamasıdır. Her olgu kendi içerisinde değerlendirilip tedavi sonrasında dişlerin stabilizasyonunda uygun tekniğin kullanılması gerekmektedir.⁶¹

8.Ortodontik Tedavi Sırasında Periodontal Sağlığın Korunması

Ortodontik tedavi sırasında meydana gelen yetersiz plak kontrolü hızlı bir enflamatuvar reaksiyona ve diş eti hiperplazisine yol açar (Şekil 14).⁶² Sabit ortodontik apareylerin yerleştirilmesinden sonra hastanın plak indeksi, gingival indeksi ve sondalamada kanama skorlarında artış birçok

araştırmacı tarafından bildirilmiştir.^{63,64} Ristic ve ark.(2007), sabit ortodontik apareylerin yerleştirilmesinden sonra bu üç indekste artış olduğunu göstermiştir.⁶⁵ Diş eti iltihabı ve buna eşlik eden klinik değişiklikler, hastanın hijyen düzeyi ile doğrudan ilişkilidir.⁶² Zachrisson (1976), ağız hijyeni zayıf olduğunda diş eti hiperplazisinin daha da belirgin olduğunu belirtmiştir.⁶⁶ Bu nedenle plak kontrolü iyi olan hastalarda interdental papillada hafif bir enflamasyon görülmesi yaygın olsa da hijyenin yeterli olmadığı durumlarda diş eti büyümesi vestibüler ve lingual bölgelere kadar uzanır. Bu nedenle, ortodontik tedavi sırasında; ağız hijyeni sağlanabiliyorsa, periodontal dokularda oluşabilecek hafif gingivitis, apareyler çıkarıldıktan sonra geri dönüşümlü olur. Eğer ağız hijyeni sağlanamıyorsa, daha ciddi periodontal hasar (periodontitis) meydana gelebilir ve geri dönüşü olmayan yıkıcı bir sürece yol açabilir.⁶⁶ Subgingival mikrobiyal floradaki değişiklikler periodontal doku hasarı riskini arttırdığından, hastaya oral ve periodontal hijyen talimatlarının verilmesi ve ortodontik tedavi boyunca etkin plak kontrolünün sağlanması gerekmektedir.⁶²



Şekil 14: Bir hastada ortodontik tedavi süresince yetersiz plak kontrolü sonucunda meydana gelmiş diş eti hiperplazisinin ve gingivektomi işlemi ardından 3 ay sonraki iyileşme halinin ağız içi görüntüsü

Ortodontik tedavi gören hastaların, esnek ve uygun diş fırçalarının kullanılması, hastanın diş bölgelerini etkili ve kapsamlı bir şekilde fırçalamasına olanak sağlamalıdır.⁶² Ortodontik apareyleri olan hastaları içeren bir çalışmaya göre, elektrikli diş fırçalarının plak indeksini ve gingivitisini azaltmada manuel diş fırçalarından daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.⁶⁷ Elektrikli veya manuel olsun, diş fırçaları interproksimal diş plağını çıkaramaz. Klinisyenler sabit ortodontik apareyleri olan hastalarda dişler arası boşlukları temizlemek için özel ekipmanların (ara yüz fırçaları ve diş ipleri) reçete edilmesi konusunda hemfikirdir. Bu materyalin seçimi, hastanın el becerisi ve interdental boşluklarının çapı dikkate alınarak yapılmalıdır. Ara yüz fırçalarının kullanılması, böylece ulaşılması zor noktalara ulaşmayı mümkün kılar (Şekil 15).



Şekil 15: Periodontal hastalık öyküsü olan bir hastada ara yüz fırçası, interdental boşlukların çapına göre seçilmelidir.

Dental ve periodontal yüzeyler gibi, hareketli ortodontik apareylerin yüzeyleri de bakteri kolonizasyonuna maruz kalır ve bu nedenle günlük temizlik yapılması gerekir. Akriklikten yapılmış apareylerin, sabun veya diş macunu ve uygun fırçalarla veya temizleme solüsyonlarıyla temizlikleri sağlanabilir.⁶⁸ Aynı temizleme teknikleri termoplastik essix plaklara da uygulanabilir. Efervesan sodyum karbonat ve sülfat tabletinin seyreltildiği bir bardak soğuk suda 30 dakika bekletme ve yumuşak bir diş fırçası ve diş macunu ile en az 30 saniye fırçalamanın plakların temizliğinde en etkili yöntem olduğu gösterilmiştir.⁶⁹

Ortodontik tedavi sonrası retansiyon aşamasında da plak kontrolüne dikkat etmek gerekir. Çoğunlukla mandibular kesici dişlere ve kanin dişlerine uygulanan lingual sabit retainerlar, uzun vadede diş plağı ve diş taşı birikimini artırır.^{70,71} Bu nedenle hasta, retaineri destekleyen dişler üzerinde özellikle dikkatli plak kontrolü sağlamalıdır.⁶²

9.Referanslar

- [1] Mathews D. P. & Kokich V. G. (1997). Managing treatment for the orthodontic patient with periodontal problems. Seminars in orthodontics, 3(1), 21-38.

- [2] Towfighi P.P., Brunsvold M.A., Storey A.T., Arnold R.M., Willman D.E. & McMahan C.A. (1997). Pathologic migration of anterior teeth in patients with moderate to severe periodontitis. *J Periodontol*, 68(10), 967–972.
- [3] Proffit W.R. (1978). Equilibrium theory revisited: Factors influencing position of the teeth. *Angle Orthod*, 48(3), 175–186.
- [4] Cardaropoli D. & Gaveglione L. (2007). The influence of orthodontic movement on periodontal tissues level. *Semin Orthod*, 13(4), 234–245.
- [5] Cirelli J.A., Cirelli C.C., Holzhausen M., Martins L.P. & Brandao C.H. (2006). Combined periodontal, orthodontic, and restorative treatment of pathologic migration of anterior teeth: A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 26(5), 501–506.
- [6] Kim Y.I., Kim M.J., Choi J.I. & Park S.B. (2012). A multidisciplinary approach for the management of pathologic tooth migration in a patient with moderately advanced periodontal disease. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 32(2), 225–230.
- [7] Antoun J. S., Mei L., Gibbs K. & Farella M. (2017). Effect of orthodontic treatment on the periodontal tissues. *Periodontology* 2000, 74(1), 140–157.
- [8] Carranza's Clinical Periodontology, 12th Edition, 1090-1107.
- [9] Diamanti-Kipioti A., Gusberti F. & Lang N. (1987). Clinical and microbiological effects of fixed orthodontic appliances. *J Clin Periodontol*, 14(6), 326-333.
- [10] Paolantonio M., Girolamo G., Pedrazzoli V., Di Murro C., Picciani C., Catamo G., Cattabriga M. & Piccolomini R. (1996). Occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in patients wearing orthodontic appliances: A cross-sectional study. *J Clin Periodontol*, 23(2), 112-118.
- [11] Rafiuddin S., Kumar P., Biswas S., Prabhu S., Chandrashekar B.M. & Rakesh M.P. (2015). Iatrogenic damage to the periodontium caused by orthodontic treatment procedures: An overview. *The Open Dentistry Journal*, 9, 228-234.
- [12] Pearson L. (1968). Gingival height of lower central incisors, orthodontically treated and untreated. *Angle Orthod*, 38(4), 337-339.
- [13] Bondemark L. (1998). Interdental bone changes after orthodontic treatment: A 5-year longitudinal study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 114(1), 25-31.

- [14] Lupi J., Handelman C. & Sadowsky C. (1996). Prevalence and severity of apical root resorption and alveolar bone loss in orthodontically treated adults. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 109(1), 28-37.
- [15] Polson A. & Reed B.E. (1984). Long-term effect of orthodontic treatment on crestal alveolar bone levels. *J Periodontol*, 55(1), 28-34.
- [16] Polson A., Adams R. & Zander H. (1983). Osseous repair in the presence of active tooth hypermobility. *J Clin Periodontol*, 10(4), 370-379.
- [17] Polson A. (1986). The relative importance of plaque and occlusion in periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 13(10), 923-927.
- [18] Brezniak N. & Wasserstein A. (1993). Root resorption after orthodontic treatment: Part 1. Literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 103(1), 62-66.
- [19] Kaley J. & Phillips C. (1991). Factors related to root resorption in edgewise practice. *Angle Orthod*, 61(2), 125-132.
- [20] Pizzo G., Licata M.E., Guiglia R. & Giuliana G. (2007). Root resorption and orthodontic treatment. Review of the literature. *Minerva Stomatol*, 56(1-2), 31-44.
- [21] Evangelista K., Vasconcelos K. F., Bumann A., Hirsch E., Nitka M. & Silva M.A. (2010) DEH and FEN in patients with Class I and Class II Division 1 malocclusion assessed with cone-beam computed tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 138(2), 133-135. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2010.02.021>.
- [22] Yu Q., Pan X.G., Ji G.P. & Shen G. (2009). The association between lower incisal inclination and morphology of the supporting alveolar bone- a cone-beam CT study. *Int J Oral Sci*, 1(4), 217-223. <https://doi.org/10.4248/IJOS09047>.
- [23] Sheng Y., Guo H.M., Bai Y.X., & Li S. (2020). Dehiscence and fenestration in anterior teeth. *J Orofac Orthop*, 81(1), 1-9. doi: 1 <https://doi.org/10.1007/s00056-019-00196-4>.
- [24] Brunsvold M.A. (2005). Pathologic tooth migration. *J Periodonto*, 76(6), 859-866.
- [25] Towfighi P.P., Brunsvold M.A., Storey A.T., Arnold R.M., Willman D.E. & McMahan C.A. (1997) Pathologic migration of anterior teeth in patients with moderate to severe periodontitis. *J Periodontol*, 68(10), 967-972.

- [26] Han J.Y. (2015). A comparative study of combined periodontal and orthodontic treatment with fixed appliances and clear aligners in patients with periodontitis. *J Periodontal Implant Sci*, 45(6), 193-204.
- [27] Derton N., Derton R., Perini A., Gracco A. & Fornaciari P.A. (2011). Orthodontic treatment in periodontal patients: A case report with 7 years follow-up. *International Orthodontics*, 9(1), 92-109.
- [28] Cao T., Xu L., Shi J. & Zhou Y. (2015). Combined orthodontic-periodontal treatment in periodontal patients with anteriorly displaced incisors, *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 148(5), 805-13.
- [29] Harrel S.K., Nunn M.E. & Hallmon W.W. (2006). Is there an association between occlusion and periodontal destruction? Yes occlusal forces can contribute to periodontal destruction. *J Am Dent Assoc*, 137(108), 1380, 1383, 1384.
- [30] Knoch A., Zohn H., Deasy M. & Chang K.M. (1996). Screening for periodontal disease: Radiographs versus PSR. *J Am Dent Assoc*, 127(6), 749-756.
- [31] Ramfjord S.P. (1959). Indices for prevalence and incidence of periodontal disease. *J Periodontol*, 30, 51-59.
- [32] Lang N.P. & Löe H. (1972). The relationship between the width of keratinized gingiva and gingival health. *J Periodontol*, 43(10), 623-627.
- [33] Lindhe J. & Nyman S. (1984). Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 11(8), 504-514.
- [34] Gartrell J.G. & Mathews D.E. (1976). Gingival recession: The condition, process, and treatment. *Dental Clin North Am*, 20(1), 199-213.
- [35] Steiner G.G., Pearson J.K. & Ainamo J. (1981). Changes of the marginal periodontium as a result of labial tooth movement in monkeys. *J Periodonto1*, 52(6), 314-320.
- [36] Dorfman H.S. (1978). Mucogingival changes resulting from mandibular incisor tooth movement. *Am J Orthod*, 74(3), 286-297.
- [37] Imber J.C. & Kasaj A. (2021). Treatment of gingival recession: when and how?. *International Dental Journal*, 71(3), 178-187. doi: 10.1111/idj.12617.
- [38] Schluger S. (1949). Osseous resection-a basic principle in periodontal surgery. *Oral Surg*, 2(3), 316-325.

- [39] Ochsenbein C. & Ross S. (1969). A re-evaluation of osseous surgery. *Dent Clin North*, 13(1), 87-102.
- [40] Becker W. & Becker B.E. (1993). Treatment of mandibular 3-wall intrabony defects by flap debridement and expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes: long-term evaluation of 32 treated patients. *J Periodontol* 64, 1138-1144.
- [41] Schallhorn R. & McClain P. (1988). Combined osseous composite grafting, root conditioning and guided tissue regeneration. *Int J Periodont Restor Dent*, 8(4), 8-31.
- [42] Kramer G.M. (1992). Surgical alternatives in regenerative therapy of the periodontium. *Int J Periodont Rest Dent*, 12(1), 10-31.
- [43] Hochman M.N, Chu S.J. & Tarnow D.P. (2014). Orthodontic extrusion for implant site development revisited: A new classification determined by anatomy and clinical outcomes. *Semin Orthod*, 20(3), 208-227.
- [44] Brown I.A. (1973). The effect of orthodontic therapy on certain types of periodontal defects. I. Clinical findings. *J Periodontol*, 44(12), 742-756.
- [45] Ingber J. (1974). Forced eruption. Part I. A method of treating isolated one and two wall infrabony osseous defects: rationale and case report. *J Periodontol*, 45(4), 199-206.
- [46] Silva V.C., Cirelli C.C., Costa M.R., Comelli Lia R.C. & Cirelli J.A. (2006). Orthodontic Movement After Periodontal Regeneration of Class II Furcation: a pilot study in dogs. *J Clin Periodontol*, 33(6), 440-448.
- [47] Kokich V., Nappen D. & Shapiro P. (1984). Gingival contour and clinical crown length: their effects on the esthetic appearance of maxillary anterior teeth. *Am J Orthod*, 86(2), 89-94.
- [48] Kokich V.G. (1996). Esthetics: The orthodontic-periodontic restorative connection. *Semin Orthod*, 2(1), 21-30.
- [49] Kokich V.G. (2003). Excellence in finishing: modifications for the perio-restorative patient. *Semin Orthod*, 9(3), 184-203.
- [50] Lee K.J, Joo E., Yu H.S. & Park Y.C. (2009). Restoration of an alveolar bone defect caused by an ankylosed mandibular molar by root movement of the adjacent tooth with miniscrew implants. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 136(3), 440-449.

- [51] Christensen L. & Luther F. (2015). Adults seeking orthodontic treatment: expectations, periodontal and TMD issues, *British Dental Journal*, 218(3), 111-117.
- [52] Robbins J.W. (1999). Differential diagnosis and treatment of excess gingival display. *Pract Periodontics Aesthet Dent*, 11(2), 265-272.
- [53] Redlich M., Mazor Z. & Brezniak N. Severe high Angle Class II Division 1 malocclusion with vertical maxillary excess and gummy smile: A case report. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 116(3), 317-320.
- [54] Honga R.K., Limb S.M., Heoc J.M. & Baek S.H. (2013). Orthodontic treatment of gummy smile by maxillary total intrusion with a midpalatal absolute anchorage system, *Korean J Orthod*, 43(3), 147-158.
- [55] Axelsson P. & Lindhe J. (1981). The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin PeriodontoL*, 8(4), 281-294.
- [56] Fıratlı S. (1996). Erişkin periodontitisli bir olguda ortodontik tedavi; *İ Ü Diş Hek Fak Der*, 30(3), 160-166.
- [57] Enhoş Ş. & Uysal T. (2011). Collaboration of orthodontics and periodontics. *Periodontal issues in modern biologic orthodontics*, *Cumhuriyet Dent J*, 14(1), 51-63.
- [58] Dahl E.H. & Zachrisson B.U. (1991). Long term experience with direct-bonded lingual retainers; *J of Clinical Orthodontics*, 25(10), 619-630.
- [59] Al-Jasser R., Al-Subaie M., Al-Jasser N. & Al-Rasheed A, (2020). Rotational relapse of anterior teeth following orthodontic treatment and circumferential supracrestal fiberotomy, *Saudi Dental Journal*, 32(6), 293-299.
- [60] Edwards, J.G. (1968). A study of the periodontium during orthodontic rotation of teeth. *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop*, 54(6), 441-461.
- [61] Alakuş Sabuncuoğlu F. & Özcan E. (2012). Combined orthodontics and periodontal treatment of a patient with periodontitis(a case report), *J Dent Fac Atatürk Uni supplement*, 5, 1-5.
- [62] Antezack A. & Monnet-Cortı V. (2018). Oral and periodontal hygiene in orthodontic patients. *Orthod Fr*, 89(2), 181-190.

- [63] Al-Anezi SA. (2015). The effect of orthodontic bands or tubes upon periodontal status during the initial phase of orthodontic treatment. *Saudi Dent J*, 27(3), 120-124.
- [64] Naranjo A.A., Trivino M.L., Jaramillo A., Betancourth M. & Botero J.E. (2006). Changes in the subgingival microbiota and periodontal parameters before and 3 months after bracket placement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 130(3), 17-22.
- [65] Ristic M., Vlahovic Svabic M., Sasic M. & Zelic O. (2007). Clinical and microbiological effects of fixed orthodontic appliances on periodontal tissues in adolescents. *Orthod Craniofac Res*, 10(4), 187-195.
- [66] Zachrisson B.U. (1976). Cause and prevention of injuries to teeth and supporting structures during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 69(3), 285-300.
- [67] Yaacob M., Worthington H.V., Deacon S.A., Deery C., Walmsley A.D., Robinson P.G. & Glenny A.M. (2014). Powered versus manual toothbrushing for oral health. *Cochrane Database Syst Rev*, 6. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002281.pub3>.
- [68] Lima E.M., Moura J.S., Del Bel Cury A.A., Garcia R.C. & Cury J.A. (2006). Effect of enzymatic and NaOCl treatments on acrylic roughness and on biofilm accumulation. *J Oral Rehabil*, 33(5) 356-362.
- [69] Levrini L., Novara F., Margherini S., Tenconi C. & Raspanti M. (2015). Scanning electron microscopy analysis of the growth of dental plaque on the surfaces of removable orthodontic aligners after the use of different cleaning methods. *Clin Cosmet Investig Dent*, 7, 125-131.
- [70] DI Venere D., Pettini F., Nardi G.M., Laforgia A., Stefanachi G., Notaro V., Rapone B., Grassi F.R. & Corsalini M. (2017). Correlation between parodontal indexes and orthodontic retainers: prospective study in a group of 16 patients. *Oral Implantol*, 10(1), 78-86.
- [71] Juloski J., Glisic B. & Vandevska-Radunovic V. (2017). Long-term influence of fixed lingual retainers on the development of gingival recession: A retrospective, longitudinal cohort study. *Angle Orthod*, 87(5), 658-664.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 19

insac



Human Papilloma Virüs Aşı Uygulamaları
(Merve Özkan, Belgin Yıldırım, Nazife Koç)

Human Papilloma Virüs Aşı Uygulamaları

Merve Özkan¹, Belgin Yıldırım², Nazife Koç³

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, E-mail: merveozkan55@hotmail.com

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, E-mail: byildirim@adu.edu.tr

³İstanbul Rumeli Üniversitesi, E-mail: nazife.koc@rumeli.edu.tr

1. Giriş

Human Papilloma Virüs (HPV) çeşitli virüs ailelerinden birisi olan Papillomaviridae ailesinde yer alır (Alp Avcı ve Bozdayı, 2013;Erdem vd, 2020). Papillomaviridae ailesinde alfa, beta, gamma, mu, nu cinsleri ve hayvan papilloma virüsleri meydana getiren yedi cins de dâhil olmak üzere toplam on iki cins yer alır (Munoz, 2003;Alp Avcı ve Bozdayı, 2013). HPV; dünya üzerinde en sık rastlanan ve yalnızca insanları enfekte eden bir virüstür. Cinsel olarak aktif erkekler ve kadınlarda görülen cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur (Agabekova vd, 2021). Dünya genelinde HPV prevalansının %11,7 ve bulaş oranının %75 olduğu düşünülmektedir (Purut vd, 2020;Aslan ve Bakan, 2021). Ülkemizdeki HPV prevelansının %2-20 aralığında olduğu düşünülmektedir (Atıgan ve Eraydın, 2020).

Servikal kanser ile anogenital siğiller oluşumunda önemli etkisi olan HPV; servikal kanserden başka farklı kanserlerden de (anal, vagina, vulva, penis, baş ve boyun kanserleri) sorumludur (Erdem vd, 2020). Servikal kanserlerin neredeyse tamamı HPV'ye bağlı ortaya çıkar (Ceyhan, 2012). Bu nedenle servikal kanser için en ciddi risk faktörü HPV olarak kabul edilmektedir (St. Guilly vd, 2011;Aslan ve Bakan, 2021). Diğer HPV kanser türlerinin tarama testleri mevcut olmadığından maalesef ki ciddi sağlık sorunlarına neden olana dek tespit edilemeyebilirler. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 14.000 orofarengeal kanser vakası, 6.500 anal kanser vakası, 3.500 vulvar ve vajinal kanser vakası, 900 penis kanseri vakası görülmektedir (CDC, 2020).

HPV ile ilişkisi kanıtlanan servikal kanser prevalansı dünya genelindeki kadınlar arasında en yaygın olan kanserlerden üçüncü türdür (Purut vd, 2020). Yılda yaklaşık 569.000 servikal kanser vakası meydana gelirken, vakaların yaklaşık olarak yarısı servikal kansere bağlı olarak yaşamını yitirmektedir (Aydoğan vd, 2018; Purut vd, 2020; HPV, 2021; Taşar vd, 2021). Servikal kanser çok sık görülen bir kanser türü olması sebebiyle yaklaşık her iki dakikada bir kadının ölümüne neden olduğu düşünülmektedir (Ege, 2014; Aydoğdu ve Özsoy, 2018;Aslan ve Bakan, 2021). Kadınlarda

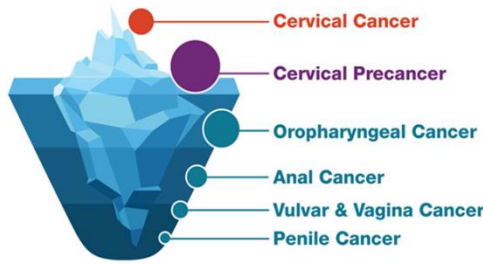
kanserlere bağı can kayıplarının %1,6'sı ve jinekolojik tümörlere bağı can kayıplarının %15'ine servikal kanser sebep olmaktadır (Özdemir vd, 2021).

2. Human Papilloma Virüs

Human papillomavirüs (HPV); çift zincirli zarfsız, sirküler DNA virüsüdür ve Papillomaviridae ailesindendir. HPV; hem deri hem de mukozal yüzeylerde bulunan bazal epitel tabaka hücrelerini enfekte eden yapıya sahiptir (Güner ve Taşkıran, 2007; Atıgan ve Eraydın, 2020; Agabekova vd, 2021). HPV; deri ve mukozalardaki çatlaklardan, korunmasız cinsel ilişkiden, fomitlerden (ortak banyo zemini, havlu gibi eşyalar) ve enfekte doğum kanalından yenidoğana bulaşabilir (Agabekova vd, 2021). En sık bulaş cinsel yolla gerçekleşir (Güner ve Taşkıran, 2007; Atıgan ve Eraydın, 2020; Agabekova vd, 2021).

Servikal kanser; %99 oranında HPV sebebiyle gelişen, kolay tarama sağlanabilen, preinvazif lezyonların olması ve erken teşhis durumunda %100 tedavi edilebilirliği sayesinde etyopatogenezi netleşmiş ve önlenilme şansı olan tek kanser türüdür (Küçükceran vd, 2020). 1940'lerde George Papanicolaou'nun geliştirdiği Pap-Smear (konvansiyonel smear-KS) testi sayesinde servikal kansere bağı mortalite hızlarında önemli derecede azalmalar saptanmıştır (Papanicolaou ve Traut, 1941). Dünyada prevalansı yıldan yıla artan HPV enfeksiyonu, en sık 16-25 yaş aralığında görülmesi ile birlikte her yaş grubunda karşılaşılabilmektedir. En önemli risk faktörü cinsel alışkanlıklar (çok eşlilik vb.) olarak değerlendirilir (Çeşmeci vd, 2015; Egawa vd, 2015).

Günümüzde HPV'nin çok sayıda serotipi tanımlanmıştır. HPV enfeksiyonu hem kadın hem de erkeklerde oral kavite, baş-boyun ve anal kanal kanserlere; kadınlarda vajen, vulva ve servikal kanserlere; erkeklerde ise penis kanseri oluşumuna neden olabilir (Güner ve Taşkıran, 2007; Atıgan ve Eraydın, 2020; Taşar vd, 2021). Serotiplerinden 40 tanesi mukozal tiplerdir. Mukozal olan HPV tipleri genelde anüs ve genital bölgeyi enfekte ettiklerinden genital ya da anogenital tipler olarak da isimlendirilirler (Çeşmeci vd, 2015; Egawa vd, 2015). HPV enfeksiyonuna bağı en sık görülen lezyon; anogenital siğildir (Güner ve Taşkıran, 2007; Atıgan ve Eraydın, 2020; Taşar vd, 2021).



Şekil 1: HPV'nin Neden Olduğu Hastalıklar (CDC, 2020).

HPV'nin tipleri; yüksek ve düşük riskli HPV'ler şeklinde sınıflandırılabilir. Tip 6/11/40/42-44/53-54/61/72-73 ve 81 riski düşük olan HPV grubundadır. Tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 ve 82'den oluşan toplam 15 tane HPV'nin yüksek riskli tipi saptanmıştır (Atıgan ve Eraydın, 2020).

HPV'nin sebep olduğu kanserlerin ortaya çıkmasında bağışıklık sisteminin önemi çok büyüktür. HPV enfeksiyonları; genellikle geçici olup klinik bulgusu olmayan ve bağışıklık sistemi tarafından temizlenen enfeksiyonlardır. Bağışıklık sistemi HPV'yi baskılayıp uykuda görünmesine sebep olabilir ve bu durumda bireylerin Pap-Smear testleri normal sonuçlanabilir. Bireyin bağışıklık sistemi baskılanana kadar virüs bulaş yapmaz (Agabekova vd, 2021). HPV bulaşının yüzde yetmişi ilk bir senede, yüzde doksanı ise iki senede temizlenir, yüzde onu düşük riskli lezyonlara sebep olan Tip 6 ve Tip 11 tarafından ortaya çıkan genital siğile dönüşürken; Tip 16 ve Tip 18 tarafından ortaya çıkan yüzde ikilik kısmı ise dokunun prekanserözleşmesine ve tedavi edilmediği durumda çeşitli kanserlere neden olur (Monsonogo vd, 2004; Özdemir vd, 2021). Servikal kansere yol açan HPV tiplerinin çeşitliliğiyle birlikte oluşan vakaların yaklaşık %70 ile 80'inden Tip 16 ve Tip 18 sorumludur (Ceyhan, 2012).

Enfekte olmuş kadın bireylerin yaklaşık %5 ile 10'unda kalıcı enfeksiyon gelişir. Kalıcı enfeksiyonlar, zamanla premalign glandüler veya skuamöz epitel içi lezyonlara doğru ilerleyebilir, histopatolojik olarak servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) olarak sınıflandırılır. CIN lezyonlarının büyük kısmı kendi kendine iyileşmesine rağmen serviksteki lezyonlar zamanla malignite gösterebilir (CDC, 2020; Agabekova vd, 2021). Son yıllarda CIN insidansı iki kat artmış ve vakaların ortalama görülme yaşı azalmıştır. Aynı zamanda kırk yaş altındaki kadınlarda servikal kanser insidansı günden güne artmaktadır. Servikal karsinomların insidansı ve mortalite hızı, servikal kanser tarama programlarından dolayı erken tanı ve tedavi ile etkin bir şekilde azalmaktadır (Aydoğan vd, 2018; Purut vd, 2020).

HPV tiplerinden 16 ve 18 gibi riski yüksek olanlar servikal kanserler, penis kanseri, anal kanser, orofarengeal ve özofagus malignitelerinin oluşmasını başlatabilir. Viral DNA, benign ve malign yapılarda, en spesifik olarak da mukozal papillomlarda bulunur. Servikal karsinomların çoğu HPV tiplerinden 16 ve 18'den yüzde yetmiş oranında entegre HPV DNA içerir (Agabekova vd, 2021). Servikal kanser taramalarında; Aralık 2021'de bağlanan karara göre öncelikli olarak HPV DNA testlerinin uygulanması önerilmektedir. Yeniden düzenlenen ulusal kanser tarama standartları referans alındığında; otuz ile altmış beş yaş aralığında olan kadınlara, beş senede bir düzenli olarak, HPV DNA testi yapılması önerilir (Gültekin ve Akgül, 2017;Küçükceran vd, 2020;Yılmaz vd, 2021). HPV DNA testinin 25 yaş altı olgularda %32-64 oranında pozitif sonuç verdiği, 45 yaş ve üzerinde ise mevcut oranın %2,8-4 olduğu sonucuna varılmıştır (Purut vd, 2020). Pozitif sonuç veren vakaların Pap-Smear ile tekrar incelenmesi tavsiye edilmektedir. Önceki yıllara oranla servikal kanser tarama oranlarında yaklaşık altı kat artış gözlenmiştir (Gültekin ve Akgül, 2017;Küçükceran vd, 2020;Yılmaz vd, 2021). Servikal kanser taramalarını sağlayan Pap-Smear ve HPV DNA testlerinin anormallliği doğrultusunda bireylere kolposkopik değerlendirme önerilir (Atıgan ve Eraydın, 2020).

Düşük riskli olan HPV tipleri kadın ve erkek bireylerde anogenital siğiller (condylomata acuminata veya zührevi siğil) meydana getirir. Bu vakaların yüzde doksanından fazlası 6 ve 11 Tipleri ile ilgilidir. HPV'nin 6 ya da 11 Tiplerinin enfeksiyonu ile anogenital siğil gelişimi arasında geçen yaklaşık zaman erkek bireylerde on bir on iki ay iken genç kadınlarda beş altı ay sürmektedir. Anogenital siğillerin tedavi süreci zorlayıcı olabilir ve nadiren bireyin durumu kötüye ilerleyebilir (Agabekova vd, 2021).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansına göre, dünya çapında anogenital HPV pozitif kanserlerin yaklaşık %90'ından 16/18/31/33/45/52/58 içeren riski yüksek HPV genotipleri sorumluyken 6 ve 11, düşük riskli genotipler, genital siğillerin %90'ından sorumludur (Hu ve Ma, 2018;Yılmaz vd, 2021).

3. Human Papilloma Virüs Aşıları

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), servikal kanser vakalarının önlenmesi için 2009 senesinden bu yana HPV aşısı uygulamalarını önermektedir. HPV ile servikal kanser ilişkisinin saptanıp etkili olan tarama yöntemleri ile bile servikal kanser prevalansında önemli derecede değişiklik olmadığı için aşı ile korunma gündeme gelmiştir (WHO, 2009;Ulus, 2015).

HPV aşısı, her yıl 33.000 vaka olduğu tahmin edilen HPV'nin neden olduğu kanserlerin %90'ından fazlasının gelişmesini önlemektedir (CDC, 2020). HPV yalnızca kadın bireyleri etkilememektedir. HPV sebepli on kanser vakasının dördünden fazlası erkek bireylerde görülür. Amerika'da her

sene on dört binden fazla erkek HPV sebepli kanserlere yakalanmaktadır. Adölesanlarda ve yirmi beş yaş altındaki genç yetişkinlerde maksimum düzeyde HPV insidansı görülmektedir (CDC, 2020).

Dünya çapında değerlendirildiğinde mevcut servikal kanser vakalarının %86'sı gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Kanserde hem tarama ve HPV aşılama sayesinde gelişmiş ülkelerin servikal kanser insidans ve mortalitesinin %75 oranında azaldığı görülmüştür (Kunt İşgüder vd, 2017). Gelişmiş ülkelerde servikal kanser insidans oranları ve ölümler, kanser tarama programları ile devlet tarafından finanse edilen HPV aşılama programları sayesinde giderek azalmaktadır (Yılmaz vd, 2021).

Servikal kanserin sekonder önlenmesi tarama ile sağlanırken, primer önleme HPV aşısı ve sağlık eğitimi yoluyla mümkündür. Başarılı HPV aşılama programının uzun vadeli etkilerinden biri servikal kanser insidans ve mortalitesini azaltmasıdır (Purut vd, 2020). HPV nedenli servikal kansere karşı en etkili koruma profilaktik HPV aşısıdır (Çeşmeci vd, 2015; Cangöl vd, 2019; Özdemir vd, 2021). Bağışıklık sistemi baskılanan bireylerde nöksler ve daha şiddetli HPV enfeksiyonları görülür. Ancak aşı sayesinde üretilmiş olan immünoglobulin G (IgG) vajinaya salgılanır ve bu durumda enfeksiyona karşı koruma sağlanır (Link, 2010; Agabekova vd, 2021). Geliştiren aşılar DNA içermez, onkojenik özellik göstermez, enfeksiyona sebep olmaz ve güçlü immunojendir.

HPV enfeksiyonlarına bağlı görülen kanserleri önlemek için aşı oldukça etkin bir yöntemdir. Bu amaçla kuadriyalan, bivalan ve nonavalan olmak üzere üç farklı HPV aşısı geliştirilmiştir (Çeşmeci vd, 2015). Mevcut aşılar kadınlarda HPV enfeksiyonunun neden olabileceği malignitelere karşı güvenli olarak koruyuculuk gösterirken, en sık verim servikal kanserden korunmada gözlenir. Aşı uygulaması erkeklerde sıklıkla 16 ve 18 genotiplerinden sebep olan anal kanser, penis kanseri ve orofaringeal kanserlerin önlenmesinde etkilidir (Erdem vd, 2020; Taşar vd, 2021). Hem kadınları hem de erkekleri eş zamanlı aşılamının HPV enfeksiyonunun azaltma stratejilerinde sadece kadın bireyleri aşılamaktan çok daha faydalı olduğu yadsınamaz bir gerçektir (Taşar vd, 2021).

Aşılar rekombinant protein ekspresyonu yöntemiyle üretildiği için içeriğinde HPV'nin DNA'sı bulunmaz (Taşar vd, 2021). L1 majör kapsid proteini HPV aşılarının antijenidir. HPV'nin rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilmiştir. L1 proteinleri; VLP olarak adlandırılan enfeksiyöz olmayan, onkojenik olmayan birimlerle kendi kendine birleşir. Aşıların hiçbirisi canlı biyolojik ürünler veya virüs DNA'sı içermediğinden bulaşıcılık göstermez; antibiyotik ya da koruyucu madde içermezler (Greenwood, 2012). HPV aşısı virüse benzeyen partiküllerden üretildiğinden virüsün doğal yapısına benzemesine rağmen enfeksiyöz ya da onkojenik hastalıklara neden

olmaz (Ulus, 2015). VLP, gerçek virionlardan morfolojik olarak ayırt edilemediğinden konakta humoral immün yanıt oluşturmurlar. HPV aşısının HPV enfeksiyonundan çok bağışıklık yanıtına sebep olduğu bilinmektedir. Bu durumun en önemli sebebi, HPV enfeksiyonun viremiye neden olmadan epitale sınırlı kalması, aşının ise sistemik olarak bağışıklık yanıtı sağlamasıdır (Taşar vd, 2021). Aşı sonrası antikor seviyeleri istendik izlenmiştir. Antikor seviyesi çok düşük olsa da virüsün özellikle serviksın epitel hücrelerine girmemesini sağlamaktadır (Day vd, 2010).

Avrupa Birliğinde HPV'nin tiplerinden yüksek risklilerine yönelik üç tane lisanslı koruyucu HPV aşısı bulunmaktadır. HPV'nin neden olduğu hastalıkların önlenmesi amacıyla dünya çapında pek çok ülkede kullanılmaktadır. Bu aşılar; 2006'dan beri 4vHPV/Gardasil 4 (Kuadrivalan), 2007'den beri 2vHPV/Cervarix (Bivalan) ve 2014'den beri 9vHPV/Gardasil 9 (Nonavalan)'dır (Agabekova vd, 2021;Taşar vd, 2021;Yılmaz vd, 2021). Aşıların tümü evrensel ölçüde servikal kanserlerin yaklaşık yüzde yetmişinden sorumlu olan 16 ve 18 virüs tiplerinin enfeksiyonunun önlenmesinde epey etkilidir. Ayrıca aşılar, içerdikleri virüs genotiplerinin sebep olduğu prekanseröz serviks lezyonların önlenmesini de etkiler (Agabekova vd, 2021).

Gardasil 4 (4vHPV) servikal kanserlere en çok (%70) sebep olan Tip 16 ile Tip 18 HPV ve genital siğillerin %90'ına sebep olan Tip 6 ve Tip 11 HPV antijenlerini içermektedir. Aşının amacı esas olarak servikal kanserleri önlemektir. Rekombinant yolla elde edilip virüsün dış membran proteinini içermektedir. İçeriğinde timerosal bulunmaz. 11-12 yaşındaki kız çocuklarına önerilmekle birlikte, daha önce aşılanmamış 13-26 yaş aralığındaki kız çocuklarına da önerilir. Gardasil 4'ün endikasyonu 45 yaşına kadar genişletilmiştir. Gardasil 4'ün 0, 2, 6. ay şeklinde uygulanması önerilmektedir (Ceyhan, 2012). FDA (Food and Drug Administration, Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından 2006'da onaylanan Gardasil 4; HPV 6, 11, 16 ve 18 tiplerinin neden olduğu enfeksiyonu önleyen dördümlü aşıdır (Agabekova vd, 2021;Taşar vd, 2021;Yılmaz vd, 2021).



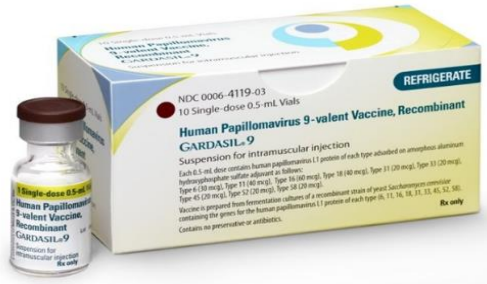
Resim 1: Gardasil 4 (TRSCCP, 2013).

Cervarix (2vHPV). HPV'nin sadece 16 ile 18 tiplerini kapsamakta olan bivalan aşı Cervarix 2009 yılında onaylanmıştır (Agabekova vd, 2021; Taşar vd, 2021). Cervarix servikal kanser ve prekanseröz lezyonlara sebebiyet verebilen Tip 16 ve Tip 18'i önleyen ikili şeklindedir (Yılmaz vd, 2021). Gardasil 4 ve Cervarix aşıları, 9-26 yaş arası kadınlar için onaylanmıştır (Agabekova vd, 2021).



Resim 2: Cervarix (TRSCCP, 2013).

Gardasil 9 (9vHPV) 2014 yılında HPV'nin 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 olarak dokuz tip HPV sebepli hastalıkların önlenmesinde etkili olarak geliştirilmiş aşıdır (Agabekova vd, 2021; Taşar vd, 2021; Yılmaz vd, 2021). Gardasil 9, 9-26 yaş arasındaki kız ve erkek çocukları için onaylanmıştır (Taşar vd, 2021). Gardasil 9, FDA tarafından 2014'te onaylanmıştır (Yılmaz vd, 2021). Gardasil 9 aşısı, 9-45 yaş arası kadın ve erkeklere önerilir (Agabekova vd, 2021). Gardasil 9 aşısı ülkemizde ruhsatlı değildir.



Resim 3. Gardasil 9 (TRSCCP, 2013).

İlk doz 15. yaşından önce uygulanan bireylere toplam 2 doz içeren aşılama programı önerilmektedir. 2 dozluk aşılama programında, ikinci doz aşı ilk doz uygulamasından altı on iki ay sonra uygulanmalıdır (0, 6–12 aylık program). Birinci doz aşı ile ikinci doz aşı arasındaki minimum zaman beş ay olacak şekilde programlanmalıdır. Aşılama programı herhangi bir durumda kesintiye uğrarsa, uygulanan aşı dozlarının tekrar uygulanmasına gerek yoktur. Bağışıklık çalışmaları, dokuz ile on dört yaşlarındaki bireylere

minimum altı ay ara ile uygulanan 2 doz HPV aşısının, genç yetişkin bireylere uygulanan 3 doz aşından daha iyi koruma sağladığını göstermiştir (ACOG, 2021;Agabekova vd, 2021).

Aşının ilk dozunu on beşinci yaşında ya da on bel yaşından sonra uygulanan bireyler ve immün yanıtın zayıf olduğu bireyler için 3 doz içeren aşılama programı önerilmektedir. Üç dozdan oluşan aşılama ikinci doz ilk doz uygulamasından bir iki ay geçtikten sonra uygulanmalı ve üçüncü doz ilk doz uygulamasından altı ay geçtikten sonra uygulanmalıdır (0, 1-2, 6 aylık program). (ACOG, 2021;Agabekova vd, 2021).

HPV aşılarının klinik deneylerinde en çok rastlanan yan etki, enjeksiyon yerindeki lokal ağrıdır (Agabekova vd, 2021). Aşının uygulanma bölgesinde ağrı dışında herhangi bir yan etkisi yoktur (Ceyhan, 2012). Aşının herhangi bir içeriğine karşı anafilaksi geçmişi ya da önceki dozda anafilaksi, diğer dozlar için bir kontrendikasyon oluşturur. Gardasil 4 ile Gardasil 9 *Saccharomyces cerevisiae* (ekmek mayası) kullanılarak üretildiği için ekmek mayasına karşı aşırı duyarlılığı olan bireylere kontrendikedir (ACOG, 2021;Agabekova vd, 2021).

HPV aşısında rapel doz uygulaması yoktur. Gecikme süresi göz önüne alınmaksızın, ikinci ya da üçüncü doz aşı uygulamasında herhangi bir aksilik yaşanırsa aşılamanın en baştan başlatılması gerekmektedir (Agabekova vd, 2021).

4. Ülkemizde ve Dünyada Aşı Uygulamaları

HPV aşısı oldukça immünojenik olduğu için aşı uygulanan bireylerin yüzde doksan sekizinden daha çoğu aşı dozunu tamamladıktan sonraki ilk ay içerisinde aşı içeriğinde bulunan tüm HPV genotiplerine karşı immün yanıt geliştirir. Ancak, hastalıklardan korunma için gerekli olan minimum antikor titresi belirlenmemiştir (ACOG, 2021; Agabekova vd, 2021). Mevcut çalışmalar HPV aşısının enfeksiyonların %65-76'sından korunma sağladığını gösterse de HPV aşısı tüm HPV tiplerine karşı koruma sağlamamaktadır. Çapraz reaksiyonlar değerlendirildiğinde HPV aşı koruyuculuğunun %85 seviyesine kadar çıktığı ifade edilmektedir (Köse ve Naki, 2014;Ulus, 2015). Aşının böylece HPV nedenli enfeksiyonların %15 ile %30'luk bölümü için koruma sağlayamadığı düşünülebilir (Ulus, 2015).

Birçok ülke 2006 yılından itibaren HPV aşılmasını teşvik etmek için programlar uygulamaya koymasına rağmen HPV aşılması, diğer çocukluk ve ergenlik dönemi aşılamlarına göre daha az uygulanmaktadır. DSÖ'nün 2016-2021 yılları Küresel Sağlık Sektörü Stratejisine göre HPV, cinsel yolla bulaşan ve kontrol gerektiren bir enfeksiyondur (Yılmaz vd, 2021). 31 Mart 2017 tarihine dek dünya çapında yetmiş bir ülke kız çocuklara yönelik ulusal

aşılama programları ile HPV aşısı başlatmış ve on bir ülke erkekler için de aşılanmıştır. DSÖ'ne göre 2019'dan itibaren dünya çapında yüz ülke, HPV'ye karşı aşırı ulusal bağışıklama programlarına dahil etmiştir (Agabekova vd, 2021). Hollanda ve Türkiye, 2019 yılının Temmuz ayından beri, ulusal HPV temelli servikal kanser taraması yapan ülkeler olarak listede ilk sırada yer almış; Finlandiya, İtalya ve İsveç de bazı bölgelerinde HPV tabanlı tarama uygulamasına geçmiştir. Birçok faktöre bağlı olarak toplumdaki HPV aşısı yaptırma oranları istendik düzeyde değildir. Bireyler kendilerine veya çocuklarına HPV aşısı yaptırmaktan çekinmektedir. HPV aşılmasının istendik düzeyde olmamasının nedenleri arasında bilgi eksikliği, aşının maliyeti, hizmete erişimde zorluk, sağlık profesyonellerinin toplumu yeterince bilgilendirmemesi, güvenlik endişeleri gibi sebepler yer almaktadır (Yılmaz vd, 2021).

Her ülke aşılama programlarını kendi verilerine göre belirler. Ülkemizde aşılar 9 ile 26 yaş aralığında yapılmak üzere lisans almıştır (Taşar vd, 2021). Ancak toplumumuzda HPV aşısının uygulanma durumu farklı nedenlere bağlı olarak düşüktür (Çeşmeci vd, 2015; Cangöl vd, 2019; Özdemir vd, 2021). Ülkemizdeki HPV aşıları 2007 ve 2017 senelerinde ruhsat almışlardır. HPV aşısı çoğu ülkenin ulusal bağışıklama programlarında yer almasına rağmen, ülkemizin ulusal bağışıklama programında HPV aşısı yer almamaktadır (Taşar vd, 2021; Yılmaz vd, 2021). Aşının yapılması bireyler ve ailelerin isteğine bağlıdır ve farkındalığı yüksek olan bireylerin aşırı kendi imkânlarıyla elde etmesi sonucunda ya da özel sağlık kuruluşlarında ücretli olarak uygulanmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019; Agabekova, 2021; Yılmaz vd, 2021).

Satılmışoğlu vd (2018)'nin kız çocuk ebeveyni hemşire anneler ile yaptıkları çalışmada; HPV aşısını duyan %82 katılımcının %72'si HPV aşısını hem kendisine hem de kız çocuklarına yaptırmak istemediklerini belirtmiş, HPV aşı uygulanmasındaki en büyük engel %60 oranında aşı ile ilgili yeterli bilinç ya da bilgiye sahip olmamak yer almıştır. Katılımcıların özellikle kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarına başvurularında HPV aşısı ile ilgili bilgilendirilmeme oranı %85 olarak bulunmuş olup; servikal kanser ile ilgili bilinç ve duyarlılığı artırmanın en etkili yolu hem TV programları hem de kamu spotu olarak bulunmuştur. HPV aşısı yaptırmak isteyen bireylerin önündeki engelle bakıldığında sırasıyla; yeterli bilgiye sahip olmamak (%60), aşının yan etkilerinden korkmak (%28), aşı fiyatlarının yüksekliği (%8) ve aşırı ulaşmadaki zorluk (%4) sonuçlarına ulaşılmıştır.

Güner ve Gözükara (2019)'nın kadın hekimlerin çocuklarına HPV aşısı yaptırma kararını etkileyen faktörleri incelediği çalışmasında; katılımcıların %90,14'ünün HPV aşısının kanserden koruduğunu doğru bildiği, %23,44'ünün aşının yalnızca HPV Tiplerinden 16 ve 18'de etkili olmadığını doğru bildiği, %64,26'sının HPV aşısının her 2 cinsiyete de önerilmesi

gerektiğini bildiği, %46,51'inin çocuğuna aşı yaptırmayı düşündüğü ve sadece kız çocuğu olan katılımcıların %53,0'ünün aşırı yaptırmayı düşündüğü bulunmuştur. Sadece erkek çocuğu olanların %36,96'sı aşı uygulamayı düşünmezken; her iki cinsiyetten çocuk sahibi olan ebeveynlerin %34,78'i aşırı yaptırmayı düşünmedikleri sonucuna ulaşılmıştır. Çocuğuna aşı uygulamada konusunda kararsız bireylerin %49,28'i ise yalnızca kızı olan katılımcılar olarak bulunmuştur. Ayrıca ebeveynin uzmanlık alanının HPV aşısını yaptırmayı düşünme durumu ile ilişkisi görülmüş; aşırı çocuğuna uygulamayı düşünme durumu ile aşırı hastalarına ve yakın çevresine önerme durumları ile herhangi anlamlılık görülmemiştir.

Emre vd (2020)'nin ülkemizde bir tıp fakültesi öğrencilerinin HPV enfeksiyonu ve aşısı hakkındaki bilgi düzeylerini değerlendirdiği çalışmasında; öğrencilerin %91'i HPV'yi; %85,6'sı HPV aşısını bildiği bulunmuş; aşırı bilen katılımcılar derslerden ve internetten öğrendiklerini belirtmişlerdir. Katılımcıların yalnızca %2,1'i aşı olmuş, aşı olanların çoğu (%56,3) kadındır. Erkek öğrencilerin kız öğrencilere göre aşırı yakınlarına daha az önerdiği sonucuna ulaşılmıştır. Katılımcıların çoğunluğu (%79,7) aşırı her 2 cinsiyete de yapılacağını belirtmiştir. Tıp fakültesi öğrencilerinin aşı olmama sebepleri sırasıyla; risk altında olduğunu düşünmeme, aşı ile ilgili yeterli bilgi sahibi olmama ve aşının maliyetidir.

Yılmaz vd (2021)'nin genç erişkinlerin HPV aşısına ilişkin hem bilgi hem de görüşlerini değerlendirdiği çalışmada; katılımcıların %60,7'si HPV aşısını daha önce duyduğunu ve soruya yanıt veren 364 katılımcının %40,9'u internetten, %40,1'i ise sağlık personelinin duyduğunu ifade etmiştir. Katılımcıların %1'i HPV aşısı yaptırmış olup, HPV aşısı yaptırmayanların %40,8'i aşı yaptırmamalarının herhangi bir sebebi olmadığını ve %29'u aşının pahalı olmasından dolayı aşı yaptırmadığını bildirmiştir. Katılımcıların %61,5'i HPV aşısını doktor önerisiyle yaptırabileceğini ve %79,5'i çocuğuna HPV aşısını yaptırmayı düşünebileceğini ifade etmiş, %49,6'sı HPV aşısının yaptırımının zorunlu olmadığını, %69,2'si aşının devlet sigortası kapsamında olmadığını ve %68,2'si aşının üç doz olup olmadığı konusunda bilgisinin olmadığını bildirmiştir. Ayrıca kadın katılımcıların %67,8'i ve erkeklerin %47,3'ü HPV aşısını daha önce duyduğunu bildirirken, kadınların %32,2'si ve erkeklerin %52,7'si HPV aşısını daha önce hiç duymadığını bildirmiştir.

Toplumumuza baktığımızda aşı ile ilgili bazı kaygılar (yan etki, maliyet, cinsel aktivitede değişkenlik vb.) bulunmaktadır (Şahbaz ve Erol, 2014; Özdemir vd, 2021). Servikal kanser; aşı ile önlenilen mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Ancak çeşitli kaygılara bağlı toplumumuzdaki bireylerin aşılama oranı düşüktür (Ceyhan, 2012). Tip 16 ile Tip 18 servikal kanser oluşumundaki en büyük sebepler olarak görülürler ancak; başka yüksek riskli HPV tipleri de servikal kanser oluşumuna neden olabilir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde ülkemizde olmayan Gardasil 9, Türkiye'de

servikal kansere sebep olabilecek Tip 16 ve Tip 18 haricinde kalan yüksek riskli HPV tiplerine karşı etkili bir role sahiptir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019; Agabekova vd, 2021). Sağlık profesyonelleri; hem HPV enfeksiyonları hem de HPV aşısı ile ilgili toplumu bilgilendirip, mevcut yanlış bilgileri düzeltmek ve bireylerin doğru bilgiler edinerek aşı yaptırıp yaptırmamaları konusunda karar vermelerine rehberlik etmelidirler (Özdemir vd, 2021).

5. Sonuç ve Öneriler

HPV aşısının yaptırılma oranlarının düşüklüğünün en önemli sebepleri; bilgi eksikliği, bireylerin kendisini risk altında görmemeleri ve aşının maliyetidir (Emre vd, 2020). HPV aşısı toplum sağlık düzeyi bakımından çok önemlidir. Buna rağmen aşı maliyetinin miktar olarak yüksekliği mutlaka değerlendirilmesi gereken bir konudur. HPV aşı maliyetinin düşürülerek kullanımının yaygınlaştırılması beklenen bir gelişmedir. HPV aşılmasının bugünün çocuk yaştaki bireylerde uygulanıp bu bireyleri gelecekte servikal kansere karşı koruyacağı ancak; bugünün yetişkini olup servikal kanser nedeniyle riski bulunan kadınlarda koruma sağlayamayacağı unutulmamalıdır. O sebeple bugünün yetişkini olan bireylerin sağlığının korunabilmesi için en doğru yaklaşım taramalardır. Servikal kanser tarama çalışmalarının yaygınlaştırılması için kadınların, halk sağlığı alanındaki uzman sağlık profesyonelleri tarafından oluşabilecek tüm risklere karşı bilgilendirilmesi gerekir. DSÖ ve beş uluslararası örgütle işbirliği yapmakta olan Serviks Kanseri Önleme Örgütü, hem bilgi hem de eğitim hizmetlerinde bütün sağlık profesyonellerinin, özellikle kadın bireylere ulaşılabilen bütün durumlarda servikal kanserlerden korunma konusunda farkındalık sağlamalarını önerir (Ulus, 2015).

Dünya çapında servikal kanser ve diğer HPV ile ilgili hastalıkların görülme sıklığını azaltmak için HPV önleme stratejilerinin geliştirilmesini ve uygulanmasını hızlandırmak amaçlanmalıdır.

6. Referanslar

- ACOG. (2021). <https://www.acog.org/search#q=hpv%20vaccine&sort=relevancy> adresinden erişildi.
- Agabekova, B., Özler, N. B., & Luboteni, R. (2021). HPV ilişkili Kansere Karşı Mücadelede HPV Aşıları Hakkında Derleme. Turkey Health Literacy Journal, 2(2), 89-98.
- Alp Avcı, G., & Bozdayı, G. (2013). İnsan papilloma virüsü. Kafkas J Med Sci 2013; 3(3):136-144

- Aslan, G., & Bakan, A. B. (2021). Identification of the knowledge level of students receiving health education about the human papilloma virus, screening tests, and human papilloma virus vaccination. *Journal of Community Health*, 46(2), 428-433.
- Atıgan, A., & Eraydın, E. Human Papillomavirus (HPV) Tiplerinin Prevalansının Saptanması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 15(2), 35-40.
- Aydoğan, S., Yazgan, A., Taş, E. E., Gözalan, A., Yavuz, A. F., & Açıkgöz, Z. C. (2018). The presence and distribution of high risk HPV types in simultaneous cervical cytology samples. *Türk Bull Hyg Exp Biol*, 75, 13-20.
- Aydoğdu, S. G. M., & Özsoy, Ü. (2018). Serviks kanseri ve HPV. *Androl Bul*, 20, 25-29.
- Cangöl, E., Sögüt, S., Süt, H. K., & Küçükkaya, B. (2019). Knowledge and attitudes of nursing students concerning HPV vaccination Hemşirelik bölümü öğrencilerinin HPV aşısına yönelik bilgi ve tutumları. *Journal of Human Sciences*, 16(1), 1-12.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. (2020). <https://hpvcentre.net/> adresinden erişildi.
- Ceyhan, M. (2012). Human papillomavirus (HPV) aşıları. *Klinik Gelişim Dergisi*, 25, 36-39.
- Çeşmeci, Y., Köylü, B., Sulaiman, J., Sancak, E., Şenel, S., Baki, H. E., ... & Zık, S. (2015). İternlerin gözünden Hpv enfeksiyonları ve Hpv aşısı. *Türk jinekolojik onkoloji dergisi*, 18(3), 85-92.
- Day, P. M., Kines, R. C., Thompson, C. D., Jagu, S., Roden, R. B., Lowy, D. R., & Schiller, J. T. (2010). In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection. *Cell host & microbe*, 8(3), 260-270.
- Egawa, N., Egawa, K., Griffin, H., & Doorbar, J. (2015). Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses*, 7(7), 3863-3890.
- Ege S. (2014). Gebe Kadınlarda Human Papilloma Virüs sıklığının araştırılması. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. Zonguldak: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

- Emre N, Özşahin A, Edirne T. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin human papilloma virüs enfeksiyonu ve aşısı hakkında bilgi düzeyleri. *Euras J Fam Med* 2020;9(1):42-50. doi:10.33880/ejfm.2020090106
- Erdem H.A., Işıkgöz Taşbakan M., Şanlıdağ G., Kanpak E.C., Pullukçu H. A. (2020). Aşı Oluyoruz, Peki Gerçekten Biliyor muyuz?: HPV Aşısı Olan Tıp Fakültesi Öğrencilerinin HPV Enfeksiyonu ve Aşısı ile İlgili Bilgilerinin Değerlendirilmesi. *FLORA*, 25(1), 62-68.
- Greenwood, D. (Ed.). (2012). *Medical Microbiology, With Studentconsult* online access, 18: Medical Microbiology. Elsevier Health Sciences.
- Gültekin, M., & Akgül, B. (2017). HPV screening in Islamic countries. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(4), 368.
- Güner, P. D., & Gözükara, K. H. (2019). Kadın Hekimlerin Çocuklarına Human Papilloma Virus Aşısı Yaptırma Kararını Etkileyen Faktörler. *Ankara Medical Journal*, 19(3), 539-549.
- Güner, H., & Taşkıran, Ç. (2007). Cervical cancer epidemiology and human papilloma virüs. *Turk J Obstet Gynecol*, 4, 11-19.
- HPV Information Centre [HPV]. (2021). ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (2021) <https://hpcvcentre.net/> adresinden erişildi.
- Hu, Z., & Ma, D. (2018). The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer medicine*, 7(10), 5217-5236.
- Köse, F. M., & Naki, M. M. (2014). Cervical premalignant lesions and their management. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 15(2), 109.
- Küçükceran, H., Ağadayı, E., & Şentürk, H. (2020). Evaluation of the approaches of women registered to a family medicine unit in Ankara regarding having cervical cancer screening tests. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 14(2), 259-266.
- Link, B. A. (2010). *Obstetrics and Gynecology (Sixth Edition ed.)*: Wolter Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins
- Monsonogo, J., Bosch, F. X., Coursaget, P., Cox, J. T., Franco, E., Frazer, I., ... & Linder, J. (2004). Cervical cancer control, priorities and new directions. *International Journal of cancer*, 108(3), 329-333.

- Muñoz, N., Bosch, F. X., De Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K. V., ... & Meijer, C. J. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England journal of medicine*, 348(6), 518-527.
- Özdemir, K., Şahin, S., & Ünsal, A. (2020). Üniversitede öğrenim gören kız öğrencilerin HPV bilgi düzeyinin incelenmesi. *Androl Bul*; 23: 97-104.
- Papanicolaou, G. N., & Traut, H. F. (1941). The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 42(2), 193-206.
- Purut, Y. E., Purut, Ş. N., Giray, B., Yazıcı, Z., & Kabaca, C. (2020). HPV pozitif olan hastaların HPV hakkında bilgileri ve HPV aşılara yaklaşımı: Tersiye bir merkezin deneyimi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 51(4), 207-211.
- Satılmışoğlu, Z. S., Aslan, İ. Ö., Can, N., Gülcivan, G., Yıldız, T., & Şentürk, M. (2018). Kız çocuk ebeveyni hemşire annelerin HPV aşısı hakkında bilgi düzeyi: Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi anket çalışması. *Namık Kemal Tıp Dergisi* 2018; 6 (3): 104, 8.
- St Guily, J. L., Jacquard, A. C., Prétet, J. L., Haesebaert, J., Beby-Defaux, A., Clavel, C., ... & Denis, F. (2011). Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France—The Edith VI study. *Journal of Clinical Virology*, 51(2), 100-104.
- Şahbaz, A., & Erol, O. (2014). HPV aşısı uygulamaları. *Journal of Turkish Society of Obstetrics & Gynecology*, 11(2).
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2019). https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/sunular/taram_sonrasi_egitim_20.06.2019/HPV_Asilari_Guncel_Durum_-_Prof._Dr._Faruk_Kose.pdf adresinden erişildi.
- Taşar, S., Yüksel, E. B., Sağcan, D., Öncel, E. K., Aksay, A. K., & Çiftdoğan, D. Y. (2021). Pediatristlerin Human Papilloma Virüs Aşısı Hakkındaki Bilgi ve Tutumları. *Forbes Tıp Dergisi*, 2(1), 19-24.
- TRSCCP (2013). https://www.trscpp.org/Kolposkopi_Data/userfiles/file/kolposkopisunumlar/16-KUNTERYUCE.pdf adresinden erişildi.
- Ulus, B. (2015). HPV Aşısı Uygulamalarında Güncel Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Obstet Womens Health Dis Nurs-Special Topics*, 1(2), 47-50.

- World Health Organization. (2009). WHO position on HPV vaccines. Vaccine, 27(52), 7236-7237.
- Yılmaz, B., Hat, B. N., Yürekli, Y., & Oskay, Ü. (2021).Genç Erişkinlerin Human Papilloma Virüs (HPV) ve HPV Aşısına İlişkin Bilgi ve Görüşleri: Kesitsel Bir Çalışma. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 7(2), 138-148.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 20

insac



**Bilateral Total Diz Protezi Uygulanan Hastalarda
Traneksamik Asit Uygulama Yöntemlerinin Kan
Transfüzyonu İhtiyacına Etkisi
(Murat Saylık)**

Bilateral Total Diz Protezi Uygulanan Hastalarda Traneksamik Asit Uygulama Yöntemlerinin Kan Transfüzyonu İhtiyacına Etkisi

Öğretim Görevlisi Dr. Murat Saylık

*VM Medikalpark Bursa/İstinye Üniversitesi,
E mail: drmuratsaylikster@gmail.com*

1. Giriş

Toplumda beklenen yaş ortalaması arttıkça gonartroz görülme sıklığı da artmaktadır. Total diz protezi (TDP) ileri evre gonartrozlu hastalarda, ağrıyı dindirmek ve eklem hareket açıklığını artırmak amacıyla uygulanan ve başarılı sonuçlar bildirilen bir yöntemdir (1).

TDP geniş yumuşak geniş doku diseksiyonu ve çoklu kemik kesileri nedeniyle kanamanın fazla olacağı ve hemodinaminin bozulmasına bağlı olarak komplikasyonların gelişebileceği bildirilmiştir (2). TDP* i uygulanan hastalarda farklı çalışmalarda 1000-1790 ml (2) ile 1000-1500 ml kan kaybı (3) bildirilmiştir. Robotik destekli TDP sonrasında bile kan transfüzyonu ihtiyacı %10-38 oranında bildirilmiştir (4). Kanamaya karşı alınan ilk önlem turnike kullanımı iken farmakolojik ajanların kullanımı ve hipotansif anestezi uygulaması diğer yöntemleridir (5,6).

Farmakolojik ajanlardan traneksamik asit (TXA), epsilon aminokaproik asit, aprotinin kullanılarak Schouten ve ark.'larının yaptığı çalışmada, kanama miktarını azaltmada benzer etkiler olduğu ortaya konmuş fakat yan etki ve maliyet açısından traneksamik asitin tercih edileceği bildirilmiştir (7). TXA [4-(aminometil) sikloheksankarboksilik asit] ve TXA trans-izomer 31 formunun aktivitesi 1964 tarihinde bildirilmiştir. İnsanlarda antifibrinolitik aktivitesi olan formu sentetik aminoasit lizin türevidir (8). TXA kanama miktarını önemli ölçüde azaltarak hipovolemik yan etkileri ve yara iyileşmesindeki gecikmeleri önler. Eklem içi hematoma önlenmesiyle erken rehabilitasyona olanak sağlar (9,10).

Bu çalışmada amacımız Bilateral Total Diz Protezi (BTDP) uygulanan hastalarda İntravenöz (IV) enjeksiyon, lokal peri-artiküler, IV enjeksiyon ve lokal-periartiküler kombine üç farklı yöntemle TXA uygulamanın kan kaybını, hemoglobin düşüklüğünü, kan transfüzyon ihtiyacını ve hastanede kalış süresini nasıl etkilediğini retrospektif değerlendirmek ve kan kaybına bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltmaktır.

2. Hastalar ve yöntem

Şubat 2015 ve Ekim 2021 yılları arasında bilateral gonartroz tanısıyla, turnike altında, aynı cerrah tarafından BTDP uygulanan ve kanama kontrolü için farklı yöntemlerle TXA verilmiş 84 hasta retrospektif değerlendirildi. Kayıtlarına eksiksiz ulaşabildiğimiz ve araştırma yöntemimize uyan 55 kadın 17 erkek toplam 72 hasta çalışma gurubumuzu oluşturdu. Cerebrovasküler, tromboembolik veya kardiovasküler nedenlerle bir yıldan uzun süreli antikoagulan alan hastalar çalışma dışında tutuldu. Çalışmamızda standart uygulama dozu kabul ettiğimiz 15 mg/kg' den farklı doz TXA uygulanan hastalar çalışma dışında tutuldu. Ameliyat öncesi Hb değeri 10 g/dL' den düşük olan veya kan transfüzyonu uygulanan hastalar çalışma dışında tutuldu. TXA kullanımının kontrendike olduğu durumlar olan, etken maddeye karşı aşırı duyarlılık, edinilmiş renk görme bozukluğu, subaraknoid hemoraji hikayesi, aktif intravasküler pıhtılaşma sorunu, tromboemboli geçirme öyküsü ve böbrek yetmezliği olan hastalara TXA uygulanmadı.

BTDP standart medial parapatellar artrotomi ile Genexis II, PS Knee System, Smith and Nephew marka implant kullanılarak yapıldı. TXA uygulama yöntemine göre hastalar üç gruba ayrıldı. Birinci grup sadece IV enjeksiyon (15mg/kg), 2.grup sadece periartiküler lokal enjeksiyon (15mg/kg), 3. grup ise IV enjeksiyon ve periartiküler lokal enjeksiyon (15mg/kg) ile TXA (Transamine, Actavis ilaçları A.Ş) uygulanan hastalardan oluşturuldu. Anestezi formu ve ameliyat notu kayıtları incelenerek BTDP hastalarına uygulanan TXA uygulama yöntemi ve dozu kayıt altına alındı. Birinci grup hastaya IV enjeksiyonla TXA turnike sıkılmadan önce uygulandı. İkinci grup hastaya peri-artiküler lokal enjeksiyonla TXA artrotomi kapatılmadan önce uygulandı. Üçüncü grup hastaya IV enjeksiyonla TXA turnike sıkılmadan önce ve para-artiküler doz artrotomi kapanmadan önce uygulandı. Turnike standart olarak tüm BTDP' lerinde ameliyat boyunca 350 mmHg basınç ile uygulandı. Artrotomi kapatıldıktan ve turnike açıldıktan sonra dren 1 saat kapalı tutuldu. Bir saat sonunda dren pozitif basınçta açıldı. Her iki dizde drene boşalan kan miktarı 6. saat ve 24. saatte kaydedildi. Drenler 24 saat sonunda çekildi. Ameliyattan 6 saat ve 24 saat sonra hemogram kontrolü yapıldı ve kaydedildi. Ameliyat sonrası hemoglobin düzeyi 8 g/dL altında olan ve kan transfüzyonu uygulanan hastalar ve transfüzyon miktarı kaydedildi. Ameliyat öncesi ve sonrası hemoglobin seviyeleri, ameliyat esnasındaki kanama miktarı, ameliyat sonrası drene gelen kan miktarı, kan transfüzyon ihtiyacı ve miktarı değerlendirilerek üç grup karşılaştırıldı. Tüm hastalara ameliyattan sonra 2 hafta boyunca 0,4 cc düşük molekül ağırlıklı heparin subkutan uygulandı.

VM Medikalpark Bursa Hastanesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu tarafından 12.11.2021 tarihinde 2021-21/34 sayılı karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır

İstatistiksel değerlendirme: Drene gelen kan miktarı, ameliyat öncesi ve sonrası hemogloblin farkı ANOVA ve Dunnett testi ile değerlendirildi. Ameliyat sonrası hb değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ameliyat sonrası kan transfüzyon miktarı ve hastanede kalış süresinin değerlendirmesinde Pearson ki-kare testi kullanıldı. Veri analizleri Windows için PASW 18.0 versiyon yazılım programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile yapıldı.

3. Bulgular

BTDP uyguladığımız hastaların 17'si (%23,6) erkek 55'i (%76,4) kadındı. Çalışma grubumuzu 54-83 yaş arası hastalar oluştururken, ortalama yaş 64,5 ortalama kadın yaşı 61,2 ortalama erkek yaşı 65,6 ölçüldü. Birinci grubun ortalama yaşı 59,8 ikinci grubun ortalama yaşı 65,3 ve üçüncü grubun ortalama yaşı 62,5 ölçüldü. Her üç grubun yaş ortalaması arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.812>0.05$).

Ameliyat öncesi hb değerleri ortalaması; 1. grubun 13.4 g/dl, 2.grubun 14.1 g/dl ve 3. grubun 12.9 g/dl ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.216>0.05$).

Ameliyat sonrası 6.saat hb değerleri ortalaması; 1. grubun 12.2 g/dl, 2 grubun 12.5 g/dl ve 3. grubun 11.9 g/dl ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.458>0.05$).

Ameliyat sonrası 24. saatteki hb değerleri ortalaması; 1.grubun 11.1 g/dl, 2. grubun 11.4 g/dl ve 3. grubun 11.5 g/dl ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.654>0.05$).

Hastalar taburcu edilirken 72. saatteki hb değerleri ortalaması; 1.grubun 10.8 g/dl, 2.grubun 11.1 g/dl ve 3.grubun 11.0 g/dl ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.278>0.05$).

Her iki dizin ameliyat sonrası ilk 6 saatteki toplam kan drenaj değerleri ortalaması; 1. grubun 140 cc, 2.grubun 180 cc, ve 3. grubun 130 cc ölçüldü. Birinci grupta 2. ve 3. grup arasında anlamlı fark yokken 2. ve 3. grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0.001<0.05$).

Ameliyat sonrası 24. saatte kan drenaj değerleri ortalaması; 1.grubun 210 cc, 2. grubun 205 cc ve 3.gurubun 190 cc ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.712>0.05$).

Ameliyat esnasında turnike açılmadan önce ortalama kanama miktarı; 1. grubun 112 cc, 2. grubun 105 cc ve 3. grubun 118 cc ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.196>0.05$).

Ameliyattan sonra; 1. grupta 2 (%2,77) hastaya 1 ünite, 2. grupta 2 (%2,77) hastaya 1 ünite ve 3.grupta 1(%1,39) 1 hastaya 2 ünite kan transfüzyonu yapıldı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.235>0.05$).

Birinci grubun hastanede kalış süresi ortalama 3,86 gün, 2. grubun ortalama 4,12 gün, 3.grubun ortalama 4.23 gündü. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.743>0.05$).

Üçüncü grupta yer alan ve ameliyat öncesi uzun süredir walkerla çok kısa mesafelerde mobilize olabilen 79 yaşındaki kadın hastada ameliyattan 48 saat sonra pulmoner ve cerebral multiple emboli gelişti. Hasta ameliyattan 6 saat sonra başlanan düşük moleküler ağırlıklı heparin almasına rağmen emboli gelişti ve 2. ayda hasta kaybedildi.

4. Tartışma

Bu çalışmadan çıkarılan en önemli bulgu BTDP uyguladığımız hastalarda TXA' in IV, enjeksiyon, periartiküler lokal enjeksiyon, periartiküler lokal enjeksiyon ve IV enjeksiyon şeklinde 3 farklı yöntemle uygulanmasının benzer etkinlikte olduğu görüldü. Aynı seansta BTDP gibi nispeten ağır sayılabilecek bir cerrahi uygulamamıza rağmen, her üç grupta kan transfüzyonu ihtiyacının azaldığı tespit edildi.

TDP ameliyatları geniş doku diseksiyonu ve çoklu kemik kesileri nedeniyle mortaliteyi artırabilen kan kaybının görüldüğü ağır ortopedik cerrahidir. Ayrıca hastaların 70 yaş üstünde olması, protezin sementli uygulanmış olması, kardiyopulmoner hastalıklar ve protezin bilateral uygulanmasının kanama miktarı ve mortaliteyi artıracakları bildirilmiştir (11). Çalışmamızda ameliyat sonrası emboli gelişen ve 2. ayda kaybettiğimiz hastamızda bu risklerin tamamı vardı.

TDP uygulanan hastalarda ameliyat sırasında ve ameliyat sonrası dönemde kan transfüzyon ihtiyacını azaltmaya yönelik çeşitli farmakolojik ajanlar bildirilmiştir. Bu ajanlar TXA, epsilon aminokaproik asit ve fibrin spreydir. Epsilon aminokaproik asit TXA' dan daha pahalı ve daha düşük etkilidir. Aprotinin tromboz, nefrotoksisite, ensefalopati, alerjik reaksiyonlar gibi sık yan etkiler nedeniyle tercih edilmemektedir. Fibrin sprey TXA kadar etkili ancak pahalı olması dezavantajdır. TXA fibrinolizis inhibitörü ve plasminojen aktivatörü olarak etki eder (12).

TXA uygulama yöntemlerinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, hem IV enjeksiyon hem de eklem içi uygulama ile kan kaybının ve kan transfüzyon gereksiniminin azaldığı bildirilmiştir. TXA' in kan kaybını azalttığına dair genel bir kabul olmakla beraber hangi uygulama yönteminin daha etkin olduğu konusunda ise fikir birliği bulunmamaktadır (5-11).

TXA' in etkinliği ve uygulama yönteminin güvenliğinin araştırıldığı bir metaanaliz çalışmasında IV enjeksiyon, plasebo ile karşılaştırıldığında, kalça veya diz protezi uygulanan hastalarda kan kaybını ve kan transfüzyonunu anlamlı oranda azalttığı aynı zamanda derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebral emboli ve myokard enfarktüsü riskini artırmadığı bildirilmiştir (13). Tek taraflı TDP uygulanan hastalarda TXA etkisinin araştırıldığı bir başka metaanaliz çalışmasındada benzer sonuçlar bildirilmiştir (9).

Literatürde BTDP uygulanan hastalarda TXA' in etkisini araştırın az sayıda çalışmadan biri prospektiftir ve bu çalışmada sadece uygulama yöntemi değil uygulama dozunda farklı uygulandığından, uygulanan yöntemin etkinliğiyle ilgili çıkarımda bulunmanın doğru olmadığı kanaatindeyiz (14). Bu çalışmada bildirilen üç farklı TXA uygulama yönteminde kanamanın anlamlı olarak azalması bizim çalışmamızdaki sonuçlarla benzerdi.

TXA' in etkisinin TDP ve BTDP' li hastalardan oluşturulan iki gruptaki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, her iki grubun toplam kan kaybının azaldığı bildirilmiştir. Ancak TXA' in BTDP uygulanan hastalarda TDP uygulanan hastalara göre kan kaybını anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir (15)

TXA' in sadece diz protezinde değil kalça artroplastisindeki etkinliğide araştırılmıştır. Kalça ve diz protezi uygulanan hastalarda ameliyattan sonraki süreçte kan kaybının azaldığı, trombo emboli ve mortalite riskini artırmadığı bildirilmiştir (16,17,18).

Çimentolu tek taraflı TDP esnasında cerrahi alandaki kanayan bölgeye topikal uygulanan TXA' in etkinliği ve güvenli kullanımı plasebo ile kıyaslandığında, kanama miktarının %20-25 oranında azaldığı, ameliyat sonrası Hb seviyelerinin %16-17 daha iyi görüldüğü, komplikasyonlarda ise artış olmadığı bildirilmiştir (19).

IV enjeksiyon uygulamanın güvenilirliğiyle ilgili çalışmalarda, TDP uygulanan hastalara ameliyat esnasında IV enjeksiyonla TXA uygulanmasının kanama miktarını azalttığı ve tromboemboli riskini artırmadığı bildirilmiştir (20,21,22).

TXA' in intra artiküler uygulanmasıyla sadece kan kaybını azaltmadığı, eklem içi hematomuda önlediği bildirilmiştir (23). TXA' in IV enjeksiyon yoluyla uygulanması ve lokal topikal uygulamayla kombine edildiği iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada, topikal uygulamanın sistemik absorpsiyon hızını azaltarak tromboz riskini azaltabileceği ancak IV enjeksiyon ile topikal uygulama kombinasyonunun kan kaybını ve transfüzyon oranını daha anlamlı azalttığı bildirilmiştir (24).

TXA' in IV enjekte edildiği TDP uygulanan hastalarda kanama miktarını anlamlı miktarda azalttığı ancak kan transfüzyon ihtiyacında bir fark

oluşmadığı, BTDP uygulanan hastalarda ise hem kanama miktarı hemde kan transfüzyon ihtiyacını anlamlı miktarda azalttığı bildirilmiştir (15).

TXA' in IV enjekte edilmesiyle tromboemboli riskinin artmadığı ile ilgili bir çok yayın olmasına rağmen, emboli riski endişesiyle lokal TXA uygulayarak cerrahi alandaki ilaç konsantrasyonunu en üst düzeye çıkararak sistemik komplikasyonların önüne geçilmesini amaçlayan çalışmada; ameliyat öncesi TXA IV enjeksiyonu ve ameliyat esnasında lokal infiltrasyonu birleştiren uygulama yönteminin kan kaybı ve transfüzyon oranını azaltmada lokal uygulamaya göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (25).

Roy ve arkadaşları turnike altında TDP uygulanan hastalarda, eklem içi TXA uygulanmasıyla ameliyat sonrası gelişen kanamayı değerlendirmişlerdir. TXA uygulanan grupta ameliyat sonrası kan transfüzyonu ihtiyacı kontrol grubuna göre anlamlı miktarda azalmış, kontrol grubunda 6 kat fazla kan transfüzyonu uygulanmasına rağmen hb ortalamaları TXA uygulanan gruba göre anlamlı derecede düşük ölçülmüştür. Turnikenin ameliyat esnasındaki kanama kontrolünde etkin olduğu ancak turnikenin lokal fibrinolitik aktiviteyi artırarak ameliyat sonrası kan kaybını arttırabileceği ve TXA' in özellikle ameliyat sonrası kanamayı azaltma üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (26).

Bizim çalışmamız TXA' in kanama üzerine etkinliği kabul edilerek kontrol grubu oluşturulmadan, IV enjeksiyon, lokal periartiküler enjeksiyon, IV enjeksiyon ve lokal periartiküler uygulama kombinasyonunun etkinliğinin araştırıldığı üç grup oluşturuldu. Üç uygulama yönteminin kanamayı anlamlı oranda azalttığı ve komplikasyonları anlamlı derecede artırmadığı görüldü, BTDP uygulanan hastalarla ilgili daha geniş serili çalışmalar yapılmasının değerli olacağı kanaatindeyiz.

Turnike altında BTDP uygulanan hastalarda IV enjeksiyon, lokal periartiküler enjeksiyon, IV enjeksiyon ve lokal periartiküler enjeksiyonun kombine uygulanmasının araştırıldığı üç grupta, ameliyat esnasında ve ameliyat sonrasında kanama miktarının anlamlı derecede azaldığı görüldü. Üç grupta ameliyat sonrası hb değerlerindeki azalmada düşüş olduğu ve kan transfüzyonu ihtiyacının azaldığı komplikasyonlarda ise gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

5. Kaynaklar

- [1] Boya H, Özcan Ö, Maralcan G. An investigation of consistency between posterior condylar axis +3 degree external rotation line and clinical transepicondylar axis line techniques in primary total knee arthroplasty. Eklem Hastalik Cerrahisi 2014;25:70-

- [2] Bong MR, Patel V, Chang E, Issack PS, Hebert R, Di Cesare PE. Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004;19:281-7.
- [3] Lemaire, R., Strategies for blood management in orthopaedic and trauma surgery. *J Bone Joint Surg Br*, 2008. 90(9): p. 1128-36
- [4] Kalairajah Y, Simpson D, Cossey AJ, Verrall GM, Spriggins AJ. Blood loss after total knee replacement: effects of computer-assisted surgery. *J Bone Joint Surg [Br]* 2005;87:1480-2.
- [5] Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology*. 2010; 113(2): 482-95.
- [6] Banerjee S, Issa K, Kapadia BH, Khanuja HS, Harwin SF, McInerney VK, et al. Intraoperative nonpharmacotherapeutic blood management strategies in total knee arthroplasty. *The journal of knee surgery*. 2013; 26(6): 387-93.
- [7] Karam, J.A., et al., Evaluation of the efficacy and safety of tranexamic acid for reducing blood loss in bilateral total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2014. 29(3): p. 501-3.
- [8] Hardy JF, Desroches J. Natural and Synthetic Antifibrinolytics in Cardiac-Surgery. *Can J Anaesth*. 1992; 39(4): 353-65.
- [9] Tan J, C.H., Liu Q, Chen C, Huang W. A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty. *J Surg Res*. 2013;184(2):880-7.
- [10] Aydın BK, Altan E, Acar MA, Erkoçak ÖF, Ugraş S. Effect of Ankaferd blood stopper® on tendon healing: an experimental study in a rat model of Achilles tendon injury. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 2015;26:31-7.
- [11] Parvizi J, Sullivan TA, Trousdale RT, Lewallen DG. Thirty-day mortality after total knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2001; 83-A(8): 1157-61
- [12] Goksan SB, Freeman MA. One-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1992; 74(1): 78-82.
- [13] Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *Anaesthesia and intensive care*. 2003; 31(5): 529-37. Doi:10.1177/0310057X0303100507.

- [14] Maniar RN, Singhi T, Patil A, Kumar G, Maniar P, Singh J. Optimizing effectivity of tranexamic acid in bilateral knee arthroplasty - A prospective randomized controlled study. *The Knee*. 2017; 24(1): 100-6. doi: 10.1016/j.knee.2016.10.014.
- [15] Kim TK, Chang CB, Kang YG, Seo ES, Lee JH, Yun JH, et al. Clinical value of tranexamic acid in unilateral and simultaneous bilateral TKAs under a contemporary blood-saving protocol: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(8):1870-8. Doi:10.1007/s00167-013-2492-1.
- [16] Cid J, Lozano M. Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfusion*. 2005; 45(8): 1302-7.
- [17] Duncan CM, Gillette BP, Jacob AK, Sierra RJ, Sanchez-Sotelo J, Smith HM. Venous thromboembolism and mortality associated with tranexamic acid use during total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2015;30(2):272– 276. Doi:10.1016/j.arth.2014.08.022.
- [18] Whiting DR, Gillette BP, Duncan C, Smith H, Pagnano MW, Sierra RJ. Preliminary results suggest tranexamic acid is safe and effective in arthroplasty patients with severe comorbidities. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(1):66–72.
- [19] Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg [Am]* 2010;92:2503-13.
- [20] Zhang H, Chen J, Chen F, Que W. The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20:1742-52.
- [21] Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg [Br]* 2001;83:702-5.
- [22] Huang F, Wu D, Ma G, Yin Z, Wang Q. The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta-analysis. *J Surg Res* 2014;186:318-27.
- [23] Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop* 2011;35(11): 1639–1645. doi:10.1007/s00264-010-1205-3

- [24] Lin SY, Chen CH, Fu YC, et al. The Efficacy of Combined Use of Intraarticular and Intravenous Tranexamic Acid on Reducing Blood Loss and Transfusion Rate in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2015;30(5):776-80.
- [25] Oremus K. Tranexamic acid for the reduction of blood loss in total knee arthroplasty. *Ann Transl Med.* 2015;3(Suppl 1):S40.
- [26] Roy SP, Tanki UF, Dutta A, Jain SK, Nagi ON. Efficacy of intra-articular tranexamic acid in blood loss reduction following primary unilateral total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(12):2494-501.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 21

insac



**Incidence of Additional Pathologies in the Setting of
Arthroscopic Clavicle Distal end Resection
(Murat Saylık)**

Incidence of Additional Pathologies in the Setting of Arthroscopic Clavicle Distal end Resection

Öğretim Görevlisi Dr. Murat Saylık

Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı
VM Medikalpark Bursa/İstinye Üniversitesi,
E mail: drmuratsaylikster@gmail.com

1. Introduction

Patients with AC joint degeneration may experience pain anywhere from the middle of the clavicle to the endpoint of the deltoid muscle and encounter limited motion in cross-body and overhead movements of the arm (1). Yet the complexity of the acromioclavicular (AC) joint and its multiple connections to the shoulder area creates potential diagnostic difficulties upon physical examination.

AC joint diarthrosis causes high load on the small joint surface and frequent degeneration of the joint structure. AC joint degeneration, along with cystic lesions at the distal end of the clavicle, osteolysis, and inferior osteophytic elongations in the joint, cause compression on the supraspinatus muscle (2). The condition may be clinically asymptomatic despite MR images showing signs of AC joint degeneration (extension in joint length and widening in joint diameter due to osteophyte development) (3). The rate of asymptomatic cases with AC joint degeneration detected in MR images is between 48% and 82% (4). Symptomatic cases should first be treated conservatively using non-steroid, intra-articular cortisone, immobilization, or physical therapy (5). In cases where conservative treatment does not achieve results, arthroscopic clavicle distal end resection (CDER) protects the upper-posterior ligament and capsule, does not impair joint stabilization, reduces pain quickly and provides functional recovery in the early period (6).

Due to the complex anatomical structure of the shoulder joint, it is not always possible to diagnose AC joint degeneration and / or additional pathologies through physical examination and imaging methods.

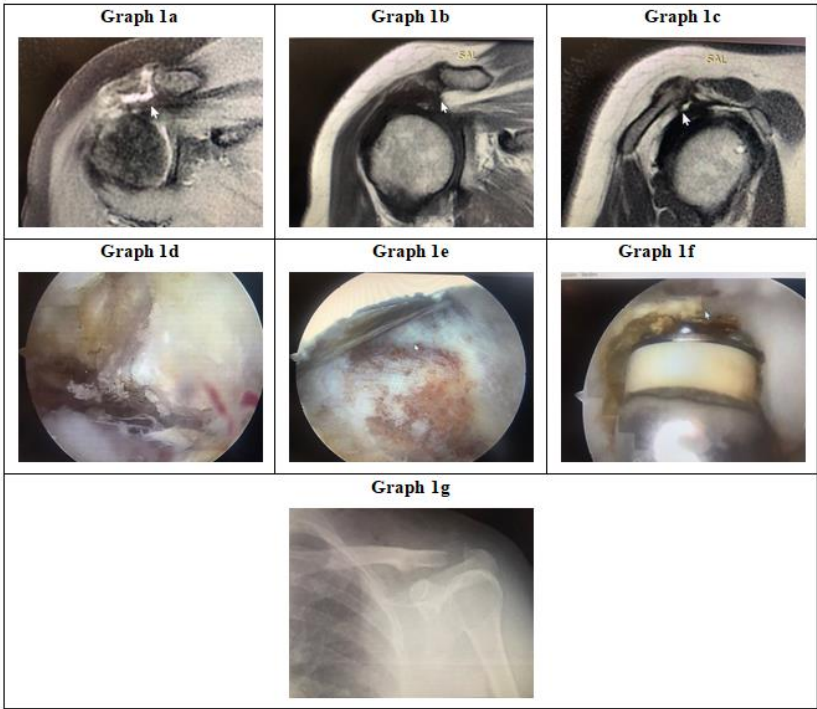
This study aimed to determine the frequency, according to patient age group, of additional pathologies detected during arthroscopic CDER for AC joint degeneration; and to raise awareness for simultaneous treatment of joint degeneration and additional pathologies, where present.

2. Patients and method

This study retrospectively evaluated the arthroscopy video records of 246 patients treated with arthroscopic CDER between February 2014 and February 2020 for whom the transaction code in the hospital information system was recorded. The study included 181 patients who had at least one positive test for symptomatic AC joint degeneration and showed additional pathologies during arthroscopy. Shubin stein classification was used in AC joint degeneration (7). All AC joint degenerations in the study were stage 3 and 4.

Patients who underwent only CDER and were not positive for at least one of the symptomatic AC joint degeneration tests (O'Brien's test, cross-body adduction test, AC joint pain) were excluded from the study. Arthroscopy was performed by the same surgeon, and additional pathologies were documented by examining video recordings. Three main patient age groups were formed: the first group group included patients aged 25-45 (young), the second group patients aged 45-65 (middle age) and the third group over 65 (advanced age). SLAP 2-3 lesions, supraspinatus damage, Type-2, 3 acromion and glenohumeral instability pathologies detected in arthroscopy video recordings were recorded in age groups.

Before shoulder arthroscopy, patients were radiologically evaluated with shoulder MRI (Graph 1a, 1b, 1c). Shoulder arthroscopy was then performed under general anesthesia with each patient in a semi-sitting position. Posterior portal imaging was used for lateral and anterior portal intervention. For image clarity, while blood pressure was kept under 100 mmHg, intraarticular pressure of 40-50 mm Hg was applied with an arthro pump. 3000 cc 0.9% sodium chlorine solution was used for intra-joint pressure and washing. First glenohumeral, and then subacromial joint arthroscopy was performed. Degeneration and inferior compression of the distal end of the clavicle was observed in the AC joint using the lateral and anterior portal in the subacromial joint (Graph 1d). The acromion due to inferior osteophyte was shaved with a burr. CDER was implemented to the extent to which bone burr was made to fit on the anterior portal. The posterior-upper AC joint ligament and capsule were preserved to maintain AC joint stability (Graph 1e). Since the AC joint is anatomically narrower towards the posterior, the CDER was enlarged 1-2 mm more posterior-upper to provide a symmetrical opening. Intra-articular pathologies were resolved in the same session. Primary repair or tenotomy was applied to the most frequently detected SLAP lesion (Graph 1f). The adequacy of CDER was determined by taking shoulder radiography the next day (Graph 1g).



3. Statistical Analysis

Frequency, mean, and standard deviation values were calculated by descriptive statistical methods. Numeric variables were assessed using the ANOVA test. Bonferroni was used as a post hoc test to determine the difference between groups. Dichotomous variables were assessed by crosstabs and Pearson’s chi-square test. Pearson correlation coefficient was used to analyze whether significant correlation exists between the parameters. Two-tailed hypothesis was considered in the analyses, and the significant differences were accepted if p value was .05 or less. SPSS 18.0 software for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) was used in the evaluation of statistical analyses.

4. Findings

There were 181 cases who underwent CDER due to symptomatic AC joint degeneration and who had additional pathology. 98 of the cases were male and 83 of them were female. The mean follow-up time was 37.5 months (range: 3-87 months). Average age was 52.8 years (range: 25-76 years). The mean age was 55.9 in females and 49.1 in males, and there was no significant difference (p = 0.002). The rate of those using the right arm is 93.4%. Right

shoulder arthroscopy was performed in 87 patients (48.1%) and left shoulder arthroscopy was performed in 94 patients (51.9%).

Supraspinatus tear was detected in 60 patients; type 2-3 acromion in 80 patients; subscapularis tear in 13 patients; and GH instability (most commonly 144 SLAP lesions) in 20 patients. Other pathologies were detected in 1 in 75 patients, 2 in 80 patients, 3 in 22 patients, and 4 in 4 patients. The distribution of pathologies according to age group is shown in Table 1.

Table 1: Number of additional pathologies according to age groups.

		Number of concomitant intra-articular pathologies.				Total
		1	2	3	4	
Group	25-44	38	17	2	0	57
	45-64	28	42	10	0	80
	>65	9	21	10	4	44
Total		75	80	22	4	181

As patient age increased, the number of additional pathologies increased. A significant positive correlation was observed between the number of additional pathologies and age ($p = 0.000$, $r = 0.494$). There was also a significant positive correlation between supraspinatus tear and age ($p = 0.000$, $r = 0.628$).

Examination of additional pathologies by age group revealed a significant difference between the groups ($p = 0.005$). The number of additional pathologies in male patients in the 25-44 age group was significantly higher than in the other groups; the difference was ($p = 0.02$) with the 45-64 group and ($p = 00.01$) with the group over-65 group. SLAP lesion was the most common pathology seen. There was no significant difference between the groups ($p = 0.066$). Supraspinatus tear increased with increasing age. There was a significant difference between the groups ($p = 0.000$). The incidence of type 2, 3 acromion varied according to age groups. It was most commonly seen in the 45-64 group, and there was a significant difference with the 25-44 group ($p = 0.004$) and the over-65 group ($p = 0.022$). In terms of GH instability, a significant difference was observed in the 25-44 group compared to the other groups ($p = 0.006$). Subscapularis damage did not differ significantly between groups. The incidence of additional pathologies according to age groups and their statistical evaluation are shown in Table 2.

Table 2: Frequency of additional pathologies according to age groups and gender and statistical evaluation between groups

Group	Female/ Male	SLAP	Supraspinatus Tear	Type 2-3 Acromion	Subscapularis Tear	GH instability
25-44	21/36	40	1	18	8	11
45-64	48/32	65	25	47	3	2
>65	29/15	39	34	15	2	7
Total	98/83	144	60	80	13	20
ANOVA (P=)	0.005	0.066	0.000	0.002	0.053	0.004

5. Discussion

The 317 additional pathologies we detected in 181 patients who underwent arthroscopic CDER due to symptomatic AC joint degeneration showed that one should not focus on one pathology. SLAP and acromion compression were the most common in the 25-44 age group. They were also common in the 45-65 age group. SLAP and supraspinatus damage were common in the age group over 65 years. Since additional pathologies are mostly seen in the 44-65 age group, the diagnostic arthroscopy time initially applied during shoulder arthroscopy was kept longer in this age group.

AC joint degeneration causes pain in different parts of the shoulder. The accuracy of tests detecting AC joint degeneration are limited and specific diagnostic difficulties arise (8). Since different shoulder pathologies result in similar findings, using the most advanced imaging methods for detailed clinical examination is insufficient for a definitive diagnosis in the presence of multiple pathologies (9). Among the specific tests for AC joint degeneration, the body cross test can provide 77% sensitivity and the O-Brein test can provide 95% specificity (9,10). The local injection test is nearly 100% effective in the diagnosis of AC joint degeneration (11) and is the gold standard for diagnosing impingement syndrome due to AC joint degeneration, but it does not rule out the presence of additional pathology (12). Injection of the AC joint with USG increases the accuracy of the test (13). If there is edema at the distal end of the clavicle in MRI, AC joint degeneration is often symptomatic, and the pain finding is more pronounced (14). Arthroscopic diagnosis becomes valuable when 82% of the cases with AC joint degeneration are asymptomatic in MRI and the specific tests of the AC joint are not highly correlated with MRI (15). In cases undergoing CDER with open surgery, it has been recommended the resection be placed below 0.5 mm in order to prevent instability due to deltoid fascia, superior AC

ligament and capsule damage (16). In arthroscopic AC joint resection, stability is not impaired because the posterior-superior AC ligament and capsule are preserved, resulting in less pain and improved functional results (17). A cadaver study of the relative degeneration of different parts of the AC joint found joint degeneration to be more severe inferior and anterior to the joint. Osteophytes in the inferior region that develop due to degeneration cause tears by compressing the supraspinatus (18). In alignment with the literature our study prevented instability by preserving the posterior-superior ligament and capsule through arthroscopic CDER.

In the study investigating the pathologies accompanying AC joint degeneration, 42% SLAP and 65% supraspinatus damage in patients under 50 years of age, and 29% SLAP and 86% supraspinatus damage were reported in patients over 50 years of age. The rate of additional pathology seen in symptomatic AC joint degeneration has been reported as 97.7% (19). In our study, similar to those studies found in the literature, SLAP lesion rate decreased and supraspinatus tear rate increased with increasing age. The reason for the proportional decrease in SLAP lesions with increasing age was that the incidence of intra-articular pathologies increased with age.

In a study investigating intra-articular pathologies accompanying SLAP lesion, AC joint degeneration was observed in only 11% of patients, and supraspinatus tear was reported as the most common pathology in SLAP lesion in 40% of patients (20). In our study, since the SLAP lesion was the most common additional deformity, it was thought that impingement due to AC joint deformation was an important factor in the development of SLAP lesions.

In the study group of patients with a mean age of 37 who underwent arthroscopic CDER, the persistence of shoulder pain and functional limitation was reevaluated, and it was found that the source of pain was undetected SLAP lesion. In the etiology of both AC joint degeneration and SLAP lesions, specific trauma, repetitive micro trauma and frequent repetitions of overhead activities are prevalent (21).

Among the causes of shoulder pain that lasted longer than 6 months in cases with arthroscopic CDER, 9.9% of other shoulder pathologies were observed (22). In cases where arthroscopic supraspinatus repair was performed and shoulder pain persisted, it was reported that the source of pain was AC joint degeneration (23). In our study, supraspinatus tear was observed at a rate of 33.1%. This ratio increased with increasing age.

It has been reported that in cases where arthroscopic supraspinatus repair and CDER were performed, the application of CDER does not contribute to pain and functional recovery in the early period, and significantly contributes to them in the medium term (2 years) (24). In frozen shoulder cases with

multiple intra-articular pathologies, AC joint degeneration and other additional pathologies did not affect the functional results (including pain) of arthroscopic capsular release (25).

6. Conclusion

In patients who underwent arthroscopic CDER due to symptomatic AC joint degeneration, 317 additional pathologies were detected. SLAP lesion was most common in the 25-45 age group; SLAP and acromion compression most common in the 44-65 age group; and SLAP and supraspinatus damage most common in the over-65 age group. Diagnostic arthroscopy time was kept long in patients scheduled for CDER due to AC joint degeneration. Additional pathologies detected during arthroscopic CDER were treated in the same session. It was noted that untreated additional pathologies were prevalent in the setting of continued shoulder pain.

7. References

- [1] Murphy RJ, Carr AJ. Shoulder pain. *BMJ Clin Evid* 2010 Jul; 22: 1107. PMID: 21418673
- [2] Nuber GW. Arthroscopic treatment of acromioclavicular joint injuries and results 2003 Apr; 22(2): 301-17. [http://doi.org/10.1016/S0278-5919\(03\)00014-0](http://doi.org/10.1016/S0278-5919(03)00014-0)
- [3] Bulkman K, Peeter L, Wilde LD et al. The relationship of the acromion to the distal clavicle in normal and symptomatic degenerated acromioclavicular joints. *Arch Orthop Trauma Surg* 2020 Apr; 140(4): 465-72. <http://doi:10.1007/s00402-019-03258-9>. Epub 2019 Aug 19.
- [4] Needell SD, Zlatkin MB, Sher JS et al. MR imaging of the rotator cuff: peritendinous and bone abnormalities in an asymptomatic population. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 863-7.
- [5] Docimo S Jr, Kornitsky D, Futterman B et al. Surgical treatment for acromioclavicular joint osteoarthritis: patient selection, surgical options, complications, and outcome. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2008; 1: 154-60.
- [6] Lenz R, Kreuz PC, Tischer T. Arthroscopic resection of the acromioclavicular joint. *Oper Orthop Traumatol* 2014 Jun; 26(3): 245-53. <http://doi:10.1007/s00064-013-0279-7>. PMID: 24924505
- [7] Stein BEL, Wiater JM, Pfaff HC et al. Detection of acromioclavicular joint pathology in asymptomatic shoulders with magnetic resonance imaging. *J Shoulder Elbow Surg* 2001 May-Jun; 10(3): 204-8.

- [8] Mazzocca AD, Arciero RA, Bicos J. Evaluation and treatment of acromioclavicular joint injuries. *Am J Sports Med* 2007; 35: 316-29.
- [9] Chronopoulos E, Kim TK, Park HB et al. Diagnostic value of physical tests for isolated chronic acromioclavicular lesions. *Am J Sports Med* 2004; 32: 655-61.
- [10] Mall NA, Foley E, Chalmers PN et al. Degenerative joint disease of the acromioclavicular joint: a review. *Am J Sports Med* 2013; 41: 2684-92.
- [11] Ulaşlı AM, Erkeç S, Uyar S et al. The effect of acromioclavicular joint degeneration on orthopedic shoulder tests. *Eklem Hastalik Cerrahisi* 2013; 24: 77-81.
- [12] Walton J, Mahajan S, Paxinos A et al. Diagnostic values of tests for acromioclavicular joint pain. *J Bone Joint Surg [Am]* 200 4; 86: 807-12.
- [13] Ketola S, Lehtinen J, Rousi T et al. Which patients do not recover from shoulder impingement syndrome, either with operative treatment or with nonoperative treatment? *Acta Orthop* 2015; 86: 641-6.
- [14] Bomfim LS, Ejnisman B, Belangero PS. Histologic and magnetic resonance image evaluation acromioclavicular joint osteoarthritis. *JSES international* 2020 Jun 1; 4(3): 536-41. <http://doi:10.1016/j.jseint.2010.03.007>.
- [15] Stein BE, Wiater JM, Pfaff HC et al. Detection of acromioclavicular joint pathology in asymptomatic shoulders with magnetic resonance imaging. *Joint Shoulder Elbow Surgery* 2001; 10: 204-8.
- [16] Gökkuş K, Saylık M, Atmaca H et al. Limited distal clavicle excision of acromioclavicular joint osteoarthritis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016 May; 102(3): 311-8. <http://doi:10.1016/j.otsr.2016.01.008>.
- [17] Amirtharaj MJ, Wang D, McGraw MH et al. Trends in the surgical management of acromioclavicular joint arthritis among board-eligible US orthopaedic surgeons. *Arthroscopy* 2018; 34: 1799-805.
- [18] Hatta T, Sano H, Zuo J et al. Localization of degenerative changes of the acromioclavicular joint: a cadaveric study. *Surg Radiol Anat* 2013 Mar; 35(2): 89-94. <http://doi:10.1007/s00276-012-1006-z>. Epub 2012 Aug 12.
- [19] Brown JN, Roberts SN, Hayes MG et al. Shoulder pathology associated with symptomatic acromioclavicular joint degeneration. *J Shoulder Elbow Surg* 2000; 9: 173-6.

- [20] Snyder ST. Shoulder arthroscopy. 2nd Ed, Lippincott Williams Q Wilkins, 2002
- [21] Berg EE, Ciullo JV. The SLAP lesion: a cause of failure after distal clavicle resection. *Arthroscopy* 1997; 13: 85-9.
- [22] Brix LD, Thilleman TM, Bjørnshøj KT et al. High prevalence of persistent pain 6 months after arthroscopic subacromial decompression and/or acromioclavicular joint resection. *SICOT J* 2019; 5: 21. <http://doi:10.1051/sicotj/2019021>. PMID: 31210126
- [23] Chalmers NC, Granger E, Ross H et al. Preoperative factors associated with subsequent distal clavicle resection after rotator cuff repair. *Orthop J Sports Med* 2019 May 2; 7(5): 231. <http://doi:10.1177/2325967119844295>.
- [24] Kim J, Chung J, Ok H. Asymptomatic acromioclavicular joint arthritis in arthroscopic rotator cuff tendon repair: a prospective randomized comparison study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011 Mar; 131(3): 363-9. <http://doi:10.1007/s00402-010-1216-y>.
- [25] Yıldız F, Sarı A, Pulatkan A et al. Effect of nonoperative concomitant intraarticular pathologies on the outcome of arthroscopic capsular release for adhesive capsulitis of the shoulder. *AOTT* 2018; 52: 245-48. <http://doi:10.1016/j.aott.2018.04.002>.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 22

insac



**Varicocele
(Müslüm Özer)**

Varicocele

Müslüm Özer

*Tunceli State Hospital, Urology Service, Tunceli/Turkey
E mail: mslmozr@hotmail.com*

1. Introduction

Varicocele is abnormal convolution and dilatation of testicular veins and pampiniform plexus, characterized by decreased reflux of testicular veins. It is the most common cause of male infertility, which can be detected in 15-22% of the adult male population (1).

2. Vascular Anatomy of the Testicle

The testicles are supplied by four separate arterial systems.

1. Internal spermatic (Testicular) artery
2. External spermatic (Cremasteric) artery
3. Deferential (Vasal) artery
4. External pudendal artery

2.1. Internal spermatic (testicular) artery

It is the main artery of the testis. The testis provides approximately 70% of the arterial blood flow. It arises from the anterolateral aspect of the abdominal aorta just below the renal artery (2).

2.2. External spermatic (Cremasteric) artery

Provides approximately 15% of the blood supply to the testis. Its main function is to feed the tunica vaginalis. A. epigastrica which is the branch of A. iliaca externa separates from the inferior in the internal inguinal ring (2).

2.3. Deferential (Vasal) artery (A.ductus deferentis)

It provides approximately 15% of testicular blood flow. A. iliaca arises from the vesical superior whose terminal branch of interna or inferior, supplies the globus minor of the vas deferens and epididymis, and anastomoses with the internal spermatic artery close to the testis (2).

2.4. External pudendal artery:

Small branches coming from the femoral artery (3).

2.5. Testicular-Scrotal Venous System

Testicular venous drainage occurs through four separate systems.

1. Internal spermatic (Testicular) vein
2. External spermatic (Cremasteric) vein
3. Deferential (Vasal) vein
4. Gubernecular vein

Internal spermatic (Testicular) vein: It accompanies the internal spermatic artery, perpendicular to the renal vein on the left and opens diagonally to the v. cava inferior on the right.

Defensive (vasal) vein: It accompanies the vas deferens and empties into the internal iliac vein via the superior and inferior vesical veins (4).

External spermatic (cremasteric) vein: Located posterior to the spermatic cord, it drains into the inferior epigastric veins in the external inguinal ring region and into the external iliac vein via the superficial external and deep pudendal veins (4).

Gubernacular vein: It opens into the external pudendal vein and then external iliac vein via the saphenous vein (4).

Pampiniform plexus: Veins originating from testis and epididymis forming free anastomosis of 8-12 veins around the testicular artery and in front of the ductus deferens forms the plexus pampiniformis.

They merge to form 3-4 veins under the external inguinal ring and proceed in the inguinal canal. After passing the internal inguinal ring, they merge again to form 2 veins accompanying the internal spermatic artery. Later, these veins unite to form the internal spermatic vein. The right internal spermatic vein opens into the vena cava inferior, and the left internal spermatic vein opens into the left renal vein (5).

3. Varicocele

Although we have limited information about the pathophysiology of varicocele, possible theories include reflux of kidney or adrenal toxic metabolites, disruption of hormonal balance, stasis secondary to testicular hypoxia, abnormal temperature increase, acceleration in apoptosis, and increase in oxidative stress (6).

4. Diagnosis

The gold standard diagnosis in varicocele patients is physical examination; first of all, asymmetric appearance, prominent spermatic cord vessels and tortuous appearance should be evaluated on inspection. Then the testis and spermatic cord are checked manually. If no varicocele is detected in the manual examination, the patient is given the Valsalva maneuver to increase the intra-abdominal pressure and the examination is performed again. During this time, the cord may thicken as a result of contraction of the cremasteric muscles and may be confused with retrograde filling and enlargement of the veins. In order to prevent this, the testicles should be held with the other hand to reduce the contraction of the cremasteric muscles during the examination (7).

Grade 1: Varicocele with Valsalva

Grade 2: palpable varicocele

Grade 3: It is classified as visible varicocele.

Scrotal Doppler USg is recommended for confirming the diagnosis in varicocele patients and for definitive diagnosis in case of suspicion (8). While the patient is being evaluated by ultrasonography, the patient should be imaged lying down, standing up, and with Valsalva, and it should be shown that the diameter of the largest vein is at least 3 mm (8).

According to a study examining the pre-operative and post-operative sperm concentration of patients with varicocele less than and above 3 mm, no significant difference in post-operative concentration change was found in patients with the largest varicose vein diameter of less than 3 mm. It has been shown that the sperm concentration increased from 9.5 million to 29.5 million on average in patients with a diameter greater than 3 mm, and it was statistically significant (9).

Another important parameter checked in Doppler USG is the presence of reflux. The presence of reflux plays a major role in diagnosing varicocele. Reflux of less than 1 (one) second is considered normal, while refluxes longer than 2 (two) seconds are significant for the diagnosis of varicocele (8).

5. Treatment

Before varicocele treatment, it should be ensured that there is no other disease to explain infertility and that the spouse has completely normal fertility potential. The aim of varicocele treatment is to improve testicular function and seminal parameters and to increase pregnancy rates. If the couple wants to have a child and the male partner also has varicocele, the following criteria must be met for the treatment of varicocele (10); infertile

couples, palpable varicocele, female partner's normal fertility or having a treatable pathology, male partner's one or more abnormal semen parameters (impaired sperm count, motility or morphology) (10).

Not every varicocele surgery results in a complete improvement in semen parameters and a satisfactory increase in pregnancy rates. Studies have shown that some patients benefit more from surgical treatment (11). Characteristics of patients who will benefit more from varicocelectomy; Grade 3 varicocele, short infertility period, absence of testicular atrophy, normal FSH and testosterone level, low Inhibin B level, positive GnRH stimulation test, total number of motile sperm over 5 million, motility over 60% (12).

Scrotal or inguinal pain and pulling sensation associated with varicocele is an uncommon problem. These varicocele-related problems are found in 2-10% of patients, and dilated vein diameters are quite high in these patients (12).

If semen values are also within normal limits in symptomatic varicocele, conservative treatment options should be tried before surgery. For this purpose, treatments such as analgesics, anti-inflammatory and scrotal elevation should be given, and surgical treatment should be considered in cases that do not respond to these treatments. In addition, it should be confirmed that the cause of pain is due to varicocele. Other causes of scrotal and inguinal pain should be ruled out. Only in this way can success be achieved from treatment (13).

5.1. Methods in the Treatment of Varicocele

Although there are radiological (percutaneous embolization), laparoscopic and open surgery (high inguinal, inguinal, subinguinal and scrotal) alternatives in the treatment of varicocele, the gold standard is open (microscopic varicocelectomy) surgery. The aim in the treatment of varicocele is to connect all internal and external spermatic vein branches while protecting the testicular artery, lymphatic vessels, vas deferens and veins. The veins of the vas deferens are preserved, so that postoperative venous drainage is provided from these veins (11).

7. References

- [1] Nagler HM, Luntz RK, Martinis FG : Varicocele infertility in the male (LipshultzU, Howards SS). St.Louis: Mosby Year Book,1997, p. 336359

- [2] Setchell BP, Maddoks S, Brooks DE et al: Anatomy, vasculature innervation and fluids of the male reproductive tract. *En Knobil. The Physiology of Reproduction*. 2nd edn. 1063-1175:1994
- [3] Gray's anatomy, 38th edition, Churchill livingstone, New york, 1995;1848-61
- [4] Pettersson S, Soderholm B, Persson JE, et al: Testicular blood flow in man measured with versus occlusion plethysmography and xenon-133. *Scand J Urol Nephrol* 1973;7:115-119.
- [5] Skandalakis LJ. Skandalakis Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery 2 Vol. set. First Edition, First edition edition. Athens: Broken Hill; 2004. 1720 s
- [6] Kendirci M, Miroglu C:Varikosel patofizyolojisi.''Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi'' Editörler :KadioğluA,Çayan S, Semerci B ve ark)Türkandroloji derneği yayını,İstanbul,2004,sayfa 427446
- [7] Word Health Organization: Comparison among different methods for the diagnosis of varicocele. *fertil. Steril.* 43:575:1985
- [8] Freeman, Simon, et al. Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading. *European radiology*, 2020, 30.1: 11-25.
- [9] Schiff JD, Li PS, Goldstein M. Correlation of ultrasound-measured venous size and reversal of flow with Valsalva with improvement in semen-analysis parameters after varicocelectomy. *Fertil Steril.* 2006;86(1):250–252.
- [10] Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, Schlegel PN, Howards SS, Nehra A, Damewood MD, Overstreet JW, Sadovsky R: Best practice policies for male infertility. *J Urol.* 2002; 167: 2138 – 2144
- [11] Kadioğlu A,Çayan S,Aydos K,Aşçı R,Alıcı B.Varikosel Tedavisinde Prediktif Faktörler, Varikosel Kılavuzu, Türk Androloji Derneği Yayınları, 2004,Sayfa:9
- [12] Peterson AC, Lance RS, Ruiz HE: Outcomes of varicocele ligation done for pain. *J. Urology* 1998; 159: 1565 – 1567

- [13] Yaman Ö, Özdiler E, Anafarta K, Göğüş O: Effect of microsurgical subinguinal varicocele ligation to treat pain. *Urology* 2000; 55: 107 – 108

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 23

insac



**Benign Prostate Hyperplasia
(Müslüm Özer)**

Benign Prostate Hyperplasia

Müslüm Özer

Tunceli State Hospital, Urology Service, Tunceli/Turkey

E mail: mslmozr@hotmail.com

1. Introduction

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) is a common condition in men. Bladder outlet obstruction due to BPH in aging men is one of the important causes of morbidity (1). While lower urinary tract complaints due to BPH are observed in 15-60% of men over the age of 40, they affect 70% of men between the ages of 60-69 and 80% of men over the age of 70 (2).

2. Prostate Embryology

The prostate begins to develop at the 12th week of embryological life, with the increase of androgenic hormones from the fetal testicles. This happens with the effect of dihydrotestosterone (DHT). In the absence of DHT which is formed from testosterone by the activity of the 5-alpha-reductase enzyme, the prostate remains in a rudimentary state. The cells around the tubules begin to develop at the 16th week and become more concentrated in the periphery and form the prostatic capsule (3,4,5).

From the twenty-second week to birth, the muscular stroma develops. 5 lobes develop from epithelial buds in five separate groups; anterior, posterior, median and 2 lateral lobes. These lobes, which are very separate at first, merge later and the septa separating the lobes disappear (3,4,5).

3. Prostate Anatomy

The prostate is a secretory organ with an average thickness of 2 cm, a length of 3 cm, a width of 4 cm and a weight of about 18-20 g, containing tubuloalveolar glands, 30% of which is made of fibromuscular tissue, and has an ovoid shape; it surrounds the male urethra and continues with the bladder neck (6).

Prostate tissue consists of 3 different glandular zones and non-glandular anterior fibromuscular stroma. There are central zone, peripheral zone and transitional zones according to the localization of glandular elements and different embryological origins (6). Glandular elements constitute 2/3 of the

prostatic tissue and approximately 1/3 of the anterior fibro muscular stroma (6). As seen in Figure-1, 70% of the prostatic glandular tissue is the peripheral zone, 25% is the central zone, and 5% is the transitional zone (6).

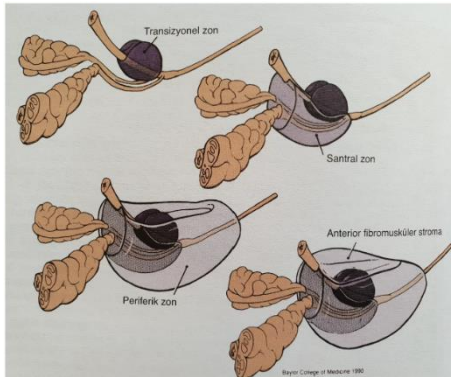


FIGURE 1: Zonal anatomy of the prostate (6).

3.1 Bleeding of the Prostate

The prostate is supplied by the prostatic branch of the inferior vesicle, the middle rectal artery, and the internal pudendal arteries. Venous drainage occurs to the prostatic plexus (7,8).

3.2 Innervation of the Prostate

From L1 and L2 the usable lower hypogastric plexus carries the sympathetic nerves; other nerves; fibers emerging from S2, S3, and S4 carry preganglionic parasympathetic nerves (8,9).

4. Prostate Physiology

It is a tubuloglandular gland that contributes to the secretion of a significant amount of semen. Its secretion contains calcium citrate ion, fibrinolysin, acid phosphate ion, prostaglandin and zinc. Alkaline prostatic fluid helps neutralize the acidity of other seminal fluids during ejaculation, thereby increasing the motility of the sperm and increasing the likelihood of fertilization with the ovum. The growth and function of the prostate is under the control of endocrine hormones. Androgens are necessary to obtain and maintain normal tissue mass, secretion, and composition of the prostate (8). At birth, the prostate is the size of a pea. It grows slightly until puberty. When the male reaches the early 30s, it begins to grow rapidly, reaching the size of a walnut. Its size remains constant until the middle of the forties. In most men, the prostate begins to enlarge again after cell proliferation after this age (8, 9, 10, 11).

In the adult, the prostate contains tubuloalveolar gland structures in a fibromuscular stroma. The excretory ducts in the gland open into the prostatic urethra from the side of the verumontanum. Cells within the gland contain prostate-specific acid phosphate (PSAP). Prostate specific antigen (PSA) is found in the cells of the secretory glands and it is released from these cells. These cells also contain androgen receptors. Basal cells, which have the ability to transform into secretory cells, squamous, transitional and mucinous epithelium, form transitional epithelium and endocrine-paracrine cells in the proximal parts of the prostate ducts (12,13).

5. Epidemiology, Etiology and Pathophysiology

Histopathologically, BPH is characterized by an increased number of epithelial and stromal cells in the periurethral area of the prostate and is termed hyperplasia. New epithelial gland formation is normally only seen in fetal development and introduces the concept of embryonic reawakening of the inductive potential of the stromal cell. (14, 15, 16).

The precise molecular etiology of this hyperplastic process is unclear. The observed increase in cell number may be due to impaired programmed cell death leading to epithelial and stromal proliferation or cellular aggregation. Androgens, estrogens, stromal-epithelial interactions, growth factors and neurotransmitters alone or in combination may play a role in the etiology of the hyperplastic process (16, 17).

The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia is not fully understood. Histologically, hyperplasia of glandular elements in the periurethral region and increase in stromal elements in the transitional region are responsible for the developing symptoms and are dependent on the bioavailability of both testosterone and dihydrotestosterone (DHT). On physical examination, there is no clear correlation between prostate size and symptom severity. Static symptoms result from simple anatomical obstruction, whereas dynamic symptoms are mediated by a number of receptors (alpha 1-adrenergic, muscarinic, and phosphodiesterase-type 5). These receptors are the main goal of pharmacotherapy. In addition to increasing age, risk factors for the development of BPH include obesity, type 2 diabetes, alcohol consumption and a sedentary lifestyle (18).

6. Clinic

Storage Symptoms (irritative symptoms): Frequent urination (pollakiuria), night urination (nocturia), sudden sense of urination (urgency), urinary incontinence in the form of incontinence (urge incontinence), urinating little can be seen (19).

Urination Symptoms (Obstructive Symptoms): Waiting before starting to urinate (hesitancy), difficulty urinating, decrease in urine calibration, falling on the tip of the last drops, prolonged urination time, urinary retention and overflow are classified as urinary incontinence. However, it should be kept in mind that these symptoms are not specific for BPH and are seen in many conditions, especially in aging. Therefore, it would be more accurate to call these complaints "lower urinary system symptoms" (LUTS). Obstructive symptoms are believed to result from impaired bladder function, particularly voiding function. It is thought that detrusor instability and decreased bladder compliance play a role in the formation of irritative symptoms (19).

7. Diagnosis

Since different pathologies may show similar symptoms in older men, the patient's physical examination, medical history, and diagnostic tests are important in demonstrating whether these symptoms are related to BPH (20). After the first examination, further diagnostic tests can be performed if it will be beneficial in predicting the treatment outcome (20).

7.1. Story

A detailed history at the initial diagnosis is recommended by the guidelines (21). In addition to questioning the patient about the symptoms in the history, surgical history, comorbid conditions, and medications used should be questioned (20, 21). A previous lower urinary system surgery is important because of the possibility of bladder neck stenosis or urethral stenosis (22, 23). The place of the history in the diagnosis is very valuable in the first encounter with the patient (22, 23).

7.2. Physical Examination

In the evaluation of prostate sizes, digital rectal examination is recommended by the guidelines (20). In addition, external genital examination is important in detecting external meatal stenosis, and abdominal examination is important in detecting bladder retention (20, 22). In addition, neurological conditions related to the urinary system such as lower extremity neuromuscular function and anal sphincter tone should also be evaluated (20).

7.3. International Prostate Symptom Score

IPSS and other symptom scores are recommended as symptom scoring to evaluate the severity of the disease, the response to treatment, and the progression of symptoms in untreated patients (20). There are 8 questions in

IPSS, 7 of which are symptoms and 1 is quality of life (20). In scoring, 0 points are considered as asymptomatic, 1-7 points mildly symptomatic, 8-19 points moderately symptomatic, and 20-35 points severe symptomatic (20).

7.4. Voiding Diary

It is a non-invasive and cheap method (18). Fluid intake, the number of pads used and activities done are recorded while keeping a voiding diary (19). It is recommended by the guidelines (20).

7.5. Lab

As urinary tract infections and bladder tumor can cause symptoms mimicking BPH, for the pre-diagnosis of causes of LUTS other than BPH, urine analysis should be performed as recommended in the guidelines (24). Prostate-specific antigen is an organ-specific marker, but its blood level may increase in conditions such as prostate cancer, BPH, prostatitis, ejaculation, or prostate biopsy (25,26). In the guideline, PSA measurement is recommended in patients who are thought to have prostate cancer that may change the treatment option and help the treatment and/or decision-making process (20). Renal function can be evaluated by serum creatinine or glomerular filtration rate. Since hydronephrosis, acute/chronic renal failure, and acute urinary retention may be common in patients with benign prostate obstruction, renal function tests should be evaluated (27).

7.6. Post-void Residual Urine

High PMR (postvoid residual urine) may be a sign of bladder dysfunction. Measurement of post-void residual urine amount can be done by catheterization, voiding cystourethrography and ultrasonography (28). The guidelines do not specify an absolute measure of residual urine amount after voiding, but are only recommended (20).

7.7. Uroflowmetry

It is the electronic recording of the urine flow rate while the patient is urinating. Although non-invasive urodynamic test is widely used to investigate lower urinary tract symptoms, it is not appropriate to choose a treatment method based on this (20). According to the guideline, it should be performed before medical or invasive treatment; however, it is not absolutely necessary in the initial evaluation in patients with LUTS (20).

7.8. Transabdominal or Transrectal Ultrasonography

It is a cheap, non-invasive and safe method that can detect findings such as mass, stones, increased trabeculation and bladder diverticulum in the bladder (29). It gives reliable results about prostate volume and shape (29).

8. Treatment

8.1. Watching Waiting

Most patients with lower urinary tract symptoms have a low level of complaints. Quality of life is not affected. Observational waiting therapy can be applied in these patients. It is the first step of the treatment steps. Observing waiting is appropriate in asymptomatic and uncomplicated patients. In the studies conducted, 15% of the patients who were applied on waiting period were transferred to the next treatment at the end of 1 year, while this rate increased to 35% at the end of 5 years (30).

8.2. Medical Treatment

Medical treatment indications

- Patients who do not accept the surgery,
- Patients whose performance is not sufficient for surgery,
- Patients waiting in line for surgery,
- Acute urinary retention prophylaxis in patients who will undergo surgery for another reason,
- Patients without definite indication for surgery but with symptoms (30).

8.2.1. Treatment with Alpha Adrenergic Blockers

The presence of alpha adrenergic receptors in prostate tissues was demonstrated in a study conducted in 1978. After this research, it was started to be used in the treatment of lower urinary tract symptoms related to BPH (31). A large number of alpha 1 selective blockers have been marketed (tamsulosin, doxazosin, terazosin, prazosin, alfuzosin, silodosin). In general, all of them have similar clinical effects and side effects (31). Alpha adrenergic blockers reduce muscle tone and resistance by blocking adrenergic receptors in the bladder neck and prostate. Thus, it acts by reducing the dynamic phase of the obstruction (31).

8.2.2. Androgen Suppression Therapy

There is a wide range of multilayered studies. As a result of these studies, the effectiveness of 5-alpha reductase inhibitors is indisputable. Studies have shown that it can reduce prostate volume by 20-30% and improve IPSS symptom scores by 15% (32).

8.2.3. Combination therapy

It is a treatment method given by using 5-alpha reductase inhibitor therapy together with alpha blocker therapy. In the SMART (Symptom of management after reducing therapy) study, statistically significant good results were obtained in 327 patients who received short-term tamsulosin and dutasteride combination therapy (33).

8.3. Surgical treatment

Absolute surgical indications

- Recurrent urinary retention
- Hematuria resistant to medical treatment
- Renal dysfunction secondary to BPH
- Bladder stones
- Overflow incontinence secondary to BPH
- Chronic dilatation secondary to BPH
- Recurrent and treatment-resistant urinary tract infections (34).

9. Types of Surgery

9.1. Open Prostatectomy

It is still a frequently applied technique that gives the best results in large prostates. Transvesical prostatectomy is frequently used in patients with a prostate volume greater than 100 g and in patients with additional pathologies such as large bladder stones or bladder diverticula (35).

9.2. Transurethral resection of the prostate (TUR-P)

TUR-P has replaced open prostatectomy over the years. Currently, it is the gold standard treatment in BPH surgery, especially in prostates of 80 grams or less. While 40-70% TUR-P was applied 40 years ago, TUR-P is applied over 90% in BPH surgery today (36,37).

9.3. Transurethral Prostate Incision (TUIP)

TUIP is a simple technique that is generally applied in prostates under 30 grams, has low morbidity, can be easily performed, and has a shorter operation time compared to other methods. An incision should be made, including the prostate capsule, extending from the bladder trigone to the veru montanum. The incision is made by attaching the Collings loop blade. A single incision is made at the 6 level or two incisions are made at the 5 and 7 levels to reach the prostate capsule (38).

9.4. Transturetral Needle Ablation of the Prostate (TUNA)

By giving heat to the prostate tissue, necrosis is created in the prostate tissue, so that the degree of obstruction due to BPH is tried to be reduced. By giving radiofrequency with a special device, it is tried to increase the temperature of the tissue and to increase the temperature of the tissue above 60 degrees (39).

9.5. Ho:YAG (Holmium:Yttrium Aluminum garnet) Laser

Holmium laser is frequently used in urological applications (40). It is a special pulsed solid state laser system used especially in stone surgery. The most recent and most popular is HoLEP (41). In the study comparing HoLEP and TURP, patients with a prostate size of 40-200 grams were examined. Gilling et al. concluded that their efficacy was the same after one year of follow-up. However, they showed that the duration of catheterization, hospital stay, and 6-month urodynamic findings were better than HoLEP (42).

9.6. Other Surgical Treatment Methods

- Transurethral prostate electrovaporization (TUEV)
- Traurethral laser prostatectomy (TULAP)
- High-intensity focused ultrasonography (HIFU)
- Transurethral plasmakinetic vaporization of prostate
- Hyperthermia-Thermotherapy
- Balloon dilatations
- Stent applications

10. References

- [1] Barry MJ. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin. North Am.* 1990; 17:495-507.
- [2] Parsons JK., Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep*, 2010; p. 212-218.
- [3] Moore KL. The developing human: Clinically Oriented Embryology. Edition 4th, W.B. Saunders Company, 268-270, 1998.
- [4] Shapiro E. Embryologic development of the prostate. *Urol Clin North Am* 17: 487-494, 1990.
- [5] Polat S. Ürogenital sistem. Yıldırım M, Okar Y, Dalçık H (eds). *İnsan Embriyolojisi*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 303-348, 2002
- [6] Wein AJ. Campbell-Walsh Üroloji, 10. Baskı. 2012; Cilt 1:55-9.
- [7] Chapter in a book: Larsen WJ. Development of the urogenital system. In: Larsen WJ editor. *Human embryology*. 4th ed. Churchill living stone; 2008: 261-09.
- [8] Chapter in a book: Moore KL, Arthur FD. Pelvis and perineum. In: Moore KL, Arthur FD editor. *Clinically oriented anatomy*. 11th. Lippincott Williams and Wilkins; 2010: 362-467.
- [9] Tanagho, E.A. Embryology of the Genitourinary System.: *Smith's General Urology*. Tanagho E.A, McAninch, JW. 18th. ed. A.B.D, Appleton-Lange 2013: 17-29
- [10] Praveen R. Bening Prostatic Tic Hyperplasia: Updated Review *Int. Res. J. Pharm* 2013;4:8
- [11] Chapter in a book: Guyton AC, Hall JE. Reproduction and hormonal functions of the male (and function of the pineal gland). In: Guyton AC, Hall JE editor. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Elsevier; 2010;589-15.
- [12] Mc Neal JE: Regional Morphology and Pathology of prostate. *Am J Pathol*, 49: 347-57, 1968.
- [13] Chapter in a book: Harsh Mohan. The male reproductive system and prostate. In: Harsh Mohan editor. *Text book of pathology*. 5th ed. Jaypee brothers; 2005;728-47. 25.

- [14] Cunha GR, Ricke W, Thomson A, Marker PC, Risbridger G, Hayward SW, et al. Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;92(4):221-36.
- [15] Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, Mee S, Bigsby RM, Higgins SJ, et al. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr Rev.* 1987;8(3):338-62.
- [16] Isaacs JT, Brendler CB, Walsh PC. Changes in the metabolism of dihydrotestosterone in the hyperplastic human prostate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56(1):139-46.
- [17] Coffey DS, Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 1990;17(3):461-75.
- [18] Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167-78.
- [19] Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell urology. In: Lue TF(ed). Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. 10th edition vol 1, Philadelphia: Saunders; 2012;p 2570-2580
- [20] Gravas S CJ, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW. EAU guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms(LUTS), incl. benign prostatic obstruction(BPO). EAU guidelines 2018. 2018;Non-oncology Guideline:4-46.
- [21] Novara G, Galfano A, Gardi M, Ficarra V, Boccon-Gibod L, Artibani W. Critical review of guidelines for BPH diagnosis and treatment strategy. *European, Urology Supplements.* 2006;5(4):418-29.
- [22] Thomas Anthony McNicholas RSK, Herbert Lepor, In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al (eds) Evaluation and Nonsurgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Campbell-Walsh Urology 10th ed. 2012;Philadelphia: Saunders Elsevier:2611-54.
- [23] Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P, Nilsen TI. Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer: the HUNT 2 Cohort, Norway. *International Journal of Cancer.* 2008;123(8):1924-8.
- [24] Roehrborn CG, Bartsch G, Kirby R, Andriole G, Boyle P, de la Rosette J, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative, international overview. *Urology.* 2001;58(5):642-50.

- [25] 25) Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. *The Journal of Urology*. 1999;162(2):293-306.
- [26] Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek GH, et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. *The Journal of Urology*. 2000;163(1):13-20.
- [27] Gerber GS, Goldfischer ER, Karrison TG, Bales GT. Serum creatinine measurements in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1997;49(5):697-702.
- [28] Rule AD, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Longitudinal changes in post-void residual and voided volume among community dwelling men. *The Journal of Urology*. 2005;174(4 Pt 1):1317-21; discussion 21-2; author reply 22.
- [29] Grossfeld GD, Coakley FV. Benign prostatic hyperplasia: clinical overview and value of diagnostic imaging. *Radiologic Clinics of North America*. 2000;38(1):31-47
- [30] Wasson JH, Bubolz TA, Lu-yao GL, et al. Transurethral resection of the prostate among medicare beneficiaries 1986 to 1997. For the Patient Outcomes Research Team for Prostatic Disease. *J Urol* 2000;164(4):1212-1215.
- [31] Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* 1975;47:193-202
- [32] Vaughn D, Imperato-McGinley J, McConnell J, et al. Long-Term experience with finasteride in men with BPH. *Urology* 2002;60:1040-1044.
- [33] Berkin J, Guimares M, Jacobi G, et al. Alpha blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 alpha reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003;44:461-466.
- [34] Jan V, Jepsen and Reginald C, Bruskewitz: Recent developments in the surgical management of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 51 (Suppl, 4A), 23-31, 1998.
- [35] Stutzman RE, Open Prostatectomy, in Glenn JF Ed. *Urologic Surgery* 4th ed, Lipincott company. Pennsylvania. 1991, 585-602.

- [36] Roos NP, Wennberg JE, Malenka DJ, et al. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1989;320:1120.
- [37] McGowan S. Smith G:Anesthesia for transurethral prostatectomy: A comparison of spinal introduced analgesia with two methods of general anesthesia. *Anesthesia* 1980;35:847
- [38] Reich O,Bachmann A,Schneede P, et al. Experimental comparison of high power potassium-titanyl phosphate laser vaporization and transurethral resection of the prostate. *J Urol* 2004;171 (6 Pt 1):2502-2504.
- [39] Chapple CR, Issa M, Woo H. Transurethral needle ablation(TUNA). A critical review of radiofrequency thermal therapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1999;35:119-128.
- [40] Gilling PJ, Cass CB, Malcolm AR, et al. Combination Holmium and Nd: YAG laser ablation of the prostate: initial experience.*J Urol* 1995;9(2):151-153.
- [41] Gilling PJ, Fraunder MR, Kabolin JB, Holmium YAG laser resection of the prostate (HoLRP) versus transurethral electrocauteryresection of the prostate (TURP):A prospective randomized, urodynamic based clinical trial *J Urol* 1997;157:149.
- [42] Tan Ah, Gilling PJ, Kennett KM,et al.A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resectino of the prostate for treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands. *J Urol* 2003;170 (4 Pt1):1270-1274.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 24

insac



İşçi Sağlığı ve İş Yeri Hemşireliği
(Nazife Koç, Belgin Yıldırım, Merve Özkan)

İşçi Sağlığı ve İş Yeri Hemşireliği

Nazife Koç¹, Belgin Yıldırım², Merve Özkan³

¹*İstanbul Rumeli Üniversitesi, E-mail: nazife.koc@rumeli.edu.tr*

²*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, E-mail: byildirim@adu.edu.tr*

³*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, E-mail: merveozkan55@hotmail.com*

1. Giriş

Dünyada farklı sektörlerde birçok meslek tanımlanmıştır. Çalışılan sektöre göre kişilerin maruz kalacağı riskler farklılık gösterebilir. Bir iş yerini tehlikesiz olarak tanımlayabilmek olanaksızdır. Böyle bir tanımlama yapıldığı takdir de o iş kolunda herhangi bir iş kazası veya meslek hastalığından bahsedilemez. Kişilerin en güvenli yerleri evleri olduğunu göz önünde bulundurursak bu güvenli ortamda daha ciddi boyutta ev kazaları gerçekleşebilmektedir. İş sağlığı ve güvenliğinin odak noktası işyerlerinde bireylerin sağlıklı ve güvenli çalışma şartlarının sağlanmak ve mümkün olduğunca üretimin devamlılığının sağlamaktır. (Kayabaşı,2018).

Dünya’da ve ülkemizde milyonlarca insan iş kazalara geçirerek yaralanıyor ve hatta yaşamı sona eriyor ya da meslek hastalığına yakalanıyor. İş yönetimiyle çalışılan ortamın daha sağlıklı ve güvenli olmasını sağlamak mümkündür bunun yanında iş kazası istatistik verileri incelenip analiz edilebilir ve en önemli ve sık görülen kaza verilerin nasıl bir seyirde olduğu incelenebilir; iş kazası ve meslek hastalıklarından dolayı oluşabilecek maliyetin de azaltılabilir. (Enginel ve Toptancı,2017).

İş sağlığı ve güvenliği, endüstrileşmenin geliştiği çağımızda bu değişime uyum sağlayan veya uyum sağlama yolunda adımlar atan tüm ülkelerde insani çalışma koşullarının sağlanması ve üretimin verimle devamı için bir gereklilik durumuna gelmiştir. İş sağlığı ve güvenliği alanının asıl amacı, işçiyi işyerinin fiziksel şartlarından, üretim sürecinden, ekipman kullanımından ve işyerinden kaynaklanabilecek her türlü iş kazası ve meslek hastalığından korumaktır. İş yeri çalışanlarının iş yerinden kaynaklanacak her türlü sağlık sorunundan korunması toplum ve ülke çıkarları için de büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, iş sağlığı ve güvenliği kavramı birçok uzmanlık dalını içeren geniş araştırma ve uygulama alanına sahiptir (Karakulle, 2012).

2. İş Sağlığı ve Güvenliği Tarihçesi

İş sağlığı ve güvenliği kapsamı açısından bakıldığında çalışanların vücut bütünlüğünü sağlayıp daha güvenli ve ergonomik bir çalışma ortamı sağlamaktır. İş sağlığı ve güvenliği kavramlarını birlikte ele almak çok daha uygun olacaktır. İş sağlığı ve güvenliği kavramı, oldukça eskidir. İnsanlar ilk çalışmaya başladıkları andan itibaren aslında güvenli bir çalışma ortamına ihtiyaç duymuşlardır. Sanayileşme ile makine üretiminde artışlar söz konusu olmuş ve bir takım iş güvenliği haklarının kazanılma yolu açılmıştır (Altın ve Taşdemir, 2016).

Ülkemizde Osmanlı Devleti'nden Cumhuriyet'e iş sağlığı ve güvenliği konusunda önemli değişimler ve gelişimler görülmüştür. Osmanlı'da iş sağlığı ve güvenliği kapsamında atılan ilk adım madencilik alanında olmuştur. Yapılan üretimin artması, çalışanların barınma ihtiyacının karşılanması, çalışma ve tatil sürelerinin düzenlenmesi amacıyla 1865 yılında Dilaver Paşa tarafından bir nizamname düzenlenmiştir. Bu nizamname iş kazalarıyla ilgili düzenlemeler içermese de madenlerde doktor bulundurulması gerekliliğini belirttiği ve ilk kez çalışma zamanlarının düzenlenmesi konusunda maddeler içerdiği için iş sağlığı ve güvenliği alanında önemli bir yasal belgedir. Yayımlanan bu iki nizamname İSG açısından “ilk” olması sebebiyle önemlidir. Cumhuriyet döneminde 1924 yılında 394 sayılı Hafta Tatili Kanunu yürürlüğe girmiştir. Bu kanun ile çalışanların verimliliğini arttırmak amacıyla hafta tatil günleri düzenlenmiştir. 1935 yılında ise Ulusal Bayramlar ve Genel Tatiller Hakkında Kanun yürürlüğe girmiştir. Cumhuriyet'in ilk iş kanunu ise 1936 yılında yürürlüğe giren 3008 sayılı kanundur. Bu kanunla mesleklere göre çalışma koşulları düzenlenmiştir. Çalışanlar için Cumhuriyet dönemindeki en önemli gelişme ise 1946 yılında Çalışma Bakanlığı'nın kurulmasıyla olmuştur. 1967 yılında 931 sayılı İş Kanunu yürürlüğe girerek 3008 sayılı kanun yürürlükten kaldırılmıştır. 1971 yılında ise sanayileşmenin artması ile yeni gerekliliklere göre düzenlenmiş 1475 sayılı İş Kanunu getirilmiştir. Avrupa Birliği sürecinin etkisiyle 2003 yılında 1475 sayılı kanun yerine 4857 sayılı İş Kanunu yürürlüğe girmiştir. Bu kanun günümüzde de geçerliliğini korumaktadır. 20 Haziran 2012 tarihinde ise 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu kabul edilmiştir. İş sağlığı ve güvenliği hakkında ayrıca çıkarılan bu kanun ile çalışma şartlarının iyileştirilmesi, işçi ve işverenlerin görev ve sorumlulukları hakkında detaylı bir yasal düzenleme sağlanmıştır (Tor,2020; Demir, 2016; Mengüloğlu, 2014).

2.1. İş Sağlığı

İş sağlığı ile ilgili çeşitli tanımlamalar mevcuttur.1950 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) ortak bir tanımla

iş sağlığını açıklamışlardır. Ancak bu tanımda 1995 yılında düzenlenmiştir. Yapılan düzenlemelerden sonra DSÖ ve ILO iş sağlığı kavramının kapsamını oldukça geniş almışlardır. Çalışan işçilerin fiziksel, ruhsal ve sosyal durumlarının en üst seviyeye çıkarılması, çalışma koşullarından doğabilecek sağlık sorunlarının önlenmesini, iş yerlerindeki sağlığa zararlı risklerden korunmalarını, işçilerin kendilerine uygun bir işe yerleştirilmesini ve uygun çalışma ortamlarında çalıştırılmalarını hedeflemektedir (Altın ve Taşdemir, 2016).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO)nün yaptığı ve genel olarak kabul gören “iş sağlığı” tanımında, çalışanların görevlerini yerine getirme sürecinde mesleki, sosyal ve ruhsal statülerini en iyi durumda tutmaya çalışıp eşzamanlı olarak çalışma ortamında onların sağlığını olumsuz etkileyen etmenleri minimize etmeye çalışarak kendilerinin fizyolojik ve psikolojik açıdan uyumlu bir işte görev almalarını sağlamaktır. Kısacası iş ve insan faktörlerinin karşılıklı olarak uyumunu sağlamayı hedef alan bir bilim dalıdır (Akalp ve Yamankaradeniz, 2013). İş sağlığı, iş kazası ve meslek hastalıklarını önleyerek kişilerin sağlıklarını korumayı ve geliştirme önleyerek kişilerin sağlıklarını korumayı ve geliştirmeyi amaçlamaktadır (WHO, 2001).

2.2. İş Güvenliği

Bir bütün olan ve geniş bir pencereden bakılması gereken iş sağlığı ve güvenliği kavramı işyeri sınırları içerisinde veya işin gerekliliği olarak işyeri sınırları dışında çalışanların sağlık ve güvenliklerini tam anlamıyla korumak demektir (Mert,2020).

İş sağlığı çalışanların fizyolojik ve psikolojik olarak kendilerini iyi hissetmeleri için yapılan çalışmaların tümü iken, iş güvenliği ise çalışanların bahsedilen sınırlar dahilinde emniyetlerinin sağlanmasıdır. Bunlara örnek vermek gerekirse, sektöre bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte ofis veya fabrika ortamında siber veya terör saldırıları yaşanabilmektedir. Bunun yanı sıra kimyasal patlamaları, doğal afetler, ekipman zararları gibi örnekler çalışanların güvenliğini tehdit edebilir. Bu sebeplerle acil durum planları, risk değerlendirmeleri yapılır ve bu tehditlerin yaşanmaması için önlemler alınır. İşçi sağlığı, hane halkı geliri, verimlilik ve ekonomik gelişme için önemli bir ön koşuldur. Bu nedenle, çalışma kapasitesinin korunması sağlık hizmetlerinin önemli bir işlevidir. Bunlara göre iş sağlığı ve güvenliği, iş ve işyerinin bulunduğu ortamdan kaynaklanabilecek etkilerin dikkate alınarak çalışanları ve işyerini zarara uğratabilecek tehlike ve risklerin tanımlanması, analiz edilmesi, değerlendirilmesi ve kontrol altında tutulmasıdır (Cerev ve Köseoğlu,2018).

Başak ve ark., (2018) yapmış oldukları çalışmada, katılımcıların tamamına yakını (%96,6) genel iş sağlığı ve güvenliği eğitimi aldıklarını belirtmişlerdir. yarıdan fazlasının (%73,1) işe özel eğitim aldıklarını belirtmişlerdir (Başak ve ark., 2018). Akboğa Kale ve Yanık (2018) yaptıkları çalışmada, işçilerin tamamına yakınının (%92,2) iş sağlığı ve güvenliği eğitimi aldığını belirtmişlerdir ve işçilerin büyük bir çoğunlunun (%82,5) uygulamalı eğitim istediklerini belirtmiştir (Akboğa Kale ve Yanık, 2018). Bulut ve ark., (2020) yaptıkları çalışmada; katılımcıların çoğunluğunun (%77,8) iş sağlığı ve güvenliği eğitimi aldıklarını belirtmişlerdir (Bulut ve ark., 2020).

2.3. İş Kazası

İş kazasını tanımlama aşamasında iş tanımını ve kaza tanımı ayrıntılı incelenmesinde yarar var. Türk dil kurumu kazayı "istenilmeyen ya da beklenmeyen bir davranış sonrasında meydana gelen ve bir kimse, bir nesne ya da bir aracın zarara uğraması" olarak tanımlamıştır. İş; bireyin ücret karşılığı bedenlen veya zihnen gerçekleştirdiği faaliyet olarak tanımlanabilir. İş kavramını faydalı ve belirli bir amaca hizmet temeline oturtmak mümkündür. Bu açıdan bakıldığında gerçekleştirilen faaliyetler bireyin bilgisi ve yetenekleri doğrultusunda gerçekleştirilmektedir. İş kazalarının ise sonunda bireyde yaralanmalar, meslek hastalığı oluşturan ve hatta ölümle sonuçlanabilecek maddi kayıpları da içeren bir kavramdır. (Koç ve Akbıyık, 2011).

İş kazalarında ana nokta, çalışılan iş ile ilişkili olarak meydana gelmesi gerekir. Kanunda da belirtilen koşullar mevcuttur: Sigortalının işyerinde bulunduğu sırada, İşveren tarafından yürütölmekte olan iş dolayısı ile, Sigortalının, işveren tarafından görev ile başka bir yere gönderilmesi yüzünden asıl işini yapmaksızın geçen zamanlarda, Emzikli kadın sigortalının çocuğuna süt vermek için ayrılan zamanlarda, Sigortalının, işverence sağlanan bir taşıtla işin yapıldığı yere toplu olarak götürölüp getirilmeleri sırasında gerçekleşmiş olması gerektiği belirtilmiştir (Gemalmaz,2009).

Karadağ ve Kepekli (2018) yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada, en fazla iş kazasının yaralanma olduğu ve en fazla yaralanma tipinin ise göze yabancı cisim kaçması olduğu görölmüştür (Karadağ ve Kepekli, 2018). Göksu ve ark., (2020) yapmış oldukları çalışmada; çalışanların büyük bir çoğunluğu (%88,3) son üç yılda en az bir kez iş kazası geçirdiğini belirtmiştir. İş kazalarının önemli bir çoğunluğu sırasıyla (%89,4) işçiler ve (%86,5) teknik elemanlarda gerçekleştiği görölmüştür (Göksu ve ark., 2020).

2.4. Meslek Hastalığı

Meslek hastalıklarına bir çok etken sebep olabileceği gibi tek bir etkende sebep olabilir. Bu etkenlere örnek vermek gerekirse; çalışanın yaşam şekli ve alışkanlıkları, bireyin duyarlılıkları, çalışma ortamının sıcak veya soğuk olması, bireyin geleneksel uygulamaları, kültürü, psikolojik durumu, alkol ve sigara kullanımı meslek hastalığına yol açabilir. (Seyhan, 2013).

Meslek hastalıklarını önlemek için 17.yüzyılda yaşamış olan Bernardino Ramazzini koruyucu güvenlik önlemlerinin alınması gerektiğini belirtmiştir. Bireylerin anemnezleri alınırken yapılan işin sorgulanması gerektiğinin vurgulanmıştır. Kişilerin karşılaştıkları sağlık problemlerinin yapılan işle alakalı olabileceğini belirtmiştir (Sezen, 2017). Ramazzinin yapmış olduğu iyi bir gözlemin sonucu, işle hastalık arasındaki ilişkiyi fark etmesiyle meslek hastalıklarının ciddiyetini ve önemini bilimsel olarak ortaya koyan ilk kişidir (Konak ve Ofluoğlu,2013).

Güder (2020) yapmış olduğu çalışmada, dermatozların yerleşim yerlerinin en sık eller olduğu ve irritan dermatit en sık metal işçilerinde; alerjik dermatit ise en sık tekstil işçilerinde olduğu görülmüştür. İşçilerin yarıdan fazlasına (%57,1) bölüm değişikliği uygulanmış ve bölüm değişikliği yapılan işçilerin önemli bir kısmında (%75) iyileşme olduğu görülmüştür (Güder, 2020).

2.4.1. Meslek Hastalıklarından Korunma

Mesleklerin farklı çalışma koşulları ve ortamları vardır ve bu farklılar doğrultusunda mesleğe özgü hastalıklar ve korunma yöntemleri de farklılık gösterir (MEB, 2014). Hastalık ve meslek arasında neden sonuç ilişkisi olmalıdır. Meslek hastalıklarının tipleri ve sınıflandırılması nedensellik bağının kurulmasına ve hastalığın işin yürütüm şartlarından kaynaklı olup olmadığının anlaşılmasına yardımcı olması açısından önem taşımaktadır. Meslek hastalıkları etkilediği organa göre; sebep olunan etkenlere göre yada etkenin vücuda giriş yolu şeklinde sınıflandırılabilir (Akarsu ve ark., 2013).

Meslek hastalıkları doğru kontrol yöntemleri doğru şekilde uygulandığında işletmelerde meslek hastalıklarının önüne geçilebilir. İş yeri ortamında hastalığa yol açabilecek olan faktörlerin saptanması ve bu faktörlerin engellenmesi yada bireylerin bu faktörlerle temasını engelleyerek bireylerin etkilenmesini önleyecek şekilde kontrol altına alınmasıdır (Yılmaz, 2014; Bilir, 2011).

Meslek hastalıkların en aza indirilmesi ve önlenmesi mümkündür, çalışan ortamda koruma önlemleri alınmalıdır. Meslek hastalıklarını farketmek hastalık bulgularının görülmesine ve bireylerin zarar görmesini engelleyecektir. Çalışılan ortamda güvenliğin sağlanması için en etkili yol riskin kaynağının bilinip kontrolünün sağlanmasıdır (Sağlam, 2009). Kişi işe

girdiğinden itibaren iş sağlığı hemşireleri bireye çalışma ortamına ve bu ortamda oluşabilecek risklere karşı bütüncül bakım sağlamalıdır ve tüm bunları kayıt altına almalıdır (Emiroğlu ve ark.,2018).

2.5. Tehlike ve Risk Kavramı

Tehlike ve risk kavramları birbirine çok karıştırılan iki kavramdır. Bu kavramlardan tehlike potansiyel bir neden, risk ise ondan kaynaklı olasılık ve şiddeti olan bir sonuç olarak düşünülebilir. İş sağlığı ve güvenli kanundan tehlikenin tanımı yapılmıştır; çalışma ortamında buluna veya dışarıdan gelebilecek, çalışana veya işyerine zarara veya hasara uğratma ihtimalini içermektedir (İSGK). Bir başka deyişle tehlike iş yerinde bulunan ve kişiyi zarar verebilecek ve hatta ölümü yol açabilecek etkenlerdir; Bu etkileri çalışan iş ortamına ve yapılan işe göre farklı örnekler verilebilir. Risk ise tehlikeden dolayı ortaya çıkabilecek kayıp, yaralanma ihtimali olarak açıklanabilir (İSGK. Md. 3). Risk belirli bir ortamda tehlike ihtimaline göre kaybedilecek değerlerin ölçüsüdür (Bilir ve Yıldız,2013). Tehlike ve risk kavramlarını daha net anlamak adına şöyle özetlemek doğru olacaktır. Çalışma ortamında bulunan olumsuz bir koşul tehlikeydir; bireyin bu tehlikenin olduğu ortamda çalışması ise kişi için riski oluşturur (Akpınar ve Çakmakkaya,2014).

2.5.1. Risk Değerlendirmesi

İş sağlığı ve güvenliği yaklaşımının temelini eğitim, risk değerlendirmesi, önleyici tedbirler ve acil eylem planları oluşturmaktadır (Tosun ve Kılıç, 2016). Risk değerlendirmesi bir başka deyişle çalışma ortamındaki iş sağlığı ve güvenliği bakımından tehlikeden kaynaklanan riskin boyutunu tahmin edilmesi ve bu riskin makul olup olmadığına karar verme süreci olarak tanımlanmıştır (Şenol ve Yılmaz, 2017). İş yerlerinde yapılan risk değerlendirmesi, iş yerinin fiziki ortamı, işlem süreci ve ekipman kullanımı gibi bir çok alanda yapılan incelemelerin sonucu olarak işletmede bulunan sağlık ve güvenliği tehdit eden unsurların tespit edilmesi, değerlendirilerek derecelendirilmesi ve bu değerlere göre alınacak önlemlerin belirlenmesini içeren bir yaklaşımdır (Avsallı, 2012). Risk değerlendirmesinin amacı, iş yerinde içerisindeki görünen ve görünmeyen tehlikeleri belirleyerek tehlikelere karşı önlemler alınmasını, belirlenen risklerin kabul edilebilir seviyeye indirilmesi için yapılacak çalışmaların planlanmasını ve uygulamanın takip edilmesini sağlamaktır. Bu sayede etkili bir güvenlik sistemi kurulabilir. İyi çalışılmış bir risk değerlendirmesi, kuruluştaki görünmeyen tehlikeleri de analiz ederek önleme adımlarının daha etkili atılmasını sağlar. Risk değerlendirme süreci beş temel aşamadan oluşmaktadır.

- 1) Tehlikelerin tespit edilmesi
- 2) Risklerin belirlenmesi ve derecelendirilmesi
- 3) Kontrol önlemlerinin belirlenmesi ve dokümantasyon yapılması
- 4) Kontrol önlemlerinin uygulanması
- 5) Uygulamanın takip edilmesi ve tekrarlanması (Tor,2020).

İş sağlığı ve güvenliği faaliyetlerinin en önemli noktalarından biri risk değerlendirme çalışmalarıdır. Risk analizi çalışmaları yapılırken, yapılan işin tehlike sınıfına göre tekrarları gerektirir (Göncü ve Çetin, 2021). Çelenk Kaya ve ark., (2018) yapmış oldukları bir çalışmada, işverenlerin risk analizi ile ilgili bilgi eksikliklerinin olduğu görülmüştür (Çelenk Kaya ve ark., 2018).

3. İş Yeri Ortamı Risk Faktörleri

Çalışan ortama göre değişmekle birlikte bireyler bir çok risk faktörüne maruz kalabilirler. Bunların başında fiziksel risk faktörleri, kimyasal risk faktörleri, biyolojik risk faktörleri, psikososyal risk faktörleri gelmektedir.

3.1. Fiziksel Faktörler

Ülkelerin gün geçtikçe sanayileşmesi, çalışan sağlığı ve yaşam kalitesi açısından gürültüyü önemli bir sorun haline gelmiştir. Çalışanlar, bulundukları ortama göre farklılık göstermekle birlikte gürültüye maruz kalırlar. Gürültünün insan vücudunda çeşitli etkileri söz konusudur ancak işçi sağlığı açısından düşünülürse fizyolojik ve psikolojik olarak işçileri olumsuz etkiler ve verimlerinin düşmesine neden olur (Kodaloğlu ve Delikanlı,2021). İşçilerin maruz kaldıkları bir diğer fiziksel faktör titreşimdir. İşçilerin kullanmış oldukları aletlerin titreşiminden kaynaklı hastalıklar ortaya çıkabilir. Titreşim bu açıdan en sık karşılaşılan ve araştırılan bir faktördür. Titreşimin şiddeti, maruz kalınan süresi ve etkilediği bölge göre sağlığa etkisi değişebilir, benzer şekilde bireyin yaşı, cinsiyeti, genel sağlamlık durumu bu etkinin farklılaşmasına neden olacaktır (Sevecan ve ark.,2014).

Hastürk ve ark., (2021) yapmış oldukları çalışmada işçilerin en fazla maruz kaldığı tehlikeler arasında gürültü, sıcak-soğuk nemli ortamda çalışma ve kimyasal maddelere maruz kaldıkları belirlenmiştir (Hastürk ve ark.,2021)

Termal konfor, genel kapsamıyla malesef göz ardı edilen veya az bilinen bir risk faktörüdür. Anacak termal riske maruziyet sonucunda kişilerin sağlık sorunları yaşayabilmekte ve hatta ölümle sonuçlana sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Termal konfor; çalışma ortamında sıcaklık ve nem şartları

açısından konforlu çalışma ortamının sağlanması olarak tanımlanmaktadır (Coşkun Beyan ve ark.,2017).

Mandıracıoğlu ve Özurmaz (2018) yapmış oldukları çalışmada; çalışanların çoğunluğunun sıcak iş ortamından etkilendiği ve iş veriminin düştüğü görülmüştür (Mandıracıoğlu ve Özurmaz, 2018).

Çalışma ortamlarında en temel faktörlerden biri de işin niteliğine göre ihtiyacı değişmekle birlikte aydınlatmadır. Çalışan işçilerinde özelliklerine ve algılama düzeylerine göre aydınlatmanın derecesi değişecektir (Bayazıt Hayta,2007). Ancak ne olursa olsun çalışma ortamı iyi aydınlatılmış olmalıdır, bu durumun verimliliği de sağlayacaktır. İyi aydınlatılmış bir ortam olmadığı takdirde çalışan tehlikelerle karşı karşıya kalacaktır ve çalışanlar kazalarla maruz kalabilir ve hatta hayatından olabilir (Çınar ve Şensöğüt,2017).

Çalışma ortamlarında ergonomik riskler önemli bir faktördür. Ergonomik faktörler hemen her çalışma ortamında karşımıza çıkabilir ancak çalışılan sektöre göre bu ergonomik risklerin yoğunluğu değişebilir. İşyerinde ergonomik risklerin iyi bilinmesi ve ona göre plan yapılması işçilerin verimliliğini arttıracak ve üretimin kaliteli olmasını sağlayacaktır. Bunun yanında iş sağlığı ve güvenliği açısından sorunları en aza indirecek ve meslek hastalıklarının görülme sıklığını azaltacaktır (Aksüt ve ark.,2020). Ergonominin temel amacı yapılan işin, iş ortamının düzenlenerek iş kazalarının önlenmesi ve güvenliğin sağlanmasıdır. Ergonomi, insan fizyolojisine ve teknik bilimlere dayanır. İşin çalışana ve çalışanın işe uyumunu amaçlar (Uzun ve Müngen,2011). Ergonomiden bahsederken bireylerin beden ölçüleri, kas kütleleri ve kuvvetleri hakkında verileri kullanılı ve farklı birçok disiplinle çalışır. Kişiler yapmış oldukları iş sırasında kullandıkları araç ve gereçler; kullanan kişinin duruşu, oturuşu, kalkışı dikkate alınmalıdır (Neşeli,2016).

Yaylı ve Çalışkan (2019) yapmış oldukları çalışmada katılımcıların çoğunluğunun (%76) geçtiğimiz 1 yıl içinde kas iskelet sorunu yaşadığını; ağrı şikâyetleri bulunanların sahip yarısından fazlasının bel bölgesinde olduğu ve sırasıyla sırt bölgesinde, boyun bölgesinde ve omuz bölgesinde şikâyetlerinin olduğunu belirtmişlerdir (Yaylı ve Çalışkan, 2019). Göksu ve ark., (2020) yapmış oldukları çalışmada; üretim işinde çalışanların (%30) bel fıtığının olduğu olduğu görülmüştür (Göksu ve ark.,2020).

3.2. Kimyasal Faktörler

Birçok kimyasal, akut veya kronik sağlık etkileri meydana getirme riskine sahiptir. Kimyasal tehlikeler, soluma veya deriden emilim yoluyla buhar, gaz veya partiküllere (toz ve duman) maruz kalma riskini yaratır. Tehlikeli

kimyasallar; kanserojenler, üreme sistemi üzerinde toksik etki gösteren maddeler, korozif maddeler, hepatotoksinler, nefrotoksinler, hematopoetik sistemde etki eden maddeler ve akciğerlere, cilde, gözlere veya mukozaya zarar veren maddeleri içermektedir (Herrick, 2005).

Bahar ve Tubay Bağdatlıoğlu (2019) temizlik işinde çalışanlar ile ilgili yapmış oldukları çalışmada; büyük çoğunluğu (%76,2) sürekli kullandığı temizlik maddelerinin ciltte yanıklara oluşturduğunu belirtmiştir. Katılımcıların önemli bir çoğunluğu ise (%87) kimyasal maddelerin solunum yoluyla da zarar verebileceğini bildiklerini belirtmişlerdir (Bahar ve Tubay Bağdatlıoğlu, 2019).

3.3. Biyolojik Faktörler

Birçok biyolojik ajanın çalışanlarda bulaşıcı, alerjik, toksik ve kanserojen reaksiyonlar ürettiği bilinmektedir. Biyolojik tehlikeler arasında bakteriler, virüsler, böcekler, bitkiler, kuşlar, hayvanlar ve hatta insanlar da bulunmaktadır. Çoğu biyolojik tehlike, bulaşıcı veya immünolojik reaksiyona neden olmaktadır. Canlı veya ölü mikroorganizmalar ve parçaları, toksinler ve tüm canlı organizmalardan salınıp havaya karışan partiküller de sağlık için tehlike oluşturmaktadır. Tek bir patojenik organizma uygun koşullar altında konakçıya bulaşabilir ve hastalığa neden olabilir (Herrick, 2005; Dundurs ve Chapter, 2015).

3.4. Psikososyal Faktörler

Çalışma ortamında birey birçok yönden etkileyebilmektedir. İşçilerin çalıştıkları ortamlarda iş tanımının tam olarak belli olmaması, iş yükünün fazla olması, plansız çalışma temposu ve saatleri, kişilerarası statü çatışması, rol çatışması ve çelişkili beklentiler, iş güvencesini azalması ve yöneticilerden destek görememe işçilerde bir strese maruz bırakmaktadır ve kişilerin sağlığını olumsuz etkilemektedir (Silah, 2005).

Bulut ve ark., (2020) bir kamu hastanesinde yapmış oldukları çalışmada, katılımcılar çalıştıkları birimde en önemli görülen risklerin sırasıyla psiko-sosyal risk ve biyolojik risk olarak gördüklerini belirtmişlerdir (Bulut ve ark., 2020).

4. İşyeri Hemşireliği

Türkiye’de iş sağlığı hizmetlerinde önemli gelişmelerin cumhuriyet’in ilanından sonra olduğu görülmektedir. 3008 sayılı ilk iş kanunu 1936 yılında çıkarılmıştır. Zaman içinde bu yasa güncelliğini kaybedince 1967 yılında yeni bir kanun hazırlanmıştır ancak bu kanun Anayasa mahkemesi tarafından iptal edilince 1971 yılında 1475 sayılı kanun bazı değişikliklerle yürürlüğe

girmiştir. Bu kanun 2003 yılına kadar uygulamada kalmış ve 2003 yılında 4857 sayılı iş kanunu yeni düzenlemelerle çıkarılmıştır (Bilir,2003).

Hemşirelik açısından bakıldığında ilk defa 1988 yılında Endüstri hemşireliği olarak başlamıştır. Hemşirelik mesleği önceleri evde bakıma odaklanmıştı ancak gelişen ve değişen dünyada hemşirelik de gelişmiştir ve çalışan sağlığını koruma ve geliştirme noktasına odaklanmıştır. 1917’ de Boston’ da iş sağlığı hemşireliği üzerine özel bir kurs sağlanmıştır (Rogers,2004). İlerleyen yıllarda 20.yy’ın ortalarında pek çok kanun ve yönetmelik yürürlüğe girmiştir (Rogers,2003).

4.1. İşyeri Hemşiresinin Görev Yetki ve Sorumlulukları

İş yeri hemşirelerinin en temel amacı çalışan sağlığını korumak ve geliştirmektir ve bunun yanında bireyin verimliliği artırmayı hedeflemektedir (Gökdemir ve Yıldız, 2008; Oakley, 2008). Bunu yaparken, çalışma ortamındaki riskleri azaltarak ve tehlikeleri kontrol altında tutulmalıdır. İş sağlığı hemşireleri çalışanların işe uygunluğunu değerlendirmelidir ve çalışılan ortamının güvenliğini sağlanmalıdır. Çalışma ortamındaki olumsuz bir durum çalışan sağlığını etkileyebilir. Aralıklı sağlık kontrolleri bireyin sağlığını değerlendirme açısından önemlidir ve bu işlemler kayıt altına alınmalı; işveren ve çalışana geri bildirimler sağlanmalıdır (Oakley, 2008).

Artan iş gücü, yaşam şartlarındaki stresin artması, çevresel riskler ve teknolojik gelişme iş sağlığı hemşireliğinde etkili olmuştur (Rogers, 2012). İş sağlığı hemşireliği halk sağlığı hemşireliğinin bir dalıdır ve iş yeri açısından düşünüldüğünde sağlık yönetimi içinde yer alan en geniş gruptur. İş yeri hemşireliği yapan hemşirelerin bir takım nitelikleri tanmaları gerekir. Örneğin; olayları kapsamlı bir şekilde değerlendirme ve eleştirel bakabilmelidir. Bunun yanında problem çözme yeteneği üst seviyede olmalı olmalıdır. İş yeri hemşirelerinin iş sağlığı birimlerinde yönetici rolü vardır ve bu yönetici rolü kapsamında iş çevresinde sağlık istatistiklerini tutmalı ve incelemelidir, gerektiğinde ilk yardım becerilerini kullanmalı, meslek hastalığı ve iş kazalarını önlemek için etkinliklerde bulunmalı ve tüm bunları kayıt altına alıp rapor tutmalıdır. İş sağlığı hemşirelerinin sağlık eğitimciliği, koordinatörlük, araştırmacı rolü, danışmanlık ve yönetici rolü vardır bu perspektiften bakarsak iş yeri hemşirelerinin oldukça çeşitli rolleri ve yönleri olduğunu söylemek doğru olacaktır (Oakley, 2008).

Tokur Kesgin ve Kublay (2014) iş yeri hemşiresi olarak çalışanlar ile ilgili yapmış oldukları çalışmada hemşirelerin önemli bir çoğunluğu (%84) iş sağlığı ve güvenliği ile ilgili hizmet içi eğitim almadığını belirtmiştir (Tokur Kesgin ve Kublay, 2014).

5. Sonuç

İşyerlerinde çalışan sağlığı ve güvenliği başta içinde bulunduğu toplum olmak üzere tüm ülkelerce önemlidir. Çalışanların güvenli bir ortamda çalışması yalnızca birey açısından değil, toplum açısından da oldukça yararı olan bir durumdur, verimli üretimi sağlamak için de önemlidir. İş sağlığı ve güvenliğinin başta bireyi ve toplumu etkileyen bir yönü mevcuttur, iş kazaları ve meslek hastalıkları; kişilerin işe devamı etmemesine neden olması açısından hem çalışana hemde işvereni etkilemektedir. Kişinin beden, ruhen ve sosyal yönden zarara uğraması kişinin sağlığını tehdit etmektedir ve bunun yanından birey açısından düşünüldüğünde ekonomik durumu negatif etkilenmektedir. Toplum açısından ise iş gücü kaybına neden olmaktadır (Cerev ve Yıldırım,2018). Kurumların ve bireylerin iş kazaları ve meslek hastalıklarının önlenme noktasından iyi bir planlama ve uygulama yapmaları gerekmektedir. Kişilere işe giriş ve devamındaki rutin muayeler uygulanmalı ve kişiyi uygun işe yerleştirilmelidir.

6. Kaynakça

- Akboğa Kale, Ö., & Yanık, S. (2018). İnşaat sektörü çalışanlarının işçi sağlığı ve iş güvenliği eğitimleri konusundaki bilinç düzeylerini ölçmeye yönelik bir sektörel araştırma, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2018; (22) 2; 639-651.
- Akalp, G., & Yamankaradeniz, N. (2013). İşletmelerde Güvenlik kültürünün oluşumunda yönetimin rolü ve önemi, Sosyal Güvenlik Dergisi, 2013; (3);96-109.
- Akarsu H. Vd. (2013). Meslek Hastalıkları. Çasgem, Ankara: Özyurt Matbaacılık, 13-40.
- Aksüt, G., Eren, T., Tüfekçi, M. (2020). Ergonomik Risk Faktörlerinin Sınıflandırılması: Bir Literatür Taraması, Ergonomi, 2020; 3(3);169 – 192.
- Akpınar, T., Çakmakkaya, B.Y. (2014). İş Sağlığı ve Güvenliği Açısından İşverenlerin Risk Değerlendirme Yükümlülüğü, Çalışma ve Toplum, 2014; (1);273-304.
- Altın, M., & Taşdemir, Ş. (2016). İSG :İş Sağlığı ve Güvenliği. Eğitim Yayınevi birinci baskı. 34-353.
- Avsallı, A. (2012). Çalışma Hayatında Yeni Bir Dönem: 6331 Sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Yasası. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Sosyal Bilimler Dergisi, 2012; (26); 153-167.

- Bahar, L., & Tubay Bağdatoğlu, Ö. (2019). Bir Üniversite Kampüsündeki Temizlik Çalışanlarının Mesleki Risk ve Hastalıklar Konusundaki Farkındalıkları, Sağlık Bilimlerinde Eğitim Dergisi, 2019;1(1).
- Başak, S., Işık, E., Kanbay, Y. (2018). Orman Bölge Müdürlüğü Çalışanlarının İş Sağlığı ve Güvenliği Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi, Karaelmas İş Sağlığı ve Güvenliği Dergisi, 2018; 2(1); 45-51.
- Bayazıt Hayta, A. (2007). Çalışma Ortamı Koşullarının İşletme Verimliliği Üzerine Etkisi. Gazi Üniversitesi Ticaret ve Turizm Eğitim Fakültesi Dergisi. 2007; (1): 21-41.
- Bilir, N. (2003). İş Sağlığı Gelişme Süreci. II. İş Sağlığı Hemşireliği sempozyumu, Sempozyum Kitabı, Karaelmas Üniversitesi, 2003; 15-29 Zonguldak.
- Bilir, N. (2011). Meslek Hastalıkları (Tanı, Tedavi Ve Korunma İlkeleri), Hacettepe Tıp Dergisi, 42,147-152.
- Bilir, N., & Yıldız, A.N.(2013). İş Sağlığı ve Güvenliği, Genişletilmiş 2.Baskı, Ankara.
- Bulut, A., Ünal, E., Şengül, H. (2020). Bir Kamu Hastanesinde İş Sağlığı Ve Güvenliği Uygulamalarının Değerlendirilmesi, Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 2020; 23(1); 1-22.
- Cerev, G., & Köseoğlu, Y. (2018). İş Sağlığı ve Güvenliği, Dora, 2018; 1(1),Bursa.
- Coşkun Beyan, A., Alıcı, N.F., Bediz, C., Çımrın, A.H. (2017). Termal riskler ve iş sağlığı, Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi, 2017; 27(1):1-6.
- Çelenk Kaya, E., Ölmazoğlu İri, N.İ., Pedis, K. (2020). Ahşap ve Mobilya İmalatı Yapan Bir İşyerinde Risklerin Belirlenmesi ve Örnek Risk Analiz Çalışması, Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2020; 9(1): 25 – 35.
- Çınar, İ., Şensöğüt, C. (2017). Yeraltı Maden Ocaklarında Aydınlatma Koşullarının Belirlenmesi, Çukurova Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi, 2017; 32(2), 77-83.
- Demir, E., Ensari Özay, M., Uçan, R., Kayhan, H. (2021). İş Doyumu ile İş Güvenliği Algısı Arasındaki İlişki: İnşaat İşçileri Örneği, Int. J. Adv. Eng. Pure Sci., 2021; 33(1): 58-63.
- Dundurs, J., Chapter VI. 2015. Work and health. Environmental & occupational medicine. Rīga; Rīgas Stradiņa Universitāte.

- Emiroğlu, O.N., Kuru, N., Öztürk Çopur, E. (2017). Türkiye’de 2009-2016 Yılları Arasında İş Sağlığı Hemşireliği Alanında Yürütülen Lisansüstü Tezlerin Değerlendirmesi, HUEMFAD-JOHUFON, 2017; 5(2), 116-127.
- Erginel, N., &Toptancı, Ş. (2017). İş kazası verilerinin olasılık dağılımları ile modellenmesi, Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi, 2017; (5);201-212.
- Gemalmaz, A. (2009). Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Görev Yapan Temizlik Personelinin Kurumda Çalıştıkları Süre Boyunca İş Kazası Geçirme Durumları ve Son Kaza-Yaralanmaya Ait Özelliklerin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,2009.
- Gökdemir, N., Yıldız, AN. (2008). İşçi Sağlığı, İş Güvenliği Hizmetlerinde Hemşirelik Hizmetlerinin Önemi, İş Sağlığı ve Güvenliği Dergisi, 2008; 1(37):13-18.
- Göksu, E., Başar, H., Erol, M. (2020). Odun hammaddesi üretiminde çalışanların geçirdikleri iş kazası ve meslek hastalıkları yönünden değerlendirilmesi, Ormancılık Araştırma Dergisi, 2020; 7:2, 120-130.
- Göncü, K.K., & Çetin, O. (2021). Hastanelerde İş Sağlığı ve Güvenliği Süreçleri: Patoloji Laboratuvarı Risk Değerlendirme Çalışması. Social Sciences Research Journal, 2021; 10 (2), 462-474.
- Güder, S. (2020). İstanbul Meslek Hastalıkları Hastanesi’nin mesleki deri hastalıkları açısından işveren tutumu ve işçi sağlığı üzerindeki etkinliği, Turkderm - Turk Arch Dermatol Venereol, 2020; 54:5-8.
- Hastürk, D.N., Beyhan, A., Şahin, A., Alma, P., Kolac, N. (2021). Temizlik İşçilerinin Genel Sağlık Profilleri ve Etkileyen Faktörler, Halk Sağlığı Hemşireliği Dergisi, 2021; 3(3): 198-211.
- Herrick, R. (2005). Principles of industrial hygiene. Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine. Saunders, 2005; 45–82.
- Karadağ, T., & Kepekli, T.A. (2018). İnşaat Sektöründe Yaşanan İş Kazaları ve Kaza Nedenleri, Karabük Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 2018; 8 (2), 314-322.
- Karakulle, İ. (2012). Kobilerde İş Sağlığı ve İş Güvenliği ve Bir Araştırma. Konya Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Anabilim Dalı Doktora Tezi, Konya.
- Kayabaşı, R. (2018). İşyerlerinde Meslek Etiği Değerlerinin İş Sağlığı Ve Güvenliği Üzerine Etkisi, Mesleki Bilimler Dergisi (MBD) , 2018; 7 (3) , 420-430.

- Koç, M., & Akbıyık, N. (2011). Türkiye’de İş Kazalarının Maliyetleri ve Çözüm Önerileri. *Akademik Yaklaşımlar Dergisi*, 2011; 2 (2):131
- Kodaloğlu, M., & Delikanlı, K. (2021). Battaniye İşletmesinde Maruz Kalınan Gürültünün İş Sağlığı ve Güvenliği Açısından Değerlendirilmesi, *Teknik Bilimleri Dergisi*, 2021;11(1); 33-38.
- Konak, A., & Ofluoğlu, G. (2013). “İş Sağlığı ve Güvenliği ile Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişkinin Önemi ve Analizi”, *TSE Ekonomik ve Teknik Dergi*, 2013; 52;(609).
- Mandıracıoğlu, A., & Özvurmaz, S. (2019). Bir Cam Fabrikasında Çalışanların Verimlilik ve Termal Konfor Algılarının Değerlendirilmesi, *Verimlilik Dergisi*, 2019; 4.
- Mengüloğlu, C. (2014). İş Sağlığı ve Güvenliğinin Tarihsel ve Kanun Sürecinin Değerlendirilmesi, *Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul*.
- Mert, G. (2020). Madeni yağ üretim tesisinde fiziksel risk etmenlerinin iş sağlığı güvenliği temelleri bazında incelenmesi. (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). *İstanbul Medipol Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul*.
- Milli Eğitim Bakanlığı. Mesleki gelişim, İş güvenliği ve iş sağlığı, Ankara: Milli Eğitim Bakanlığı, 26- 34,2014.
- Neşeli, C. (2016). Ergonomik Risk Analizi Yöntemlerinin Karşılaştırılması ve Bir Kalıp Firmasında Uygulanması. (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi). *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İş Sağlığı ve Güvenliği Ana Bilim Dalı, İzmir*.
- Oakley, K. (2008). *Occupational Health Nursing*, 1-19.
- Rogers, B. (2003). *Occupational and Environmental Health Nursing Concepts and Practice*, Philadelphia .
- Rogers, B. (2004). *Community-Oriented Nurse in Occupational Health*. In Stanhope, J.Lancaster (Ed.), *Community & Public Health Nursing*. St. Louis, Missouri: Mosby.
- Rogers, B. (2012). *Occupational and Environmental Health Nursing: Ethics and Professionalism*. *Workplace Health & Safety*, 2012; 60(4):177-181.

- Sağlam, N. (2009). Ohsas 18001 İş Sağlığı Ve Güvenliği Yönetim Sistemleri ve Bir Uygulama. Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Metal Eğitimi Anabilim Dalı Programı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Sevencan, F., Acar Vaizoglu, S., Güler, Ç. (2014). Tüm Vücut Titreşiminin Sağlık Etkileri ve Kontrolü, TAF Prev Med Bull, 2014; 13(2):177-186.
- Seyhan, G. (2012). İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetimi. İlyaz İzmir Yayınevi, İzmir.
- Sezen, E. (2017). Avrupa Birliği Uyum Sürecinde Türkiye’de İş Sağlığı ve Güvenliği. İstanbul Aydın Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü. İstanbul.
- Silah, M. (2005). Endüstride Çalışma Psikolojisi, 2.b., Seçkin Yayınevi, Ankara.
- Şenol, M.B., & Yılmaz, N. (2017). İş Sağlığı ve Güvenliği Risk Değerlendirme Süreci İçin Bulanık Çok Kriterli Bir Model ve Uygulaması. Gazi Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi, 2017; 32(1):(77-87).
- Tosun, M., & Kılıç, A.M. (2016). Piramit Maden Hatay Krom İşletmesindeki İş Güvenliği Uygulamaları, Risk Değerlendirmesi ve Acil Durum Planları. Ç.Ü. Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi, 2016; 34(3);35-43.
- Tor, A.N. (2020). Orman işletme müdürlüğünde çalışan işçilerin iş sağlığı ve güvenliği tedbirleri bilinç düzeyinin araştırılması (Çankırı ili örneği), Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Orman Endüstri Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş.
- Tokur Kesgin, M., & Kublay, G. (2014). İşyerinde Çalışan Hemşirelerin Görevlerine İlişkin Bilgi Gereksinimlerinin Belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 2014; 16–31.
- Uzun, M., & Müngen, U. (2011). Çalışma Ortamında Ergonomik Koşulların İşçi Sağlığı ve İş Kazaları Açısından Önemi, 3. İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Sempozyumu 21-23 Ekim 2011, Çanakkale.
- Yaylı, D., & Çalışkan, E.A. (2019). Study on The Health Problems of Forest Nursery Workers, Bartın Orman Fakültesi Dergisi, 2019; 21(2): 517-524.
- Yılmaz, Ö.H. (2014). Meslek Hastalıkları Konferansı. Sağlık Bakanlığı Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Ankara.

WHO. Occupational health. A manual for primary health care workers;
2001

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 25

insac



**Aromaterapi ve Sağlık
(Nuriye Hilal Taştekin, Arif Ahmet Başaran)**

Aromaterapi ve Sağlık

Nuriye Hilal Taştekin¹, Arif Ahmet Başaran²

¹Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, E-mail: nhilaltastekin@hacettepe.edu.tr

²Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, E-mail: abasaran@baskent.edu.tr

1. Geçmişten Günümüze Aromaterapi Yolculuğu

Bu zamana kadar birçok şekilde tanımlanan *aromaterapi*, fiziksel ve zihinsel iyi oluşun sürdürülmesi ve geliştirilmesinde bitkilerden elde edilen uçucu yağların, kontrollü bir şekilde terapötik amaçlı kullanımını ifade eden bir *Tamamlayıcı Tedavi* uygulamasıdır (Betts, 2003; Edge, 2003; Lee, Choi, Posadzki, & Ernst, 2012; Lis-Balchin, 2006; Watt & Janca, 2008).

Günümüzdeki haliyle aromaterapinin ortaya çıkması yakın bir zamana rastlamakla birlikte, aslında, aromatik bitkilerin tarihte Mezopotamya’da, Hint ve Çin uygarlıklarında ve daha pek çok medeniyette iyileştirici amaçla kullanıldığı bilinmektedir (Jane Buckle, 2015). Günümüzde Irak topraklarında yer alan Şaneder Mağarası’nda gerçekleştirilen arkeolojik kazılarda bulunan *Neandertal* iskeletinin çeşitli bitki ekstreleriyle gömüldüğüne dair bulgular, aromatiklerin 60000 yıl önce kullanıldığına dair en eski tespitlerden biridir (Jane Buckle, 2015). Aromatik tıbbıa dair önemli kayıtlardan bir diğeri ise milattan önce 2800’lü yıllarda yazılmış olan Ebers Papirüsleridir. Mısırlıların aromatik yağları mumyalamada ve ayinlerde kullandığı kayıtlara geçmiştir (*The Smells and Senses of Antiquity in the Modern Imagination*, 2022). Benzer şekilde Arabistan, Amerika, Avrupa, Fransa, Özbekistan, Suriye, Tibet ve Yunanistan’da aromatik bitkilerin kullanıldığına dair veriler literatürde yer almaktadır (Alraghran & Khatib, 2015-2016; Lawless, 2013).

Mezopotamya’da bulunan ve distilasyonda kullanıldığı tahmin edilen birtakım seramik malzemeler distilasyonun kökenini milattan önce 3000 yıllarına götürmekle birlikte (*Handbook of Essential Oils: science, technology, and applications*, 2009), distilasyonun dönüm noktası 8. yüzyıl kabul edilmektedir (Schlosser, 2011). Batıda *Geber* ismiyle tanınan simyacı *Ebû Mûsâ Câbir bin Hayyân* (721-815) distilasyon alanındaki ilk yazılı eseri bırakmıştır, ardından *Rhazes* olarak da bilinen *Ebû Bekr Muhammed bin Zekerıyyâ er-Râzî* (865–925) *simya* ilmine önemli katkılar sunmuş ve distilasyon yöntemlerini geliştirerek kimyasal saflaştırma işlemlerinde kullanmıştır (Schlosser, 2011). *Ebû Yûsuf Ya’kûb bin İshâk el-Kindî* (801-

873), *Kitâb fî kimyâ`i`l-`ıtr ve` t-taş`idât* isimli eserinde pek çok uçucu yağ tanımlamakta ve parfüm eldesinde kullandığı distilasyon yönteminden bahsetmektedir (Inoue, 2017; Keville & Green, 2009). Tarihte ilk defa buhar distilasyonu yöntemini kullanarak imbik yardımıyla aromatik bitkilerden uçucu yağların damıtılmasını *Ebû Alî el-Hüseyn bin Abdillâh bin Alî bin Sînâ`nın* (980-1037) ya da sıklıkla kullandığımız ismiyle *İbn-i Sînâ`nın* gerçekleştirdiği pek çok kaynaktan kabul edilmektedir (*Aromatic Plants: The Technology, Human Welfare and Beyond*, 2021; Jane Buckle, 2015; Schiller & Schiller, 2008; Schlosser, 2011). *İbni Sina`nın* çağdaşı olan *Ebû`l-Kâsım ez-Zehrâvî`nin* (936-1013) de buharlaştırma ve damıtma yöntemlerini kullandığı ve uçucu yağlardan tıbbi amaçlarla yararlandığı *Kitâbü` t-Taşrif* isimli eserinde yer almaktadır (Acıduman & Aşkit, 2020; Alraghran & Khatib, 2015-2016). Literatüre göre 17. yüzyılın başlarına gelindiğinde, 60 türlü uçucu yağın ilaçlarda ve parfümeride kullanıldığı görülmektedir. 18 ve 19. yüzyıllarda bilim insanları tarafından ilk defa bitki kimyasının bileşikleri tanımlanmıştır (Edge, 2003).

20. yüzyıl aromaterapinin *Rönesans`ı* olarak adlandırılan döneme karşılık gelmektedir. *Aromaterapi* terimi 1928 yılında Fransız kimyager *René-Maurice Gattefossé* tarafından kullanıma kazandırılmıştır. Ailesinin parfümeri şirketinde çalışmakta olan kimyager, elinde oluşan yanığın lavanta yağı ile hızlıca iyileştiğini fark etmesi sonucunda uçucu yağlar üzerindeki çalışmalarını hızlandırmış ve 1937 yılında “*Aromathérapie; les huiles essentielles hormones végétales*” isimli kitabı yayınlamıştır (Lawless, 2013; Micozzi, 2018). *Jean Valnet* ve *Marguerite Maury*, *Gattefossé`nin* yolundan giderek aromaterapi çalışmalarını devam ettirmişlerdir. *Dr. Jean Valnet*, İkinci Dünya Savaşı`nda aromaterapiyi, yaraları tedavi etmek ve iyileşmeyi hızlandırmak için kullanmıştır. Avusturya doğumlu biyokimyacı ve hemşire olan *Marguerite Maury*, uçucu yağların deriye nüfuzu üzerinde çalışmış ve uçucu yağların masajla uygulanması tekniğini geliştirmiştir ve kozmetik amaçlı kullanımını yaygınlaştırmıştır (Edge, 2003; Lawless, 2013).

2. Aromaterapi Yağları

Aromaterapide iki türlü yağ kullanılmakta olup, bunlardan biri etkin maddeyi taşıyıcı amaçla kullanılan *sabit yağlar* veya diğer bir ismiyle *temel yağlardır* (Şekil 1). Sabit yağlar gliserol ve yağ asitlerinin (trigliseritler veya triaçilgliseroller) esterlerinden meydana gelmektedir (Moghaddam & Mehdizadeh, 2017). Sıklıkla bu amaçla tatlı badem yağı, şeftali-kayısı yağı, çekirdek yağı, ayçiçek yağı, susam yağı, fındık yağı, avokado yağı veya zeytinyağı gibi yağlar kullanılmaktadır. Bu yağların yapısı ve tedaviye uygunluğu aromaterapidan alınacak sonucu kuvvetlendirmektedir. (Manion & Widder, 2017).



Şekil 1: Sabit yağ & uçucu yağ

Aromaterapinin esasını oluşturan uçucu yağlar ise tedavi edici etkinlik gösteren kuvvetli kokulu yağlardır. *Eterik yağ* veya *esansiyel yağ* olarak da adlandırılan bu grup sekonder metabolitler, bitkilerden genellikle distilasyon ile elde edilen, yapısında terpenik, aromatik maddeler, uçucu asit, aldehit, düz zincirli hidrokarbonlar, *N* ve *S* taşıyan heterozitleri taşıyan güçlü bir kokuyla karakterize, genellikle sıvı haldeki uçucu karışımlardır (Bakkali, Averbek, Averbek, & Idaomar, 2008).

3. Uçucu Yağlar

3.1. Uçucu Yağların Temel Özellikleri ve Elde Edilişleri

Uçucu yağlar esas olarak iki farklı biyosentez yolağından meydana gelen sekonder metabolitleri ihtiva etmektedir. Bunlar terpenler ile oksijenli türevleri olan terpenoitler ve daha az yaygın olarak fenilpropandan türeyen aromatik maddelerdir. Fenilpropanoitlerin düzeyinin yüksek olması bitkiye spesifik bir koku ve tat kazandırmaktadır (Moghaddam & Mehdizadeh, 2017).

Uçucu yağların bitkide, koruyucu, tozlaşmayı kolaylaştırıcı, su kaybını azaltıcı, yaralanmalarda bitkiyi korumak için meydana gelen daha sonra görevi biten reçineleri eritici olarak, bitkinin kullanmadığı işe yaramayan depo ürünlerini ortadan kaldırmak için bulunduğu varsayımlar mevcuttur. Uçucu yağlar bitkinin tomurcuk, çiçek, yaprak, gövde, dal, tohum, meyve, kök ve kabukları tarafından sentezlenebilir ve salgı hücrelerinde, salgı kanallarında veya boşluklarında, epidermik hücrelerde veya glandular trikomlarda depolanır (Moghaddam & Mehdizadeh, 2017; Panda et al., 2020).

Uçucu yağlar ilk elde edildiklerinde renksiz olup, zamanla soluk sarı veya sarı renk alırlar. Renkli uçucu yağlarla nadiren karşılaşmaktadır, misal karanfil uçucu yağı kırmızı, papatya uçucu yağı ise mavi renklidir. Çoğunlukla sudan hafiftirler, suda çözünmez ve suyla karışmazlar ancak su buharı ile sürüklenirler. Yağda ve sudan daha düşük dansiteli organik çözücülerde çözünebilirler (Bakkali et al., 2008; Moghaddam & Mehdizadeh, 2017). Doğal olarak elde edilen yağların hepsi optikçe aktiftir, spesifik optik çevirme değerlerine sahiptir. Benzer şekilde her uçucu yağın alkoldeki çözünürlüğü, yoğunluğu, asitlik, sabunlaşma, kırılma gibi indis değerleri farklılık göstermektedir.

Kullanılacak materyalin yapısı, elde edilecek olan uçucu yağların kimyasal profili (sadece içerikteki verim değil ayrıca elde edilen moleküllerin stereokimyasal tipleri de önemlidir) ve kullanım amacına göre seçilen ekstraksiyon yöntemi farklılık göstermektedir. Uçucu yağların eldesinde en sık başvuru yöntem distilasyondur. Distilasyon yöntemleri, ayrı bir kapta oluşturulan sıcak buharın taze materyalden geçirilmesi söz konusu olduğunda buhar distilasyonu, buhar materyal kabının altında kaynamakta olan sudan sağlanırsa su buhar distilasyonu, ısınmış buharın materyal üzerine basınçla üstten gönderilmesi söz konusu olduğunda hidrodifüzyon, kurutulmuş haldeki materyalin suyla kaynatılması durumunda ise su distilasyonu adını almaktadır (Başer, 2009; Dixit, 2003). Buhar distilasyonu taze toplanan ve yaprakta olduğu gibi yağı yüzeyde taşıyan materyaller için, su distilasyonu ise kaynatılmakla yapısı bozulmayan uçucu yağlar için tercih edilir. Hidrodifüzyonda elde edilen verimin yüksek olması uçucu yağlarla birlikte birtakım az uçucu maddelerin de ekstre olması sebebiyledir ve bu durum tercih edilmez (*Handbook of Essential Oils: science, technology, and applications*, 2009). Kuru distilasyon yöntemi ise huş katranı yağı, ardıç katranı yağı gibi bazı katran yağlarının üretimi için kullanılan bir ısıyla bozunma işlemidir (Başer, 2009).

Eczacılıkta önemli bir yeri olan aromatik sular (*aqua*) bitkilerden su buharı distilasyonu yoluyla veya uçucu yağın suyla bekletilmesi sonucu bazı bileşenlerin uçucu yağdan suya geçmesiyle meydana gelir (Jain & Mishra, 2012).

Bergamot, narenciye (*Citrus sp.*) gibi Rutaceae familyası bitkilerinden uçucu yağ eldesinde çoğu zaman eski usul *soğuk sıkım* yöntemi tercih edilir. Bu yöntemde meyve kabukları mekanik olarak baskıya maruz bırakılmakta, bu sayede kabukta yer alan yağ keseleri patlamakta ve içeriğinde bulunan uçucu yağlar sulu emülsiyonları halinde elde edilmektedir (*Aromatic Plants: The Technology, Human Welfare and Beyond*, 2021; Başer, 2009; Sadgrove, Padilla-Gonzalez, & Phumthum, 2022).

Mekanik yol ve distilasyonun haricinde uçucu yağların bazen lipofilik çözücülerle tüketilmesi de mümkündür, ancak bu yöntemde çözüciden tamamen arındırılmış bir ürün elde etmek çok olası değildir (Moghaddam & Mehdizadeh, 2017). *Yeşil kimya* adı da verilen *sürdürülebilir kimya* kapsamında çevresel kirliliği en aza indirmek üzere uçucu yağların ekstraksiyonunda çözücü ve enerji tüketimini asgari düzeye indirmek veya sıfırlamak, bununla birlikte yüksek kalitede ve yüksek verimli uçucu yağ elde etmek amacıyla gerçekleştirilen çalışmalar söz konusudur. Süperkritik sıvı ekstraksiyonu (*CO₂ ekstraksiyonu* gibi), mikrodalga-destekli ekstraksiyon ve ultrason-destekli ekstraksiyon bu anlamda uçucu yağ eldesinde uygulanabilen güncel tekniklerdir (Panda et al., 2020; Soares, Bhattacharya, Chakrabarti, Tagde, & Cavalu, 2021). Bu yöntemler özellikle parfümeri ve gıda sektöründe tercih edilmektedir (*Handbook of Essential Oils: science, technology, and applications*, 2009).

Distilasyon değil de ekstraksiyonla elde edilen aromatik maddeler birtakım özel isimlerle anılır. *Konkret*, bitkisel kaynaklı taze materyalin *n-hekzan* gibi hidrokarbon bir çözücüyle tüketilmesi ile elde edilen karakteristik kokulu katı ekstredir (Lawless, 2013). Materyal doğal kaynaklı ve kurutulmuş olduğunda elde edilen ürün *rezinoit* adını almaktadır. Doğal kaynaklı materyaller bitkisel, hayvansal veya mikrobiyolojik kaynaklı olabilir. *Rezinoitler* visköz sıvı, yarı-katı veya katı olabilirler (Lawless, 2013). *Enflaruj* yöntemi ile yani sıcak veya soğuk haldeki katı yağa çiçeklerin batırılması suretiyle elde edilen parfümlü yağa ise *pomat* adı verilir (Dixit, 2003). *Konkretin* etanolle ekstraksiyonu sonucu elde edilen karakteristik kokulu sıvı veya yarı-katı ürünler *absolü* olarak adlandırılır. *Rezinoit* veya *pomattan* alkol ekstraksiyonu ile elde edilen ürünler de bazen *absolü* olarak adlandırılmaktadır. *Absolü* eldesinde alkollü çözelti soğutularak, süzülme suretiyle mumlar uzaklaştırıldıktan sonra alkol distilasyon ile uzaklaştırılır (Başer, 2009; Lawless, 2013). Tentür bitki materyalinin etanolle *masere* edilmesiyle elde edilen sıvı ekstreyi ifade eder (Jane Buckle, 2015). *Balzamlar*, büyük oranda benzoik asit, sinnamik asit ve bunların esterlerinden meydana gelen, hoş kokulu yarı katı preparatlardır. Reçine ve uçucu yağdan meydana gelen doğal akışkan bir ürün olan *oleorezinden* yüksek verimle uçucu yağ elde edilebildiği bilinmektedir (Manion & Widder, 2017). *Oleogummirezin* ise farklı olarak bünyesinde zamlar taşımaktadır (Başer, 2009).

Uçucu yağ söz konusu olduğunda verim bir hayli değişkenlik gösteren bir parametredir. *Balzam* ve benzer reçineli salgılardan %30-70 gibi çok yüksek oranlarda uçucu yağ elde edilmektedir. Karanfil tomurcuklarında %15-17 gibi yüksek bir oranda, rezene ve kimyon tohumlarında yine nisbeten yüksek bir oranda (%1-9) uçucu yağ bulunmaktadır. Verimin çok çok daha az olması da olasıdır, örneğin adaçayı verim %0,15 civarındadır, bergamot gibi

Citrus meyvelerinin kabuklarından ancak %0,2-0,5 oranında uçucu yağ elde edilebilmektedir. İyi bilinen örneklerden bir tanesi ise güldür. Bir kilogram gül yağı eldesi için 700 kilogram gül petali kullanılmaktadır (*Handbook of Essential Oils: science, technology, and applications*, 2009).

3.2. Doğru Uçucu Yağ

Doğru uçucu yağ için olmazsa olmaz hususlardan biri, uçucu yağın elde edildiği bitkinin botanik isminin tam ve doğru şekilde bilinmesidir. Bir bitki birçok yörede birçok isimle anılabilir ancak bitkinin yalnız bir tane Latin ismi vardır. Bitkiye verilen isimler başka bitkilerin karşılığı olabilmektedir. Örneğin aromaterapide kullanılan papatya uçucu yağları üç çeşittir. Bu uçucu yağlar Alman papatyası, Roman papatyası veya Fas papatyasından elde edilebilir. Bu bitkilerin üçü de Asteraceae familyasına mensup olmasına rağmen, her birinin uçucu yağı farklı renktedir, farklı içeriğe sahiptir ve farklı biyolojik etki gösterirler (Jane Buckle, 2015). Bu sebeple bitkilerin doğru tanımlanması ve bilimsel *binominal* isimlerinin kullanılması doğru bir yaklaşımdır. Binominal isimlendirmede kullanılan iki sözcükten ilki bitkinin ait olduğu *cinsi* ifade eder, ikincisi ise *tür* ismidir.

Kekik (*Thymus vulgaris* L.) gibi bazı bitkilerde farklı kemotipler görülebilmektedir. Diğer bir deyişle aynı bitkinin farklı kemotiplerinde baskın olan bileşen farklılık göstermektedir. Kekik bitkisinin 7 farklı kemotipi tespit edilmiştir, bunlardan bazıları geraniol tipi, linalol tipi, karvakrol tipi veya timol tipi olarak adlandırılır. Alkol kemotiplerin (geraniol, linalol gibi) uçucu yağlarının cilde teması güvenli iken timol ve karvakrol kemotipleri cilt iritasyonuna neden olmaktadır.

Diğer önemli bir husus, bitkilerin farklı organlarından farklı uçucu yağ elde edileceği gerçeğidir, tarçının kabuğu %50'ye yakın öjenol içerirken, yapraklarında bu oran %80-96 düzeylerine çıkmaktadır (Jane Buckle, 2015).

Sonuç olarak bitkinin yetiştiği coğrafi lokasyon, iklim, toprak kompozisyonu, bitkinin genetiği (tür, ekotip, kemotip), yaşı ve hasat zamanı, uçucu yağ sentezinin gerçekleştiği bitki organı ve vejetatif siklusun aşaması, bakteriyel endofitlerin varlığı ve bununla birlikte ekstraksiyon yöntemi gibi birçok faktörün etkisiyle göre uçucu yağların kalitesi, niceliği ve kompozisyonu çeşitlilik göstermektedir. Dolayısıyla, uçucu yağların doğru kullanılması için öncelikle doğru bitki seçilmeli ve bununla birlikte uçucu yağların sabit kompozisyonunda elde edilmesi için aynı mevsimde toplanan, aynı iklim koşullarında, aynı toprakta yetişen, aynı bitkiden ve aynı bitki organından, aynı koşullarda ekstraksiyon sağlanmalıdır (Bakkali et al., 2008; Firenzuoli et al., 2014; Moghaddam & Mehdizadeh, 2017).

3.3. Uçucu Yağlarda Kalite

Avrupa Farmakopesi (EP), Uluslararası Standardizasyon Teşkilatı (ISO), Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Avrupa İlaç Ajansı (EMA) gibi otoriteler uçucu yağların kalitesini sağlamak için çeşitli monograflar yayımlamaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) toplumda oluşan yanlış kanının aksine, ilaç olarak sınıflanmayan bir ürünü ancak geriye dönük olarak düzenleyebilmektedir. Diğer bir deyişle, FDA tarafından uçucu yağlar satışa çıkmadan evvel güvenlik veya etkinlik açısından incelenmemekte, ancak uçucu yağın güvensiz olduğuna dair veri sunulması veya distribütör tarafından ilaç olarak sınıflandırılması sonucuna neden olacak iddialarda bulunulması durumunda FDA devreye girmektedir (Manion & Widder, 2017). Bazı uçucu yağlar, FDA tarafından hazırlanan ve GRAS listesi olarak adlandırılan, genellikle güvenli kabul edilen gıda katkı maddelerini içeren listede yer almaktadır, ancak bu hususun aromaterapiye dair olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır (Kartal, Demirbolat, & Demirci, 2021).

Uçucu yağların çeşitli şekillerde analiz edilmeleri mümkündür. Öncelikle morfolojik ve mikroskopik araştırmalar ile yağlar uygun lipofilik boyalarla görünür hale getirerek incelenir. İnce tabaka kromatografisi (İTK) ile materyal üzerinde, uçucu yağın ön araştırmaları yapılır. Materyaldeki uçucu yağ miktar tayini çok önemlidir. Bu amaçla günümüzde *İngiliz Farmakopesi*'nde (1980) yer alan yöntem tercih edilmektedir. *Likens-Nikerson* adı verilen cihaz kullanılarak yapılan analizde, uçucu yağ tayini kısa sürede ve az miktarda materyal ile gerçekleştirilebilmektedir. *Gravimetrik yöntem* ile *volumetrik yöntem* (su tayini, klasik indis tayinleri) farmakopelerde kayıtlı önemli diğer miktar tayini yöntemleridir. Analizlerde kullanılan kromatografik yöntemler, *İTK*, Gaz Kromatografisi (GC), Kütle Spektrometresi (MS) ile kombine şekilde GC, FT-IR, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) şeklinde sayılabilir. Ticari uçucu yağların kemotipi çoğunlukla GC/MS analizi ile oluşturulmaktadır (Bakkali et al., 2008; Manion & Widder, 2017).

Elde edilen uçucu yağın dayanıklılığını artırmak için, içerdiği su, ultra santrifüjle uzaklaştırılmalıdır. Suyundan kurtarılmış haldeki nihai uçucu yağın, alüminyum, paslanmaz çelik veya renkli camdan yapılmış, sızdırmaz kapaklı, küçük şişelerde, ağızına kadar doldurulmuş şekilde veya inert gaz (N_2) altında; düşük sıcaklıkta saklanması önemlidir. Uygun ortamda saklanmadığında uçucu yağda fotoizomerizasyon, fotosiklizasyon, termoizomerizasyon, propenilfenollerin oksidatif parçalanması, peroksidasyon ve keton ile alkollere dönüşüm reaksiyonları görülmektedir. Eczacılıkta kullanılabilmesi için, uçucu yağların nötrleştirilmesi, renginin giderilmesi, taşıdığı toksik ve kötü kokulu maddelerden arındırılması, etkin maddenin miktarının artırılması gerekmektedir. İşlem görmüş uçucu yağ *konsantre uçucu yağ* olarak tanımlanır. *Deterpenasyon*, uçucu yağın kolayca

reçineleşebilen terpenik hidrokarbonlarından uzaklaştırılmasıdır. Bu işlem sonucu elde edilen yağ *deterpene uçucu yağ* olarak isimlendirilir. İki kez distilasyon sonucu (*bidistilasyon*) elde edilen yağ *bidistile uçucu yağdır*. Uçucu yağın çeşitli yöntemlerle temizlenmesi işlemine *rektifikasyon* ve bunun sonucu elde edilen yağa *rektifiye uçucu yağ* denir.

3.4. Uçucu Yağların Uygulama Yolları

Uçucu yağlar bilhassa son elli yılda kabul edilen genel kurallar çerçevesinde ve bilimsel temelde çoğunlukla SPA uygulamalarıyla birlikte tedavide ve koruyucu hekimlikte yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Genel kurallardan en önemlisi uçucu yağların seyreltilmeden cilde uygulanmamasıdır. Bununla birlikte, kuralın bazı istisnaları vardır, örneğin lavanta yanık, kesik ve böcek ısırığı durumlarında, çay ağacı lekeler üzerine ve limon uçucu yağı siğil üzerine seyreltilmeden uygulanabilir (Başaran, 2009; Lawless, 2013).

Uçucu yağlar küçük moleküler yapılara sahip olduğundan, deriden kolayca emilirler. Aromatik yağların taşıyıcı bir yağda dilüe edilerek masaj yoluyla kullanılması en çok karşılaşılan aromaterapötik uygulamadır. Modern yaşam tarzı, yeme içme alışkanlıkları, hava ve çevre kirliliği ile stresin bir getirisi olarak oluşan toksinler kas dokularımızda birikmektedir. Masajla gerçekleşen parmak uyarıları sayesinde, kan damarlarımıza paralel ilerlemekte ve atıkları uzaklaştırmakla görevli olan lenfatik sistem fonksiyonları daha randımanlı çalışmakta ve detoks süreci hızlanmaktadır (Dixit, 2003). Masajla uygulanacak karışımdaki uçucu yağ oranının %1 ila %3 arasında olması önerilmektedir. Ayrıca ağrı ve enflamasyon durumlarında sıcak veya soğuk kompres uygulamaları hızlı ve etkili sonuç vermektedir (Lawless, 2013).

Diğer yandan koku uyarımı, aromaterapinin en önemli etki mekanizmalarından birisidir ve uçucu yağların vücuda alınmasında en hızlı yöntemdir. Yağdaki koku molekülleri nazal yoldan vücuda girerek, nazal kavitenin üst bölgesinde konumlanmış olan olfaktör epitele gelir. Epitelde bulunan reseptör hücreler çok hassastır ve uyarıyı aldığı anda olfaktör sinir aracılığıyla olfaktör soğana sinyalleri iletirler. Olfaktör soğan ise limbik sistemle etkileşim halindedir. Limbik sistemin en önemli iki parçası olan amigdala ve hipokampus gibi bölgeleriyle olan bu etkileşim sonucu duygusal etkilerin meydana geldiği düşünülmektedir (Betts, 2003; Cui et al., 2022; *Handbook of Essential Oils: science, technology, and applications*, 2009). Aromatik banyolar, buhurdanlık veya aromatik difüzer kullanmak, uçucu yağ buharını solumak olfaktör sistemi uyaran en temel yöntemlerdendir (Dixit, 2003; Manion & Widder, 2017). Roma uygarlıklarında geleneksel olarak aromatik banyolar, dolu bir küvete 5-10 damla uçucu yağ eklenmek suretiyle,

özellikle tahriş edici cilt hastalıklarında, kas ağrılarında, romatizma ve artritte kullanılmaktadır (Lawless, 2013). Buhar inhalasyonu için cam bir bardağın veya çelik kabın üçte ikisi kaynara yakın sıcak suyla doldurulur ve 2-5 damla uçucu yağ eklenir, gözler kapalı halde yüz su kabının 25 cm yukarı hizasında tutulur, istenirse baş ve kap içeride kalacak şekilde dışarıdan bir havlu ile örtülebilir, meydana gelen buhar 5-10 dakika süreyle solunur (Başaran, 2009).

Uçucu yağların oral kullanımı da mümkündür ancak uçucu yağların hepsi oral kullanımda güvenli değildir, bu nedenle yalnızca uzmanların gözetiminde ve yönetiminde oral olarak kullanılmalıdır. Özellikle gastrointestinal problemlerin veya enfeksiyonların tedavisinde bu oldukça etkili bir yoldur (Jane Buckle, 2015).

Her birey kendi kişiliğine uygun yöntemi seçmelidir, çünkü bir kimse için uygun olan yöntem bir başkası için uygun olmayabilmektedir. Biyolojik olarak farklı algı ve tepkilere sahip olan kadın veya erkek, her yaştan insan aromaterapiden faydalanmaktadır. Pratisyenin gerekli teknik donanımına sahip olması, uygun bir eğitim sürecinden geçmiş olması ve kullanılan aromatik yağın, kalite kriterlerine uygun olması şartıyla, aromaterapi sağlığı tamamlayıcı bir terapi sunmaktadır (Lee et al., 2012; Steflitsch & Steflitsch, 2008).

3.5. Sıklıkla Kullanılan Uçucu Yağlar

Uçucu yağların önemli bir kısmı Akdeniz iklimine ve tropikal iklimle sahip ülkelerde yetişmekte olan aromatik bitkilerden ekstre edilmektedir. Uçucu yağ taşıyan cinsler yaklaşık olarak altmış familyaya dağılmıştır. Uçucu yağlarının tıbbi ve endüstriyel önemi anlaşılmış olan bitki ailelerinden önde gelenleri Alliaceae, Apiaceae, Asteraceae, Lamiaceae, Myrtaceae, Poaceae, Cupressaceae, Lauraceae, Pinaceae, Zingiberaceae ve Rutaceae familyalarıdır (Moghaddam & Mehdizadeh, 2017).

Aromaterapide sıklıkla kullanılan lavanta, adaçayı, ylang ylang, papatya, kekik, İngiliz nanesi, gül, biberiye, nane, bergamot, silhat, sandal ağacı gibi uçucu yağlardan bazılarının özellikleri, kullanım yerleri ve piyasada mevcut olan bazı ürünleri Tablo 1’de verilmiştir (Bakkali et al., 2008; Dixit, 2003).

Tablo 1: Aromaterapide sıklıkla kullanılan uçucu yağlar

Uçucu Yağ	Özellikleri	Kullanılışı	Ürünler
Bergamot	Antiseptik, canlandırıcı, deri bakımına yardımcı	Sinirsel tansiyon, stres, depresyon, insomnia, migren baş ağrısı	Banyo ürünleri, deri bakım ürünleri
Biberiye	Konsantrasyon artırıcı, tazeleyici, uyarıcı, kan dolaşımını artırıcı, saç büyümesini destekleyici, dezenfektan	Artrit, zihinsel yorgunluk, baş ağrısı, saç dökülmesi, kepek	Banyo ürünleri, vaporizerler, mumlar, saç bakım ürünleri
Lavanta	Çok yönlü yağ, sakinleştirici, dinlendirici, antiseptik	Sinirsel tansiyon, stres, depresyon, insomnia, migren baş ağrısı, akne, çıban, yanık, ezik, sinüzit, bronşit, dermatit, psöriazis, güneş yanığı, burkulma, romatizma, artrit	Banyo ürünleri, vaporizerler, mumlar, deri bakım ürünleri
Nane	Yatıştırıcı, deri yumuşatıcı	Öksürük, nezle, bronşit, sinüzit, zihinsel yorgunluk, baş ağrısı, zayıf ve kırılğan tırnak, enflamasyonlu deri hastalıkları	Banyo ürünleri, deri bakım ürünleri
Papatya	Çok yönlü yağ, sakinleştirici, dinlendirici, antiseptik, antienflamatuvar	Sinirsel tansiyon, stres, depresyon, insomnia, migren baş ağrısı, akne, çıban, yanık, ezik, sinüzit, bronşit, kuru deri, dermatit, psöriazis, güneş yanığı, burkulma, romatizma, artrit	Banyo ürünleri, vaporizerler, mumlar, deri bakım ürünleri
Sandal Ağacı	Sakinleştirici, dinlendirici	Boğaz şikayetleri, stres, depresyon, deri hastalıkları, ruh hali değişiklikleri, insomnia, sinirsel tansiyon, akne, antiseptik	Masaj yağı, banyo ürünleri, vaporizerler, mumlar, deri bakım ürünleri
Silhat (Patchouli)	Sakinleştirici, yatıştırıcı, dinlendirici, tazeleyici, saç sağlığını destekleyici	Sinirsel tansiyon, stres, depresyon, kesik ve ezik, akne	Banyo ürünleri, vaporizerler, mumlar, deri bakım ürünleri, saç bakım ürünleri

3.6. Uçucu Yağların Etkileri ve Kullanım Alanları

Doğada uçucu yağlar, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve insektisit olarak ve ayrıca otçulların bu bitkileri yeme iştahını azaltarak, bitkileri korumada önemli bir rol üstlenir. Ayrıca polenlerin ve tohumların dağıtılması için bazı böcekleri kendine çekerken, istenmeyen bazı türleri ise itmektedir (Bakkali et al., 2008; Steflitsch & Steflitsch, 2008).

Uçucu yağların geleneksel kullanımı da bu yağların doğadaki rollerine benzer niteliktedir. Tropik ülkelerin mutfaklarında geleneksel olarak çokça baharat kullanılmasının esas sebeplerden biri sıcak iklim sebebiyle gelişen

mikropları öldürmektir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda uçucu yağların antiseptik, antimikrobiyal, analjezik, sedatif, antienflamatuar ve spazmolitik özellikleri gösterilmiştir. Bu tıbbi özelliklerinden dolayı bazı lokal anestezi ilaçlarının bileşimine girdikleri bilinmektedir (Steflitsch & Steflitsch, 2008). *Mentha piperita*, *Thymus vulgaris*, *Origanum compactum*, *Salvia officinalis*, *Artemisia absinthium*, *Lavandula angustifolia* gibi bazı uçucu yağlar doğal biyositler olup bitki korumada, gıda işlemede, kozmetik endüstrisinde, doğal lifler içeren izolasyon materyallerinde ve tıbbi tedavide kullanılmaktadır. Biyositler ayrıca müze eserlerini ve antik kitap koleksiyonlarını korumakta etkilidir (Walentowska & Foksowicz-Flaczyk, 2013). Ayrıca uçucu yağların HIV/AIDS'te spesifik fırsatçı enfeksiyonlar için uygun olabilecekleri değerlendirilmiştir (J. Buckle, 2002). Ekolojik dengeyi korumak adına sentetik kimyasal ürünlere alternatif olarak, uçucu yağların kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır (Bakkali et al., 2008). Uçucu yağların antimikrobiyal etkilerinden bazı küçük terpenoitler ve fenolikler sorumlu tutulmaktadır, bu bileşiklerin saf halde iken de antibakteriyel veya antifungal aktivite sergiledikleri belirlenmiştir. Uçucu yağların antibakteriyel etki mekanizması üzerinde çeşitli görüşler mevcuttur. Lipofilik özellikleri sayesinde hücre sitoplazmik membranlarında birikmeleri, membran geçirgenliği artırmaları ve sonuçta hücre içeriğinin dışarıya sızmasının ve mikrobiyal enzim sistemlerinin bozulmasının hücre ölümüne sebep olduğu düşünülmektedir (Oussalah, Caillet, Saucier, & Lacroix, 2006). Diğer bir teoriye göre bu etki yaygın biyokimyasal yolların sıra ile inhibisyonu, koruyucu enzimlerin inhibisyonu, hücre duvarında aktif ajanlarla kombinasyonu ve bu ajanların diğer antimikrobiyallerin hücreye alımını artıracak şekilde kullanılması sonucu gerçekleşir. Mikroorganizmaların membran bütünlüğünün bozulması sonucunda hücre ölümünün gerçekleştiğinde şüphe olmamakla birlikte, metabolik yollar üzerindeki spesifik etki mekanizmasının ileri çalışmalarla tam olarak aydınlatılması gerekmektedir (Lv, Liang, Yuan, & Li, 2011; Steflitsch & Steflitsch, 2008).

Aromaterapi klinik anlamda özellikle hipertansiyonda, depresyonda, anksiyetede, demansta, zihinsel sağlığın iyileştirilmesinde ve ağrı kesici olarak kullanılmaktadır. Edris ve arkadaşları, uçucu yağlar veya terpenik bileşenlerin inhalasyon yoluyla kullanıldığında merkezi sinir sistemine etki ettiklerini ortaya koymuşlardır (Watt & Janca, 2008). Bazı çalışmalar aromaterapinin ameliyat sonrası ağrı, fibromiyalji ve dismenore ağrısı gibi ağrıların da içinde olduğu farklı ağrılara sahip hastalarda, ağrının azaltılmasında etkili olduğunu söylemektedir (Lee et al., 2012). Aromaterapi ve aromaterapi yağlarının güzel kokularının, kronik ağrının algılanmasını değiştirebileceği ve stresle baş etmeyi kolaylaştıracağı kanısına varılmıştır (J. Buckle, 2002; Dixit, 2003). Aromaterapi ve masajın bilhassa adolesanların zihinsel zorluklarında etkili olduğu gösterilmiştir. Aromaterapi masajının kısa dönemde ruh halini iyileştirmede ve anksiyetede etkili olduğu, uzun dönemde

ise depresyon üzerinde pozitif sonuçlar doğurduğu bilimsel çalışmalarla ortaya konmuştur (Edge, 2003). Mekanizma çalışmaları aromaterapinin enkefalin, endorfinler, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin salımını desteklemek suretiyle etki ettiğini düşündürmektedir. Enkefalin ve endorfinler ağrıyı azaltarak iyilik hissi oluştururken, serotonin rahatlamaya ve sakinlemeye yardımcı olur ve noradrenalin stimulan etki gösterir (Kyle, 2006). Uçucu yağlar olağanüstü bir dengeleme özelliğine haizdir. Çünkü uçucu yağlar bazısı stimulan bazısı sedatif birçok bileşenden meydana gelmektedir. Adaptogenik etki olarak ifade edilen bu etkileri sayesinde durumun gerektirdiği şekilde uçucu yağ stimulan veya sedatif etki göstermektedir (Steflitsch & Steflitsch, 2008).

Uçucu yağların farklı biyolojik etkilerinin de değerlendirildiği prelinik ve klinik çalışmalar mevcuttur. Uçucu yağlar doğal güçlü antioksidanlardır ve yakın zamanda hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, bazı yaşlanma semptomlarını durdurdıkları gösterilmiştir (Dixit, 2003). Başka bir çalışmada uçucu yağların immünglobulinlere etki ettikleri görülmüştür. Uçucu yağın fenolik bileşenleri IgM'ye benzer, monoterpenik alkoller ise IgG'ye benzer farmakolojik etki göstermiştir. Uzun süreli kanıtlar, bazı uçucu yağların inhale edilmesinin, öksürük ve konjesyonu izale ettiğini, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarını önlemede veya tedavi etmede başarılı olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan Umbelliferae familyasına mensup bitkilerden elde edilen uçucu yağların hazımsızlık, flatulens ve dispepsi şikayetlerinin tedavisinde başarılı şekilde kullanıldıkları görülmektedir. Ylang ylang, geranium, karabiber ve gül gibi birçok uçucu yağın cinsel isteği artırdığı bilinen bir gerçektir (Steflitsch & Steflitsch, 2008). Uçucu yağların önemli bir diğer özelliği genotoksik etkilerinin olmaması ve antikanser özellikleridir. Uçucu yağların ve bazı bileşiklerinin apoptotik veya nekrotik etkilerle, tümör hacminin veya tümör hücre proliferasyonunun azaltılmasında rol oynadığı çalışmalarla gösterilmiştir (Bakkali et al., 2008). Yapılan klinik çalışmalarda çuha çiçeği ve lavanta uçucu yağlarının romatoit artritteki rahatlatıcı etkileri kayda geçmiştir (Paul et al., 2022).

Ne yazık ki, aromaterapinin terapötik etkileri klinik çalışmalarla yeterince desteklenememektedir. Klinik kanıtlar elde edilememesindeki en önemli problem örneklemelerin küçük tutulması, uçucu yağların uygulama yöntemi ve dozajlarındaki farklılık ve uçucu yağların aromalarını maskeleyemedeki zorluktan dolayı kör çalışmaların yapılamaması gibi metodolojik zorluklardır (Kyle, 2006; Lee et al., 2012; Watt & Janca, 2008).

Günümüzde bilinen üç bin civarı uçucu yağdan üç yüz tanesi ve bunların bazı bileşenleri kozmetik ürünlerde, parfümlerde, makyaj malzemelerinde, temizlik ürünlerinde, tarımda, prezervatif ve katkı maddesi olarak gıdada, diş hekimliğinde ve doğal ilaç yapımında kullanılmakta olup ticari önem taşımaktadır (Bakkali et al., 2008).

Uçucu yağlar eskiden beri kozmetolojide yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Yunanca “süslenmekte usta” anlamına gelen *kos-metikos* sözcüğünden türetilen kozmetikler sağlıklı deriyi korumak, yaşlanmayı geciktirmek, deride oluşan yüzeysel kırışıklıkları gidermek, çeşitli izleri gizlemek, güneşten korunmak gibi çok çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. *Kozmesötik* ise kozmetik ve ilaç arasında bir konumda yer alan, güzellik dışında çeşitli nedenlerle ortaya çıkan kamufraj, vitiligo (ala), skar (nedbe) oluşumu, pigmentasyon (renk) bozuklukları ve alopesi (kellik) gibi deri ve deri eklerinin görünümünü etkileyen hastalıkların tedavisi sırasında veya sonrasında uygulanan ve fizyolojik etki meydana getiren preparatlara verilen isimdir (Çomoglu, 2012).

Deri ve deri eklerine tatbik edilen kozmetiklerin en önemli amacı derinin fizyolojik özelliklerini değiştirmeden güzelleştirmek ve korumaktır. Ancak bu gruptaki bazı antibesoreik ürünler, nemlendiriciler, melanositleri hedef alan pigmentojenik hücreler, ter bezlerini hedef alan antiperspiranlar ile hipodermisi hedef alan zayıflatıcı ve inceltici ajanlar etkilerini deri üzerinde değişiklere yol açarak gösterirler. Kozmesötikler grubunda yer alan minoksidil içeren saç losyonları, AHA (alfa-hidroksi asit) içeren kremler ve losyonlar, retinoik asit içeren krem, losyon ve jeller ise bir dermatolog önerisi ile kullanılmalıdır (Çomoglu, 2012).

Dikkatli olunması gereken bir husus bu ürünlerin iyi bir şekilde muhafaza edilmesi, ortak kullanılmaması ve son kullanma tarihlerinin kontrol edilmesidir. İçeriklerinde hassasiyet ve alerji oluşturabilen bileşenleri barındırabilecekleri unutulmamalıdır. Aromaterapötikler genellikle deri yolunu kullandıkları için, kozmetolojideki kurallara burada da dikkat edilmesi gerekir. Kozmetik sektöründe önemli bir yeri olan parfüm sanayisi de kokulu maddeleri, yani aromaterapötiklerin aktif maddesi olan uçucu yağları kullanmaktadır. Parfüm sektöründe kullanılan uçucu yağlar ayrı bir başlık altında incelenecektir.

3.7. Uçucu Yağların Parfümerideki Yeri

Parfümler kokulu maddelerin, fiksatorlerin, çözücülerin ve uçucu yağların karışımıdır. Karışımlar içerdikleri uçucu yağ, alkol ve su oranlarına göre çeşitli isimlerle anılırlar (Tablo 2). İsteğe bağlı olarak tabloda verilen formüllere ek olarak genellikle %5'ten daha az oranda gliserin, fiksator ve parfümün raf ömrünü uzatmak amacıyla ilave koku konulabilir. Parfümün vücut tarafından daha kolay kabul edilebilmesi için uçucu yağlar uygun bir solvan ile (genellikle alkol ve su) seyreltilir. Mümkün olduğu kadar kokusuz alkol, yüksek kalite votka veya dereceli alkol en fazla kullanılan solvanlardır. Seyreltme işlemine tabi tutulmadığı takdirde uçucu yağlar alerjik reaksiyonlara neden olurlar. Seyreltme işlemi en çok alkol ve alkol-su

karışımıyla, ilaveten fraksiyonlanmış hindistan cevizi yağı, jojoba yağı ve balmumu ile yapılabilmektedir.

Tablo 2: Parfümeride kullanılan uçucu yağ karışımları

Karışımın Adı	Uçucu Yağ (%)	Su (%)	Alkol
<i>Parfüm Ekstresi</i>	100	-	✗
<i>Parfüm</i>	40 (Tipik olarak 20-25)	< 5	✓
<i>Eau de Parfum</i>	10-20 (Tipik olarak 15)	5-10	✓
<i>Eau de Toilette</i>	5-15 (Tipik olarak 8-10)	10-15	✓
<i>Eau de Cologne</i>	3-8 (Tipik olarak ≤5)	10-20	✓
<i>Losyon ve After shave</i>	1-3	20-30	✓

Uçucu yağlar kokunun açılma kademelerine bağlı olarak “üst”, “orta” ve “baz” olarak sınıflandırılır. Pek çok uçucu yağ bu üç özelliği de taşıırken bazıları sadece birini taşıyabilir. Üst sınıftakiler 3, orta sınıftakiler 2 ve baz sınıftakiler 1 damla olarak kullanılır. Üst sınıf keskin ve uçucu özellik gösterir, hızla etkisini gösterip 30 dakika içinde kaybolur, uyarıcıdır. Turunçgiller (bergamot, greylift, limon, mandalin), yasemin, lavanta, neroli, *Melaleuca (tea tree)*, nane uçucu yağları üst sınıfa örnektir, okalptüs ise üst-orta arasında yer alır. Orta sınıf daha az uçucudur, kokuları 1-3 saat dayanır, dengeleyici ve sakinleticidir. Orta sınıfa çam, hindistan cevizi, geranium, lemongrass, neroli, karanfil, biberiye, kekik, adaçayı, ylang ylang, tatlı kekik, gül ve papatya uçucu yağları örnek olarak verilebilir. Baz sınıftakiler, en az uçucudur ve karışımda fiksator olarak kullanılır. Diğer yağlardan daha ağır bir yağ olup rahatlatıcıdır. Baz özelliği derin, ılık ve duygusal his verir, genellikle tatlı kokuludur. Reçinemsiz odunsu kokular, örneğin sandal ağacı, vanilya, sedir, silhat, tarçın, frankincense (günlük), mür veya çiçeklerden ylang ylang ve yasemin uçucu yağları baz sınıftadır.

Uçucu yağların parfüm sektöründe kullanılmasıdaki kural, uçucu yağların ya koku benzerliği veya etki benzerliğine göre bir araya getirilmesidir. Hazırlamada usul seyreltilmemiş alkol üzerine, önce baz sınıftaki uçucu yağın ilave edilmesi, daha sonra orta sınıf uçucu yağın ilavesi ve üst sınıf uçucu yağ ile tamamlanmasıdır. Karışım 48 saat-1 ay

süresince, kapalı bir kapta bekletildikten sonra, su ve gerekirse gliserin ilave edilir. Bazı durumlarda alkol ve yağ karışımının süzülmesi istenebilir bu durumda su ilave etmeden önce, kahve filtresi kağıtları yardımıyla süzme gerçekleştirilir. Bitmiş ürün iyi kapatılmış kaplarda, ışıktan korumak amacıyla renkli veya şeffaf olmayan kaplarda saklanmalıdır.

3.8. Pazarlamada Kokunun Etkisi

Araştırmacılar kokuların müşterinin davranışını etkileyebildiğini söylemektedir. Bu nedenle günümüzde müşterilerin çekici güzel kokulu ortamlarda bulunmalarını sağlamak önemli bir hal almıştır. Mağaza, otel, gazino ve müzelerde bu olfaktör taktiklere rağbet olduğu görülmektedir. Büyük sentetik koku üreticilerinden biri olan International Flavors & Fragrances, kokuların insanlarda bıraktığı izlenimler hususunda bir harita geliştirmiştir. Buna göre örneğin kavun/karpuz arkadaşlık, gençlik, mutluluk hisleri oluştururken, vanilya kokusu Amerikalılara göre rahat, Fransızlara göre zarif ve feminen, bazı Asya ülkelerinde ise şurubumsu his oluşturmakta, yasemin ise Hint toplumunda çok sevilirken, Amerikalılar tarafından nahoş karşılanabilmektedir (Jeremy, 2006).

4. Güvenli ve Etkili Aromaterapi

Yakın geçmişte sentetik ilaçların yan etkileri nedeniyle tüketicide meydana gelen hayal kırıklığı, doğal ürünlere olan rağbeti artırmıştır. Piyasada satılan aromaterapi ürünleri, dinlendirmeyi, yeniden canlandırmayı, zihne veya bedene yardım etmeyi vaat etmektedir. Artan taleple birlikte umarız ki uçucu yağların ve aromaterapötiklerin güvenli ve bilimsel kullanımları hususundaki gayretler de artacak ve bu ürünlerin bilinçli kullanımı için uzmanlar tarafından doğru yönlendirmeler sağlanacaktır.

Uçucu yağların güvenli kullanımındaki anahtar noktalardan birisi yağın saflığıdır (Manion & Widder, 2017). Bununla birlikte, uçucu yağların toksisitesi bitkiden bitkiye farklılık göstermektedir. Genel olarak yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında, oral kullanıldığında ve lipofilik özellikleri sayesinde membranları çok hızlı geçebilme kabiliyetleri nedeniyle toksik etkileri söz konusu olabilmektedir. Bazı uçucu yağlar ise düşük konsantrasyonlarda bile içerdiği toksik bileşenler sebebiyle doğal olarak toksiktir ve bu sebeple aromaterapide kullanılamazlar. Uçucu yağların kullanımında sinnamil alkol, hidroksisitonellal, izoöjenol ve geraniol gibi aromatik bileşenler sebebiyle alerjik deri reaksiyonlarıyla sık karşılaşmaktadır, bu sebeple bu bileşenler için bir konsantrasyon limiti belirlenmiştir (Lis-Balchin, 2006).

Bazı uçucu yağlar, furokumarinler gibi fotoaktif moleküller içerir. Örneğin, *Citrus bergamia* uçucu yağının içerdiği psöralen ultraviyole A ışığı

altında DNA bağlanmalarına neden olur, bu durum sitotoksik ve hayli mutajenik olabilir. Bununla birlikte bu yağ karanlıkta tek başına sitotoksik veya mutajenik değildir. Sitotoksisite ve fototoksisite, uçucu yağdaki moleküllerin tipi, hücredeki yerleşimi ve ışık etkisiyle farklı radikalik ürünlere dönüşüp dönüşmediği ile ilişkilidir (Bakkali et al., 2008).

Astım ve akut kalp hastalıklarından muzdarip kişilerde, daha savunmasız grup olarak ifade edilen yaşlı ve çocuk hastalarda aromaterapi mutlaka uzman gözetiminde uygulanmalıdır. Hassas ciltli insanların aromaterapötiklerin düzenli kullanımından önce yama testi yapmaları önemlidir. Şayet konsantre yağ deriye veya gözlerle temas ederse bol miktarda bitkisel yağ ile çıkartılmalı ve akabinde tıbbi yardıma başvurulmalıdır.

Kronik toksisitesi ve riskleri konusundaki bilginin yetersiz olması nedeniyle, çoğu uçucu yağın gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır. Yüksek dozlarda potansiyel abortifasiyen, emanagog ve/veya nörotoksik etkileri olduğu kesin bilinen ve hormonal özellikteki uçucu yağlar hamilelik süresince kullanılmazlar.

Aromaterapi yapılan kişi, aynı anda çoklu ve düzenli ilaç kullanmakta ise, aromaterapi tedavisi uygulanmaz. Çünkü uçucu yağların bazıları, ilaçların etkisini nötrleştirir veya yan etki yaratabilir. Yüksek tansiyonu olan kişilerde Rosmarini (biberiye) oleum; epilepsi rahatsızlığı olan kişilerde Foeniculi (rezene) oleum, Eucalyptii (okaliptüs) oleum ve Origanii/Thymi (kekik) oleum kullanılmamalıdır. Rosmarini (biberiye) oleumu epilepsi hastaları az miktarda kullanabilirler. Diyabet (şeker) hastalarında okaliptüs, ıtır ve limon kullanılmamalıdır. Duyarlı kişilerde kafur, lavanta, yasemin, gül ve Asteraceae bitkilerinin uçucu yağlarının alerjik reaksiyonlara yol açtığı bildirilmiştir. Pek çok *Salvia* (adaçayı) türünün uçucu yağları, taşıdığı tujon maddesi nedeniyle sinir sistemi üzerine toksiktir. Uzun süre devamlı *Mentha* (nane) uçucu yağı kullanımı, kan değerlerinde istenmeyen sonuçlara yol açar. Öksürükte ve gastrointestinal sistem bozukluklarında kullanılan *Mentha pulegium* (yarpuz) uçucu yağı hamilelerde düşük meydana getirebilmektedir. Uzun süre *Juniperus* (ardıç) uçucu yağı kullanımı böbreklerde toksik etkilere; *Artemisia absinthium* (pelin otu) uçucu yağı ise demansa neden olur. Aynı yağ ve karışımı uzun süre kullanmamak gerekir. Aromaterapi yağları, uzman tavsiyesi olmadıkça dahilen tüketilmemelidir (Dixit, 2003; Edge, 2003; Watt & Janca, 2008).

5. Referanslar

Acıduman, A., & Aşkit, Ç. (2020). Ebū'l-Kāsim ez-Zehrāvī'nin Et-Taşrīf Eserinde Çocukların Tedbiri. *Dört Öge*, 18, 111-128.

- Alraghran, A., & Khatib, C. (2015-2016). The New Informations About Aromatherapy and Scents Edited by Albucasis. *Journal of the International Society for the History of Islamic Medicine (JISHIM)*, 14-15, 64-83.
- Aromatic Plants: The Technology, Human Welfare and Beyond.* (2021). (A. B. Sharangi Ed.). New York: Nova Science Publishers, Inc.
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils—a review. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 446-475.
- Başaran, A. A. (2009). Natural Aromatherapy: Herbs & Essences. *Türkiye Klinikleri*, 29(5), 86-94.
- Başer, K. H. C. (2009). Uçucu yağlar ve aromaterapi. *Fitomed*, 7, 8-25.
- Betts, T. (2003). Use of aromatherapy (with or without hypnosis) in the treatment of intractable epilepsy—a two-year follow-up study. *Seizure*, 12(8), 534-538.
- Buckle, J. (2002). Clinical aromatherapy and AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 13(3), 81-99. doi:10.1177/10529002013003006
- Buckle, J. (2015). *Clinical Aromatherapy Essential Oils in Healthcare* (Third ed.). London, UK: Elsevier.
- Cui, J., Li, M., Wei, Y., Li, H., He, X., Yang, Q., . . . Qin, D. (2022). Inhalation Aromatherapy via Brain-Targeted Nasal Delivery: Natural Volatiles or Essential Oils on Mood Disorders. *Front Pharmacol*, 13, 860043. doi:10.3389/fphar.2022.860043
- Çomoglu, T. (2012). Kozmetikler. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 1(16), 1-8. doi:10.12991/201216414
- Dixit, S. (2003). Aromatherapy in Personal Care Products. *Chemical Weekly*, 7(6), 19-23.
- Edge, J. (2003). A pilot study addressing the effect of aromatherapy massage on mood, anxiety and relaxation in adult mental health. *Complementary Therapies in Nursing and Midwifery*, 9(2), 90-97.
- Firenzuoli, F., Jaitak, V., Horvath, G., Bassole, I. H., Setzer, W. N., & Gori, L. (2014). Essential oils: new perspectives in human health and wellness. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 467363. doi:10.1155/2014/467363
- Handbook of Essential Oils: science, technology, and applications.* (2009). United States of America: CRC Press.

- Inoue, T. (2017). Al-Kindi's Attack on Alchemy and His Perfume Making. *Orient*, 52, 79-92.
- Jain, N. K., & Mishra, V. (2012). Aromatic waters. In *Pharmaceutics-I (General Pharmacy)- A Practical Manual*. Hyderabad: PharmaMed Press.
- Jeremy, C. (2006). Scents and Sensibility. *Time*, 168(18).
- Kartal, M., Demirbolat, İ., & Demirci, F. (2021). Avrupa Farmakopesinde Bulunan Uçucu Yağlar ve Aromaterapide Klinik Kullanımları. In A. Altıntaş & M. Kartal (Eds.), *Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp-Aromaterapi* (pp. 26-42). Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Keville, K., & Green, M. (2009). *Aromatherapy A Complete Guide to the Healing Art* (Second ed.). Berkeley: Crossing Press.
- Kyle, G. (2006). Evaluating the effectiveness of aromatherapy in reducing levels of anxiety in palliative care patients: results of a pilot study. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 12(2), 148-155.
- Lawless, J. (2013). *The Encyclopedia of Essential Oils: The Complete Guide to the Use of Aromatic Oils In Aromatherapy, Herbalism, Health, and Well-Being*: Conari Press.
- Lee, M. S., Choi, J., Posadzki, P., & Ernst, E. (2012). Aromatherapy for health care: an overview of systematic reviews. *Maturitas*, 71(3), 257-260.
- Lis-Balchin, M. (2006). *Aromatherapy science: a guide for healthcare professionals*: Pharmaceutical press.
- Lv, F., Liang, H., Yuan, Q., & Li, C. (2011). In vitro antimicrobial effects and mechanism of action of selected plant essential oil combinations against four food-related microorganisms. *Food Research International*, 44(9), 3057-3064. doi:10.1016/j.foodres.2011.07.030
- Manion, C. R., & Widder, R. M. (2017). Essentials of essential oils. *Am J Health Syst Pharm*, 74(9), e153-e162. doi:10.2146/ajhp151043
- Micozzi, M. S. (2018). *Fundamentals of complementary, alternative, and integrative medicine-E-book*: Elsevier Health Sciences.
- Moghaddam, M., & Mehdizadeh, L. (2017). Chemistry of Essential Oils and Factors Influencing Their Constituents. In *Soft Chemistry and Food Fermentation* (pp. 379-419).

- Oussalah, M., Caillet, S., Saucier, L., & Lacroix, M. (2006). Antimicrobial effects of selected plant essential oils on the growth of a *Pseudomonas putida* strain isolated from meat. *Meat Sci*, 73(2), 236-244. doi:10.1016/j.meatsci.2005.11.019
- Panda, S., Sahoo, S., Tripathy, K., Singh, Y. D., Sarma, M. K., Babu, P. J., & Singh, M. C. (2020). Essential oils and their pharmacotherapeutics applications in human diseases. *Advances in Traditional Medicine*, 22(1), 1-15. doi:10.1007/s13596-020-00477-z
- Paul, A. K., Jahan, R., Paul, A., Mahboob, T., Bondhon, T. A., Jannat, K., . . . Rahmatullah, M. (2022). The Role of Medicinal and Aromatic Plants against Obesity and Arthritis: A Review. *Nutrients*, 14(5). doi:10.3390/nu14050985
- Sadgrove, N. J., Padilla-Gonzalez, G. F., & Phumthum, M. (2022). Fundamental Chemistry of Essential Oils and Volatile Organic Compounds, Methods of Analysis and Authentication. *Plants (Basel)*, 11(6). doi:10.3390/plants11060789
- Schiller, C., & Schiller, D. (2008). *The Aromatherapy Encyclopedia A Concise Guide to Over 395 Plant Oils* (K. Anspach Ed.). Laguna Beach, CA: Basic Health Publications, Inc.
- Schlosser, Š. (2011). *Distillation – from Bronze Age till today*. Paper presented at the 38th Int. Conf. SSCHE, Tatranské Matliare (Slovakia).
- The Smells and Senses of Antiquity in the Modern Imagination*. (2022). (A. Grand-Clément & C. Ribeyrol Eds.). London: Bloomsbury Academic.
- Soares, G., Bhattacharya, T., Chakrabarti, T., Tagde, P., & Cavalu, S. (2021). Exploring Pharmacological Mechanisms of Essential Oils on the Central Nervous System. *Plants (Basel)*, 11(1). doi:10.3390/plants11010021
- Steflitsch, W., & Steflitsch, M. (2008). Clinical aromatherapy. *Journal of Men's Health*, 5(1), 74-85.
- Walentowska, J., & Foksowicz-Flaczyk, J. (2013). Thyme essential oil for antimicrobial protection of natural textiles. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 84, 407-411. doi:10.1016/j.ibiod.2012.06.028
- Watt, G. v. d., & Janca, A. (2008). Aromatherapy in nursing and mental health care. *Contemporary Nurse*, 30(1), 69-75.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 26

insac



**Determining the Effect of Narration and Sample Case
Watching Methods on Nursing Students' Views on
Euthanasia
(Serap Torun, Gülşah Kumaş, Osman Bilgin)**

Determining the Effect of Narration and Sample Case Watching Methods on Nursing Students' Views on Euthanasia

Serap Torun¹, Gülşah Kumaş², Osman Bilgin³

¹ Çukurova University, Health Science Faculty, E mail: torunserap@gmail.com

² Çukurova University, Health Science Faculty, E mail: gulsahkumas@gmail.com

³ Çukurova University, Health Science Faculty, E mail: obilgin00@gmail.com

1. Introduction

As all members of health care team, it is important to determine the opinions of the nursing candidates who will join the team in a short time about euthanasia and to determine the social views on this issue. Deontological and medical ethics courses taken during formal vocational education should also be effective and sufficient in order to identify ethical problems that students will face in euthanasia and other ethical debates in the professional life, to develop behavior appropriate to ethical values and to evaluate the legal dimensions of these problems. The fact that these courses are given to nurses during the education process provides an advantage for the students.

The right to life, which is the most important protector of human life as a fundamental right granted to human beings by law (Savcı, 1980), sometimes appears as a right to be waived when health problems cannot be dealt with in maintaining life. In this case, the way to end life in accordance with human dignity is important. It is known that in ancient Greece, Plato was of the opinion that "quick death is better than hopeless illness" (Güven, 2017). For euthanasia defined as beautiful death, peace, comfort and convenience, Hippocrates imposed a ban in his oath that contains the rules that are put forward for the situations that should be obeyed by the physicians (Oğuz, 1996). The debate on euthanasia has been ongoing for many years in the fields of health, law and religion and remains timely as an ethical dilemma.

Each field that discusses euthanasia defines the concept in its own words. Euthanasia is a sin since it is equivalent to "taking the life bestowed by God" in religious definitions, while it is an action considered within the scope of the principle of benefit and harm in medical definitions. It is sometimes defined a a right and sometimes as a criminal act in legal definitions (Güven, 2017). Euthanasia can be defined as "termination of life upon the request of that person or his/her legal guardian by applying lethal agents through

medical means or not enduring life by stopping medical aid for a person who has a terminal disease, who does not have an expectation of medical treatment and recovery, or who suffers in a way that cannot be tolerated physically/mentally". According to another definition of legal content, euthanasia is defined as manslaughter due to pity or killing someone to save them from unbearable suffering (Güven, 2017, Artuk et al., 2002). According to another definition, it is the painless ending of a person who is mentally competent, whose condition is known by himself/herself and his/her relatives, who has been medically adopted that he/she will not recover and will continue to suffer unbearable pain until his/her death, through the doctor who treats him/her upon a decision he/she has made with his/her own consciousness and free will (Widdershoven, 2005). The legal meaning of euthanasia can be improved in terms of rights and freedoms. In this respect, euthanasia is a "right to death". Euthanasia, contrary to the right to life, is the "negative right to life" (Artuk et al., 2002, Tepehan, 2006, Güven, 2000, Şen, 2015).

Euthanasia is classified as active and passive euthanasia. Active euthanasia is the direct use of medical methods that provide death. For example, it is the deliberate injection of the drug that will result in death to eliminate the pain and suffering of the patient (Güven, 2017). More precisely, the patient's life is terminated by a physician. In medical terms, the doctor terminates the patient's life by administering the drug that will cause sudden death following a deep sedation at a lethal dose (Nehir et al., 2006). Passive euthanasia, on the other hand, is euthanasia performed with a negative action that will result in death by remaining inactive (Şen, 2015, Mandıracıoğlu and Özsoy, 1995). Passive euthanasia is generally accepted as accelerating death by not providing life-supportive treatment that allows the patient to live for a while or by terminating life-supportive treatment (Özkara et al., 2004). The person is not actively killed but is left to die. In addition, deliberate failure to give nutrients to a person in need of nutrition is considered passive euthanasia (Oğuz, 1996, Özkara, 2001, Truog and Berde, 1993, Besiri, 2009).

In modern medical practice, euthanasia means "the act of helping one's death at will". Active (the administration of lethal agent by the physician) and passive (the lack of intervention that prolongs the patient's life) euthanasia, which maintains terminological validity in our country, has been discussed in various aspects in recent years in Turkey as well as all over the world (T24, 2015). Many countries are trying to determine their own approach to euthanasia. As of 2019, active and passive euthanasia has become more acceptable throughout the world. The countries where euthanasia is not criminalized by legal regulations and no longer regarded as a criminal offense are Germany, the Netherlands, Belgium, France, Luxembourg, Switzerland, Canada (general), states of Oregon, Washington, Montana,

Vermont, California, and Colorado in the United States, and the Australian state of Victoria (Widdershoven, 2005, Haber, 2013, Hürriyet, 2017, T24, 2015, Gastmans et al., 2004).

Although euthanasia is not accepted in the UK, there are cases in which passive euthanasia is accepted, especially regarding patients in permanent vegetative state. It is known that there is no legal follow-up especially in indirect active euthanasia due to drugs administered to reduce pain (Smith II, 2012). "Right to life" in Turkish Law is protected by all positive legal rules, especially the Constitution. Article 17 of the Constitution states that "Everyone has the right to life, the right to protect and develop their material and spiritual being". It is foreseen by the provision of paragraph 2 that the body integrity of the person shall not be touched and that he / she shall not be subjected to scientific and medical tests without his/her consent, except for the medical obligations and the circumstances specified in the law (Yıldırım, 2004). Although there is no direct article in the Turkish Penal Code (TPC) dated October 12, 2004 on euthanasia, it falls under the scope of manslaughter (Demirörs and Hızal, 2016). The right to life is protected by Articles 81, 83, 84 and 85 of the TPC. Articles 25 and 26 list the reasons for abolishing or reducing criminal liability, while Article 62 covers the reasons for easing the punishment for the benefit of the perpetrator. Although there is no euthanasia-specific provision in the Turkish Penal Code, it is prohibited in the paragraph 1 of the Article 14 of the Medical Deontology Regulation and Article 13 of the Ministry of Health Patient Rights Regulation (Özkara, 2001, Truog and Berde, 1993, Besiri, 2009).

Euthanasia is a topic that can always be on the agenda for healthcare team members during and after the training process. The social, legal, political and ethical views of the nurses, who serve in the areas needed by healthy and sick individuals and make up the majority of the health care team, on euthanasia from their education life are quite important (Altun and Ersoy, 2003, de Graaff et al., 2012, Abaan, 1997). For this reason, euthanasia is discussed with the pre-service nurses in every aspect as well as care for patients and their families in the terminal period, and it is aimed to enable them to develop an objective perspective. Although there are researches (Altun and Ersoy, 2003, de Graaff et al., 2012, Aksoy et al., 2002, Çobanoğlu and Algier, 2004, Beder et al., 2010, ÇINAR et al., 2012, Karaarslan et al., 2014) that include the opinions of health team members on euthanasia in our country, researches reflecting the views of nursing students (Şen, 2015, Akçıl et al., 1998, Nehir et al., 2006) and the effects of medical ethics education are limited (Özkara et al., 2004).

2. Method

2.1. Aim

This research was carried out to determine the effect of narration and sample case watching methods used during teaching on the views of nursing students about euthanasia.

2.2. Research Model

This quasi-experimental research was applied in three stages. In the first stage of the research, the opinions of the students before euthanasia training were determined by data collection form. In the second stage, two-hour specific training was given, and their opinions were determined one week later by using the same data collection form. In the third stage, one week after the training, a film was watched on the subject, and their opinions were obtained using the same data form.

2.3. Population and Sampling

The population of the research consisted of 98 students who took Medical Ethics course in Nursing Department of Faculty of Health Sciences in a public university. It was aimed to reach the whole population instead of sampling. The sample consisted of 79 third grade students who agreed to participate in the research on a voluntary basis, and 12 participants were excluded from the research because they filled out any of the data collection forms that were presented to them three times. Therefore, the final sample number was determined as 67.

2.4. Data Collection Tool

In the research, a questionnaire developed by Kumaş in 2005 was used (31). Questionnaire form consists of seven questions, including two demographic questions (age, gender), a question on which participants evaluate themselves about their level of knowledge on euthanasia, two case examples (Case 1: Active voluntary euthanasia, Case 2: Passive involuntary euthanasia) on which they can present their opinions, and two questions on which they can present their opinions on the practice of euthanasia in Turkey. The followings are case samples which students are asked to evaluate. Participants were asked to state their responses to the request for euthanasia if the patient was a patient of theirs, a family member, and themselves.

Case 1: "A 50-year-old patient with a terminal disease, widespread metastases of liver cancer, unbearable pain and unable to perform daily living

activities such as feeding, dressing and excretion wants to end his life painlessly through drug administration."

Case 2: "Nutrition of 20-year-old university student who has come into vegetation as a result of a traffic accident is provided by gastrostomy with no chance of gaining health with the available facilities. His family demands that the gastrostomy tube be withdrawn, arguing that their child will not want to keep living under these conditions."

2.5. Data Collection

Surveys were distributed by researchers before the lecture, and the first data were collected. Each student who voluntarily agreed to participate in the research was asked to identify a nickname and then use the same nickname in the data collection form to be completed. It took 10-15 minutes to complete a questionnaire. The data collection form was used three times, namely before the lecture, one week after the lecture and finally after the film watching. The data collection process took a total of three weeks.

2.6. Narration and sample case watching material

The narrative content of euthanasia includes the definition, history, types of euthanasia, its applicability in Turkey and in the world, and legal regulations on euthanasia. The content of the subject was conveyed to the students in two 45-minute lessons with a 15-minute break.

As the sample case watching tool of the research, the film "The Sea Inside" (Mar Adentro) was watched. The Sea Inside is a 2004 Spain-Italy-France co-production starring Javier Bardem. The film lasts a total of 125 minutes. The film screenplay was written by Alejandro Amenabarve Mateo Gil and directed by Alejandro Amenabar, the film took home the Best Foreign Language Film Oscar in the 2005 Academy Awards. The film centers around the life story of Spaniard Ramón Sampedro, who has to live bedridden for 30 years and has fought a campaign to win the right to end his life through euthanasia (Amenabar, 2004).

2.7. Analysis of Data

Statistical analysis of the data was performed using IBM SPSS program. Data were evaluated using number, percentage, mean, standard deviation and chi-square tests.

2.8. Limitations of the Research

The population and the sample of the research were limited to third year nursing students taking Medical Ethics course. Therefore, the results cannot be generalized.

2.9. Ethical Dimension of the Research

Institutional permission was obtained in order to conduct the research. Verbal consent was obtained from the participants because they were over 18 years old and the participation in the research was on a voluntary basis.

3. Findings

The mean age of the participants was 21.73 ± 1.33 (min.20-max.26), 58.2% of them were female, and all were third grade students.

When self-evaluation of the participants' level of knowledge about euthanasia was examined, 35.8% stated that the level of knowledge specific to the subject was sufficient before receiving training on euthanasia, 92.5% stated that they had sufficient information after training and 97% after watching films. There was a statistically significant difference ($p < 0.01$) between the participants' self-assessment of their knowledge levels before and after the training and before and after watching the film (Table 1).

Table 1. Self-assessment of students' knowledge of euthanasia (N=67)

Personal Knowledge Level of Euthanasia	Before Training		After Training		After Film		p
	n	%	n	%	n	%	
No knowledge	2	3.0	-	-	-	-	.000
My Knowledge Level Is Not Enough	41	61.2	5	7.5	2	3.0	
My Knowledge Level Is Enough	24	35.8	62	92.5	65	97.0	

In Case 1, which included active voluntary euthanasia, the opinions of the students with regards to accepting the euthanasia request for the patient they cared for, one of their family members and themselves before and after the training and after the film were examined. Before training on euthanasia, 29.9% stated that they would accept euthanasia request from their patient and 37.3% would accept euthanasia request from one of their family members while 41.8% would request euthanasia for themselves. After receiving

subject-specific training, 28.4% stated that they would accept euthanasia request from their patients and 25.4% would accept euthanasia request from one of their family members, while 38.8% would ask for euthanasia themselves. After watching the film, 53.7% stated that they would accept euthanasia request from their patients and 59.7% would accept euthanasia request from one of their family members, while 50.7% stated that they could request euthanasia for themselves. In case 1, there was a statistically significant difference ($p<0.01$) between the options of "your patient" and "one of your family members" before and after the training (Table 2).

Table 2. The opinions of the students about the patient given in Case 1 (N=67)

What would be your choice if Case 1 was your patient, family member, or yourself?		Before Training		After Training		After Film		p
		n	%	n	%	n	%	
Your patient	I accept	20	29.9	19	28.4	36	53.7	.003
	I do not accept	47	70.1	48	71.6	31	46.3	
One of your family members	I accept	25	37.3	17	25.4	40	59.7	.000
	I do not accept	42	62.7	50	74.6	27	40.3	
Oneself	I accept	28	41.8	26	38.8	34	50.7	.350
	I do not accept	39	58.2	41	61.2	33	49.3	

In Case 2, which included active voluntary euthanasia, the opinions of the students with regards to accepting the euthanasia request for the patient they cared for, one of their family members and themselves before and after the training and after the film were examined. Before training on euthanasia, 35.8% stated that they would accept euthanasia request from their patient and 31.3% would accept euthanasia request from one of their family members, while 35.8% would request euthanasia for themselves. After receiving subject-specific training, 23.9% stated that they would accept euthanasia request from their patients and 22.4% would accept euthanasia request from one of their family members, while 31.3% would request euthanasia for themselves. After watching the film, 53.7% stated that they would accept euthanasia request from their patients and 53.7% would accept euthanasia request from one of their family members, while 46.3% stated that they could request euthanasia for themselves. In case 2, there was a statistically significant difference ($p<0.01$) between the options of "your patient" and "one of your family members" before and after the training (Table 3).

Table 3. The opinions of the students about the patient given in Case 2 (N=67)

What would be your choice if Case 2 was your patient, family member, or yourself?		Before Training		After Training		After Film		p
		n	%	n	%	n	%	
Your patient	I accept	24	35.8	16	23.9	36	53.7	.002
	I do not accept	43	64.2	51	76.1	31	46.3	
One of your family members	I accept	21	31.3	15	22.4	36	53.7	.001
	I do not accept	46	68.7	52	77.6	31	46.3	
Oneself	I accept	24	35.8	21	31.3	31	46.3	.188
	I do not accept	43	64.2	46	68.7	36	53.7	

When the opinions of the participants regarding the legalization of euthanasia were examined, 52.2% stated before the subject-specific training that euthanasia should not be legalized, 53.7% after the training and 59.7% after watching the subject-specific film. There was no statistically significant difference ($p > 0.05$) in the opinions of the participants about the legalization of euthanasia before and after the training and after the film (Table 4).

Table 4. Opinions on Legalization of Euthanasia in accordance with the training (N=67)

Opinions on the Legalization of Euthanasia	Before Training		After Training		After Film	
	n	%	n	%	n	%
It should be legalized	32	47.8	31	46.3	27	40.3
It shouldn't be legalized	35	52.2	36	53.7	40	59.7

When the views of the participants about who should carry out this task when euthanasia is legalized in Turkey, before the training, 58.2% said it should be undertaken by the physician, while 40.3% stated that the euthanasia team determined by the law should do this practice. After the training, 37.3% of the participants pointed to the physician, while 62.7% stated that the euthanasia team should carry out the practice. After watching the film, 40.3% of the participants thought that they should be applied by physicians and 59.7% favored the team. There was no statistically significant difference between the groups in terms of legalization of euthanasia ($p > 0.05$) (Table 5).

Table 5. According to education who should apply euthanasia if it becomes legal (N=67)

Who should apply	Before training		After training		After Film	
	n	%	n	%	n	%
Physician	39	58.2	25	37.3	27	40.3
Team*	28	41.8	42	62.7	40	59.7
Total	67	100.0	67	100.0	67	100.0

***Team;** physician, nurse, anesthesiologist, lawyer, patient relatives

4. Discussion

The fact that 64.2% of the students who participated in the research stated that their level of knowledge about euthanasia was inadequate before receiving training on the subject can be explained by the belief system, social arrangements and prejudice against euthanasia in Turkey. Therefore, the issue is not broadly discussed countrywide, thus keeping students away from thinking and further learning about the subject. The decrease in this rate to 7.5% after training and 3.0% after the film shows the functionality of euthanasia training (Table 1). Özler noted in his research that 42.8% of the nurses had insufficient knowledge about euthanasia. Işıksan pointed 71.2% of health personnel and Kumaş to 50.5% of nurses in this regard (Işıksan, 2002, Özler, 2001, Kumaş et al., 2007). While it is acceptable for students to have insufficient knowledge about euthanasia at the beginning, as shown in the above-mentioned researches, inadequate level of knowledge of the medical personnel on euthanasia shows that there is no awareness about the subject, or the necessary importance is not given. This is a good example of the necessity of training on euthanasia.

In this research, the decrease in the acceptability rates of the participants in case 1 and case 2 for themselves, one of their family members and their patients after the training and the increase after watching the film confirmed the hypothesis that the education they received affected their knowledge and views on euthanasia as in the research of Özkara (2004).

Participants' acceptance of euthanasia for themselves was low before and after training, but increased after the film (Table 2, Table 3). This shows that, in line with the basic knowledge of the participants, they evaluated the facts given in the research by referring to the principles of respect for life and autonomy, providing benefits, fair use of limited resources in Medical Ethics and the laws in force. After watching the film, which contains painful cross-sections from real life and has emotional intensity, the increase in the rate of

acceptance of euthanasia by the participants can be explained by the empathic approach developed by the students. In a similar research by Bölükbaş (1998), 47.4% of the health personnel stated that they would request euthanasia for themselves if they were bedbound. In a similar research conducted by Kumaş et al. (2007) 50.0% of working nurses stated that they think positively about euthanasia (Bölükbaş, 1998, Kumaş et al., 2007).

In the research, most of the participants before and after the training stated that they would not accept euthanasia for one of their family members. However, the rate of accepting the request for euthanasia for one of the family members after the film has increased dramatically. (In case 1, 37.3% before training, 25.4% after training, 59.7% after film; in Case 2, 31.3% before training, 22.4% after training, 53.7% after film). Contrary to this result; In a similar research conducted by Çelik et al. (2012), 67.4% of the nurses said they would not accept euthanasia for their relatives. In the research of Akçıl et al. (1998), seniors in university did not want to be a decision maker for their relatives (Akçıl et al., 1998, Çelik et al., 2012). In this research, the increase in accepting euthanasia for a family member after watching the film reveals the importance of visual expression in raising awareness about taking responsibility for ending life and having a say in this regard. While all responses to this kind of responsibility fail to directly reflect the real situation, they contribute only to raising awareness in this regard. In such matters related to the value of life where abstract evaluations are made, educators' expectation from the students to describe and empathize with the method of straight narrative method prevents the realization of education and training at the desired level. For this reason, visual materials should be used together with the narrative method as a supportive of teaching, especially in subjects that include abstract concepts. In case 1, the participants stated that they would accept euthanasia at a rate of 29.9% before training, 28.4% after training, and 53.7% after the film. In case 2, they stated that they would accept at a rate of 35.8% before training, 23.9% after training, and 53.7% after the film. In both cases, there is a increase in the rate of accepting request for euthanasia from the patients after the film. Demir et al. (2016) stated that the students accepted euthanasia at a rate of 30.9% for terminal patients suffering (Demir et al., 2016). This can be related to the holistic approach of the film. It proves that in situations where decision-making is very difficult, the emotional situations that the applicant will experience from social life to individual hygiene need to be addressed.

In the researches conducted to develop an opinion on euthanasia, the effectiveness of education was emphasized, as well as the necessity of taking courses in the curriculum of medical schools (Widdershoven, 2005, Özkara et al., 2004, Işıksan, 2002, Bölükbaş, 1998, Çelik et al., 2012, demir et al., 2016,

Öztürk Türkmen, 2014). Medical Ethics course is given as a separate course in the research unit. However, in most of the institutions providing undergraduate education in nursing in Turkey, the courses given in the field of Medical Ethics are limited on subject basis. In nursing practices, which constitute the basis of nursing, Medical Ethics issues are the basic issues that all undergraduate nurses should learn during their education. For this reason, it is recommended to give Medical Ethics course in all nursing institutions.

When the students' opinions about the legalization of euthanasia were examined, 52.2% before the training, 53.7% after the training and 59.7% after the film were found to have negative opinions about the legalization and showed an increase in rates of non-legalization (Table 4). It may be that the current laws in Turkey address euthanasia within the scope of the crime and convey this to the student during education. Özkara et al. stated that there was no significant change in students' views after education (Özkara et al., 2004). Mandracioğlu et al. (1995) noted that 34.0% of the students favored the legalization of euthanasia (Mandracioğlu and Özsoy, 1995). In a research conducted by Hagelin et al., it was stated that 43.0% of university students reported a positive opinion on the legalization of euthanasia, but nursing and medical students reported a lower rate of positive opinion among other groups (Hagelin et al., 2004).

The reason for the existence of medical science is to protect health, to cure in case of illness, to reduce pain and suffering. The goal of all health professionals is to sustain the patient's life. This is a condition that can be regarded as a general acceptance of the sanctity of life, except as required by law. The legalization of euthanasia contradicts the aim of the medical institution to sustain life and completely opposite to the statement of "sustaining life", which determines the ethical principles that health workers will follow when taking the responsibility of the patients individually and is one of the promised issues in this regard. On the other hand, another aim of medical activities is to maintain life as honorably as high quality as possible. Therefore, euthanasia can be regarded as a humanist approach due to the worrisome situations about the loss of dignity and autonomy of someone who decreases his dignity due to the decrease in the quality of life or becomes dependent on a vehicle/person. In this approach, dying in dignity as well as living in dignity can be seen as a human right and the request of the person can be fulfilled.

58.2% of the students stated that the responsibility belongs to the physician before the training, while there was a change in their views on this issue after the training and after the film. 62.7% of the participants stated that the responsibility for implementing euthanasia after the training and 59.7% after the film should be shared by the team members determined by the law. The participants expressed before and after the training that the nurse should

not take sole responsibility for euthanasia (Table 5). In the research of Kumaş (2005), none of the nurses considered positively the implementation of euthanasia by the nurses if they were legalized and 81.7% stated that they would not take part in this team (Kumaş, 2005). The role that they depend on in providing health care and their inability to have a say in the law may be the reason why nurses do not take responsibility in this regard.

The fact that acceptance and non-acceptance rates of euthanasia in the research varied in all three stages reveals that different teaching methods are effective in students' learning and opinion development. Therefore, different teaching methods should be applied by the trainer.

5. Conclusion

As a result of the research, the students stated that their level of knowledge about euthanasia became sufficient with the training they received and that there were significant changes in their views on euthanasia. It can be stated that supporting education and training with visual material as well as expression is effective in developing the students' views on the subject.

In countries where social, legal and religious values prevail over the concept of euthanasia, health professionals should be able to dominate the issue in order to present and defend ideas more effectively in environments where they can express their views on the issue. For this reason, knowledge of ethical issues related to the beginning and end of life should be provided in the formal education processes of health workers and pre-service personnel. This process is not intended to determine an approach to or not to be a party to euthanasia; but to ensure that the patient has the greatest possible benefit and the least possible damage. Having knowledge about euthanasia by healthcare professionals and pre-service personnel can prevent misconduct, especially in passive involuntary euthanasia, to promote the role of patient advocacy and to develop views and behaviors in line with the principles of nursing philosophy and medical ethics. For this reason, Medical Ethics course should be included in the education process and should be supported with sample case watching method in order to make the subjects concretize as well as conveying the subjects in the content through narrative.

6. References

- Abaan, S. (1997). Ötanazi: Hastalarımıza borcumuz mu. *Türkiye Klinikleri Tıbbi Etik Dergisi*, 5, 92-6.
- Akçıl, M., Bilgili, N., Türkan, S., Yardım, M., Yıldız, A. (1998). *III. Tıbbi Etik Sempozyumu Bildirileri*, Ankara, Biyoetik Derneği Yayınları.

- Aksoy, Ş., Çevik, E., Edisan, Z. (2002). Yaşamın sonunda verilen kararlara ilişkin bir etik tartışma. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics-Law and History*, 10, 263-268.
- Altun, I., Ersoy, N. (2003). Undertaking the role of patient advocate: a longitudinal study of nursing students. *Nursing Ethics*, 10, 462-471.
- Mar Andentro, (2004). Directed by Amenabar, A.
- Artuk, M. E., Gökçen, A., Yenidünya, A. C. (2002). Ceza Hukuku Makaleleri. *Güven Kitabevi, İstanbul*.
- Beder, A., Pınar, G., Aydoğmuş, G., Can, M., Eren, H., İşler, N., Yılmaz, S., Birli, M. (2010). Hemşire ve hekimlerin ötanaziye ilişkin görüşleri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 1, 91-98.
- Beşiri, A. (2009). Ötanazi ve yaşam hakkı. *TBB Dergisi*, 86, 188-203.
- Bölükbaş, N. (1998). Sağlık personelinin ötanaziye bakışı. 6. *Ulusal GATA Hemşirelik Kongresi (Kongre Kitabı)*. Ankara, 291-297.
- Çelik, S., Kalkan, M., Gündoğdu, A., Topal, H. (2012). Yoğun bakım hemşirelerinin ötanazi hakkındaki düşünceleri.
- Çınar, İ. Ö., Kartal, A., Önal, A. (2012). Yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin ötanazi hakkındaki düşünceleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics-Law and History*, 20, 146-152.
- Çobanoğlu, N., Algier, L. (2004). A qualitative analysis of ethical problems experienced by physicians and nurses in intensive care units in Turkey. *Nursing Ethics*, 11, 444-458.
- De Graaff, F. M., Mistiaen, P., Devillé, W. L., Francke, A. L. (2012). Perspectives on care and communication involving incurably ill Turkish and Moroccan patients, relatives and professionals: a systematic literature review. *BMC palliative care*, 11, 17.
- Demir, G., Biçer, S., Ünsal, A. (2016). Hemşirelik Öğrencilerinin Ötanaziye İlişkin Düşünceleri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5, 1-11.
- Demirörs, Ö., Hizal, S. A. (2016). Türk Ceza Hukuku Açısından Ötanazi. *Ankara Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi*, 65, 1481-1516.
- Gastmans, C., Van Neste, F., Schotsmans, P. (2004). Facing requests for euthanasia: a clinical practice guideline. *Journal of Medical Ethics*, 30(2):212-7.

- Güven, K. (2000). *Kişilik hakları ve ötanazi*, Ankara, Nobel Yayın Dağıtım. pp. 94-106.
- Güven, M. (2017). Ötanazi Hakkına Dair Genel Bir Değerlendirme. *Türkiye Barolar Birliği Dergisi*, 131, 31-56.
- Haber, I. (2013). *Türkiye'de gizli ötanazi uygulanıyor!* [Online]. internethaber. Available: <https://www.internethaber.com/turkiyede-gizli-otenazi-uygulaniyor-493507h.htm> [Accessed 08/09 2019].
- Hagelin, J., Nilstun, T., Hau, J., Carlsson, H.-E. (2004). Surveys on attitudes towards legalisation of euthanasia: importance of question phrasing. *Journal of medical ethics*, 30, 521-523.
- Hürriyet. (2017). *Avustralya'da bir ilk! Ötanaziye yasallaştırdılar* [Online]. hürriyet. Available: <http://www.hurriyet.com.tr/dunya/avustralyada-bir-ilk-otenaziye-yasallastirdilar-40662841> [Accessed 08/09 2019].
- Işıkkhan, H. (2002). *Kanser hastalarıyla çalışan sağlık personelinin ötanaziye ilişkin görüşlerinin değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Karaarslan, B., Uysal, C., Atan, Y., Tataroğlu, Z., Bozkurt, İ., Çelepkolu, T., Tanrıverdi, M. H., Gören, S. (2014). Hemşirelerin çalıştıkları bölümlere göre ötanazi hakkındaki görüşlerinin değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 41, 700-706.
- Kumaş, G. (2005). Adana ilindeki çeşitli hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin ötanazi hakkındaki düşünceleri. *Danışman: Alparslan N. Adana: Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*.
- Kumaş, G., Öztunç, G., Nazan Alparslan, Z. (2007). Intensive care unit nurses' opinions about euthanasia. *Nursing ethics*, 14, 637-650.
- Mandıracıoğlu, A., Özsoy, S. (1995). Ege üniversitesi tıp fakültesi ve hemşirelik yüksekokulu son sınıf öğrencilerinin ötanazi konusuna yaklaşımları. *Kriz Dergisi*, 3, 307-310.
- Nehir, S., Kardeniz, G., Altıparmak, S., Tok, N. (2006). Üniversite Öğrencilerinin Ötanaziye İlişkin Düşünceleri: Bir Yüksekokul Örneği. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 1, 26-36.
- Oğuz, N. (1996). Hekim Andı ve Benzeri Metinler. *Editörler Arda B, Oğuz Y, Şahinoğlu Pelin S. Deontoloji, Antıp AŞ Yayınları, Genişletilmiş*, 2, 1-10.
- Özkara, E. (2001). *Ötanazide temel kavramlar ve güncel tartışmalar*, Ankara, Seçkin. pp. 33-37.

- Özkara, E., Civaner, M., Oğlak, S., Mayda, A. S. (2004). Euthanasia education for health professionals in Turkey: Students change their opinions. *Nursing ethics*, 11, 290-297.
- Özler, H. (2001). *Hemşirelerin Ötanazi Konusuna Yaklaşımları Ve Osmangazi Üniversitesi Hastanesinden Örnek Bir Çalışma*. Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Öztürk Türkmen, H. (2014). Sağlık Bilimlerinde Etik Eğitimi Sempozyumu'nun ardından.
- Savci, B. (1980). *Yaşam Hakkı ve Boyutları*, Ankara, Ankara Üniversitesi Siyasal Bilgiler Fakültesi Yayınları. pp. 6-8.
- Smith II, G. P. (2012). *Law and Bioethics: Intersections Along the Mortal Coil*, Routledge.
- Şen, Y. F. (2015). Yaşam Hakkı: İdam, Kürtaj, Ötenazi ve Siyasal Sorumluluk. *Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 19, 1-26.
- T24. (2015). *Kanada'da ötenazi yasallaştı* [Online]. T24. Available: <https://t24.com.tr/haber/kanadada-otenazi-yasallasti,286566> [Accessed 08/09 2019].
- Tepehan, S. (2006). *Yoğun Bakım ve Servislerde Çalışan Sağlık Personelinin Ötenaziye Yaklaşımı*. Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Truog, R. D., Berde, C. B. (1993). Pain, euthanasia, and anesthesiologists. *Anesthesiology*, 78, 353-60.
- Widdershoven, G. (2005). Euthanasia, Ethics and Public Policy. An Argument Against Legislation. Institute of Medical Ethics.
- Yıldırım, A. (2004). Yaşamın kutsallığı ve yaşama hakkından vazgeçme. *Journal of Human Sciences*, 1.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 27

insac



**Sleep
(Osman Koray Turhan)**

Sleep

Osman Koray Turhan

*Niğde Ömer Halisdemir University,
Niğde Training and Research Hospital Sleep Clinic
E mail: osmankoray.turhan@saglik.gov.tr*

1. Introduction

It is the most important daily life activity that affects people's quality of life. Sleep is a period in which some or all of the external stimuli cannot be perceived, the reaction power is weakened and the body is rested. Sleep is critical for growth and development. In 1929, Nas Berger, with electrodes attached to the scalp, saw that the electrical activities of the brain waves of a person while asleep and awake are different from each other. He named these data as electroencephalogram (EEG) (1). In 1937, Alfred Lee Loomis stated that there were 5 different stages of sleep in the EEG and defined them with the letters

"A-B-C-D-E". The EEG transcript Loomis recorded is today's NREM (non-rapid eye movement) sleep. In 1953, Nathaniel Kleitman and his assistant Eugene Aserinsky defined REM sleep and stated it as a different phase of sleep that is related to dreaming. By 1957, Kleitman and Dement stated that sleep consists of repetitive phases. With the discovery of REM sleep, it has been shown that the brain is also active while asleep (1). In the sleep stages terminology, technique and scoring handbook prepared by Rechtschaffen and Kales in 1968, it was stated that normal sleep consists of 2 main parts as NonREM and REM sleep and 4 stages as NonREM I, NonREM II, NonREM III and NonREM IV. In 2012, the American Academy of Sleep Medicine (AASM) divided sleep into waking (W), nonREM stage I (N1), nonREM stage II (N2), nonREM stage III (N3), and REM (R).

Other definitions that appear in sleep studies are sleep quality and sleep hygiene. The term sleep quality is used to describe waking states for reasons such as total sleep time, delay in onset of sleep, sleep interruption, sleep efficiency, arousal or apnea (2). Sleep hygiene is defined as performing behaviors that facilitate sleep, such as regular exercise or a sleep schedule, and not doing behaviors that will have a bad effect on sleep (3).

Physiology of sleep and circadian rhythm sleep; It is regulated by the Bulbar Synchronizing Region (BSR) in the spinal cord, brain stem, medulla,

and the Reticular Activating System (RAS) in the cerebral cortex. Neurotransmitters such as histamine, serotonin, norepinephrine, acetylcholine, dopamine and gammaaminobutyric acid also play a role in the sleep process. It provides sleep and wakefulness with the suppression and activation functions of the centers in the brain. RAS defines the stimuli coming from the sense organs such as hearing, seeing and touching. The part of the brainstem sends alerts to the cortex while awake. A state of alertness is seen when incoming alerts are activated by the RAS. When the person begins to sleep, the warnings to the RAS begin to decrease. In a dark and quiet environment suitable for sleep, the person falls asleep and the activity of the RAS is suppressed. BSR activity increases and the person falls asleep. (4,5).

The circadian rhythm indicates the changes that occur in an organism's biological and physiological processes in a day. It is known as the sleep-wake cycle. It is an internal rhythm of 24 hours between the sleep-wake cycle (6,7). It occurs as a rhythm consisting of 6-8 hours of sleep and 16-18 hours of wakefulness (8).

The circadian rhythm is regulated by the Hypothalamus. It regulates the ability of human physiological processes such as hormone release, blood pressure, body temperature, and heart rate to continue in harmony with the environment. At night, in a dark environment, the hypothalamus is stimulated by the eyes and makes you feel tired. The brain stimulates the body to secrete melatonin. Thus, the feeling of tiredness begins and sleep comes. The circadian rhythm can vary from person to person. Falling asleep at the same time every day or waking up at the same time every day is an indication that we have a circadian rhythm;(5).

Wakefulness (W) is the period from active wakefulness to about to fall asleep. Rapid blinks are seen until sleepiness begins. During sleep, the blink rate decreases.

Non-REM sleep is physically restful and is the deep sleep phase. It occurs in the first hours of sleep. It covers 70-80% of all sleep. Non-REM I: It is the period of transition from wakefulness to sleep. The human can be awakened by sound, touch or other stimulus. Respiration rate, heart rate, body temperature decrease and metabolism begins to slow down. It constitutes 2-5% of the whole night's sleep in adults .

Non-REM II: If there is no disturbing stimulus in the I. phase, transition to the II. phase occurs rapidly. This is deeper than Non-REM phase I. It covers 45-55% of the whole night's sleep. In this phase, muscle tone continues to decrease.

Non-REM III: Respiration rate and heart rate are regular and slow. It is the stage of entering deep sleep and it is difficult to wake up. It covers 15-

20% of all sleep. Heart rate, respiratory rate, oxygen consumption and blood pressure are below normal. It is referred to as delta sleep. Muscles relax and rest is provided (9,10).

REM sleep is sleep with eye movements. The body is relaxed. Peripherally, muscle tone is extremely reduced, but irregular muscle movements occur. There are rapid movements in the eyes. There is active dreaming (8).

It is easy for an individual to be aroused during REM sleep. During the night, the NonREM and REM phases repeat in periods that vary from person to person. Sleep begins with NonRem. NonREM and REM sleep continue one after the other approximately every 90 minutes (10). During the night, as the person rests, the REM slices gradually lengthen (8).

Sleep disorders: Disorders in normal sleep patterns reduce the quality of life of the person and cause health problems. There may be symptoms such as difficulty falling asleep, difficulty staying asleep, feeling excessively sleepy during the day and having nightmares.

It is a public health problem as it may cause traffic accidents and workplace accidents (11).

The classification of sleep-wake disorders according to DSM-5 is as follows.

1. Insomnia
2. Respiratory sleep disorders (sleep-related hypoventilation, obstructive sleep apnea, central sleep apnea)
3. Circadian rhythm sleep-wake disorders
4. Parasomnias (REM sleep disorder, waking up in NonREM sleep, sleep terror, nightmare)
5. Hypersomnolence (excessive sleep)
6. Narcolepsy
7. Restless legs syndrome
8. Sleep disorder due to substance use (12).

2. Insomnia

Insomnia is the most common cause of sleep disturbance.

According to the National Commission on Sleep Disorders Research (NCSDR), insomnia is defined as complaints such as restless sleep or difficulty falling or staying asleep.

Insomnia is the most common sleep disorder. The main feature of sleep disorder is the dissatisfaction felt by the individual with the amount or quality of sleep.

Clinically significant sleep complaints cause distress or impairment in social, occupational, economic, and other important areas. Some individuals have difficulty falling asleep, some wake up several times throughout the night, and some wake up early in the morning and have difficulty falling back asleep.

The sleep disturbance may be associated with a mental or medical condition disorder, or it may be independent. Individuals who experience insomnia at night are drowsy during the day. They experience problems with cognitive performance, such as impaired attention and concentration, memory difficulties, and difficulty with simple manual skills.

The person makes more effort to maintain these performances (12).

Insomnia sometimes occurs as a stand-alone disease or sometimes as a result of a physical or mental illness. Insomnia constitutes a public health problem because it creates negative conditions with both physical and mental disorders (13). Although it is a suitable environment for sleeping, difficulty in sleeping occurs at least 3 days a week and for 3 months. Insomnia symptoms are defined as periodic if they last between 1 and 3 months, if they are more than 3 months they are defined as continuous, and recurrent if there are 2 or more insomnia episodes in a year.

Diagnostic Criteria for Insomnia According to DSM-5

- A. The chief complaint is dissatisfaction with the quantity or quality of sleep accompanied by one (or more) of the following symptoms:
 - 1. Difficulty in initiating sleep
 - 2. Difficulty in staying asleep (waking up frequently and difficulty in getting back to sleep)
 - 3. Waking up too early or complaining of chronically unrestful low-quality sleep.
- B. The sleep disorder causes clinically significant distress or impairment in social, occupational, educational, academic, behavioural, or other important areas.

- C. Difficulty in sleeping at least 3 nights a week.
- D. Sleeping difficulty has been present for at least 3 months.
- E. Even if there is a suitable environment for sleeping, sleep disorder is experienced.
- F. Insomnia is not better explained by another sleep-wake disorder and does not occur exclusively during the course of another sleep-wake disorder.
- G. Insomnia is not attributed to the physiological effects of a substance (a substance of abuse, a drug). Concurrent mental illnesses and health conditions do not adequately explain the leading complaint of insomnia. (12)

3. Steps to be followed in the treatment of insomnia patients

- A) Before starting the treatment, information about the factors that predispose, initiate and maintain insomnia, and general medical history should be obtained.
- B) First of all, treatment of secondary causes that disrupt night sleep such as underlying medical disorders and depression should be considered.
- C) Education of the patient about sleep and transition to sleep
- D) Treatment methods targeting the negative consequences of insomnia, such as excessive anxiety about insomnia, should be considered.(1,3,5)

4. References

- [1] Gökçay B, Arda B. Tıp Tarihi Açısından Uyku ve Uyku Araştırmaları. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi. 2013; 3(1), 70-78.
- [2] Krystal AD, Edinger JD. Measuring sleep quality. Sleep medicine. 2008; 9, S10-S17.
- [3] Odabaşıoğlu E, Dedeoğlu T, Kasırga Z, Sünbül F. Üniversite Öğrencilerinde Uyku Hijyeni Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017;6(4):204-12.
- [4] Lafçı D. Müziğin Kanser Hastalarının Uyku Kalitesi Üzerine Etkisi. ÇÜ. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, 2009, Adana (Danışman: Doç. Dr. G Öztunç).

- [5] Şahin L, Aşçıoğlu M. Uyku ve uykunun düzenlenmesi. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2013; 22(1), 93-98.
- [6] Zee PC, Manthena P. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. Sleep medicine reviews. 2007; 11(1), 59- 70.
- [7] Akıncı E, Orhan FE. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry. 2016; 8, 178-189.
- [8] Hall, JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2011, p: 721-723.
- [9] Bingöl N. Hemşirelerin Uyku Kalitesi, İş Doyumu Düzeyleri ve Aralarındaki İlişkinin İncelenmesi. CÜ. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2006, Sivas (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Ş Karagözoğlu)
- [10] Pıçak R, İsmailoğulları S, Mazıcıoğlu MM, Üstünbaş HB, Aksu M. Birinci basamakta uyku bozukluklarına yaklaşım ve öneriler. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care. 2010; 4(3).
- [11] <https://www.noroloji.org.tr/menu/98/uyku-bozukluklari> Erişim Tarihi: 3 Ocak 2020
- [12] American Psychiatric Association. Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders. 5th Ed.2013, Washington, Dc: American Psychiatric Association
- [13] Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of insomnia: prevalence, course, risk factors, and public health burden. Sleep Medicine Clinics. 2013; 8(3), 281-297.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 28

insac



**Polypoidal Choroidal Vasculopathy
(Muhammet Latif Tuncer, Ömer Özer)**

Polypoidal Choroidal Vasculopathy

Muhammet Latif Tuncer¹, Ömer Özer²

¹Rize Devlet Hastanesi, E mail: mltftuncer@yahoo.com

²Rize Devlet Hastanesi, E mail: omerozer92@gmail.com

1. Introduction

Polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) was first described by Yannuzzi in 1982. According to this definition, PCV presents a clinic consisting of subretinal polypoidal vascular lesions associated with serous and hemorrhagic pigment epithelial detachments (PED).¹

2. Epidemiology

Considering the studies on the prevalence of PCV disease, the "Beijing Eye Study" revealed that the frequency of the disease in the general population was 0.3%.²

In patients with neovascular age-related macular degeneration (nARMD), the prevalence was reported as 20% in Asian and 10% in Caucasian.^{3,4}

In a study reported from Italy, the prevalence of PCV was reported as 10% in patients with neovascular AMD.⁵

Although PCV is frequently seen in the sixth and seventh decades, it can be detected in many ages, genders and races. In a study conducted by Yanuzzi et al., determined that the disease affects the female gender more and the mean age of onset was found to be 74 years.⁶

3. Pathogenesis

On the pathogenesis of PCV, some researchers argue that PCV is a subtype of neovascular AMD, while others argue that this disease is a different choroidal vascular disease. However, although common clinical features such as subretinal exudation and hemorrhage in the macular region are seen, clinical findings, treatment response, and disease prevalence in PCV are different from neovascular AMD.^{7,8}

4. Clinic

PCV is a primary disorder of the internal choroidal vessels characterized by dilatation, aneurysms, and subretinal pigmented nodules in the choroidal vessels.⁷ These vascular abnormalities consist of two main components. The first of these is vessels with polypoidal configuration and terminal aneurysmal expansion, while the second is dilated vascular structures. Polypoidal lesions are the main cause of leakage and hemorrhage seen in these patients. Abnormal choroidal vascular branches penetrate Bruch's membrane and migrate into the subretinal space. Polyps are usually located at the end of the vascular branches in the dilated vascular network. PED develops as a result of leakage from these lesions.^{9,10}

In histopathological samples, in addition to hyalinization in choroidal vessels, destruction of smooth muscle tissue was also detected. Hyalinization is one of the atherosclerotic changes. It is also characterized by extravasation of plasma proteins and accumulation of basement membrane-like material. When PCV and choroidal neovascular membrane (CNVM) materials taken from the same eye were examined, granular tissue proliferation was detected in tissue with CNVM. This finding represents a nonspecific tissue healing response. On the contrary, granulation tissue increase or fibrosis was observed very little in tissue with PCV.¹¹

5. Risk Factors

In a study by Chen et al., four different genes associated with the development of PCV were identified. These genes are complement factor H (CFH), high temperature required factor A1 (HTRA1), LOC387715 and complement factor 2 (C2). When the frequency of these genes in PCV and AMD cases was compared, a significant difference was found only in the LOC387715 gene.¹²

Kondo et al., on the other hand, showed that damage to Bruch's membrane is associated with the elastin gene. The elastin gene is the regulator gene responsible for proliferation and migration of vascular smooth muscle cells, and its dysfunction is thought to accelerate the loss of smooth muscle cells in the choroidal vessels.¹³

Animal studies have shown that increased synthesis of the serine protease HTRA1 may play a role in the pathogenesis of PKV. In these mice, dilatation of the choroidal vessels, polyp-like structures and deterioration of the elastic lamina layer of the vessel walls were detected. The HTRA1 gene is a membrane serine peptidase and is thought to be a regulator of the degradation of extracellular matrix proteoglycans. Overexpression of HTRA1 is thought

to impair the integrity of Bruch's membrane and facilitate dilation of abnormal choroidal vessels.¹²

Smoking is one of the most important known risk factors for both PCV and AMD. Jackett et al. showed in a study they conducted that the frequency of CNVM secondary to PCV or AMD is four times higher in smokers than in nonsmokers. It is thought that decreased choroidal blood flow due to choroidal ischemia, oxidative stress and hypoxia caused by smoking may cause damage to the vessels and cause characteristic aneurysmal dilatations.¹⁴

6. Signs/Symptoms

Patients usually present to the clinic with complaints of sudden or progressive decrease in vision and metamorphopsia. Subretinal and intravitreal hemorrhages are the leading causes of sudden vision reduction. In cases where vision loss progresses more slowly, exudates, intraretinal-subretinal fluid accumulations, pigment epithelial detachments, retinal scarring and atrophy are seen as a result of leakage from polypoidal lesions in the retina.

Although the posterior segment examination findings vary according to the time of presentation, serous pigment epithelial detachments of variable size around the optic nerve or around the macula are the most common findings.

7. Diagnosis

Definitive diagnosis is made by observing characteristic vascular structures and polypoidal vessels in indocyanine green angiography (ICG-A). Nodular lesions detectable on imaging are associated with serous exudation and hemorrhage, which can lead to detachment of the RPE and sometimes the neurosensory retina. In acute, symptomatic cases, clinical findings are extensive subretinal exudation and hemorrhages with minimal cystic changes in the retina, and the visual acuity level is usually good in these patients. In chronic cases, lipid deposition occurs due to proteinous leakage resulting from polypoidal lesions in the retina.^{15,16}

8. Classification

Polyps are classified according to their location: subfoveal, juxtafoveal, extrafoveal, and peripapillary. In a study, when the locations of polyps were examined, 79.5% were observed in the macula and 15% in the peripheral region. According to the clinical presentation, it is divided into three subtypes as silent, exudative or hemorrhagic.

1.Silent: there is no leakage from the polyps and no signs such as hemorrhage and exudation are observed.

2.Exudative: in these patients, hemorrhage is not seen and there are findings such as lipid exudation, subretinal fluid, increased retinal thickness, PED due to leaks in the polyps.

3.Hemorrhagic: subretinal and vitreous hemorrhages accompany in this subtype.¹⁷

9. Differential Diagnosis

ICGA is the gold standard method in the diagnosis of PCV. PCV should be considered and ICGA should be performed in serous maculopathies associated with one of the following:

- Red-orange subretinal nodules
- Spontaneous, massive subretinal hemorrhage
- Notched or hemorrhagic PED
- Failure to respond to anti-VEGF therapy

10. Prognosis

The course of the disease depends on many factors such as the localization of the lesions (such as peripapillary, macular), the size of the lesion, accompanying hemorrhage or exudation. The visual prognosis of PCV is usually not as bad as AMD and may regress spontaneously in some patients. However, it may cause low visual acuity levels due to severe hemorrhage and exudations.¹⁸

11. Treatment

The main treatment methods used in the treatment are laser photocoagulation, photodynamic therapy (PDT) with verteporfin and intravitreal anti-VEGF agents.

11.1. Laser Photocoagulation

Provides ablation of polyps. It may cause scarring, hemorrhage or recurrence. Today, it is used only as monotherapy or in combination with anti-VEGF agents in the treatment of peripheral lesions.¹⁹

11.2. Photodynamic Therapy with Verteporfin

Verteporfin PDT provides regression of polyps by vasoocclusive mechanism. After PDT monotherapy, different treatments were sought for

PCV due to persistent vessels and side effects such as RPE tear, subretinal hemorrhage and choroidal ischemia, albeit low. It has been shown that methods such as reducing the spot diameter to cover only the active polyp and reducing the dose of FDT reduce these side effects. The popular treatment today is anti-VEGF therapy combined with FDT.²⁰

11.3. Anti-VEGF Agents

In the LAPTOP study, ranibizumab was shown to be superior to PDT in terms of visual gain.²¹

The EVEREST-1 trial is a randomized controlled 6-month study comparing ranibizumab monotherapy, PDT monotherapy, and PDT combined with ranibizumab in PCV. At the end of the 6th month, 71,4% polyp regression was achieved in the PDT group, 77,8% in the combined group and 28,6% in the ranibizumab group. The ranibizumab group had higher visual gain than PDT monotherapy despite lower polyp regression.²²

The EVEREST-2 trial is a randomized controlled, double-blind multicenter study comparing ranibizumab monotherapy and PDT combined with ranibizumab in PCV. At the end of 1 year, an average increase of 5,1 letters was achieved in the ranibizumab group, while an average increase of 8,3 letters was achieved in the combined group, and higher polyp regression was achieved in the combined group (69%, 34%). The annual injection requirement was 5,2 in the combined group and 7,3 in the monotherapy group.²³

In the FUJISAN study, initial PDT and subsequent PDT were compared in addition to ranibizumab treatment in PCV. While there was no difference between the two groups in terms of visual gain and polyp regression at the end of the first year, the mean annual number of injections was found to be lower in the group that initially underwent PDT. While an annual average of 4,5 injections were required in the group in which PDT was performed at the beginning, an average of 6,8 injections were made in the group in which late PDT was performed.²⁴

The PEARL 2 study compared the results of 0.5 mg and 2 mg ranibizumab per month in PCV patients, and both groups found similar visual enhancement and decreased subretinal and intraretinal fluid.²⁵

The DRAGON study compared monthly ranibizumab to three loading doses followed by pro re nata (PRN) therapy in PCV. In all other studies, ranibizumab was administered as three loading doses followed by PRN therapy. While an average of 12,7 letter visual gain was achieved in the group that received monthly ranibizumab injection, an average of 9,4 letters was achieved in the PRN group.²⁶

The PLANET study was a randomized double-blind controlled trial comparing two groups with aflibercept monotherapy and rescue PDT added to aflibercept therapy in PCV. After three loading doses, aflibercept treatment was applied every 2 months, and rescue laser was applied to the PDT group in the presence of vision loss and resistant intra-subretinal fluid. Only 15% of patients required PDT. At the end of the first year, an average of 10,7 letters increase and 38,9% polyp regression were achieved in the aflibercept group, while an average 10,9 letter increase and 44,8% polyp regression were achieved in the rescue PDT group.²⁷

Today, anti-VEGF therapies combined with PDT are seen as the most effective treatment method, as they provide a higher rate of polyp regression, provide more visual gain and reduce the need for injections.

12. References

- [1] Yannuzzi LA. Miami, FL: 1982. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Macula Society Meeting.
- [2] Li Y, You QS, Wei WB, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in adult chinese: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2290e2291.
- [3] Sho K, Takahashi K, Yamada H, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol*. 2003 Oct;121(10):1392-6.
- [4] Maruko I, Iida T, Saito M, et al. Clinical characteristics of exudative age-related macular degeneration in Japanese patients. *Am J Ophthalmol*. 2007 Jul; 144(1):15-22.
- [5] Scassellati-Sforzolini B, Mariotti C, Bryan R, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in Italy. *Retina*. 2001;21(2):121-5.
- [6] Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1999 Nov; 117(11):1503-10.
- [7] Ozawa S, Ishikawa K, Ito Y, et al. Differences in macular morphology between polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration detected by optical coherence tomography. *Retina* 2009;29:793–802.
- [8] Honda S, Matsumiya W, Negi A. Polypoidal choroidal vasculopathy: clirical features and genetic predisposition. *Ophthalmologica* 2014;231:59–74.

- [9] Kim JH, Kang SW, Kim TH, et al. Structure of polypoidal choroidal vasculopathy studied by colocalization between tomographic and angiographic lesions. *Am J Ophthalmol* 2013;156: 974–980.
- [10] Tsujikawa A, Sasahara M, Otani A, et al. Pigment epithelial detachment in polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:102–111
- [11] Nakashizuka H, Mitsumata M, Okisaka S, et al. Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4729–37
- [12] Chen H, Liu K, Chen LJ, et al. Genetic associations in polypoidal choroidal vasculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Vision*. 2012; 18:816-829.
- [13] Kondo N, Honda S, Ishibashi K, et al. Elastin gene polymorphisms in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1101–5.
- [14] Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010;10:31
- [15] Uyama M, Wada M, Nagai Y, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol* 2002;133:639–48.
- [16] Imamura Y, Engelbert M, Iida T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol*. 2010 Nov-Dec;55(6): 501-15
- [17] Hou J, Tao Y, Li XX, et al. Clinical characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:975–9.
- [18] Yamaoka S, Okada AA, Sugahara M, et al. Clinical features of polypoidal choroidal vasculopathy and visual outcomes in the absence of classic choroidal neovascularization. *Ophthalmologica*. 2009;224(3):147—52
- [19] Gemmy Cheung CM, Yeo I, Li X, et al. Argon laser with and without anti-vascular endothelial growth factor therapy for extrafoveal polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2013 Feb;155(2):295-304.e1.
- [20] Yamashita A, Shiraga F, Shiragami C, et al. Two-year results of reduced-fluence photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(1):96e102.e101.

- [21] Oishi A, Miyamoto N, Mandai M et al. LAPTOP study: A 24-month trial of verteporfin versus ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology* 2014; 121:1151–1152.
- [22] Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012;32(8):1453e1464.
- [23] Tan CS, Ngo WK, Chen JP, et al. EVEREST study report 2: imaging and grading protocol, and baseline characteristics of a randomised controlled trial of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(5):624e628
- [24] Gomi F, Oshima Y, Mori R, et al. Initial versus delayed photodynamic therapy in combination with ranibizumab for treatment of polypoidal choroidal vasculopathy: the Fujisan Study. *Retina*. 2015;35(8):1569e1576
- [25] Kokame GT. Prospective evaluation of subretinal vessel location in polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) and response of hemorrhagic and exudative PCV to high-dose antiangiogenic therapy (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2014 Jul;112:74-93.
- [26] Li X, Zhu A, Egger A, et al. Ranibizumab 0,5 mg for neo-vascular age related macular degeneration: monthly versus as needed dosing in the DRAGON study Accessed December 13, 2017.
- [27] Lee WK, Iida T, Ogura Y, et al. PLANET Investigators. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in the PLANET Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Jul 1; 136(7):786-793.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 29

insac



**Acute Appendicitis
(Ömer Yüceer)**

Acute Appendicitis

Ömer Yüceer

*Nigde Omer Halisdemir University, Emergency Medicine-Nigde
E mail: omeryucel33@hotmail.com*

1. Introduction

Appendicitis is one of the most common causes of acute abdomen in the emergency department. It is more common in men than women. It is most common between the ages of 10-30. Appendicitis, which is a very common disease, should be diagnosed before complications such as perforation or peritonitis, which play an important role in mortality.

2. Anatomy:

Embryologically, the appendix, which consists of the midgut, originates from the cecal diverticulum that emerges at the 6th week. It is a tubular structure with an average length of 8 cm and a width of 5-10 mm, which begins at the junction of the teniae in the appendix cecum, which is mostly located in the right fossa iliaca. The tip of the appendix is free. So it can lie in the abdomen. The most common localization forms of the appendix can be 1-paracholic-retrocolic 2-subcecal 3-pelvic 4-ileocecal. The appendix is closest to the anterior abdominal wall at the intersection point of the 1/3 outer and 2/3 inner part of the line connecting the spina iliaca anterior superior and the umbilicus (Mc Burney point). The vessels of the appendix are the appendicular artery and the appendicular vein. The appendicular artery arises from the ileal or cecal artery. The appendicular vein joins with the cecal veins to form the ileocolic vein and empties into the right colic vein.

3. Etiology:

The most common cause of acute appendicitis, which is characterized by inflammation of the appendix, is obstruction of the appendix lumen. It can usually occur due to fecalites and also various reasons such as lymphoid hyperplasia, parasites, diverticulitis, mucocoele, mucinous cystadenoma, endometriosis, gastrointestinal stromal tumor, carcinoid tumors of the appendix.

4. Clinical:

Appendicitis also causes pain around the navel, which initially occurs after nausea and vomiting. Later, as the parietal peritoneum is affected by the event, the pain is localized to the right lower quadrant. Vomiting and constipation can be added to the table, but less frequently. If the appendix is perforated, findings such as fever above 38 degrees and tachycardia can be added.

Physical examination findings are tenderness in the right lower quadrant, muscular defense and tenderness in the rebound. Examination begins with inspection. The patient with acute appendicitis often tends to pull their knees to their abdomen to reduce pain. In percussion, bowel sounds are listened. It is especially important for differential diagnosis. In ileus, there may be a decrease in bowel sounds or bowel sounds may not be heard. In acute gastroenteritis, there may be an increase in bowel sounds. There is tenderness in the right lower quadrant on palpation. The tenderness is particularly evident at the Mc Burney point. Pain occurs when the hand is pressed, then there is a rebound symptom characterized by the rapid withdrawal of the hand and the reduction of pressure. Again, there is a defensive finding in the right lower quadrant, which is characterized by resistance to palpation. During palpation, all four quadrants of the entire abdomen should be palpated. Psoas test is another indication of appendicitis. It is characterized by an increase in pain when the right psoas muscle is extended. Obtrator test is another examination finding of appendicitis, which is characterized by pain with the irritation of the obtratory muscle when the right hip is internally rotated. Rowsing test is the pain in the right lower quadrant due to the pressure exerted by the intestinal gas to the right, depending on the left lower quadrant palpation. Heel test is a pain in the right lower quadrant when the patient rises on his toes and rests on his heel.

5. Differential Diagnosis:

Right lower quadrant pain in the differential diagnosis

Urinary Infection

Gastroenteritis

Crohn's Disease

Mesenteric lymphadenitis

Ileus

Pelvic Inflammatory Diseases

Tubo-ovarian Diseases should also be considered in the differential diagnosis.(8)

6. Diagnosis:

Anamnesis and physical examination are very important in the diagnosis of appendicitis.

The Alvarado score is a widely used scoring system for acute appendicitis.

Alvarado score:

FINDINGS	DIAGNOSIS
Abdominal pain localized to the right lower quadrant	1
Anorexia	1
Nausea and vomiting	1
Tenderness in the right lower quadrant	2
Having a rebound	1
Fever	1
Leucocytosis	2
Left shift of leukocyte count	1

If the Alvarado score is above 7 points, the risk of appendicitis is high. Patients with an Alvarado score of less than 5 have a lower risk of appendicitis.

In laboratory tests, appendicitis usually has mild leucocytosis (≥ 10000 white blood cells per mm).

Direct abdominal X-ray is not diagnostic. Very rarely, if there is fecalitis, it may suggest appendicitis.

Usg can be used for diagnosis. The anteroposterior diameter of the appendix's being more than 6 millimeters, not compressing when pressed by sonography, and the heterogeneous wall structure suggests acute appendicitis. Its sensitivity is lower than that of computed tomography.

Computed tomography is the most sensitive in diagnosing. Findings such as the presence of a distal appendix and an anterior-posterior diameter of the appendix more than 6 millimetres usually suggest appendicitis.

Magnetic resonance imaging; the rate of diagnosis in appendicitis is low. However, it is thought to make a better diagnosis than USG in pregnant women.

7. Treatment:

The standard treatment for acute appendicitis is appendectomy. There are studies on the application of antibiotic therapy. However, its superiority to surgical treatment has not been clearly proven. However, in case of complications related to appendicitis, broad-spectrum antibiotics should be given.

8. References

- [1] Tunç E., Tombalak E., Burcu B., Özdemir İA., 2016. Akut apandisit olgularında nötrofil/lenfosit oranında tanı ve hastalığın şiddetini belirlemedeki prediktif değeri. Dicle tıp Fakültesi dergisi. dergipark.org.tr.
- [2] Poole, G., 1994. The anatomy of appendicitis. The American Surgeon. 60(1):68-71.
- [3] Hodge BD., Kashyap S., Khorasani-Zadeh A., 2017. Anatomy, abdomen and Pelvis, Appendix.StatPublishing. Treasure Island. PMID:29083761.
- [4] Yüksel ME., Ordu M., 2020. Aksaray ilinde Apendektomi yapılan 1715 hastanın spesmenlerinin histopatolojik inceleme sonuçlarının retrospektif analizi. researchgate.net.
- [5] Başaklar AC., 2007. Karın ağrısı ve akut apandisit. Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik Hastalıkları. Palme yayıncılık.Ch. 47 pp.,991-1013.
- [6] Karaman A., 2018. Çocuklarda apandisit ve ayırıcı tanısı.Türkiye çocuk cerrahisi derneği temel eğitim aktiviteleri. Bölgesel toplantılar serisi:1. tccd.org.tr.
- [7] Hardin M., 1999. Acute Appendicitis:Review and Update. Texas A&M Universty health science center.
- [8] Petroianu A., 2012. Diagnosis of acute appendicitis. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2012.02.006>.
- [9] Ebell MH., Georgia A., 2008. Diagnosis of Appendicitis:Part I. History and Physical Examination. Am.Fam. Physician. 15;77(6):828-830.

- [10] Mannil M., Polysopoulos C., Weishaupt D., Hansmann A., 2018. Clinical-radiological scoring system for enhanced diagnosis of acute appendicitis. *European Journal of Radiology*. Vol:98.:174-178.
- [11] Wilms IMHA., Hoog DENM., Visser DC., Janzing HMJ., 2011. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008359.pub2>

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 30

insac



**Aralık Açlık İle Sağlıklı Yaşam Arasındaki İlişki
(Özgen Kılıç Erkek)**

Aralık Açlık İle Sağlıklı Yaşam Arasındaki İlişki

Dr. Öğr. Üyesi Özgen Kılıç Erkek

*Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Denizli,
E-mail: oerkek@pau.edu.tr*

1. Giriş

Günümüzde aşırı kilo ile obezite global bir sorundur. Obezite, kardiyovasküler hastalıklar, sistemik inflamasyon, insülin direnci, tip 2 diyabet ve kanser gibi komplikasyonlara neden olan dünya çapında bir sağlık sorunudur (Haslam ve James 2005). Günlük kalori ihtiyacından fazla beslenme, genetik faktörler, sedanter yaşam gibi nedenler kilo alımına sebep olmaktadır (Lowell ve Spiegelman 2000). Bununla birlikte yaşlanma ile birlikte dinlenme anında vücudun çalışması için harcanan enerji azalmaktadır. Yaşlanma ile gelişen dinlenme metabolizma hızındaki azalma, organların/dokuların kütlesindeki ve dokuya özgü organ metabolik hızındaki azalma, vücut kompozisyonunda yağ kütlesi artışa ve yağsız kütle azalmaya neden olmaktadır (Christensen vd 2017).

Obezite, enerji alımı ve enerji tüketimi arasındaki dengesizlikten kaynaklanır ve yedek enerjinin yağ dokusunda aşırı yağ olarak depolanmasına yol açar (Hoddy vd 2014). Obezite ile mücadele stratejileri arasında enerji alımının azaltılması ve egzersiz ile enerji harcamalarının artırılması yer alır. Birçok insan için bu stratejilerin hiçbiri kolay değildir. Bu sebeple, obezite karşıtı programları takip etme oranı düşük, nüks yüksektir. Bu durum sürekli kilo kaybını teşvik etmek için yeni yaklaşımlara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır (Nedergaard vd 2007).

2. Aralıklı Açlığın Tanımı

1900'lerde, Alman doktor Otto Buchinger, aç kalmanın yararlı etkilerini belgeleyen ilk kişidir (de Toledo vd 2002). Açlığı, en etkili biyolojik tedavi yöntemi olarak tanımlamıştır. 2000'li yıllarda biyogerontolog ve açlık araştırmacısı olan doktor Valter Longo, açlık ile uzun sağlıklı yaşam arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. Yaptığı çalışmalar ile diyet kompozisyonunun ve gıda alımının zamanlamasının temel yaşlanma yollarını düzenlemede çok önemli rollere sahip olduğunu ileri sürmüştür (Longo ve Mattson 2014). Açlık protokolü uygulayacak denekler, iki gün boyunca sadece su tükettiğinde yaygın olarak görülen komplikasyonlar

yorgunluk, uykusuzluk, mide bulantısı, baş ağrısı, sırt ağrısı ve ekstremitelerde ağrıdır. Açlığı takiben ilk günlerde, idrarda büyük miktarlarda su ve sodyumun atıldığı doğal bir diürez veya açlığa bağlı gelişen natriürez ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Corley vd 2018).

Yapılan kilo verme stratejilerinden sıklıkla uygulana gelen kalori kısıtlaması yoğun olarak çalışılmış olup, bireyin günlük net kalori ihtiyacının azaltılması prensibine dayanır ve fiziksel egzersizle de desteklenebilir (Wu vd 2009). Kalori kısıtlanması kilo kaybı ve hastalık riskinin azalmasında başarılı bir strateji olmakla beraber, uygulanabilirliği zor ve sınırlıdır (Wing ve Phelan 2005). Kalori kısıtlamasına alternatif olarak veya tamamlayıcı bir müdahale olarak, aralıklı açlık (intermittent fasting, İF), haftada bir ila birkaç gün beslenmenin sınırlanmasını takiben sınırsız beslenmek şeklinde uygulanmaktadır (Varady ve Hellerstein 2007). Aralıklı açlık/beslenme kısıtlaması ile vücudu sık sık açlık ve geri beslenme döngülerine maruz bırakmak hedeflenmektedir (Tinsley ve Bounty 2015). Yiyecek ve içeceklerden gönüllü olarak uzak durma dönemleri (yani aralıklı açlık), dünyanın dört bir yanındaki insanlar tarafından en eski antik çağlardan beri uygulanmaktadır. İF protokolleri, kalori kısıtlaması ile benzer sonuçlar elde edilmesini sağladığı ve birçok birey tarafından nispeten daha kolay uyum sağlanabildiği için kilo verme stratejileri arasında gittikçe daha fazla dikkat çekmektedir (Seimon vd 2015). Bununla birlikte, İF'de yer alan fizyolojik ve metabolik değişiklikler ve süreçler henüz netlik kazanmamıştır.

2.1. Aralıklı Açlık Protokollerinin Tipleri

İF, açlık ve açlık dönemleri arasında değişen sürelerde tokluk dönemlerinden oluşan çeşitli protokoller içerir. Bu protokollerin bir kısmı insanlarda ve laboratuvar hayvanlarında uygulanmıştır. Hayvan modelleri uygulanacak farklı İF tiplerini optimize edebilmek için tercih edilmektedir (Varady 2011). Sıçanlarda ilk olarak 1945 yılında farklı açlık stratejileri denenmiştir (açlık: beslenme 1:2, 1:3, ve 1:4) ve ilginç olarak tümör insidansındaki düşme ile aç kalınan gün arasında ilişki gözlemlenmiştir (Carlson ve Hoelzel 1946). Uygulanan farklı aralıklı açlık protokolleri temel olarak tiplere ve subtiplere ayrılmaktadır (Tablo 1).

Periyodik açlık, haftanın veya 2 haftanın belirli günlerinde 48 saate kadar aç kalmaya dayanan açlık protokolüdür. Aç kalınan sürede ise kalori alımı sınırlanır (de Toledo vd 2019). Haftanın belirli günlerinde kalori kısıtlaması uygulanarak aç kalınan (günlük kalori ihtiyacının %25'inin altında) ve 2 gün sınırsız ile beslenen İF türü alternatif günlerde açlık olarak adlandırılır. Literatürde 5:2 ve 3:2 şeklinde uygulanması tercih edilmiştir. 5:2 protokolünde 2 gün boyunca düşük kalori ile beslenerek, takip eden 5 gün sınırsız beslenilmesi hedeflenmektedir. 3:2 protokolünde ise 2 gün düşük

kalori ile beslenerek, takip eden 3 gün sınırsız beslenilmekte, süreç bu şekilde devam ettirilmektedir. Aç kalınan süre 36 saatin altındadır (Fernandez vd 2018). Her gün 12 ila 20 saatlik süre boyunca aç kalma prensibine dayanan İF protokolüne zamana bağlılık açlık diyeti adı verilir. Belirlenen aç kalma sürelerinde kalorisiz içecek veya sadece su tercih edilebilmektedir (Chaix vd 2014). Son yıllarda yapılan çalışmalarda zaman bağımlı açlık protokollerinde uygulanacak aç kalma süresinin, gün içerisindeki zaman diliminin dağılımının önemi üzerinde durulmaktadır. Yapılan randomize bir klinik çalışmaların bulguları, erken zaman kısıtlatmalı beslenmeyle (6:00 - 14:00 arası) ilişkin veriler daha geç bir yemek düzenine (izokalorik diyet ile beslenen kontrol grubu ; (12:00-20.00) kıyasla daha fazla kilo kaybı olduğunu göstermektedir. Bu veriler uygulanacak protokollerde aç kalınacak sürenin sabah saatlerinde tercih edilmesine dikkat çekmektedir (Kavanagh vd 2019). Bir diğer üzerinde durulan nokta ise, uygulanacak protokolün etkinliğinin ne kadar süre devam ettiğidir. Yapılan klinik çalışmalar İF'e başlamayı takiben 8-12 saatlik açlık periyotları ile 2-4 ay boyunca kilo verimi olduğunu ancak 3 aydan sonra kilo verimi ve glukoz homeostazisi üzerinde etkisi olmadığını göstermişlerdir (Lowe vd 2020).

Tablo 1. Farklı İF protokollerinin tipleri ve subtipleri

Susuz açlık	Besin ve sıvı alımı (su dahil) kısıtlanarak aç kalmak (Fredricks 2013)
Sadece su ile açlık	Belirlenen açlık süresince sadece su alınabilmesi (Fredricks 2013)
Terapötik açlık	1950'ler ve 1960'larda morbid obezlere supervisor eşliğinde uygulanan sadece su içimi ile gerçekleşen açlık (Fredricks 2013)
Modifiye açlık (subtipleri)	
Meyve suyu tüketimi ile açlık	Belirlenen meyvelerden oluşan sıvılar ile beslenerek aç kalmak hedeflenilir (Fredricks 2013)
Spesifik açlık	Uygulanacak açlık protokolüne spesifik besinlerin dahil edilerek aç kalma prensibine dayanır (Fredricks 2013)
Aralıklı açlık	Belirli zaman dilimlerinde aç kalınarak sonrasında tekrar geri beslenme esasına dayanır (Mattson vd 2017)
- periyodik açlık	Haftada bir veya 2 kere 24 saate kadar aç kalınır
- alternatif günlerde açlık	Alternatif günlerde (günlük kalori ihtiyacının %25 alınarak) aç kalınır diğer günlerde sınırsız beslenilir
- zaman bağımlı açlık	Gün içerisinde belirli zaman diliminde aç kalınır (günlük 8-16 saat)

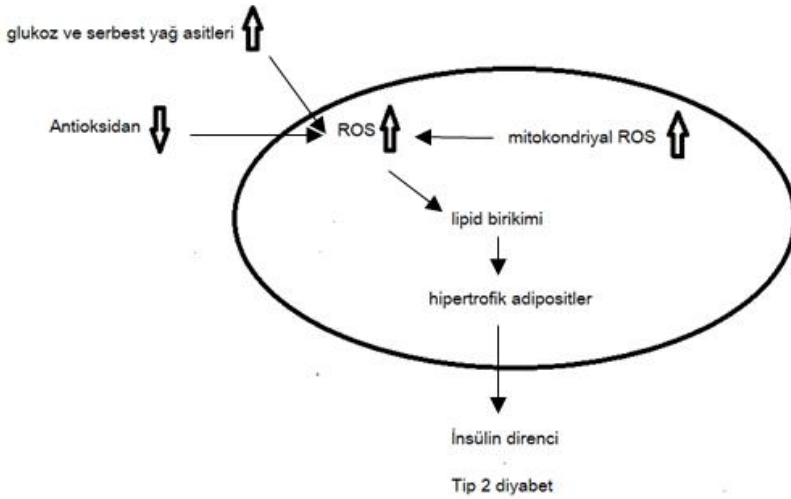
2.2. Aralıklı Açlık protokollerinin fizyolojik etkileri

İnsan İF çalışmalarından elde edilen veriler doğrultusunda, anti-inflamatuvar etkinliğin artması, oksidatif stresin azalması, otofaji gelişimini sağlanması, bağırsak mikrobiyomu üzerine yararları ve kan basıncını düşürmesi gibi sağlıklı üzerindeki yararlı etkilerinden dolayı yaşlılığın gecikmesi olarak bahsedilmiştir (Paoli vd 2019). Tüm bu etkilerinin yanında kilo verimi üzerinde oluşturduğu etki önem arz etmektedir.

Düzensiz beslenme ve/veya sedanter yaşam ile gelişen kilo alımı glukoz ile serbest yağ asitlerinde artışa ve antioksidan düzeyinde ise azalmaya neden olmaktadır. Artan serbest radikaller sonucunda yağ dokuda oksidatif stres gelişmekte ve bunun sonucunda lipid birikimi ile hipertrofik adiposit sayısı

artarak insülin direncine ve tip 2 diyabete neden olabilmektedir (Şekil 1) (Masschelin vd 2020).

Çok sayıda İF varyasyonu vardır ve çalışma protokolleri, bu kilo verme eğilimi hakkındaki yorumlarında büyük farklılıklar göstermektedir. Yapılan çalışmalarda İF uygulanmasının kilo, kan basıncı, LDL ve total kolesterol, trigliseridler ve insülin direncinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Hoddy vd 2014, Catenacci vd 2016, Trepanowski vd 2017). Son yıllarda dikkat çeken alternatif günlerde açlık protokolünün, insanların ve laboratuvar hayvanlarının sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Varady 2011, Barnosky vd 2014). İnsan çalışmalarında günlük 10-12 saat açlık uygulanmasının kilo verdirdiği ve verilen kilonun ortalama 1 yıl süresince korunduğu gözlemlenmiştir (Gill ve Panda 2015). Bununla birlikte sıklıkla kullanılan 8 saatlik tokluk, 16 saatlik açlık protokolü uygulanan çalışmalarda elde edilen sonuçlarda yağ oranının azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmaların sonunda yapılan anket ile devamlılık konusunda değerlendirme yapılmış, çalışmaya katılan bireylerin diyet sonrası devam edebilme oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (Gabel vd 2018, Rynders vd 2019).



Şekil 1. Yağ dokuda oksidatif stres artışı ile insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişimi

2.3. Açlık ile aktive olan fizyolojik mekanizmalar

Açlık ile otofaji, antioksidan sistemi, mitokondriyal biyogenez, DNA stres direnç genleri ve inflamasyon gibi yaşam süresinin uzamasıyla ilişkili hücresel yollar aktive edilir (Mattson vd 2018).

2.3.1 Otofaji

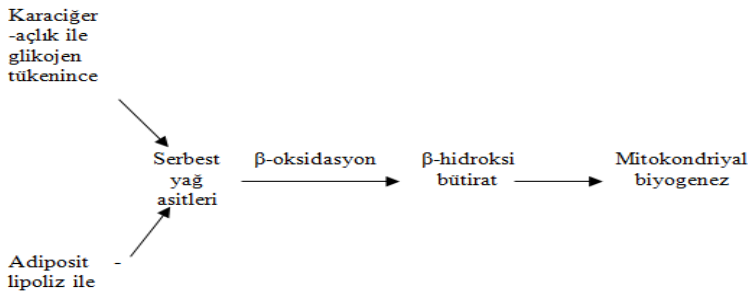
Hücresel bileşenleri ayırtıran ve geri dönüştüren temel bir süreç olan otofajinin altında yatan mekanizmalar keşfedip açığa kavuşturulmuştur. Otofaji sürecinde görev alan ATG genleri, besin yokluğunda yüksek afinite ile bağlanarak hücre içi degradasyon yolunu aktive eder. Bu yolağın aktive olması ile protein ve organeller degrade olur. Hücre içi degradasyon yolağının aktivasyonu ile yanlış katlanmış proteinler ve hasarlı organeller azalır, besinlerin geri dönüştürülmesi ile enerji üretimi artar (Levine ve Kroemer 2019).

Özetle; Açlık durumunda, anahtar "açıktır", teorik olarak nöronlarda otofaji ve hayatta kalma yollarını düzenlerken, tokluk durumdayken, anahtar "kapalı"dır, yeniden şekillenme ve büyüme yollarını aktive eder. Yüksek besin koşulları altında (özellikle amino asitler) mTOR Yolağı ile protein sentezini ve hücre büyümesini uyarırken, hücre enerji rezervleri düşük olduğunda AMPK, enerji tüketimini en aza indirmek için mTOR'u downregüle eder ve otofajiyi uyarır. Otofajinin uyarılması sonucunda oksidatif stres düzeyi azalır (Finn ve Dice 2005).

2.3.2. Mitokondriyal biyogenez ve DNA stres direnç genleri

12-36 saatlik açlığı takiben insan vücudu fizyolojik bir ketozis durumuna girer. Düşük kan şekeri seviyeleri, tükenmiş karaciğer glikojen depoları ve beyin için büyük bir enerji kaynağı olarak hizmet eden yağdan türetilen keton cisimlerinin veya ketonların hepatik üretimi ile karakterizedir (Courchesne-Loyer vd 2017).

Açlık ile adipositlerde lipoliz sonucu serbest yağ asitleri açığa çıkar. Açığa çıkan serbest yağ asitleri astrositlerde ve karaciğerde beta oksidasyon ile betahidroksi bütirat formuna okside edilir. Betahidroksibütirat nöronlarda BDNF ekspresyonunu arttırarak mitokondriyal biyogenezde artışa neden olur (Şekil 2). Bunun sonucunda ise stres direnç genlerini aktive olur ve sinaptik plastisite artar (Marosi ve Mattson 2014).



Şekil 2. Ketosis ile nöronlarda mitokondriyal biyogenezin artması

3. Referanslar

- Barnosky, A. R., Hoddy, K. K., Unterman, T. G., & Varady, K. A. (2014). Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 164(4), 302–311. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.013>
- Carlson, A. J., & Hoelzel, F. (1946). Apparent prolongation of the life span of rats by intermittent fasting. *The Journal of nutrition*, 31, 363–375. <https://doi.org/10.1093/jn/31.3.363>
- Catenacci, V. A., Pan, Z., Ostendorf, D., Brannon, S., Gozansky, W. S., Mattson, M. P., Martin, B., MacLean, P. S., Melanson, E. L., & Troy Donahoo, W. (2016). A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 24(9), 1874–1883. <https://doi.org/10.1002/oby.21581>
- Chaix, A., Zarrinpar, A., Miu, P., & Panda, S. (2014). Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell metabolism*, 20(6), 991–1005. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.11.001>
- Christensen, R. A., Raiber, L., Wharton, S., Rotondi, M. A., & Kuk, J. L. (2017). The associations of resting metabolic rate with chronic conditions and weight loss. *Clinical obesity*, 7(2), 70–76. <https://doi.org/10.1111/cob.12178>
- Corley, B. T., Carroll, R. W., Hall, R. M., Weatherall, M., Parry-Strong, A., & Krebs, J. D. (2018). Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 35(5), 588–594. <https://doi.org/10.1111/dme.13595>
- Courchesne-Loyer, A., Croteau, E., Castellano, C. A., St-Pierre, V., Hennebelle, M., & Cunnane, S. C. (2017). Inverse relationship between brain glucose and ketone metabolism in adults during short-term moderate dietary ketosis: A dual tracer quantitative positron emission tomography study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37(7), 2485–2493. <https://doi.org/10.1177/0271678X16669366>
- Finn, P. F., & Dice, J. F. (2005). Ketone bodies stimulate chaperone-mediated autophagy. *The Journal of biological chemistry*, 280(27), 25864–25870. <https://doi.org/10.1074/jbc.M502456200>

- Fredricks, R. (2012). Fasting: an exceptional human experience. AuthorHouse.
- Gabel, K., Hoddy, K. K., Haggerty, N., Song, J., Kroeger, C. M., Trepanowski, J. F., Panda, S., & Varady, K. A. (2018). Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutrition and healthy aging*, 4(4), 345–353. <https://doi.org/10.3233/NHA-170036>
- Gill, S., & Panda, S. (2015). A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell metabolism*, 22(5), 789–798. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.005>
- Haslam, D. W., & James, W. P. (2005). Obesity. *Lancet* (London, England), 366(9492), 1197–1209. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67483-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67483-1)
- Hoddy, K. K., Kroeger, C. M., Trepanowski, J. F., Barnosky, A., Bhutani, S., & Varady, K. A. (2014). Meal timing during alternate day fasting: Impact on body weight and cardiovascular disease risk in obese adults. *Obesity* (Silver Spring, Md.), 22(12), 2524–2531. <https://doi.org/10.1002/oby.20909>
- Kavanagh, K., Bashore, A., Davis, M., Sherrill, C., & Parks, J. (2019). Early Time Restricted Feeding Improves High Density Lipoprotein Function In Geriatric Monkeys. *Innovation in Aging*, 3(Suppl 1), S104. <https://doi.org/10.1093/geroni/igz038.389>
- Levine, B., & Kroemer, G. (2019). Biological Functions of Autophagy Genes: A Disease Perspective. *Cell*, 176(1-2), 11–42. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.048>
- Longo, V. D., & Mattson, M. P. (2014). Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell metabolism*, 19(2), 181–192. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.008>
- Lowe, D. A., Wu, N., Rohdin-Bibby, L., Moore, A. H., Kelly, N., Liu, Y. E., Philip, E., Vittinghoff, E., Heymsfield, S. B., Olgin, J. E., Shepherd, J. A., & Weiss, E. J. (2020). Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity: The TREAT Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*, 180(11), 1491–1499. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4153>
- Lowell, B. B., & Spiegelman, B. M. (2000). Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature*, 404(6778), 652–660. <https://doi.org/10.1038/35007527>

- Marosi, K., & Mattson, M. P. (2014). BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 25(2), 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.10.006>
- Masschelin, P. M., Cox, A. R., Chernis, N., & Hartig, S. M. (2020). The Impact of Oxidative Stress on Adipose Tissue Energy Balance. *Frontiers in physiology*, 10, 1638. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01638>
- Mattson, M. P., Longo, V. D., & Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing research reviews*, 39, 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>
- Mattson, M. P., Moehl, K., Ghena, N., Schmaedick, M., & Cheng, A. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(2), 63–80. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.156>
- Nedergaard, J., Bengtsson, T., & Cannon, B. (2007). Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 293(2), E444–E452. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00691.2006>
- Paoli, A., Tinsley, G., Bianco, A., & Moro, T. (2019). The Influence of Meal Frequency and Timing on Health in Humans: The Role of Fasting. *Nutrients*, 11(4), 719. <https://doi.org/10.3390/nu11040719>
- Rosas Fernández, M. A., Concha Vilca, C. M., Batista, L. O., Ramos, V. W., Cinelli, L. P., & Tibau de Albuquerque, K. (2018). Intermittent food restriction in female rats induces SREBP high expression in hypothalamus and immediately postfasting hyperphagia. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 48, 122–126. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.11.026>
- Rynders, C. A., Thomas, E. A., Zaman, A., Pan, Z., Catenacci, V. A., & Melanson, E. L. (2019). Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients*, 11(10), 2442. <https://doi.org/10.3390/nu11102442>
- Seimon, R. V., Roekenes, J. A., Zibellini, J., Zhu, B., Gibson, A. A., Hills, A. P., Wood, R. E., King, N. A., Byrne, N. M., & Sainsbury, A. (2015). Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. *Molecular and cellular endocrinology*, 418 Pt 2, 153–172. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.09.014>

- Tinsley, G. M., & La Bounty, P. M. (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutrition reviews*, 73(10), 661–674. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv041>
- Trepanowski, J. F., Kroeger, C. M., Barnosky, A., Klempel, M. C., Bhutani, S., Hoddy, K. K., Gabel, K., Freels, S., Rigdon, J., Rood, J., Ravussin, E., & Varady, K. A. (2017). Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*, 177(7), 930–938. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0936>
- Varady K. A. (2011). Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss?. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 12(7), e593–e601. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00873.x>
- Varady, K. A., & Hellerstein, M. K. (2007). Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *The American journal of clinical nutrition*, 86(1), 7–13. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.1.7>
- Wilhelmi de Toledo, F., Buchinger, A., Burggrabe, H., Hölz, G., Kuhn, C., Lischka, E., Lischka, N., Lützner, H., May, W., Ritzmann-Widderich, M., Stange, R., Wessel, A., Boschmann, M., Peper, E., Michalsen, A., & Medical Association for Fasting and Nutrition (Ärztegesellschaft für Heilfasten und Ernährung, ÄGHE (2013). Fasting therapy - an expert panel update of the 2002 consensus guidelines. *Forschende Komplementärmedizin* (2006), 20(6), 434–443. <https://doi.org/10.1159/000357602>
- Wilhelmi de Toledo, F., Grundler, F., Bergouignan, A., Drinda, S., & Michalsen, A. (2019). Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PloS one*, 14(1), e0209353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209353>
- Wing, R. R., & Phelan, S. (2005). Long-term weight loss maintenance. *The American journal of clinical nutrition*, 82(1 Suppl), 222S–225S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.1.222S>
- Wu, T., Gao, X., Chen, M., & van Dam, R. M. (2009). Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 10(3), 313–323. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2008.00547.x>

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 31

insac



**Useage of Ion Selective Electrodes in Healthcare
(Ozlem Sogut)**

Useage of Ion Selective Electrodes in Healthcare

Ozlem Sogut

*Ege University, Faculty of Pharmacy,
E mail: ozlemsogut67@gmail.com*

1. Introduction

The basic principles of ion selective electrodes (ISEs) used for specific ion determination in many different fields are based on electrochemical methods. ISEs are created by using an electrochemical half-cell model. The ion concentration or the activity is measured by the potential difference created by the chemical reactions. The electrodes are divided into two groups by the change of potential. Potential changing electrodes are called indicator/working electrodes [1]. The electrodes with constant potential are reference electrodes and the potential of the indicator electrode measurement is based on the potential of the reference electrode. This type of electrode consists of galvanic half-cell, an internalfiller solution and an internal reference electrode. These electrodes are unaffected by color of the solution, respond with high accuracy over a wide range, even in turbid solutions [2].

ISEs are selective for a specific ion in the presence of other ions in aqueous solution. They are electrochemical sensors that provide potentiometric determination. ISEs are frequently used for ion determination in water, soil and biochemical and biomedical applications and also in the determination of the pollution. They are simplest, fastest and most useful method for ion analysis in samples. The working performance of the electrodes detemine by validation parameters such as selectivity, sensivity, linearity, limit of dedection, accuracy and precision [3].

Clinical analysis has been one of the major applications of ISEs. ‘In vivo monitoring of various analytes is important for many bioanalytical and biomedical applications. The crucial challenge in this type of applications is the interaction of the sensor with the host environment, which is qualitatively described by the term biocompatibility’[4]. ISEs are especially used for the rapid measurements of sodium (Na^+), potassium (K^+), calcium (Ca^{2+}) and magnesium (Mg^{2+}) ions on clinical labratories [5]. On the other hand, they can be used in therapeutic drug montoring and detection of pharmaceutical drugs in their formulation [6]

Many companies produce automatic clinical analyzers for the measurements of different parameters. The concentration- independent operation of ISEs in Ca^{2+} and Mg^{2+} analyzes provides an advantage for the clinical analysis of those ions. ISEs are suitable for electrolyte analysis in blood, saliva and urine [7]. Nowadays, wireless, wearable sensor systems have become a new concept of ion-selective systems.

2. General Information about ISEs

2.1. Classification

ISEs are generally

classified according to membrane material, some scientists even classified them by structure or other features. They are divided into crystalline and non-crystalline membrane electrodes. Classification of ISEs is given in Figure 1. [1, 8].

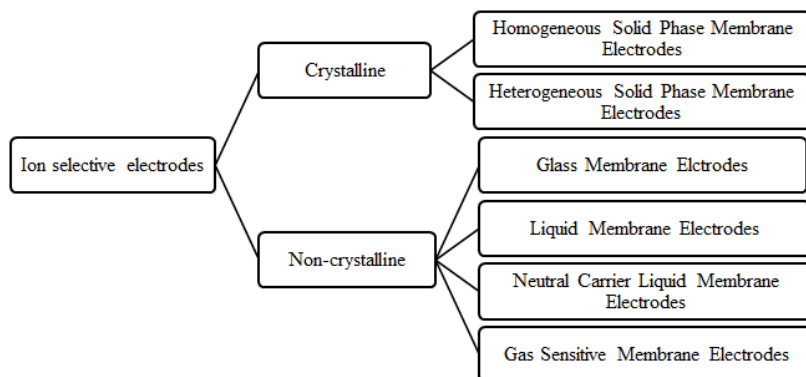


Figure 1: Classification of ISEs [1]

2.2. Properties

- ❖ Solubility: Ion selective membrane has almost no membrane solubility when immersed in analyte solution. Minimal solubility is achieved by using large molecules such as silica glasses or polimeric resine as membrane material. Ionic inorganic compounds with low solubility can also be used in membrane. The ion exchange process between the membrane and the analyte solution must be fast and reversible.
- ❖ Electrical conductivity: An ideal membrane should have electrical conductivity, even if it is in small amount. Conductivity is largely related to the migration of mono-charged ions through the membrane. The membrane resistance must be less than the input impedance of the measuring instrument. Reducing the resistance can be achieved by

adding some chemical impurities such as europium in lanthanum fluoride.

- ❖ Selectivity: The analyte ion should be able to bind selectively membrane or some substances in the membrane matrix. This selectivity must be at a high rate for the high accuracy of the results [3].

2.3. Advantages and Disadvantages

- ❖ Advantages:

ISEs have simple and useful method.

Working and response period is fast.

Sample preparation is easy. Dark and turbid solutions can also be measured.

They have wide concentration range.

Measurements are made with simple devices. It is less costly than other analytical methods.

- ❖ Disadvantages:

It is difficult to get high precision since the potential value of the electrode is affected by the temperature and the matrix of the sample. Therefore, the electrode should be calibrated frequently and the interferences should be avoided.

The measurements should be done at a constant temperature to reach the constant Nerst slope.

Working in narrow pH range and low selectivity are other negative aspects.

The fact that membranes are in constant contact with the solutions shortens the life of the electrodes and deteriorates their electrochemical characteristics [7,8].

3. Usage of ISEs in Clinical Analyses

3.1. Hydrogen ISEs

Hydrogen electrode is the most common and simplest type of electrode among ISEs. It is used to measure the concentration of hydrogen ions and the acidity of solutions. The amount of hydrogen ions in body fluids is very small, but even small changes in its concentration affect enzymatic reactions and physiological events in cells. All body fluids have original pH and the changes in pH effect the body system. Acidification is the reason of some

diseases. Acute changes in blood pH cause various effects on cells, organs and organisms [9]. By placing pH electrode inside the body and measuring the pH of that area, information about the diagnosis or treatment can be obtained. In a study, pH changes observed during fasting and satiety were observed with a small pH electrode inserted orally with the aid of a catheter 3 cm above the lower esophageal sphincter [10].

Alwazeer et al. published an article comparing fluorescent probe and ISE methods for intracellular pH determination in *leuconostoc* and they found the ISE method to be the most useful and easiest method to measure intracellular pH [11].

In dental area, the relationship between dental caries and food residues accumulating on plaque was determined with pH electrode. Koparal and et al. mentioned the advantage of using pH electrode is ease of application and time saving in their study of dental plaque [12].

3.2. Sodium and Potassium ISEs

Sodium (Na^+) and potassium (K^+) ions are essential electrolytes in body. Electrolytes carry an electric charge when dissolved in body fluids. Most metabolic processes are depended on or affected by these electrolytes. Sodium and potassium play a role in maintaining proper pH and blood pressure, maintaining osmotic pressure in various body fluid compartments, participating in catalysis as cofactors for enzymes, regulating body's fluid balance, supporting the work of nerves and muscles, participating in electron transportation reactions [13].

'Indirect ISE is the primary device used to measure sodium in automated clinical laboratories and is susceptible to the electrolyte exclusion effect'[14]. In a study, serum sodium and potassium ions levels were compared using indirect and direct ISE in critically ill patients who have a high prevalence of hypoproteinaemia [15]. Kalaria et al. compared the effect of haemolysis in sodium measurement using direct and indirect ISEs and their results showed there was no significant difference between two methods [16]. Weld et al. also worked on both direct and indirect ISE analysis for plasma sodium measurements. They emphasized that the difference between plasma sodium concentrations monitored by two ISE analyzers was significantly less [17].

In their study, Lim et al. reported the results of saliva sodium ion levels measured by a flexible film sensor system (RE and ISE). This potentiometric system may be affected by volumetric variation in sample solutions but its flexibility, fast dedection and easy placement on any surface are the advantages of the system [18,19]. In another study, the relationship between the amount of sodium ion measured by indirect ISE and the amount of total

serum protein is investigated. In this study, it is emphasized that the limitations of indirect ISE method in the measurement of Na^+ ion in health systems should be known [20].

Potassium Ion-selective electrodes (ISE) are used in several biomedical applications, including laboratory sensing of potassium ion concentration in blood and urine samples. Van de Velde et al. published a review paper on this topic. In this paper, they mentioned relevant developments of solid-state ISEs and discussed future prospect of biomedical analysis [21]. Dimeski et al. investigated the effect of hyperlipidemia on plasma sodium, potassium ions measurements by using ISEs [22]. The use of ISE is an important part of the tool-kit needed to evaluate the cellular and biophysical mechanisms that control extracellular K^+ concentrations in nervous system [23].

3.3. Fluoride ISE

'Fluoride, a mineral, is naturally present in many foods and available as a dietary supplement. Fluoride is the ionic form of the element fluorine. While a low amount of fluoride is necessary for dental development of children, high amounts of it accumulate in the teeth and bones and cause the disease known as fluorosis' [24]. Chronic, excess intakes of fluoride are also associated with skeletal fluorosis. Its effects can range from occasional joint pain or stiffness to osteoporosis, muscle wasting, and neurological defects. Exposure to high doses of fluoride can cause, vomiting, nausea abdominal pain, diarrhea, in rare cases even death [25, 26].

Fluoride ion electrodes are most widely especially in dentistry. In addition fluoride ISEs are used for analyzes performed in bone and biological fluids [1]. Dental caries is one of the important public health problems. Caries can be prevented by using fluoride- containing preparations [27]. While a low amount of fluoride is necessary for dental development of children, high amounts of it accumulate in the teeth and bones and cause the disease known as fluorosis. In mouthwashes free fluoride concentration and total fluoride concentration was compared by Reshetnyak et al. [28]. Another study aimed to evaluate and compare certain mechanical properties, Vickers-hardness, water sorption, fluoride-release, shrinkage-stress and wear of five commercial fluoride-releasing restorative materials [29]. Martinez-Mier et al. (2010), worked on to develop standardized method for analyzing fluoride in biological and nonbiological samples for dental research area [30].

Analysis of fluoride in body fluids (urine and serum) is essential for fluorosis diagnosis. It was studied to measure the F^- concentration in blood after fluoridation of drinking water [31]. Susheela et al. have provided useful guidelines for monitoring fluorosis disease, those at the risk for fluoride exposure by conducting experiments based on nutritive dietary intake and

withdrawal of fluoride intake for control and prevention of fluorosis [32]. Fluoride has a very short half-life in the body. The best way to measure its concentration in the body exposure is urine. Zhang et al. published a paper for the optimization of ISE method in detection of urinary fluorine. In this method, they worked on preparation of TISAB solution and tried to expand linear range [33]. Later on the urinary fluoride concentrations were determined by fluoride ISE [34].

3.4. Calcium and Magnesium ISE

Calcium (Ca^{2+}) and magnesium (Mg^{2+}) are essential elements for the body. Altered intake has been associated with a wide range of disease risk, such as systemic inflammation, coronary artery disease, insulin resistance, and cancer. 'Ca and Mg are both divalent cations that compete for the same transporters in order to maintain physiologic homeostasis [35].

Calcium ISEs are one of the polymer matrix membrane electrode types, like other ISEs, their usages are easy, fast and inexpensive. They directly measure the activity of the ion rather than its concentration, so they are particularly useful in biological/medical applications [1]. Oreskes et al. found ISE electrode was suitable for ionized Ca analysis for the determination of Ca in human plasma and serum in 1968 [36]. The determination of the calcium ion concentration in the milk of some mammals was carried out with calcium ISEs [37]. In bone tissue engineering, the performance of the biomaterial is related to the ionic extracellular environment. Non-destructive analysis of ionic extracellular environment of better bone tissue construction models [38].

In dental research area calcium analyses are so important like fluoride ion. It has been determined that the complexes formed with fluoride ions in dentifrices with calcium added help prevent dental carries by reducing intra-oral bioavailability. In a study based on the investigation of this subject, the amount of calcium and fluoride ions in the saliva were observed using ISEs [39]. 'The activity of calcium in plaque fluid is needed to calculate the saturation level of that fluid relative to the tooth mineral'. Carey et al. tried to distinguish between micro ISE and macro ISE for the determination of calcium activity in plaque fluid and saliva samples [40].

Magnesium acts as a cofactor in intracellular biochemical reactions. In the 90's Altura et al. conducted studies on the use of ISEs as an alternative method to atomic absorption spectrometry for clinical measurements of magnesium [41- 43]. Mg exist in several forms in blood, the ionized Mg^{2+} is the most physiologically important fraction. ISEs were used for the determination of intracellular ionized magnesium in routine analyses [44- 46]. Efforts to develop new analysis techniques for use in clinical analysis were

continued [47]. The automated ISEs were developed for the determination of ionized magnesium in human blood. The total measurement time of pH corrected ionized magnesium and calcium can be in less than 2 minutes with this device [48].

3.5. Modern ISEs

Applications of ISEs in the analysis of biological fluids and pharmaceutical products have been known. However, the advent of nanotechnology and advanced sensing methods have helped miniaturize IES to needle-like sensors that can be designed in the form of implantable or wearable devices [49]. Nowadays, biomedical diagnostics is shifting towards portable devices. 'Wearable ion sensors are one of the portable technologies for healthcare, sports performance monitoring and clinical diagnosis' [50]. Gao et al. demonstrated promising real-time on-body monitoring by analysis of Na^+ , K^+ , glucose, lactate in sweat [51, 52]. Then, Nyein et al. extended this concept for the detection of Ca^{2+} and pH in sweat [53]. Sweat pH is a key health indicator related to metabolism and homeostasis in biological fluid. Therefore, there is great interest in developing wearable pH sensors towards continuous non-invasive monitoring of sweat pH values in the out-of-hospital environments [54].

In recent technological studies, multiplex determination of Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ions in urine samples has been developed with ISEs based on solid contacts of octadecylamine-functionalized multi-walled carbon nanotube. The applicability of the 3D printed electrodes was tested by the analysis of two certified reference materials and the results confirmed the suitability of the proposed system for multiplexed ion analysis in urine [55]. Therefore, increasing research efforts have been directed to develop wearable pH sensors towards continuous non-invasive monitoring of sweat pH values in the out-of-hospital environments.

Glasco et al. mentioned a method for fabricating ion-selective membranes (ISMs) for use in potentiometric sensing by using 3D printing technology. To highlight the modifiability of this approach, they produced sensors for bilirubin, benzalkonium and potassium analysis [56]. In 2022, 'coating a carbon black-loaded polylactide 3D-drawn substrate electrode with a PVC-based ion-selective membrane cocktail resulted in spontaneous formation of a zip-lock structure with a large contact area.', The results obtained in this study have high reproducibility.

4. Conclusion

Ion-selective electrodes have the advantage of easy sample preparation and a easy measurement process for complex biological fluids over other

similar methods. They have high specificity for specific ions. In pharmaceutical area and for clinical analyses ISEs have been used for years. Needle-shaped, implantable, or wearable for human health monitoring and non-invasive clinical analysis have come to the fore, with the continuous efforts to transform ISEs from bulk to miniature. In the field of health ISEs will gain more importance with all these studies [57].

5. References

- [1] Altınbaş, M.Ş. (2021) İyon seçici elektrotlar ve sağlık alanında kullanımları, Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, (Bitirme Tezi).
- [2] Öztürk, N. (2004). Grafitin yüzey modifikasyonu ve modifiye grafitin iyon seçici elektrot davranışının incelenmesi. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, (Yüksek Lisans Tezi), <https://dspace.ankara.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12575/32651/tez.pdf.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [3] Burnett, R.W., Covington, A.K., Fogh-Andersen, N., Külpmann, W.R., Lewenstam, A. et.al. (2000). Use of ion selective electrodes for blood analysis. Recommendations for nomenclature, definitions and conventions. Clin.Chem. Lab. Med., 38(4), 363-370.
- [4] Gavalas, V.G., Berrocal, M.J. & Bachas, L.G. (2006). Enhancing the blood compatibility of ion-selective electrodes. *Anal Bioanal Chem* **384**, 65–72. <https://doi.org/10.1007/s00216-005-0039-0>
- [5] Dimeski G, Badrick T, John AS. (2010). Ion Selective Electrodes (ISEs) and interferences--a review. Clin Chim Acta. ;411(5-6):309-17. doi: 10.1016/j.cca.2009.12.005. Epub 2009 Dec 22. PMID: 20004654.
- [6] Mostafa IM, Meng C, Dong Z, Lou B, Xu G. (2022). Potentiometric sensors for the determination of pharmaceutical drugs. Anal Sci., 38(1), 23-37. doi: 10.2116/analsci.21SAR02. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35287204.
- [7] Mikhelson K.N (2013) Ion selective electrodes, Lecture Notes in Chemistry, Springer
- [8] Dalkıran, B. Y. (2009). Lariat crown bileşiminin iyonofor olarak kullanıldığı cıva (II) iyon-seçici elektrot geliştirilmesi Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (doktora tezi). <https://dspace.ankara.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12575/30803/BernaDALKIRAN.pdf?sequence=1>
- [9] Kellum, J.A. (2000). Determinants of blood pH in health and disease. Crit Care 4, 6. <https://doi.org/10.1186/cc644>

- [10] Kaye, M. D. (1977). Postprandial gastro-oesophageal reflux in healthy people. *Gut*, 18(9), 709-712.
- [11] Alwazeer D, Riondet C, Cachon R. Comparison Between Fluorescent Probe and Ion-Selective Electrode Methods for Intracellular pH Determination in *Leuconostoc mesenteroides*. *Curr Microbiol*. 2018 Nov;75(11):1493-1497. doi: 10.1007/s00284-018-1550-9. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30105525.
- [12] Koparal, E., & Eronat, C. (2013). Diş Plağında pH Ölçüm Yöntemleri-Dental Plaque pH Measurements. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 31(4), 194-198.
- [13] Pohl, H.R., Wheeler, J.S., Murray, H.E. (2013). Sodium and Potassium in Health and Disease. In: Sigel, A., Sigel, H., Sigel, R. (eds) *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases. Metal Ions in Life Sciences*, vol 13. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_2.
- [14] Katrangi, W., Baumann, N.A., Nett, R.C., Karon, B.S., Block, D.R. (2019). Prevalence of Clinically Significant Differences in Sodium Measurements Due to Abnormal Protein Concentrations Using an Indirect Ion-Selective Electrode Method. *J Appl Lab Med*. 4(3), 427-432. doi: 10.1373/jalm.2018.028720. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31659081.
- [15] Chow, E., Fox, N., Gama, R. (2008). Effect of low serum total protein on sodium and potassium measurement by ion-selective electrodes in critically ill patients. *Br J Biomed Sci*. 65(3), 128-31. doi: 10.1080/09674845.2008.11732815. PMID: 18986099.
- [16] Kalaria, T., Gill, H., Harris, S., Ford, C., Gama, R. (2021). The effect of haemolysis on the direct and indirect ion selective electrode measurement of sodium. *Ann Clin Biochem*. 58(3), 190-195. doi: 10.1177/0004563220987593. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33356447.
- [17] Weld, B.A., Morgan, T.J., Presneill, J.J., Weier, S., Cowley, D. (2017). Plasma sodium measurements by direct ion selective methods in laboratory and point of care may not be clinically interchangeable. *J Clin Monit Comput*. 31(5), 1103-1109. doi: 10.1007/s10877-016-9938-1. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27683272.
- [18] Lim, H.R., Kim, Y.S., Kwon, S., Mahmood, M., Kwon, Y.T., Lee, Y., Lee, S.M., Yeo, W.H. (2020). Wireless, Flexible, Ion-Selective Electrode System for Selective and Repeatable Detection of Sodium. *Sensors (Basel)*. 20(11), 3297. doi: 10.3390/s20113297. PMID: 32531954; PMCID: PMC7309126.

- [19] Lim, H.R., Lee, S.M., Mahmood, M., Kwon, S., Kim, Y.S., Lee, Y., Yeo, W.H. (2021) Development of Flexible Ion-Selective Electrodes for Saliva Sodium Detection. *Sensors* (Basel). 21(5), 1642. doi: 10.3390/s21051642. PMID: 33652955; PMCID: PMC7956447
- [20] Katrangi, W., Baumann, N.A., Nett, R.C., Karon, B.S., Block, D.R. (2019). Prevalence of Clinically Significant Differences in Sodium Measurements Due to Abnormal Protein Concentrations Using an Indirect Ion-Selective Electrode Method. *J Appl Lab Med*. 4(3), 427-432. doi: 10.1373/jalm.2018.028720. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31659081.
- [21] Van de Velde, L., d'Angremont, E., Olthuis, W. (2016) Solid contact potassium selective electrodes for biomedical applications - a review. *Talanta*, 160, 56-65. doi: 10.1016/j.talanta.2016.06.050. Epub 2016 Jun 25. PMID: 27591587.
- [22] Dimeski, G., Mollee, P., Carter, A., (2006). Effects of Hyperlipidemia on Plasma Sodium, Potassium, and Chloride Measurements by an Indirect Ion-Selective Electrode Measuring System, *Clinical Chemistry*, 52 (1), 155–156, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.054981>
- [23] Oceau, J.C., Faas, G., Mody, I., Khakh, B.S. (2018) Making, testing, and using potassium ion selective microelectrodes in tissue slices of adult brain. *J Vis Exp*. (135), 57511. doi: 10.3791/57511. PMID: 29781998; PMCID: PMC6101127
- [24] Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academies Press; 1997.
- [25] Whitford, G.M. (2011). Acute toxicity of ingested fluoride. *Monogr Oral Sci* 22, 66-80.
- [26] Health risks from excessive fluoride. (2022, April 26). It is reached In 2022 April 28 in <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Fluoride-HealthProfessional/#h6>
- [27] Kanduti, D., Sterbenk, P., & Artnik, B. (2016). Fluoride: A Review Of Use And Effects On Health. *Materia socio-medica*, 28(2), 133–137. <https://doi.org/10.5455/msm.2016.28.133-137>
- [28] Reshetnyak, V.Y., Nesterova, O.V., Admakin, O.I., Dobrokhotoy, D.A., Avertseva, I.N., Dostdar, S.A, Khakimova, D.F (2019). Evaluation of free and total fluoride concentration in mouthwashes via measurement with ion-selective electrode. *BMC Oral Health*. 19(1), 251. doi: 10.1186/s12903-019-0908-0. PMID

- [29] Garoushi, S., Vallittu, P.K., Lassila, L. (2018). Characterization of fluoride releasing restorative dental materials. *Dent Mater J.* 37(2), 293-300. doi: 10.4012/dmj.2017-161. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29279547.
- [30] Martínez-Mier, E.A., Cury, J.A., Heilman, J.R., Katz, B.P., Levy, S.M., Li, Y., Maguire, A., Margineda, J., O'Mullane, D., Phantumvanit, P., Soto-Rojas, A.E., Stookey, G.K., Villa, A., Wefel, J.S., Whelton, H., Whitford, G.M., Zero, D.T., Zhang, W., Zohouri, V. (2011). Development of gold standard ion-selective electrode-based methods for fluoride analysis. *Caries Res.* 45(1), 3-12. doi: 10.1159/000321657. Epub 2010 Dec 11. PMID: 21160184; PMCID: PMC3696354.
- [31] Kissa, E. (1987). Determination of inorganic fluoride in blood with a fluoride ion-selective electrode. *Clinical chemistry*, 33(2), 253-255.
- [32] Susheela, A.K., Mondal, N.K., Tripathi, N., Gupta, R. (2014). Early diagnosis and complete recovery from fluorosis through practice of interventions. *J Assoc Physicians India.* 62(7), 572-9. PMID: 25672028.
- [33] Zhang, F.G., Yan, H.F., Zhao, W. (2018). [Optimization of ion selective electrode method in detection of urinary fluorine]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 36(6), 466-468. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2018.06.022. PMID: 30248752.
- [34] Usuda, K., Kono, K., Shimbo, Y., Fujihara, M., Fujimoto, K., Kawano, A., Kono, R., Tsuji, H., Tanida, E., Imanishi, M., Fukuda, C., Suzuki, S., Tanaka, H. (2007). Urinary fluoride reference values determined by a fluoride ion selective electrode. *Biol Trace Elem Res.* 119(1), 27-34. doi: 10.1007/s12011-007-0044-6. PMID: 17914216.^
- [35] Shah, S.C., Dai, Q., Zhu, X. *et al.* (2020). Associations between calcium and magnesium intake and the risk of incident oesophageal cancer: an analysis of the NIH-AARP Diet and Health Study prospective cohort. *Br J Cancer* 122, 1857–1864. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0818-6>
- [36] Oreskes, I., Hirsch, C., Douglas, K. S., & Kupfer, S. (1968). Measurement of ionized calcium in human plasma with a calcium selective electrode. *Clinica Chimica Acta*, 21(3), 303-313.
- [37] Silanikove, N., Shapiro, F., & Shamay, A. (2003). Use of an ion-selective electrode to determine free Ca ion concentration in the milk of various mammals. *The Journal of Dairy Research*, 70(2), 241.

- [38] Gustavsson, J., Planell, J., Engel, E. (2013). Ion-selective electrodes to monitor osteoblast-like cellular influence on the extracellular concentration of calcium. *J Tissue Eng Regen Med.* 7(8), 609-20. doi: 10.1002/term.550. Epub 2012 Apr 27. PMID: 22539232.
- [39] Shen, P., Fernando, J.R., Yuan, Y., Walker, G.D., Reynolds, C., Reynolds, E.C. (2021). Bioavailable fluoride in calcium-containing dentifrices. *Sci Rep.* 11(1), 146. doi: 10.1038/s41598-020-80503-x. PMID
- [40] Carey, C.M., Vogel, G.L. (2000). Measurement of Calcium Activity in Oral Fluids by Ion Selective Electrode: Method Evaluation and Simplified Calculation of Ion Activity Products. *J Res Natl Inst Stand Technol.* 105(2), 267-73. doi: 10.6028/jres.105.030. PMID: 27551609; PMCID: PMC4872681.
- [41] Altura, B.T., Altura, B.M. (1991-1992) Measurement of ionized magnesium in whole blood, plasma and serum with a new ion-selective electrode in healthy and diseased human subjects. *Magnesium Trace Elem.* 10(2-4), 90-8. PMID: 1844565.
- [42] Altura, B.M., Altura, B.T (1994). Role of magnesium and calcium in alcohol-induced hypertension and strokes as probed by in vivo television microscopy, digital image microscopy, optical spectroscopy, ³¹P-NMR, spectroscopy and a unique magnesium ion-selective electrode. *Alcohol Clin Exp Res.* 18(5), 1057-68. doi: 10.1111/j.1530-0277.1994.tb00082.x. PMID: 7847586.
- [43] Altura, B.T., Shirey, T.L., Young, C.C., Dell'Orfano, K., Hiti, J., Welsh, R., Yeh, Q., Barbour, R.L., Altura, B.M. (1994). Characterization of a new ion selective electrode for ionized magnesium in whole blood, plasma, serum, and aqueous samples. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 217, 21-36. doi: 10.3109/00365519409095208. PMID: 7939382.
- [44] Malon, A., Brockmann, C.H., Fijalkowska-Morawska, J., Rop, P., Maj-Zurawska, M. (2004). The application of magnesium ion selective electrode in clinical analyses. *Polish Journal of Chemistry.* 78(9), 1619- 1625.
- [45] Altura, B.M. (1994) Introduction: Importance of Mg in physiology and medicine and the need for ion selective electrodes, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 54:sup 217, 5-9, DOI: 10.1080/00365519409095206
- [46] Glasdam, S.M., Glasdam, S., Peters, G.H. (2016) The Importance of Magnesium in the Human Body: A Systematic Literature Review. *Adv Clin Chem.* 73, 169-93. doi: 10.1016/bs.acc.2015.10.002. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26975973.

- [47] Malon, A., Maj-Zurawska, M. (2005). The new method of determination of Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} ions in erythrocytes by ion selective electrodes. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 108(1-2), 828-831. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2004.12.091>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925400505000444>)
- [48] Blomqvist-Kutvonen, N., Öst, J., Lewenstam, A. (2007). Measurement of ionized Mg^{2+} in human blood by ion-selective electrode in automatic blood electrolyte analyser. *Comprehensive Analytical Chemistry*, 49, 5-11. ISSN 0166-526X, ISBN 9780444530530, [https://doi.org/10.1016/S0166-526X\(06\)49044-9](https://doi.org/10.1016/S0166-526X(06)49044-9). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166526X06490449>)
- [49] Sharma, R., Geranpayehvaghei, M., Ejeian, F., Razmjou, A., Asadnia, M. (2021). Recent advances in polymeric nanostructured ion selective membranes for biomedical applications. *Talanta*. 1, 235:122815. doi: 10.1016/j.talanta.2021.122815. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34517671.
- [50] Lyu, Y., Gan, S., Bao, Y., Zhong, L., Xu, J., Wang, W., Liu, Z., Ma, Y., Yang, G., Niu, L. (2020). Solid-Contact Ion-Selective Electrodes: Response Mechanisms, Transducer Materials and Wearable Sensors. *Membranes (Basel)*. 10(6), 128. doi: 10.3390/membranes10060128. PMID: 32585903; PMCID: PMC7345918.
- [51] Gao, W.; Ota, H.; Kiriya, D.; Takei, K.; Javey, A. (2019) Flexible Electronics towards Wearable Sensing. *Acc. Chem. Res.* 52, 523–533.
- [52] Gao, W.; Emaminejad, S.; Nyein, H.Y.Y.; Challa, S.; Chen, K.; Peck, A.; Fahad, H.M.; Ota, H.; Shiraki, H.; Kiriya, D.; et al. (2016). Fully integrated wearable sensor arrays for multiplexed in situ perspiration analysis. *Nature*. 529, 509–514.
- [53] Nyein, H.Y.Y.; Gao, W.; Shahpar, Z.; Emaminejad, S.; Challa, S.; Chen, K.; Fahad, H.M.; Tai, L.-C.; Ota, H.; Davis, R.W.; et al. (2016). A Wearable Electrochemical Platform for Noninvasive Simultaneous Monitoring of Ca^{2+} and pH. *Acs Nano*. 10, 7216–7224.
- [54] Wang, R., Zhai, Q., Zhao, Y., An, T., Gong, S., Guo, Z., Shi, Q., Yong, Z., Cheng, W. (2020). Stretchable gold fiber-based wearable electrochemical sensor toward pH monitoring. *J Mater Chem B*. 8(16), 3655-3660. doi: 10.1039/c9tb02477h. PMID: 31998927

- [55] Dębosz, M., Kozma, J., Porada, R., Wieczorek, M., Paluch, J., Gyurcsányi, R.E., Migdalski, J., Kościelniak, P. (2021). 3D-printed manifold integrating solid contact ion-selective electrodes for multiplexed ion concentration measurements in urine. *Talanta*. 232, 122491. doi: 10.1016/j.talanta.2021.122491. Epub 2021 May 4. PMID: 34074448.
- [56] Glasco, D.L., Ho, N.H.B, Mamaril, A.M., Bell, J.G. (2021). 3D Printed Ion-Selective Membranes and Their Translation into Point-of-Care Sensors. *Anal Chem*. 93(48), 15826-15831. doi: 10.1021/acs.analchem.1c03762. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34812620.
- [57] Kalisz, J., Węgrzyn, K., Maksymiuk, K., Michalska, A. (2022). 3D-Drawn Supports for Ion-Selective Electrodes. *Anal Chem*. 94(8), 3436-3440. doi: 10.1021/acs.analchem.1c05431. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35175046; PMCID: PMC8892439.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 32

insac



Yağ Dokusu Hormonları
(Rabia Tüfekçi, Nurcan Dönmez)

Yağ Dokusu Hormonları

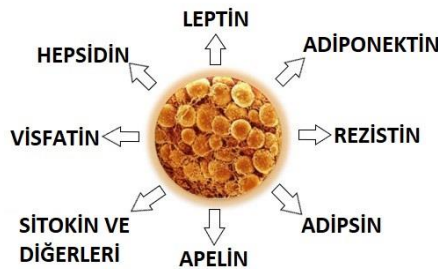
Rabia Tüfekçi¹, Nurcan Dönmez¹

¹Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, E-mail: rabiaa_@live.de

¹Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, E-mail: nurecandonmez@selcuk.edu.tr

1. Giriş

Yağ dokusu, karmaşık yapılı, temel ve oldukça aktif görevleri olan metabolik ve endokrin bir organdır. İçeriğinde adipositlerin (lipoblast) yanı sıra bağ dokusu matriksi, sinir dokusu, stomovasküler hücreler ve bağışıklık sistemi hücreleri bulunur. Bu bileşenlerin hepsi bütünleşmiş bir yapı olarak işlev görür (Kershaw ve Flier 2004). Yağ dokusu için ortak görüş, iştah, enerji metabolizması, katekolaminlerin salgılanması ve insülin duyarlılığını düzenleyen, endokrin ve üreme sistemlerini, kemik metabolizmasını, yangı ve bağışıklığı modüle eden sinyaller gönderen ve bunlara yanıt veren aktif bir salgı organı olduğudur (McMurray ve Hackney 2005, Fantuzzi 2005, Quchi ve ark 2011). Bu nedenle yağ dokusu, hormonlar da dâhil olmak üzere bir dizi fizyolojik uyaran tarafından etkilenir. Yağ dokusu sadece geleneksel hormonal sistemden ve merkezi sinir sisteminden gelen afferent uyarılara yanıt vermekle kalmaz, aynı zamanda önemli endokrin fonksiyonlara sahip bileşenleri eksprese eder ve salgılar (Kershaw ve Flier 2004). Bu bileşenler arasında leptin, adiponektin, resistin, adipisin, apelin, visfatin, vaspin, hepsidin, chemerin, omentin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), renin-anjiyotensin sistemi proteinleri ve diğer adiposit proteinleri bulunur (Kershaw ve Flier 2004, Fantuzzi 2005) (Şekil 1).



Şekil 1. Yağ dokusundan eksprese edilen bileşenler

Yağ dokusu içerdiği lipid proteinlerine göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılır (Altunkaynak ve Özbek 2005, Fantuzzi 2005). Fakat daha sonraki çalışmalarda üçüncü bir yağ hücresi türü tespit edilmiştir ve sarı-beyaz yağ dokusu veya bej yağ dokusu olarak isimlendirilmiştir (Wu ve ark 2012). Beyaz yağ dokusu (BYD), organizmadaki yağ dokusunun büyük çoğunluğunu oluşturur ve enerji depolama yeridir. Kahverengi yağ dokusu (KYD) ise özellikle memeliler ve insanlarda titremesiz termogenezden sorumludur (Fantuzzi 2005).

Esas olarak adipositlerin yanı sıra, makrofajlar, endotelyal hücreler, fibroblastlar ve lökositlerden oluşan yağ dokusu, sistemik metabolik düzenlemenin önemli bir oyuncusu olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. Yakıt deposu olarak yağ dokusu vücudun ısını korur ve lipid mobilizasyonunu kontrol eder (Sethi ve Vidal-Puig 2007). Fazla enerjiyi, lipojenik yol boyunca yağ dokusunda nötr trigliseritler (TG) şeklinde verimli bir şekilde biriktirir. Bununla birlikte, adipositlerde nötr TG'lerin depolanması, lipid damlacık boyutunu artırır, bu da yağ genişlemesi ve ardından obezite ile sonuçlanır (Tan ve ark 2008). Buna karşılık, adipositlerde saklanan TG'ler, açlık durumunda lipolitik yolla gliserol ve yağ asitlerine parçalanır. Yağ dokusundan salınan gliserol ve yağ asitleri daha sonra kanda taşınarak, kas, karaciğer ve diğer organlara gider ve lipid dağılımını sağlar, tüm vücudun enerji dengesini düzenler (Frayn 2002).

Yağ dokusu sadece pasif bir yakıt deposu değil, aynı zamanda bir endokrin organdır. Son yirmi yılda yağ dokusu kaynaklı faktörleri ve fizyolojik fonksiyonlarını anlamak için yoğun çaba sarf edilmiştir (Scherer 2006). Yağ dokusundan salgılanan bu biyoaktif faktörler, endokrin mekanizmalar yoluyla kas, karaciğer, pankreas ve beyin gibi metabolik olarak aktif diğer organları dolaşır ve bilgi iletir ve böylece sistemik metabolizmayı modüle eder (Scherer 2006, Rosen ve Spiegelman 2014, Parimisetty ve ark 2016). Adipoz doku tarafından üretilen adipokinler-sitokinler, obezite ve obeziteye bağlı metabolik bozukluklarda rol oynar (Lago ve ark 2009, Andrade-Oliveira ve ark 2015). Adipokin etkisi esas olarak hedef hücrelerin zarı üzerindeki ilgili reseptörlere bağlanarak ve belirli hücre içi sinyal yollarını tetikleyerek aracılık eder. Adipokinlerin bozulmuş biyosentez, düzenleme, salgılama ve sinyal iletimi, obezite ve buna bağlı bozuklukların gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır (Deng ve Scherer 2010).

Son birkaç yılda yağ dokusu metabolizmasına ve fizyolojik rolüne olan ilgi önemli ölçüde artmıştır. Bunun birinci nedeni ilk adipokin olan leptinin keşfi, ikincisi ise 20. yy'da hızla artan aşırı kilolu ve obez insan sayısıdır (Kołodziejewski ve ark 2021).

2.Yağ Dokusu

Yağ dokusu yapısal özelliklerine göre üç tipe ayrılmaktadır:

- 1) Kahverengi yağ dokusu (KYD)
- 2) Beyaz yağ dokusu (BYD)
- 3) Bej yağ dokusu

2.1. Kahverengi Yağ Dokusu

Özellikle yeni doğanlarda termogenezin sağlanması için vücutta en fazla oranda (%2-5) bulunurken, yaş ile ters orantılı olarak vücuttaki düzeyi değişmektedir. Büyük yağ damlası içeren BYD'nin aksine çok sayıda küçük yağ tanecikleri ve yüksek oranda dokuya rengini veren demir bulunduran mitokondriler içerirler. Aynı zamanda BYD ye göre daha fazla kılcıl damar bulundurlar. Bunun nedeni ise dokuya daha çok oksijen ve besin sağlamak ve üretilen ısıyı vücuda dağıtmaktır (Cannon ve Nedergaard 2004, Fox 2008, Mescher 2018).

Titremesiz termogenezis: Kahverengi adipoz doku nadir bir eşlenme bozucu proteine (termojenin - eşlenme bozucu protein 1/UCP-1) sahiptir. Termojenin mitokondrinin hidrojen iyonu dengesini hidrojen transferi ile bozması ile proton itici güç yok olur ve ATP üretilmez, geçişten gelen enerji ısı olarak dağılır (Cannon ve Nedergaard, 2004, Fox 2008). KYD'nin bu işlevi özellikle kış uykusuna yatan memeli türlerinde önemli rol oynamaktadır (Mescher 2018).

2.2. Beyaz Yağ Dokusu

Birçok hücre tipinden oluşur. Görünümleri tek ve büyük bir lipid damlacığı taşıdıklarından taşlı yüzüğe benzemektedir (Altunkaynak ve Özbek 2005). Adipositlerin en yaygın olanıdır (Curat ve ark 2004, Fantuzzi 2005, Altunkaynak ve Özbek 2005). BYD'nin asıl işlevi, enerji depolaması ve organların mekanik olarak korunması ayrıca bazı türlerde ısı yalıtımıdır. Aynı zamanda trigliserit sentezine, glukoz alımına, lipogeneze ve lipolize izin verir (Neel 1962). Normalde beyaz yağ dokusu, metabolik olarak büyük ölçüde pasif bir depolama yeri olarak görülmekteydi. Ancak bu görüş, 1980'li ve 1990'lı yıllarda yağ dokusundan salgılanan çeşitli araçların ve hormonların keşfiyle değişti. Özellikle Leptin'in keşfi sonucunda BYD'nin adipokin sentezi ve salınımıyla beraber; gıda alımı ve enerji metabolizması, karbonhidrat homeostazı ve insülin duyarlılığı, bağışıklık sistemi, lipid metabolizması, kan basıncı, vasküler bütünlük gibi etkilere sahip olduğu anlaşıldı (Scherer 2006). Ayrıca yaklaşık %10'u da CD14 ve CD31 makrofajları olan stomavasküler hücreleri içerir (Curat ve ark 2004, Fantuzzi 2005).

2.3. Bej Yağ Dokusu

2009 yılında bazı araştırmacılar, insan vücudunda kahverengi yağ hücrelerinin farklı kısımlarının keşfedildiğini bildirmiş (Kurz 2012), genetik analizler, 2012 yılında (Wu ve ark 2012) bunun daha önce bilinmeyen üçüncü bir yağ hücresi türü olduğunu ortaya çıkarmıştır. "Bej yağ hücreleri" olarak isimlendirilen bu adipositler, beyaz yağ dokusunda yaygın olarak bulunur ve kahverengi hücreler gibi mitokondriden zengindir. Kahverengi dokudan temel farkı, enerjiyi dönüştürmek için daha düşük konsantrasyonda aktivasyon proteinine (UCP1) ihtiyaç duymasıdır. Bej yağ hücrelerinin belirli hormonlar ve dış etkilere tarafından aktive edilebileceği ve kahverengi yağ dokusuna benzer şekilde vücudun ısı üretimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Kurz 2012).

3. Yağ Dokusu Hormonları

Yağ dokusu vücudun en büyük enerji deposudur ve enerji homeostazında önemli bir rol oynar. Ayrıca endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir. Uzun yıllar boyunca yağ dokusu, toplam enerji homeostazında metabolik rol oynayan pasif bir organ olarak kabul edilmiştir. Tek işlevinin, fazla enerjinin trigliserit olarak depolanması ve ihtiyaca göre yağ asitleri şeklinde salınması olduğuna inanılıyordu. Fakat daha sonra yapılan çalışmalar yağ dokusunun bundan daha fazla etkisi olduğunu tespit etmiştir (Kershaw ve Flier 2004, Ahima 2006). Karmaşık proteinlerin yanı sıra yağ asitleri, prostaglandinler ve steroidler de dâhil olmak üzere yağ dokusundan sentezlenen veya burada dönüştürülen çok çeşitli farklı faktör kan dolaşımına salınır (Fischer-Posovszky ve ark 2007).

Daha önceki çalışmalarda adipokinler insüline karşı hassasiyete neden olanlar (Leptin ve Adiponektin), insülin direncine neden olanlar (resistin, TNF- α , IL-6), lipid metabolizması ile ilişkili olanlar (Adipsin, ASP), homeostazis ile ilgili olanlar (PAI-1 ve RAS) ve diğer adipokinler olarak sınıflandırılmıştır (Altunkaynak ve Özbek 2005). Benzer bir yorum olarak Cesur ve Gökçimen'e (2012) ait sınıflandırma aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Adipokinlerin sınıflandırılması

İnsülin Duyarlılığı İle İlişkili Adipokinler <i>Leptin ve Adiponektin</i>
İnsülin Dirençliği İle İlişkili Adipokinler <i>Resistin, TNF-α, IL-6, Visfatin, Apelin</i>
Adiposit Proteinleri ve Lipid Metabolizması <i>Adipsin, ASP</i>
Adipokinler ve Homeostazis <i>PAI-1, RAS</i>
Diğer Adiposit Proteinler <i>Metalotionin, FIAF</i>
TNF-α : Tümör Nekrozis Faktör-alfa, IL-6: İnterlökin-6, ASP: Asilasyon Stimulating Protein, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1, RAS: Adiposit-Renin Anjiyotensin Sistem, (FIAF: Fasting-Induced Adipose Factor)

3.1. Leptin

Obezite (ob) geni tarafından kodlanan, 16-kDa ağırlığındaki tokluk hormonu olan leptin, açlığı engelleyerek enerji dengesini düzenler (Zhang ve ark 1994, Halaas ve ark 1995). Leptinin tokluk etkisi, kan-beyin bariyerini geçerek ve gıda alımını azaltarak ve glukoz ve yağ metabolizmasını modüle ederek yağ dokusu kütlelerini düzenlemek için gıda alımını ve vücut ağırlığını düzenleyen birincil açlık merkezi olan hipotalamusu hedefleyerek elde edilir (Dieguez ve ark 2011, Morton ve Schwartz 2011). İnsanlarda ve kemirgenlerde sağlıklı koşullarda, dolaşımdaki leptin seviyeleri yağ dokusu kütlesi ile pozitif korelasyon gösterir ve leptin seviyeleri uzun süreli açlık sırasında keskin bir şekilde düşer (Boden ve ark 1996). Düşük plazma leptin seviyeleri, tükenmiş yağ dokusu enerji depolarını ve yüksek enerji talebini yansıtan bir endokrin sinyali olarak kabul edilebilir. Bu görüşe uygun olarak, düşük plazma leptin konsantrasyonu sadece artan enerji ihtiyacı talebini teşvik etmekle kalmaz, aynı zamanda artan kortikosteroid ve azalan tiroid hormon seviyeleri, gonadal hipoaktivite ve bağışıklık sisteminin baskılanması gibi açlığa bağlı değişikliklerde nedensel olarak rol oynar (Francisco ve ark 2018). Leptinin enerji harcamasından ziyade ısı kaybını düzenlediğini gösteren bir çalışma da mevcuttur (Fischer 2016). Leptin, ayrıca metabolik adaptasyona bağlanan hem adaptif hem de doğuştan gelen, bağışıklık hücrelerini içerisinde bulunduran bağışıklık tepkisini düzenler (Luo ve Liu 2016).

Zhang ve ark. (1994) obez farelerde leptin geninin mutasyona uğradığını keşfetmişlerdir. Campfield ve ark (1996) farelerle benzer şekilde insanlarda OB (obezite gen) proteinin yani leptinin, konjenital eksikliğinin şiddetli obeziteye neden olduğunu ayrıca termogenezin bozulmasında ve insülin

direnci ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bazı araştırmacılar bu hastalıkların leptin tedavisi ile geri dönüştürülebileceğini düşünmüşlerdir (Farooqi ve ark 2002, Fischer-Posovszky ve ark 2007). Leptin, ilk olarak umut verici, obezite önleyici bir ilaç olarak düşünülse de aşırı kilolu ve obez kişilerde merkezi leptin direnci nedeniyle kilo kaybı açısından etkili olmadığı tespit edilmiştir (Zelissen ve ark 2005). Bu dirence de Socs3 geninin neden olduğu bulunmuş, bu genin etkisini azaltma ve engelleme stratejilerinin insanlardaki obezite ve buna bağlı insülin direncinin önlenmesi ve tedavisinde başarılı olabileceği düşünülmüştür (Howard ve ark 2004, Fischer-Posovszky ve ark 2007). Potansiyel bir leptin duyarlılaştırıcısı olan amilin (pramlintid), leptin veya leptin analogu metreleptin ile birlikte kilo kaybı üzerinde bir etki gösterdiği belirlenmiştir. Ancak yakın zamanda yapılan bir klinik araştırma, amilin uygulamasının antikor oluşumu ve cilt reaksiyonları gibi çoklu olumsuz etkilere neden olduğunu düşündürmektedir (Moon ve ark 2013, Blüher 2014).

Leptin, vücut ağırlığının düzenlenmesindeki rolünün yanı sıra ergenlik ve üremeyi, plasental ve fetal fonksiyonu, bağışıklık uyarımını ve karaciğer insülin duyarlılığını düzenlemektedir (Gorden ve Park 2006). Bouret ve ark (2004) leptinin hipotalamusun gelişimi sırasındaki nörotrofik büyüme faktörünün düzenleyici rolü tanımlanmıştır. Bu keşif, hipotalamik gelişimin kritik dönemlerinde yetersiz ve aşırı beslenmenin yetişkinlikte uzun süreli ve potansiyel olarak geri döndürülemez etkilere neden olabileceği kavramıyla tutarlıdır (Fischer-Posovszky ve ark 2007).

Leptin, hipotalamusta ObRb-reseptör bağlanması yoluyla, gıda alımını kontrol etmek için anoreksijenik (iştahı azaltan) ve oreksijenik (iştahı uyarıcı) nöropeptitlerden oluşan karmaşık bir nöral devreyi aktive eder. Leptin, hipotalamus dışında, beslenme motivasyonu ve ödüllendirilmesinde rol oynayan mezolimbik dopamin sistemi ve tokluğa katkıda bulunmak için beyin sapının soliter yolunun çekirdeği ile etkileşime girer (Robertson ve ark 2008). Leptin, merkezi sinir sistemine gıda alımını azaltma sinyali verir ve ayrıca enerji harcamasını da artırabilir (Haynes ve ark 1997). Klinik olarak leptin genindeki mutasyonlara bağlı konjenital leptin eksikliği veya leptin reseptör genindeki mutasyonlara bağlı aşırı leptin direnci olan hastalar, belirgin hiperfaji nedeniyle obezdir (Farooqi ve ark 2007). Leptin eksikliği olan hastalara, ikame dozlarında leptin verilmesi, gıda alımını azaltan ve tokluk sinyallerine yanıtı artıran nöral devreler yoluyla gıda alımını azalır (Farooqi ve ark 2007) ve vücut ağırlığı normalleşir (Farooqi ve ark 1999). Ancak, yüksek leptin düzeylerine sahip ve leptin direnci olan obez insanların büyük çoğunluğuna farmakolojik dozlarda leptin verilmesi halinde, çok az ya da hiç kilo kaybı yaşanmaz (Roth ve ark 2008). Bu nedenle, çalışmalar, leptinin enerji eksikliğinin bir göstergesi ve açlığa adaptasyonun fizyolojik

bir aracısı olarak daha önemli olduğunu göstermektedir (Kelesidis ve ark 2010)

Dünyada artan obezite prevalansı ile beraber otoimmün hastalıklarda önemli bir artış görülmeye başlanmıştır. Buna göre, çok sayıda çalışma, fazla kilonun multipl skleroz (Kavak ve ark 2015), romatoid artrit (Ajeganova ve ark 2013) ve sedef hastalığı (Duarte ve ark 2013) geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Diğer yandan, yetersiz beslenme ve açlık, uzun süredir bulaşıcı hastalıklara karşı artan duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir (Taylor ve ark 2013, Jones ve ark 2014). Bu gözlemler, yeterli gıda alımına ve metabolizmaya bağlı olan, yüksek düzeyde enerjiye bağımlı biyolojik bir süreç olarak bağışıklık tepkisini ortaya çıkarır. Son yıllarda, bağışıklık hücrelerinin metabolik durumlarının, işlevlerini ve farklılaşmalarını doğrudan belirlediği, böylece bağışıklık ve toleransı etkilediği ve ayrıca otoimmün hastalıklarda bağışıklığın tepkisinin başarısız olduğu kanıtlanmıştır (Gaber ve ark 2017). Doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık hücreleri, metabolizmalarını yeniden programlayarak hipoksi ve besin rekabeti ile karakterize edilen değiştirilmiş doku mikroortamına uyum sağlar (Gaber ve ark 2017) ve bu metabolik yeniden yapılandırmada meydana gelen başarısızlık sonucunda düzensiz bir bağışıklık tepkisine ve patolojiye yol açar (Gaber ve ark 2017). Adipokin ailesinin öncüsü olan leptin, enerji metabolizmasının kilit bir sensörü ve metabolizma-bağışıklık sistemi etkileşiminin düzenlenmesinde temel taşıdır. Yetersiz beslenme hipoleptinemi ile sonuçlanırken, obezite hiperleptinemiye yol açar ve her iki durum da bağışıklık tepkisini olumsuz olarak etkiler. Yetersiz beslenmede, değişmiş T hücre fonksiyonu ve metabolizması, azalmış leptin seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Cohen ve ark 2017).

Leptinin hipotalamus üzerindeki merkezi etkisine, en azından kısmen, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin inhibisyonu ve sempatik-adrenal eksenin aktivasyonu aracılık eder, sempatik sinir sistemi, bağışıklık sisteminin merkezi kontrolünde bir işleve sahiptir (Pérez-Pérez ve ark 2017).

3.2. Adiponektin (Adinopektin)

Acrp30, AdipoQ, apM1 ve GBP28 olarak da adlandırılan adiponektin, 30-kDa'lık bir proteindir (Scherer ve ark 1995, Hu ve ark 1996, Maeda ve ark 1996, Shapiro ve Scherer 1998). Olgun adipositlerden eksprese edilmekle beraber visceral yağdan ziyade subkutan yağda daha yüksek düzeylerde bulunur (Fain ve ark 2004). Diğer adipositlerin aksine serum adiponektin, insülin direnci ve tip 2 diyabetle seyreden obezite ve kardiyovasküler hastalıklarda kandaki konsantrasyonu azalmaktadır. Kandaki düşük adiponektin düzeyleri tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için bir biyobelirteç olduğu söylenebilir (Arita ve ark 1999, Yamamoto ve ark

2004) Obezitede daha düşük adiponektin salgılanmasına neden olan mekanizmalar hala yoğun araştırmalar altındadır ve muhtemelen hipoksi, yangı, endoplazmik retikulum stresi ve adiponektin salgısının pozitif bir düzenleyicisi olan β -adrenerjik sinyalleme ile aşağı regülasyonunun neden olduğu düşünülmektedir (Kikai ve ark 2018). Ek olarak insülin direncindeki iyileşme ile beraber adiponektin düzeylerinde bir artış olduğu da tespit edilmiştir (Matsuzawa ve ark 2004). Adiponektinin, doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklıkta da önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Tilg ve Moschen 2006). Ayrıca monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından IL-10 ve IL-10 reseptör antagonisti (IL-10 RA) gibi önemli inflamatuvar sitokinlerin üretimini indüklediği ve lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan makrofajlar tarafından interferon oluşumunu engellediği tespit edilmiştir (Wolf ve ark 2004, Fischer-Posovszky ve ark 2007).

Yakın zamana kadar akciğer kanseri doku örneklerinde adiponektin reseptörleri tanımlanmamıştır. Petridou ve ark (2007) iki vaka kontrol çalışması yürüterek akciğer kanseri hastalarında adiponektinin rolünü araştırmıştır. İlk çalışma 85 akciğer kanserli hasta ile 170 sağlıklı kontrol arasındaki serum adiponektin düzeylerini karşılaştırmış ve hastalar ve kontrol grubu arasında adiponektin düzeylerinde hiçbir fark tespit edilememiş ($P=0.09$); ancak adiponektin düzeyleri hastalığı ilerlemiş olanlarda, hastalık düzeyi daha stabil olanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($P=0.006$). Bu bulgular adiponektin reseptörlerinin, akciğer kanseri olan dokulardaki ekspresyonunun ve adiponektin fonksiyonel sinyalleşmesinin akciğer kanseri gelişimine aracılık ettiği hipotezini de desteklemiştir.

3.3. Resistin

Resistin başlangıçta obezite ve insülin direncini durduran adiposit spesifik hormon olarak tanımlansa da, artan kanıtlar resistinin insanlarda mononükleer lökositler, makrofajlar ve kemik iliği hücrelerinde orta düzeyde eksprese edildiğini göstermektedir (Jamaluddin ve ark 2012). Resistin, adipoz dokudan salınan, 12-kDa ağırlığında, 108 aminoasitten oluşan, bir proteindir (Ergün 2003). İnsanda resistin geninin 19. kromozomda olduğu tespit edilmiştir. Resistin olgun adipositlerden ziyade preadipositlerde eksprese edilir (Emral 2006). İnsan adipositleri aslında düşük düzeyde resistin ifade ederken, resistinin kemik iliğinde ve adipoz dokunun yağ olmayan stroma-vasküler fraksiyonunun makrofajlarında ve monositlerinde yüksek oranda eksprese edildiği tespit edilmiştir (Patel ve ark 2003). Resistin adiposit diferansiyasyonunu engelleyici etkisi vardır. İnsülinin uyardığı glukozun hücre içine alınımını bozar, hepatik glukoz üretimini artırır, glukoz toleransında bozulmaya ve insülin direnci gelişmesine yol açar. Bazı akademik çalışmalarda, serum resistin düzeyleri obezitede yükseldiği ve bu yüksekliğin, bel çevresi yağ doku artışı ile ifade edilen visseral obeziteyle

ilişkili bulunmuştur. Kadınlarda resistin düzeyleri erkeklere göre daha yüksektir (Youn ve ark 2004), Resistin düzeyinin yüksek olması glukoz homeostazını bozmakta ve glukoz intoleransına neden olmaktadır (Lee ve ark 2003). Bir çalışmadan TNF- α 'nın resistin ekspresyonu ile güçlü negatif korelasyona sahip olduğu tespit edilmiş ve bazı epidemiyolojik çalışmalarda resistin ekspresyonu ve resistin düzeyleri ile insülin direnci arasında belirgin bir ilişki ortaya konulamamıştır (Steppan 2001).

Resistinin makrofajlar tarafından eksprese edilmesi nedeniyle inflamasyon durumlarında etkili olduğu düşünülmüş, vasküler damarlarda vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM1), hücrelerarası adezyon molekülü (ICAM1) ve endotelin1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini artırması nedeniyle vasküler endotelial hücrelerde proinflamatuvar etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür (Emral 2006).

Yapılan son çalışmalar, resistinin ateroskleroz, steatoz, romatizmal hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, astım ve kanser gibi çeşitli çok sayıda inflamatuvar ve otoimmün süreçlere dâhil olduğunu göstermektedir (Filkova ve ark 2009, Janke ve ark 2002).

3.4. Tümör Nekrozis Faktör (TNF- α)

İlk olarak makrofajlardan salındığı düşünülen, daha sonraki akademik çalışmalarda yağ dokusundan da eksprese edildiği tespit edilen 26-kDa ağırlığında bir sitokindir (Cesur ve Gökçimen 2012). Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), obez farelerin yağ dokusunda tanımlanan ilk sitokindir (Hotamisligil ve ark 1994). En büyük kaynağı adipoz dokudur. Visceral yağ dokusuna kıyasla deri altı yağ dokusundan 67 kat daha fazla eksprese edilir (Ergün 2003). Bu sitokin, insülin sinyallemesine müdahale ettiği ve insülin hareketlerini bloke ettiği için obezitenin neden olduğu insülin direncinde rol oynar (Hotamisligil ve ark 1994). TNF- α 'nın yağ dokusundaki artışı ile Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (PAI-1) indüklenir. TNF- α insülin direnci ve obezite ile beraber tip 2 diyabet gelişiminde rol oynar. İnsülin reseptör sayısı ile beraber insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozarak insülin direnci oluşumuna neden olur (Ergün 2003). Obezite nedeniyle oluşan yağ doku artışı ile beraber obez bireylerde düzeyi artmıştır. Kilo artışı ve azalışı ile TNF- α arasında pozitif korelasyon vardır. Obez hayvanlarda adipoz dokuda TNF- α 'nın kendisi ya da reseptörünün azaltılmasının, obez hayvanlarda insülin direncinin oluşumuna karşı koruyucu etki yaptığı belirlenmiştir (Makki ve ark 2013). TNF- α maligniteler ile beraber kronik inflamasyon durumunda arttığı gösterilmiştir (Ahbab ve Yenigün 2011).

3.5. İnterlökün 6 (IL-6)

İnflamasyon, immün yanıt oluşumu ve hematopoezis gibi çok yönlü etkiye sahip bir proteindir (Makki ve ark 2013). Asıl kaynağı adipoz doku olmakla beraber iskelet kası ve karaciğerden de salınır (Wieckowska ve ark 2008). Dolaşımdaki IL-6'nın 1/3 adipoz dokudan salındığı için bir adipokin olarak değerlendirilmiştir. TNF- α ile benzer şekilde vücut kitle indeksi ve bel çevresi adipoz doku artışı ile sekresyonunun arttığı tespit edilmiştir (Vozarova ve ark 2001). Yağ dokusundan salınımı ve dolaşımdaki düzeyi obezite, glukoz toleransı ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterirken, kilo kaybı ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Fernandez-Real ve ark 2001). Karaciğerde trigliserit ekspresyonunu artırarak hipertrigliseridemiye neden olur (Ergün 2003). Bazı akademik çalışmalarda obezite ve adipoz doku artışı ile ilişkili olmayan insülin direncinin IL-6 ile bağlantılı olabileceği belirtilirken, bazı araştırmacılar ise obezite ile ilişkili insülin direncinde IL-6'nın yüksek düzeylerde olduğunu bildirmişlerdir (Makki ve ark 2013). IL-6'nın GLP-1 sentezini artırarak insülin salınımını uyardığı tespit edilmiş ve bunun sonucunda obezite ilişkili IL-6 sekresyonunun obezitede gelişen insülin direnci durumundaki artan insülin salınımını yansıtabileceğini belirlenmiştir (Makki ve ark 2013). IL-6, insanlarda adiponektinin salınımı ve ekspresyonunun azalttığı tespit edilmiştir (Sopasakis ve ark 2004).

3.6. Visfatin

Fukuhara ve ark (2005) visceral yağ dokusunda spesifik olarak eksprese edilen genleri araştırdıklarında, pre-B hücre kolonisi arttırıcı faktörün (PBEF) insan visceral yağ dokusunda yüksek oranda eksprese edildiğini tespit etmiştir. Esas olarak kemik iliği, karaciğer ve kas dokuda eksprese edilen 52-kDa'lık bir proteindir (Samal ve ark 1994). Yağ dokusundaki artışı dışında, hipoksi, yangı ve hiperglisemi gibi faktörler visfatin düzeyini artırırken, insülin ve somatostatinin visfatin düzeyini azalttığı tespit edilmiştir. Glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde pankreas beta hücrelerinde glukoz ile uyarılan insülin salınımını etkileyerek önemli rol oynar (Revollo ve ark 2007). Bu etkisini insülin reseptörlerine bağlanarak, hepatositlerden glukoz salınımını azaltıp, periferik dokularda glukoz kullanımını artırarak hipoglisemiye neden olmaktadır (Beltowski 2006). Yıllar boyunca, enfeksiyon sırasında düzeyi artan bir sitokin olarak kabul eden PBEF, visfatin olarak adlandırılmıştır. İnsanlarda visceral yağ dokusunun hacmi (fakat subkutan yağ alanı ile değil) ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildiği için bu isim verilmiştir. Visfatinin insülin reseptörüne insülininden farklı bir yerde ve insüline benzer bir afinite ile bağlandığını ortaya koydu (Fukuhara ve ark 2005). Visfatinin insülin sensitize edici etkisi, insülinin etkisine ek olarak görünmektedir, bu da visfatinin yeni bir mekanizma

yoluyla insülin tarafından düzenlenen yolları aktive edebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, visfatin son zamanlarda yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır. Tüm vücut insülin duyarlılığının modülasyonundaki rolü ve insülin direncinin patogeneze katkısının hala dikkatle ele alınması gerekmektedir (Fischer-Posovszky ve ark 2007).

Tablo 2: Bazı adipokinler ve etkileri

Adipokinler	Etkileri
Leptin	- İnsülin duyarlılığını artırır - Obezitede
Adiponektin	- İnsülin direncinde - Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar - Bağışıklık sistemi
Resistin	- İnsülin duyarlılığını azaltır, - Vasküler endotelial hücrelerde proinflatuar etki - Obezite ve diyabette.
TNF- α , IL-6	- Lipolizisi uyarır, - İnsülin duyarlılığını azaltır, - Adiponektin düzeyini azaltır
Visfatin	- İnsülin duyarlılığını artırır

3.7. Apelin

Apelin ve APJ reseptörünün mide, kalp, akciğer, iskelet kası vb. gibi tüm memeli periferik dokularında ve ayrıca santral sinir sisteminin bazı bölgelerinde, örneğin beyinde yaygın olarak eksprese edildiğini göstermiştir. (Cesur ve Gökçimen 2012, Tatamoto ve ark 2001). 77 aminoasitten oluşur (Kleinz ve Davenport 2005). Apelin'in karbonhidrat-lipit metabolizmasını ve gıda alımını düzenlemedeki rolünü ele alan araştırmaların yanı sıra, apelin ile adiposit fonksiyonlarının düzenlenmesi arasındaki bağlantı, apelinin keşfinden sonra bildirilmiştir (Valle ve ark 2007, O'Shea ve ark 2003) Apelin'in adipositlerin düzenlenmesindeki rolüne ilişkin mevcut bilgiler, in vitro ve in vivo deneylerden elde edilmiştir. 2001 yılında Tatamoto ve ark. apelinin kan basıncını düşürme üzerindeki etkisini araştırmış ve apelinin sıçanlarda adipositlerde eksprese edildiğini tespit etmişler, bu da daha sonra De Falco ve ark (2002) tarafından insan yağ dokusunda doğrulanmıştır. Apelinin yağ hücrelerini düzenlemedeki birçok işlevi tanımlanmıştır ve hepsi bu peptidin bu dokunun metabolizmasının güçlü bir düzenleyicisi olduğunu doğrulanmıştır. Adipoz dokudaki ekspresyonu açlık ile kuvvetli olarak baskılanırken, gıda alımı sonrası insüline benzer şekilde arttığı tespit edilmiştir (Kleinz ve Davenport, 2005). Boucher ve ark (2005), apelinin insülin ve obezite tarafından yukarı regüle edildiğini ve adipositler tarafından salgılanabileceğini tespit etmiştir. Bu bulgulardan sonra apelin yeni bir adipokin olarak kabul edilmiştir. Daha sonraki araştırmalar, apelin ekspresyonunun, yağ dokusu ile ilgili birçok hastalığın ortaya çıkması

sırasında dengesi bozulan birçok faktör tarafından düzenlendiğini de göstermiştir. Bunlardan biri TNF- α 'dır. Ayrıca, 2010 yılında renin-anjiyotensin sisteminin blokajının, adipositlerde apelin üretimini iyileştirdiği bulunmuştur (Hung ve ark 2010).

3.8. Adipsin

Adipsin, 24-kDa ağırlığında, yağ hücrelerinden salınan bir serin proteazıdır. Adipsin acylation stimulating protein (ASP) sentezi için gereklidir. ASP lipogenez için uyarıcı bir faktördür (Altunkaynak ve Özbek 2005). ASP yağ asitlerinin esterleşmesini, trigliserit sentezini stimüle eder ve sentez hızını artırır. ASP'nin olmaması vücut yağının azalmasına, insülin direncinin gelişmesine neden olur (Ergün 2003). Adipsin başlıca adipoz doku metabolizmasını düzenler. Adipsin konsantrasyonu obez kemirgenlerde düşük olmasına karşın, aşırı kilolu insanlarda oldukça yüksektir (yaklaşık 2 kat) (Martin ve ark 2004). Aç bırakılan deneklerde adipsin düzeyinin düştüğü ve besin alımı ile birlikte tekrar yükseldiği tespit edilmiştir (Maslowska ve ark 1999). Böbrekleri çıkarılan ob/ob farelerde dolaşımdaki adipsin seviyeleri yükselmektedir ve kortikosteron tedavisi ile adipsin seviyeleri tekrar düşmektedir (Spiegelman ve ark 1989).

3.9. Asilasyon Stimulating Protein (ASP)

ASP, 14-kDa ağırlığında, 76 aminoasitli bir protein olup, yağ asidi kullanımını uyarmaktadır. Adipsin yağ hücrelerinde sentez edildikten sonra stromaya salgılanır ve burada ASP'ye dönüştürülür (Rato ve ark 1996). ASP sentezi için adipsin gereklidir. Koroner arter hastalarının ¼'ünde ASP konsantrasyonu yüksektir (Cianflone ve ark 1997). ASP glukoz taşıyıcı veziküllerin yağ dokusu ve kas hücrelerinin membranlarına geçişine olanak sağlar ve yağ asidi ve trigliserid sentezinde kullanılan gliserol-3-fosfat sentezi için gerekli olan glukozun kullanılabilmesine yardımcı olur. Böylece ASP eksikliği dolaşımdaki yağ asitlerinin (dolayısıyla ağırlık artışına) ve trigliserit sentezinin artmasına neden olur (Germinari ve ark 1993). Ayrıca glukoz taşıyıcılarının yağ hücrelerine glukoz girişine yardımcı olukun pankreas β hücrelerinden insülin hormonu salınımında da artışa sebep olur. Kan dolaşımındaki ASP seviyeleriyle plazma insülin ve trigliserid arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmaktadır (Cesur ve Gökçimen, 2012).

3.10. Adiposit Renin Anjiyotensin Sistemi Proteinleri (RAS)

Adiposit farklılaşması ve lipid metabolizması üzerinde parakrin ve otokrin yollarla adiposit büyüklüğünü ve enerji depolamasını düzenlemektedir. Anjiyotensinojen (ATG), renin, anjiyotensin converting enzim (ACE), anjiyotensin II (Ang2), reseptörler (AT1, AT2) ayrıca non-renin

anjiyotensin kinazlardan olan katepsin D, katepsin G ve tonin yağ dokusundan üretilerek renin anjiyotensin sisteminde rol oynayan bileşiklerdir (Engeli ve ark 2003, Altunkaynak ve Özbek 2005). Anjiyotensinojen (aynı zamanda renin substratı olarak da bilinir), kemirgen yağ dokusunda eksprese edilmiştir ve renin-anjiyotensin sisteminin diğer bileşenlerinin ekspresyonunda olduğu gibi beslenme durumu ile düzenlendiği tespit edilmiştir (Frederich ve ark 1992). İnsanlarda yapılan çalışmalar, deri altı yağ dokusunda anjiyotensinojenin hem mRNA hem de protein ekspresyonunu ve anjiyotensinojenin anjiyotensine dönüşümü için gerekli enzimlerin kanıtını bildirmiştir (Karlsson ve ark 1998). Zayıf ve obez kişilerde yapılan bir çalışma, obez deneklerde dolaşımdaki anjiyotensin II'de bir artış gösterirken, zayıf olmayan kişilerde anjiyotensinojen konsantrasyonları, izoprenalin kullanan -adrenerjik stimülasyon sırasında zayıf ve obez denekler arasında farklılık göstermediği tespit edilmiştir (Goossens ve ark 2007).

3.11. Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1 (PAI-1)

Özellikle karaciğer, dalak ve yağ dokusundan sentezlenen 47-kDa ağırlığında bir glikoproteindir (Huber 2001). Viseral yağ dokusunda deri altı yağ dokusuna kıyasla daha fazladır (Cesur ve Gökçimen 2012, Altunkaynak ve Özbek 2006). Serum PAI-1 düzeyleri viserol yağ dokusu ile orantılı olarak artar (Fernandez-Real ve ark 2001). PAI-1 üretimi sitokinler, lipidler ve büyüme faktörleri gibi bir dizi faktör tarafından uyarılır (Vaughan 2005). İnsülin direnci ile ilişkili olarak artan PAI-1 salınımı, bu yönüyle tip 2 diyabet ve koroner damar hastalıklarının gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (Ergün 2003). Benzer olarak PAI-1 düzeyinin koroner arter hastalıkları ile miyokardial infarktüsler beraber arttığı tespit edilmiştir. Yüksek serum PAI-1 seviyeleri diyet, kilo kaybı ve metformin tedavi ile düşürülebilmektedir (Ahbap ve Yenigün 2011). Bir diğer görevi de pıhtı oluşumunun düzenlenmesidir (He ve ark 2003).

3.12. Hepsidin

Hepsidin, üç ana demir kaynağından (duodenumda diyet absorpsiyonu, makrofajlardan geri dönüştürülmüş demirin salınması ve hepatositlerden depolanmış demirin salınması) plazma bölmesine demir girişini engelleyen 25 amino asitlik bir peptid hormonudur (Park ve ark 2001, Jordan ve ark 2009). Sistemin demir depolarını ve konsantrasyonlarını, eritropoietik aktiviteyi ve konak savunmasını ile ilgili sinyaller, hepsidin üretimini düzenlemek için birleşir ve böylece demir homeostazını etkiler. Hepatositler, bağırsakta emilen demiri ileten portal venöz sistem üzerindeki konumları nedeniyle, demir depolamaya dahil olmaları sebebiyle ya da Kupffer hücrelerine yakınlıkları nedeniyle, demir düzenleyici hormon hepsidinin

baskın üreticileri olarak evrimleşmişlerdir. Patojenleri algılar ve eritrositleri geri dönüştürürler. Hepsidin üretimi demir seviyesine göre düzenlenir, böylece demir bol olduğunda hepatositler tarafından daha fazla hepsidin üretilir, bu da daha fazla demir emilimini ve depolardan salınımını sınırlar. Demir eksikliği olduğunda, hepatositler daha az hepsidin üretir veya hiç üretmez ve böylece daha fazla demirin plazmaya girmesine izin verir. Hem diferik plazma transferrin hem de hepatositlerde depolanan demir, farklı mekanizmalarla hepsidin sentezini uyarabilir (Ramos ve ark 2011).

Dolaşımdaki hepsidinin ana kaynağı olan hepatositlerin yanı sıra, makrofajlar (Liu ve ark 2005) ve adipositler (Bekri ve ark 2006) gibi diğer hücre tipleri, hepsidin mRNA'sını çok daha düşük bir seviyede ifade eder. Ekstrahepatik hepsidin üretiminin önemi hala belirsizliğini korumakla beraber demir salınımının lokal olarak düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Hepsidin sadece omurgalılarda bulunmuştur ve kuşlarda bulunmayabilir (Hilton ve Lambert 2008). Omurgasızların ve kuşların demir emilimini ve sistemik demir dağılımını kontrol eden alternatif düzenleyici mekanizmalara sahip olmaları muhtemeldir, ancak bunlar henüz tanımlanmamıştır (Ganz ve Nemeth 2012).

Plazmada artan hepsidin konsantrasyonları, inflamasyon, kronik böbrek hastalığı ve bazı kanserler ile ilişkili anemiler dahil olmak üzere demir eksikliği anemisinde patojeniktir. Hepsidin eksikliği, kalıtsal hemokromatozda aşırı demir yüklenmesine ve etkisiz eritropoezise neden olur (Ganz ve Nemeth 2012). Anemiler, hepsidin seviyelerine göre hepsidin yüksekliği ve düşüklüğü olan anemiler olarak sınıflandırılabilir. Kalıcı olarak yüksek hepsidin düzeylerinin, demir emilimini bloke ederek, eritropoeze demir tedarikinin azalması nedeniyle demir eksikliği anemisine neden olduğu düşünülebilir. Aksine, etkisiz eritropoez, düşük hepsidin seviyelerine ve aşırı demir seviyesi yükselmesine bağlı olan demir yükü anemileri karakterize eder. Bu iki anemi grubu, zıt patofizyoloji mekanizmalarının sonucudur (Camaschella ve Nai 2016). Ayrıca yüksek hepsidin düzeyi kaynaklı anemi de kalıtsal olarak nadir görülen iki hastalık (demire dirençli demir eksikliği anemisi ve doğuştan gelen bir glukoz metabolizması hatasında hepsidin üreten adenomlar) ve edinsel yaygın bir durum olan anemi inflamasyonu sonucu şekillenebilmektedir (Pagani ve ark 2019).

3.13. Diğer Yağ Dokusu Sitokinleri

Resistin'e benzer şekilde, chemerinin bir adiposit hormonu olduğu ve adiposit farklılaşmasını ve lipolizi düzenlediği düşünülse de endotel hücreleri gibi diğer hücre tiplerinde de bulunduğu tespit edilmiştir. (Goralski ve ark 2007, Mattern ve ark 2014). Adipoz doku, yerleşik bağışıklık hücreleri ve endotel hücreleri, apelin, visfatin, PAI-1, TNF- α ve IL-6 dâhil olmak üzere

diğer adipokinlerin ana kaynaklarıdır (Kanda ve ark 2006, Saddi-Rosa ve ark 2010). Bu adipokinlerin düzensiz üretimi veya salgılanması, yağ dokusu işlev bozukluğuna neden olur ve obezitenin neden olduğu yangı ve insülin direnci ile ilişkilendirilir.

Metalotionin strese cevap olarak salınan, karaciğer ve böbrekle beraber eksprese edilen düşük molekül ağırlığına sahip bir proteindir (Bremner ve Beattie 1990).

FIAP (Fasting-Induced Adipose Factor) adipositlerden sentezlenen bir proteindir ve açlıkta yükselir (Mandard ve ark 2004).

Vaspin, adipositler tarafından salgılanan, 45-kDa ağırlığında serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesidir (Hida ve diğerleri 2005). Vaspin ile insülin regülasyonu veya yağ birikimi arasında nedensel bir ilişki kurulmamış olsa da, bu proteininin insülin duyarlılığında ve glukoz homeostazında rol oynayabileceği varsayılmıştır. Birkaç rapor, kadınlarda vaspin düzeylerinin erkeklerden daha yüksek olduğunu ve fiziksel aktivitenin dolaşımdaki vaspinleri değiştirebileceğini ileri sürmektedir (Youn ve ark 2008).

Omentin, yağ dokuya özgü gibi görünen yakın zamanda tanımlanmış bir adipokindir. Omentin mRNA ve proteini, omental yağ dokusunda bulundu, ancak insanlarda ve primatlarda deri altı yağ dokusunda tespit edilmemiştir. Bu 38-kDa proteininin esas olarak omental depo içindeki adipositlerden değil stromal-vasküler hücrelerden türetildiği düşünülmektedir (Yang ve ark 2006). Bu proteinin mide-bağırsak yolundaki bariyer fonksiyonunu değiştirebileceği varsayılmıştır (Schäffler ve ark 2005) ve glukoz ve insülin tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (Tan ve ark 2008), ancak bu proteinin henüz belirlenmemiş birçok fizyolojik rolü tahmin edilmektedir.

4. Sonuç

Yağ dokusu, enerji metabolizmasında ve iştah yönetiminde önemli bir rol oynar. Ayrıca kemik metabolizması, endokrin sistem, insülin salınımı da dâhil olmak üzere bir dizi metabolik işlevi etkileyen, yangı ve immunitiyi modüle eden birçok adipokin sentezler ve salgılar. Daha önceki yıllarda pasif bir depolama organı olarak görülen yağ dokusunun, teknolojinin ilerlemesi ve birbirini ardına keşfedilen yeni adipokinlerle metabolizma üzerinde bir kilit rol üstlendiği anlaşılmaktadır. Yağ dokusunun işlev ve fizyolojisinin yapılacak çalışmalarla daha iyi anlaşılması metabolik, endokrin, otoimmün kaynaklı ve daha birçok hastalığın tedavisi için yol gösterici olacaktır.

5. Referanslar

Ahbab, S., Yenigün, M. (2011). Yağ dokusu hormonları; Genel bir bakış. Haseki Tıp Bülteni, 49(3), 96-8.

- Ahima, R. S. (2006). Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity*, 14(8), 242-9.
- Ajeganova, S., Andersson, M. L., Hafström, I. (2013). Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res.* 65, 78–87.
- Altunkaynak, B. Z., Özbek, E. (2006). Obezite nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van Tıp dergisi*, 13(4), 138-49.
- Altunkaynak, B. Z. B., Özbek, E. (2005). Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi*, 32(4), 211-7.
- Andrade-Oliveira, V., Câmara, N. O., Moraes-Vieira, P. M. (2015). Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances. *Journal of diabetes research*, 1-11.
- Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J. I., Matsuzawa, Y. (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 257(1), 79-83.
- Bekri, S., Gual, P., Anty, R., Luciani, N., Dahman, M., Ramesh, B., Iannelli, A., Staccini-Myx, A., Casanova, D., Amor, B. A., Saint-Paul, M. C., Huet, P. M., Sadoul, J. L., Gugenheim, J., Srai, S. K., Tran, A., Le Marchand-Brustel, Y. (2006). Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*, 131, 788-96
- Beltowski, J. (2006). Apelin and visfatin: unique. *Medical Science Monitor*, 12(6), 112-9.
- Blüher, M. (2014). Adipokines—removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol. Metab*, 3(3), 230-40.
- Boden, G., Chen, X., Mozzoli, M., Ryan, I. (1996). Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81(9), 3419-23.
- Bouret, S. G., Draper, S. J., Simerly, R. B. (2004). Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science*, 304(5667), 108-10.
- Boucher, J., Masri, B., Daviaud, D., Gesta, S., Guigné, C., Mazzucotelli, A., Castan-Laurell, I., Tack, I.,

- Knibiehler, B., Carpéné, C., Audigler, Y., Saulnier-Blache, J. S., Valet, P. (2005). Apelin, a Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity. *Endocrinolog*, 146, 1764-71.
- Bremner, I., Beattie, J. H. (1990). Metallothionein and the trace minerals. *Annu, Rew. Nutr.* 10(1), 63-83.
- Camaschella, C., Nai, A. (2016). Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias. *Br. J. Haematol*, 172, 512-23.
- Campfield, L. A., Smith, F. J., Burn, P. (1996). The OB protein (leptin) pathway-a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Hormone and Metabolic Research*, 28(12), 619-32.
- Cannon, B., Nedergaard, J. A. N. (2004). Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological reviews*, 84(1), 277-359.
- Cesur, G., Gökçimen, A. (2012). Yağ dokusunun işlevsel sırları. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 13(2), 47-53.
- Cianflone, K., Zhang, X. J., Genest, J. Jr., Sniderman, A. (1997). Plasma acylation-stimulating protein in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17, 1239-44.
- Cohen, S., Danzaki, K., MacIver, N. J. (2017). Nutritional effects on T-cell immunometabolism. *Eur. J. Immunol.* 47, 225-35.
- Curat, C. A., Miranville, A., Sengenès, C., Diehl, M., Tonus, C., Busse, R., Bouloumié, A. (2004). From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes*, 53(5), 1285-92.
- Deng, Y., Scherer, P. E. (2010). Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.*, 1212, 1-19.
- De Falco, M., De Luca, L., Onori, N., Cavallotti, I., Artigiano, F., Esposito, V., De Luca, B., Laforgia, V.,
- Groeger, A. M., De Luca, A. (2002). Apelin expression in normal human tissues. *In Vivo*, 16, 333-6.
- Dieguez, C., Vazquez, M. J., Romero, A., Lopez, M., Nogueiras, R. (2011). Hypothalamic control of lipid metabolism: focus on leptin, ghrelin and melanocortins. *Neuroendocrinology*, 94(1), 1-11.
- Duarte, G. V., Oliveira, M. D. F., Cardoso, T. M., Follador, I., Silva, T. S., Cavalheiro, C. M. A., Nanato, W., Carvalho, E. M. (2013). Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *Int. J. Dermatol.*, 52, 177-81.

- Emral, R. (2006). Adinopektin ve diğer sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 26, 409-20.
- Engeli, S., Schling, P., Gorzelniak, K., Boschmann, M., Janke, J., Ailhaud, G., Teboul, M., Massiera, F.,
- Sharma, A. M. (2003). The adipose-tissue renin–angiotensin–aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *The international journal of biochemistry & cell biology*, 35(6), 807-25.
- Ergün, A. (2003). Yağ hücresi ve salgı ürünlerinin fonksiyonları. *Ankara Üniv Tıp Fakültesi Mecmuası*, 56(3), 179-88.
- Fain, J. N., Madan, A. K., Hiler, M. L., Cheema, P., Bahouth, S. W. (2004). Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*, 145(5), 2273-82.
- Fantuzzi, G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and clinical immunology*, 115(5), 911-9.
- Farooqi, I. S., Bullmore, E., Keogh, J., Gillard, J., O'Rahilly, S., Fletcher, P. C. (2007). Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science*, 317(5843):1355.
- Farooqi, I. S., Jebb, S. A., Langmack, G., Lawrence, E., Cheetham, C. H., Prentice, A. M., Hughes, I. A., McCamish, M. A., O'Rahilly, S. (1999). Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*, 341(12): 879–84.
- Farooqi, I. S., Matarese, G., Lord, G. M., Keogh, J. M., Lawrence, E., Agwu, C., Sanna, W., Jebb, S. A., Perna, F., Fontana, S., Lechler, R. I., DePaoli, A. M., O'Rahilly, S. (2002). Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *The Journal of clinical investigation*, 110(8), 1093-103.
- Farooqi, I. S., Wangenstein, T., Collins, S., Kimber, W., Matarese, G., Keogh, J. M., Lank, E., Bootomley, B., Lopez-Fernandez, J., Ferraz-Amaro, I., Dattani, M. T., Ercan, O., Myhre, A. G., Retterstol, L., Stanhope, R., Edge, J. A., McKenzie, S., Lessan, N., Ghodsi, M., Rosa, V. D., Perna, F., Fontana, S., Barroso, I., Undlien, D. E., O'Rahilly, S. (2007). Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med*, 356(3), 237-47.

- Fernandez-Real, J. M., Vayreda, M., Richart, C., Gutierrez, C., Broch, M., Vendrell, J., Ricart, W., (2001). Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(3), 1154-9.
- Filkova, M., Haluzik, M., Gay, S., Senolt, L. (2009). The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol*, 133(2), 157.
- Fischer, A. W. (2016). Leptin-deficient mice are not hypothermic, they are anapyrexia. *Molecular metabolism*, 6(2), 173.
- Fischer-Posovszky, P., Wabitsch, M., Hochberg, Z. (2007). Endocrinology of adipose tissue-an update. *Horm Metab Res*, 39(05), 314-21.
- Fox, S. I. (2008). *Human Physiology*, 11th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, p.664-5
- Francisco, V., Pino, J., Campos-Cabaleiro, V., Ruiz-Fernández, C., Mera, A., Gonzalez-Gay, M. A., Gomez, R., Gualillo, O. (2018). Obesity, fat mass and immune system: role for leptin. *Frontiers in physiology*, 9, 640.
- Frayn, K. (2002). Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia*, 45(9), 1201-10.
- Frederich, R. C., Kahn, B. B., Peach, M. J., Flier, J. S. (1992). Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. *Hypertension* 19, 339-44.
- Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M., Segawa, K., Tanaka, M., Kishimoto, K., Matsuki, Y., Murakami, M., Ichisaka, T., Murakami, H., Watanabe, E., Takagi, T., Akiyoshi, M., Ohtsubo, T., Kihara, S., Yamashita, S., Makishima, M., Funahashi, T., Yamanaka, S., Hiramatsu, R., Matsuzawa, Y., Shimomura, I., (2005). Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 07, 26-30.
- Gaber, T., Strehl, C., Buttgereit, F. (2017). Metabolic regulation of inflammation. *Nat. Rev. Rheumatol.* 13, 267-279.
- Ganz, T., Nemeth, E. (2012). Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1823(9), 1434-43.
- Germinario, R., Sniderman, A. D., Manuel, S., Lefebvre, S. P., Baldo, A., Cianflone, K. (1993). Coordinate regulation of triacylglycerol synthesis and glucose transport by acylation-stimulating protein. *Metabolism*, 42, 574-80.

- Goossens, G. H., Jocken, J. W., Blaak, E. E., Schiffers, P. M., Saris, W. H., van Baak, M. A. (2007). Endocrine role of the renin–angiotensin system in human adipose tissue and muscle: effect of beta-adrenergic stimulation. *Hypertension* 49, 542–7.
- Goralski, K. B., McCarthy, T. C., Hanniman, E. A., Zabel, B. A., Butcher, E. C., Parlee, S. D., Muruganandan, S., Sinal, C. J. (2007). Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 282(38), 28175–188.
- Gorden, P., Park, J. Y. (2006). The clinical efficacy of the adipocyte-derived hormone leptin in metabolic dysfunction. *Archives of physiology and biochemistry*, 112(2), 114–8.
- Halaas, J. L., Gajiwala, K. S., Maffei, M., Cohen, S. L., Chait, B. T., Rabinowitz, D., Lallone, R. L., Burley, S. K., Friedman, J. M. (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 269(5223), 543–6.
- Haynes, W. G., Morgan, D. A., Walsh, S. A., Mark, A. L., Sivitz, W. I. (1997). Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest*, 100(2), 270–8.
- He, G., Pedersen, S. B., Bruun, J. M., Lihn, A. S., Jensen, P. F., Richelsen, B. (2003). Differences in plasminogen activator inhibitor 1 in subcutaneous versus omental adipose tissue in non-obese and obese subjects. *Horm Metab Res.*, 35, 178–82.
- Hida, K., Wada, J., Eguchi, J., Zhang, H., Baba, M., Seida, A., Hashimoto, I., Okada, T., Yasuhara, A., Nakatsuka, A., Shikata, K., Hourai, S., Futami, J., Watanabe, E., Matsuki, Y., Hiramatsu, R., Akagi, S., Makino, H., Kanwar, Y. S. (2005). Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 102, 10610–5.
- Hilton, K. B., Lambert, L. A. (2008). Molecular evolution and characterization of hepcidin gene products in vertebrates. *Gene*, 415, 40–8.
- Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259, 87–91.
- Howard, J. K., Cave, B. J., Oksanen, L. J., Tzamelis, I., Bjørbæk, C., Flier, J. S. (2004). Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of *Socs3*. *Nature medicine*, 10(7), 734–8.

- Huber, K. (2001). Plasminogen activator inhibitor type-1 (part one): basic mechanisms, regulation, and role for thromboembolic disease. *J. Thromb. Thrombolysis* 11, 183-93.
- Hu E, Liang P, Spiegelman BM, 1996. AdipoQ Is a Novel Adipose-specific Gene Dysregulated in Obesity (*). *Journal of biological chemistry*, 271(18), 10697-703.
- Hung, W. W., Hsieh, T. J., Lin, T., Chou, P. C., Hsiao, P. J., Lin, K. D., Shin, S. J. (2010). Blockade of the Renin Angiotensin System Ameliorates Apelin Production in 3T3-L1 Adipocytes. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 25, 3-12.
- Jamaluddin, M. S., Weakley, S. M., Yao, Q., Chen, C. (2012). Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *British journal of pharmacology*, 165(3), 622-32.
- Janke, J., Engeli, S., Gorzelniak, K., Luft, F. C., Sharma, A. M. (2002). Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res*, 10(1), 1-5.
- Jones, K. D., Thitiri, J., Ngari, M., Berkley, J. A. (2014). Childhood malnutrition: toward an understanding of infection, inflammation, and antimicrobials. *Food Nutr. Bull.*, 35(Suppl. 2), 64-70.
- Jordan, J. B., Poppe, L., Haniu, M., Arvedson, T., Syed, R., Li, V., Kohno, H., Kim, H., Schnier, PD., Harvey, T. S., Miranda, L. P., Cheetham, J., Sasu, B. J., (2009). Hepcidin revisited, disulfide connectivity, dynamics, and structure. *J Biol Chem.*, 284, 24155-67.
- Kanda, H., Tateya, S., Tamori, Y., Kotani, K., Hiasa, K. I., Kitazawa, R., Kitazawa, S., Miyachi, H., Maeda, S., Egashira, K., Kasuga, M. (2006). MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *The Journal of clinical investigation*, 116(6), 1494-505.
- Karlsson, C., Lindell, K., Ottosson, M., Sjöström, L., Carlsson, B., Carlsson, L. M. (1998). Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 3925-9.
- Kavak, K. S., Teter, B. E., Hagemeyer, J., Zakalik, K., Weinstock-Guttman, B., on behalf of the New York State Multiple Sclerosis Consortium (2015). Higher weight in adolescence and young adulthood is associated with an earlier age at multiple sclerosis onset. *Mult. Scler.*, 21, 858-65.

- Kelesidis, T., Kelesidis, I., Chou, S., Mantzoros, C. S. (2010). Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Annals of internal medicine*, 152(2), 93-100.
- Kershaw, E. E., Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2548-56.
- Kikai, M., Yamada, H., Wakana, N., Terada, K., Yamamoto, K., Wada, N., Motoyama, S., Saburi, M., Sugimoto, T., Irie, D., Kato, T., Kawahito, H., Ogata, T., Matoba, S. (2018). Adrenergic receptor-mediated activation of FGF-21-adiponectin axis exerts atheroprotective effects in brown adipose tissue-transplanted apoE^{-/-} mice. *Biochemical and biophysical research communications*, 497(4), 1097-103.
- Kleinz, M. J., Davenport, A. P. (2005). Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacology & therapeutics*, 107(2), 198-211.
- Kołodziejwski, P. A., Pruszyńska-Oszmałek, E., Wojciechowicz, T., Sassek, M., Leciejewska, N., Jasaszwili, M., Billert, M., Malek, E., Szczepankiewicz, D., Mielnik, M., Hertig, I., Nogowski, L., Nowak, K., Strowski, M., Skrzypski, M. (2021). The Role of Peptide Hormones Discovered in the 21st Century in the Regulation of Adipose Tissue Functions. *Genes*, 12(5), 756.
- Kurz, S. (2012). Das neue Fett ist beige. *Bild der Wissenschaft*. 14.01.2022. <https://www.wissenschaft.de/allgemein/das-neue-fett-ist-beige/>
- Lago, F., Gómez, R., Gómez-Reino, J. J., Dieguez, C., Gualillo, O. (2009). Adipokines as novel modulators of lipid metabolism. *Trends in biochemical sciences*, 34(10), 500-10.
- Liu, X. B., Nguyen, N. B., Marquess, K. D., Yang, F., Haile, D. J. (2005). Regulation of hepcidin and ferroportin expression by lipopolysaccharide in splenic macrophages. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 35, 47-56
- Lee, J. H., Chan, J. L., Yiannakouris, N., Kontogianni, M., Estrada, E., Seip, R., Orlova, C., Mantzoros, C. S. (2003). Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: crosssectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(10), 4848-56
- Luo, L., Liu, M. (2016). Adipose tissue in control of metabolism. *Journal of endocrinology*, 231(3), 77-99.

- Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Matsubara, K. (1996). cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPoseMost abundant Gene transcript 1). *Biochemical and biophysical research communications*, 221(2), 286-9.
- Makki, K., Froguel, P., Wolowczuk, I. (2013). Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm.*, 139239.
- Mandard, S., Zandbergen, F., Tan, N. S., Escher, P., Patsouris, D., Koenig, W., Kleemann, R., Bakker, A., Veenman, F., Wahli, W., Müller, M., Kersten, S. (2004). The direct peroxisome proliferator-activated receptor target fasting-induced adipose factor (FIAF/PGAR/ANGPTL4) is present in blood plasma as a truncated protein that is increased by fenofibrate treatment. *J Biol Chem.*, 279, 34411-20.
- Matsuzawa, Y., Funahashi, T., Kihara, S., Shimomura, I. (2004). Adiponectin and metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24(1), 29-33.
- Martin, L. J., Cianflone, K., Zakarian, R., Nagrani, G., Almasy, L., Rainwater, D. L., Coler, S., Hixson, J. E., MacCluer, J. W., Blangero, J., Gomuzzie, A. G. (2004). Bivariate linkage between acylationstimulating protein and BMI and high-density lipoproteins. *Obes Res.*, 12, 669-78
- Maslowska, M., Vu, H., Phelis, S., Sniderman, A. D., Rhode, B. M., Blank, D., Cianflone, K. (1999). Plasma acylation stimulating protein, adipsin and lipids in non-obese and obese populations. *Eur J Clin Invest*, 29, 679-86.
- Mattern, A., Zellmann, T., Beck-Sickinger, A. G. (2014). Processing, signaling, and physiological function of chemerin. *IUBMB life*, 66(1), 19-26.
- McMurray, R. G., Hackney, A. C. (2005). Interactions of metabolic hormones, adipose tissue and exercise. *Sports medicine*, 35(5), 393-412.
- Mescher, A. L. (2018). *Jonqueira's basic histology, text & atlas*, 15th ed. Indiana, McGraw-Hill Education, p. 122-6.
- Moon, H. S., Dalamaga, M., Kim, S. Y., Polyzos, S. A., Hamnvik, O. P., Magkos, F., Paruthi, J., Mantzoros, C. S. (2013). Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocrine reviews*, 34(3), 377-412.

- Morton, G. J., Schwartz, M. W. (2011). Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiological Reviews*, 91, 389-411.
- Neel, J. V. (1962). Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am JHumGenet*, 14, 353-62.
- O’Shea, M., Hansen, M. J., Tatemoto, K., Morris, M. J. (2003). Inhibitory Effect of Apelin-12 on Nocturnal Food Intake in the Rat. *Nutr. Neurosci.*, 6, 163-7.
- Quchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, 11(2), 85-97.
- Pagani, A., Nai, A., Silvestri, L., Camaschella, C. (2019). Hepcidin and anemia: a tight relationship. *Frontiers in physiology*, 1294.
- Parimisetty, A., Dorsemans, A. C., Awada, R., Ravanan, P., Diotel, N., d’Hellencourt, C. L. (2016). Secret talk between adipose tissue and central nervous system via secreted factors—an emerging frontier in the neurodegenerative research. *Journal of neuroinflammation*, 13(1), 1-13.
- Park, C. H., Valore, E. V., Waring, A. J., Ganz, T. (2001). Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*, 276, 7806-10.
- Patel, L., Buckels, A. C., Kinghorn, I. J., Murdock, P. R., Holbrook, J. D., Plumpton, C., Macphee, C. H., Smith, S. A. (2003). Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*, 300(2), 472-6.
- Pérez-Pérez, A., Vilariño-García, T., Fernández-Riejos, P., Martín-González, J., Segura-Egea, J. J., Sánchez-Margalet, V. (2017). Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 35, 71-84.
- Petridou, E. T., Mitsiades, N., Gialamas, S., Angelopoulos, M., Skalkidou, A., Dessypris, N., Hsi, A., Lazaris, N., Polyzos, A., Syrigos, C., Brennan, A. M., Tseleni-Balafouta, S., Mantzoros, C. S. (2007). Circulating adiponectin levels and expression of adiponectin receptors in relation to lung cancer: two casecontrol studies. *Oncology*, 73(3-4), 261-9.
- Ramos, E., Kautz, L., Rodriguez, R., Hansen, M., Gabayan, V., Ginzburg, Y., Roth, M. P., Nemeth, E., Ganz, T. (2011). Evidence for distinct pathways of hepcidin regulation by acute and chronic iron loading in mice. *Hepatology*, 53, 1333-41.

- Rato, Q., Cianflone, K., Sniderman, A. (1996). Adipsin system-acylation-stimulation protein (ASP) and hyperapo-B. *Rev Port Cardiol*, 15, 433-8.
- Robertson, S. A., Leininger, G. M., Myers, M. G. Jr. (2008). Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav*, 94(5), 637-42.
- Rosen, E. D., Spiegelman, B. M. (2014). What we talk about when we talk about fat. *Cell*, 156(1-2), 20-44.
- Roth, J. D., Roland, B. L., Cole, R. L., Trevaskis, J. L., Weyer, C., Koda, J. E., Anderson, C. M., Parkes, D. G., Baron, A. D. (2008). Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet-induced obesity: evidence from nonclinical and clinical studies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105(20), 7257-62.
- Revollo, J. R., Körner, A., Mills, K.F., Satoh, A., Wang, T., Garten, A., Dasgupta, B., Sasaki, Y., Wolberger, C., Townsend, R. R., Milbrandt, J., Kless, W., Imai, S. I. (2007). Nampt/PBEF/visfatin regulates insulin secretion in β cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell metabolism*, 6(5), 363-75.
- Samal, B., Sun, Y., Stearns, G., Xie, C., Suggs, S., McNiece, I. (1994). Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol*, 14, 1431-7.
- Saddi-Rosa, P., Oliveira, C. S., Giuffrida, F. M., Reis, A. F. (2010). Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetology & metabolic syndrome*, 2(1), 1-6.
- Sethi, J. K., Vidal-Puig, A. J. (2007). Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *Journal of lipid research*, 48(6), 1253-62.
- Schäffler, A., Neumeier, M., Herfarth, H., Fürst, A., Schölmerich, J., Büchler, C. (2005). Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim. Biophys. Acta*, 1732, 96-102.
- Scherer, P. E. (2006). Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*, 55(6), 1537-45.
- Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., Lodish, H. F. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological chemistry*, 270(45), 26746-9. Shapiro L, Scherer PE, 1998. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Current Biology*, 8(6), 335-40.

- Sopasakis, V. R., Sandqvist, M., Gustafson, B., Hammerstedt, A., Schmelz, M., Yang, X., Jansson, P. A., Smith, U. (2004). High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obes. Res.*, 12, 454-60.
- Spiegelman, B. M., Lowell, B., Napolitano, A., Dubuc, P., Barton, D., Francke, U., Groves, D. L., Cook, K. S. (1989). Adrenal glucocorticoids regulate adipon gene expression in genetically obese mice. *J Biol Chem*, 264, 1811-5.
- Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., Patel, H. R., Ahima R. S., Lazar, M.A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409, 307-12.
- Tan, B. K., Adya, R., Farhatullah, S., Lewandowski, K. C., O'Hare, P., Lehnert, H., Randeve, H. S. (2008). Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulinresistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes*, 57, 801-8.
- Tatemoto, K., Takayama, K., Zou, M. X., Kumaki, I., Zhang, W., Kumano, K., Fujimiya, M. (2001). The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul. Pept.*, 99, 87-92.
- Taylor, A. K., Cao, W., Vora, K. P., De La Cruz, J., Shieh, W. J., Zaki, S. R., Katz, J. M., Sambhara, S., Gangappa, S. (2013). Protein energy malnutrition decreases immunity and increases susceptibility to influenza infection in mice. *J. Infect. Dis.*, 207, 501-10.
- Tilg, H., Moschen, A. R. (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, 6(10), 772-83.
- Valle, A., Hoggard, N., Adams, A. C., Roca, P., Speakman, J. R. (2007). Chronic central administration of apelin-13 over 10 days increases food intake, body weight, locomotor activity and body temperature in C57BL/6 mice. *J. Neuroendocr.*, 20, 79-84.
- Vaughan, D. E. (2005). PAI-1 and atherothrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 3, 1879-83.
- Vojarova, B., Weyer, C., Hanson, K., Tataranni, P. A., Bogardus, C., Pratley, R. E. (2001). Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes. Res.*, 9, 414-7.

- Wieckowska, A., Papouchado, B. G., Li, Z., Lopez, R., Zein, N. N., Feldstein, A. E. (2008). Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 103, 1372-9
- Wolf, A. M., Wolf, D., Rumpold, H., Enrich, B., Tilg, H. (2004). Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, 323(2), 630-5.
- Wu, J., Boström, P., Sparks, L. M., Ye, L., Choi, J. H., Giang, A. H., Spiegelman, B. M. (2012). Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 150(2), 366-76.
- Yamamoto, Y., Hirose, H., Saito, I., Nishikai, K., Saruta, T. (2004). Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(1), 87-90.
- Yang, R. Z., Lee, M. J., Hu, H., Pray, J., Wu, H. B., Hansen, B. C., Shuldiner, A. R., Fried, S. K., McLenithan, J. C., Gong, D. W. (2006). Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 290, 1253-61.
- Youn, B. S., Yu, K. Y., Park, H. J., Lee, N. S., Min, S. S., Youn, M. Y., Cho, Y. M., Park, Y. J., Kim, S. Y., Lee, H. K., Park, K. S. (2004). Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.*, 89(1), 150-6
- Youn BS, Klötting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, Ruschke K, Oberbach A, Fasshauer M, Stumvoll M, Blüher M, 2008. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 57, 372-7.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM, 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-32
- Zelissen, P. M. J., Stenlof, K., Lean, M. E. J., Fogtelo, J., Keulen, E. T. P., Wilding, J., Finer, N., Rössner, S., Lawrance, E., Fletcher, C., McCamish, M., Author Group (2005). Effect of three treatment schedules of recombinant methionyl human leptin on body weight in obese adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 7(6), 755-61.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 33

insac



**Diş Hekimliğinde Yapay Zekâ Teknolojisindeki Güncel
Gelişmeler
(Sema Nur Sevinç Gül, Alparslan Dilsiz)**

Diş Hekimliğinde Yapay Zekâ Teknolojisindeki Güncel Gelişmeler

Sema Nur Sevinç Gül¹, Alparslan Dilsiz²

¹ Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji Bölümü, Erzurum/ Türkiye.

E-mail: semanursevinc@gmail.com

² Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji Bölümü, Erzurum/ Türkiye.

E-mail: aydilsiz@yahoo.com

1. Giriş

Önceleri yalnızca insanlara özel olan görevleri, şimdilerde makinelerin insan bilgi ve davranışlarını taklit ederek gerçekleşmesini sağlayan teknolojiye yapay zekâ (Artificial Intelligence) denir. Alan Turing (1950), modern bilgisayarların ve yapay zekânın kurucularından birisidir. “Turing testi”, bir bilgisayarın akıllı davranışının, bilişle ilgili görevlerde insan düzeyinde performans elde etme yeteneği olduğu gerçeğine dayandırarak yapay zekânın temellerini atmıştır (Mintz & Brodie, 2019). Tıpta yapay zekâ iki alt grup olarak sınıflandırılabilir: Sanal ve fiziksel (Hamet & Tremblay, 2017). Sanal kısım, elektronik sağlık kayıt sistemleri gibi uygulamalardan tedavi kararlarında sinir ağı tabanlı rehberliğe kadar uzanır. Fiziksel kısım ise, ameliyatların yapılmasına yardımcı olan robotlar, engelliler için akıllı protezler ve yaşlı bakımı sayılabilir (Amisha et al., 2019). Sağlık sektöründe kullanılan yapay zekâ sayesinde, ameliyat sonrası komplikasyonları azaltmak, yaşam kalitesini artırmak, karar verme sürecini iyileştirmek ve prosedürlerin sayısını azaltmak gibi avantajlar sağlamaktadır (Topol, 2019). Yapay zekâ diş hekimliğinin tüm alanında normal ve anormal yapıların tanımlanması, hastalıkların teşhisi ve tedavi sonuçlarının tahmin edilmesi gibi çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. Ayrıca, yapay zekâ diş laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmaktadır ve gelecekte diş hekimliğinin preklinik ve klinik eğitiminde önemli bir rol oynaması muhtemeldir. Bu derlemede diş hekimliğinin klinik pratiğinde yapay zekânın mevcut ve gelecekteki uygulamalarından bahsedilecektir.

2. Yapay Zekâ Nedir?

Yapay zekâ, insanın görevini makine ve teknoloji yardımıyla yerine getirmesini ifade eden genel bir terimdir. “Barr ve Feigenbaum”a göre yapay zekâ, bilgisayar biliminin, insan davranışında - dili anlama, öğrenme, akıl

yürütme, problem çözme ve daha pek çok konuda zekâ ile ilişkilendirdiğimiz özellikleri sergileyen akıllı bir bilgisayar sistemi tasarlamakla ilgilenen bölümdür (Barr et al., 1981). Yapay zekânın makine öğrenmesi ve derin öğrenme, bilişsel bilgi işlem, doğal dil işleme, robotik, uzman sistemler ve bulanık mantık gibi ilişkili alanları olan alt kategorileri vardır. Günümüzde tıp en yaygın olarak yapay zekânın makine öğrenimi (James et al., 2013) ve daha yakın zamanda derin öğrenme (Goodfellow et al., 2016) adlı bir dalını kullanmaktadır.

Makine öğrenimi, sistemlerin önceden bilgi veya el yapımı kurallar olmadan akıllı görevleri gerçekleştirmeyi öğrendiği bir yapay zekâ dalıdır. Bunun yerine sistemler, insan yardımı olmadan büyük bir veri kümesinden örneklerdeki kalıpları tanımlar. Eğitim olarak bilinen bu süreçte, bir makine öğrenimi algoritması, rastgele örneklerle maruz kalma ve "ayarlanabilirlerin" doğru cevaba doğru kademeli olarak ayarlanması yoluyla deneyim kazanır. Sonuç olarak, algoritma daha sonra yeni görüntülere uygulayabileceği kalıpları tanımlar (Nguyen et al., 2021).

Bilgisayarlar, bir hastaya teşhis koyma sanatını iki geniş teknikle öğrenir - akış şemaları ve veri tabanı yaklaşımı. Akış şemasına dayalı yaklaşım, öykü alma sürecini, yani bir doktorun bir dizi soru sormasını ve ardından sunulan semptom kompleksini birleştirerek olası bir tanıya varmasını içerir. Bu, rutin tıbbi uygulamada karşılaşılan çok çeşitli semptomlar ve hastalık süreçleri göz önünde bulundurularak büyük miktarda verinin makine tabanlı bulut ağlarına beslenmesini gerektirir. Bu yaklaşımın sonuçları sınırlıdır, çünkü makineler, hasta karşılaşması sırasında sadece bir doktor tarafından gözlemlenebilecek ipuçlarını gözlemleyemez ve toplayamaz (Amisha et al., 2019).

Makine öğrenimi sürecinin özü eğitime dayanır. Eğitim, sinir ağı bağlantılarıyla ilişkili ağırlıkların, girdilerin eğitim verilerinde sunulduğu gibi beklenen çıktılarla sonuçlanması için ayarlandığı zamandır. Eğitim sürecinde, model olarak da bilinen bir fonksiyon seti, eğitim verileri ve bilgisayar algoritmaları ile değerlendirilerek en iyi fonksiyonun bulunması ve ardından seçilen fonksiyonun tekrar test edilerek değerlendirildiği test sürecidir (Hung et al., 2020). Yapay sinir ağı, geçmiş örneklerden öğrenme, doğrusal olmayan verileri analiz etme, kesin olmayan bilgileri işleme ve böylece modelin bağımsız verilere uygulanmasını sağlayarak genelleştirme yeteneğine sahiptir. İnsan beynini taklit etme yeteneğine sahiptir (Srivastava et al., 2018). Yapay sinir ağı, girdi katmanı, çıktı katmanı ve aradaki gizli katmanlardan oluşur. Farklı katmanlardaki yapay nöronlar birbirine bağlanır. Her bağlantıya göreli önemini temsil eden bir ağırlık atanmıştır (Hung et al., 2020).

Derin öğrenme, sistemlerin yalnızca bir kalıp değil, aynı zamanda birbiri üzerine inşa edilen bir oluşturulabilir kalıplar hiyerarşisini de öğrenmeye

çalıştığı algoritmalara dayalı makine öğrenmesinin bir alt dalıdır. Desenlerin kombinasyonu ve istiflenmesi, düz, "sığ" bir sistemden çok daha güçlü bir "derin" sistem yaratır (Nguyen et al., 2021). Derin öğrenme sinir ağlarının en az üç gizli katmanı vardır (Hung et al., 2020) Bunlar, görüntüler gibi karmaşık veri yapılarındaki köşeler, şekiller, kenarlar ve makroskopik desenler gibi özellikleri tanımlamak için özellikle faydalıdır (Schwendicke et al., 2020).

3. Diş Hekimliği Alanında Yapay Zekânın Yeri

Yapay zekâ, tıp alanına benzer şekilde, diş hekimliğinde de her geçen gün gelişmektedir. Diş kliniklerinde bir dizi basit görevi, insanlara kıyasla daha yüksek hassasiyet, daha az personel ve daha az hata ile gerçekleştirebilir; yapay zekâ, düzenli randevuları ayarlamaktan ve koordine etmekten klinik tanı ve tedavi planlamasına yardımcı olmaya kadar her şeyi halledebilir (Chen et al., 2020). Yapay zekâ temelli tele yardım, herhangi bir acil durumda ve klinisyenin müsait olmadığı durumlarda oldukça faydalı bir kullanım alanına sahiptir. Bunların yanı sıra, diş hekimine gelen bazı hastalarda farklı kaygı türleri ile karşı karşıya kalınmaktadır. Yapay zekâ ve artırılmış gerçeklik alanındaki gelişmeler, hasta konforunu iyileştirmek ve dental kaygıyı azaltmak için kullanılabilir. Yapay zekâ tabanlı sistem, randevu zamanlamasını, hasta için sıcaklık ayarını, müziği ve zevklerine göre eğlenceyi vb. iyileştirerek genel hasta deneyimini iyileştirebilir (Raveendran et al., 2021).

3.1. Oral Diagnozda Yapay Zekâ

Yapay zekâ, periodontal hastalıklar, kök çürükleri, kemik lezyonları, yani diş çekimi ile ilişkili BRONJ (alveol kemiğin bifosfonatla ilişkili osteonekrozu) gibi diş ve çene-yüz anormalliklerinin saptanmasına yardımının yanı sıra panoramik radyografilerde diş restorasyonlarını ve yüz kusurlarını otomatik olarak algılayabilir ve sınıflandırabilir (Abdalla-Aslan et al., 2020; Chen et al., 2020).

Yapay sinir ağları, özellikle hastalığın etiyolojisinin çok faktörlü olduğu durumlarda kullanımı için oldukça elverişlidir. Klinik ve radyolojik tanının altın standart olarak kabul edildiği temporomandibular eklemdaki osteoartrit gibi multifaktöröyüel değerlendirme gereken hastalıklarda, hastanın klinik parametreleri, görüntüleme muayeneleri ve moleküler verileri kullanılarak yapay zekâ optimum sonuçlar sağlamaktadır (Bianchi et al., 2021). Karmaşık ağız hastalıklarının bile teşhisinde ve insan hatası olasılığını azaltmada yapay zekânın önemini vurgulanmaktadır (Varshitha, 2015).

Yapay zekâ aynı zamanda ağız kanserleri veya ağız kanserleri geliştirme riski taşıyan hastayı belirlemek için altın standarttır. Bu nedenle, yapay zekâ,

ağız kanserlerini erken evrelerinde teşhis etmek için bir yöntemin her zaman var olan gereksinimini karşılayabilir (Sahar Moghimi et al., 2012). Yapılan bir çalışmada ağız kanserli hastalarda lenf nodu metastazının derin öğrenme metodu kullanılarak konik ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT) ile teşhisini bildirmişlerdir (Ariji et al., 2019).

Genetik Algoritmalar ve yapay sinir ağı, sürmemiş kanin veya premolar dişlerin (Al Haidan et al., 2014) boyutlarını ve ayrıca diş yüzeyi kaybı (Mario et al., 2010) tahmin etmede faydalıdır. Ayrıca panoramik radyograflerde tamamen sürmüş maksiller daimi kesici dişleri olan hastalarda gömülü süpernumerer dişlerin saptanması ve sınıflandırılmasında da başarılı olmuştur (Kuwada et al., 2020). Tamamen derin, ince ayarlı maske evrişimli sinir ağı modeli, panoramik görüntülerde otomatik diş segmentasyonunda üstün özellik göstermiştir (Lee et al., 2020).

Burksizm teşhisi için yapılan retrospektif çalışmada toplam 195 anonim ultrason görüntüsü ile derin öğrenme süreci gerçekleştirilmiştir. Kas kalınlığı, ultrason yazılımı kullanılarak manuel segmentasyon ve ölçümlerle ultrason kullanılarak değerlendirilmiş ve yapay sinir ağı (CranioCatch, Eskişehir-Türkiye) ile kasların otomatik ölçümlemlerini takiben kasları belirlenmiştir. USG görüntülerinin analizi için önerilen yapay zekâ sistem yaklaşımı sayesinde otomatik masseter kas segmentasyonu ve kalınlık ölçümü sayesinde klinisyenlerin tanı için zamandan tasarruf etmesie yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Orhan, Yazici, et al., 2021).

3.2. Oral Radyolojide Yapay Zekâ

Yapay zekâ, ağız, diş ve çene radyolojisinde iki ve üç boyutlu radyografik görüntülerin yorumlamasını geliştirmek için kullanılmaktadır. Binlerce pikselden oluşan dijital radyograflar, pikselin her birimi, farklı parlaklık seviyelerini göstermektedir. Bu özellikleri sayesinde yapay zekâ programları insana kıyasla daha detaylı bir görüntü analizi yapar (Katne et al., 2019). Diş çürüklerinin, periodontal alandaki alveoler kemik kayıplarının, periapikal lezyonlarının, kök konfigürasyonlarının, iki ve üç boyutlu görüntülerdeki diş numaralarının ve sefalometrik analizlerde anatomik noktaların tespitinde yapay zekâdan sıklıkla yararlanılmaktadır (Chen et al., 2019; Davies et al., 2015; Ekert et al., 2019; Orhan et al., 2020; Patcas et al., 2019; Shoukri et al., 2019; Tuzoff et al., 2019). Derin bir evrişimli sinir ağı algoritması ile periapikal radyograflarda diş çürüklerini tespit etmede oldukça iyi bir performans sergileyerek klinik kullanım için umut vermektedir (Lee et al., 2018a). VideaHealth ve Pearl gibi yapay zekâ yazılımlarının radyograf üzerinde çürük tespiti yapabiliyor olmasının yanı sıra tedavi planlaması da önermektedir.

Ortopantomogram (OPG) daha az radyasyon dozu ile yüz kemiklerini ve dişleri geniş bir şekilde görüntü olarak sunar. OPG, hasta eğitime ve vaka sunumuna yardımcı olur. Herhangi bir patolojik lezyonu görmemize yardımcı olur. Yapılan bir çalışmada evrişimli sinir ağı ile OPG değerlendirmesinde %83,0 oranında bir hassasiyet ile panoramik radyografilerden kistleri, tümörleri doğru teşhis edebildiği rapor edilmiştir (Poedjastoeti & Suebnukarn, 2018). Ayrıca bu çalışmada evrişimli sinir ağı sistemi ile kist veya tümörlerin teşhisi ortalama 38 saniye sürerken, cerrahlar her bir teşhis için 23.1 dakikaya ihtiyacı olduğu bildirilmiştir.

Üç boyutlu görüntüleme sistemlerinde anatomik yer işaretlerinin açıklamasını ve kemik ve diş yapılarının segmentasyonunu yapay zekâ başarılı bir şekilde yapabilmektedir. Orca Dental yapay zekâ (ORCA) yazılımı ile klinik uzmanlığı makine öğrenimi ve yapay zekâ teknolojileriyle birleştirilerek tanı raporları oluşturabilirken, aynı zamanda tedavi planı önerileri ve akıllı klinik tahminlerde de bulunabilmektedir. Bu yazılım dünya çapındaki profesyonellerden elde edilen algoritma tabanlı ikinci görüşlerin yanı sıra, anatomik yer işaretlerini açıklama, maksiller ve mandibular dişlerin segmentasyonu, sinir tanıma ve hatta patoloji tanımlama yeteneğine de sahiptir (Chen et al., 2020).

3.3. İmplantolojide Yapay Zekâ

Dental implant operasyonları için mandibular kanalın tam konumunu doğru ve otomatik olarak tanımlayan çeşitli programlar artık mevcuttur. Yapay zekâ, implantları yerleştirmek için kesin cerrahi kılavuzlar oluşturmak için kemik tipini ve kortikal kalınlığı belirlemede de önemli bir rol oynar.

Dental implant gereksinimi olan 75 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, CBCT ile yapılan kemik yüksekliği ölçümlerinde, mandibula premolar bölgesi ile maksilla premolar ve molar bölgelerinde yapay zekâ ve manuel ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken, kemik kalınlığı ölçümlerinde, maksilla ve mandibulanın tüm bölgelerinde yapay zekâ ve manuel ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ayrıca kanallar için %72.2, sinüsler/fossalar için %66.4 ve eksik diş bölgeleri için %95.3 doğru tespit yüzdesi saptanmıştır (Kurt Bayrakdar et al., 2021).

3.4. Periodontolojide Yapay Zekâ

Yapay sinir ağları, hastaları immün yanıt profillerine göre periodontitis sınıflandırmada etkin bir şekilde kullanılabilir (Papantonopoulos et al., 2014). Aynı zamanda, derin öğrenme hibrit metodu ile panoramik radyografardan 2017 periodontal hastalık sınıflamasına göre periodontitis sınıflaması da yapılabilir (Chang et al., 2020). Derin evrişimli sinir ağı ile

periodontal olarak zayıflamış dişlerin teşhis ve prognozunun kesinliğini sağlamak adına faydalı olabileceği bildirilmiştir (Lee et al., 2018b). Evrişimli sinir ağı algoritmasını kullanarak, periodontal olarak zayıflamış dişlerin teşhisinin %76,7-81,0 oranında doğru olduğu, ekstraksiyon ihtiyacını %73,4-82,8 oranında doğru şekilde tahmin edilmiştir. Premolarların azı dişlerinden daha doğru bir şekilde periodontal olarak zayıflamış dişler olarak teşhis edilmiştir.

Bunların yanı sıra panoromik radyograf kullanılarak periodontal kemik kaybının tespit edilmesi amacıyla geliştirilen DeNTNet: Derin sinir transfer ağı sayesinde klinisyenlerden elde edilen F1 skoru 0.69 iken, yapay zekâ'nın 0.75 ile klinisyenlerden periodontal bölgedeki kemik kaybının tespitinde daha üstün bir performans sergilemiştir (Kim et al., 2019).

3.5. Restoratif Diş Tedavisinde Yapay Zekâ

Çürük tespitinde bitewing radyograflar yardımıyla yapay zekânın önemli katkıları vardır. Yapılan bir çalışmada ara yüz çürükleri yapay zekâ kullanılarak oluşturulan matematiksel modellemede %39.4 oranında teşhisi iyileştirdiği ortaya koyulmuştur (Cantu et al., 2020). Periapikal radyografiler kullanılarak çürük tespiti yapılmak üzere yürütülen bir başka araştırmada, evrişimli sinir ağları sayesinde premolar dişlerde %89'luk başarı oranı rapor edilmiştir (Lee et al., 2018a).

Yapay zekâ teknolojisi, restoratif diş hekimliğinde kompozit restorasyonların ayrılmasında faydalı bulunmuştur (Yamaguchi et al., 2019). Yapay sinir ağı ayrıca alttan üste kompozitlerin gölge, ışıkla sertleştirme birimi ve kompozit Vickers sertlik oranının belirlenmesine yardımcı olmuştur (Deniz Arısu et al., 2018). Başka bir çalışmada, kavitelerin restorasyonu için en uygun materyalin seçilmesinde vaka ile ilgili olarak notlardan, radyolojik bilgilerden ve grafiklerden elde edilen verilere göre yapay zekâ kullanarak en uygun seçeneği sunulduğu bildirilmiştir (Aliaga et al., 2015).

Diş beyazlatma sonrası renk değişiminin kesinliğini ve öngörülebilirliğini arttırmada yapay zekâ kullanımı sayesinde restoratif diş hekimliğinde renk ile ilgili sorunların çözümü olabilir (Thanathornwong et al., 2016).

3.6. Endodontide Yapay Zekâ

Endodontide kanal tedavisinin başarısı, esas olarak çalışma uzunluğunun belirlenmesinin doğruluğuna bağlıdır. Yapay sinir ağı, radyografilerde apikal foramenin yerini tespit etmek ve radyografi ile çalışma uzunluğu tespitinin doğruluğunu artırmak için başvurulabilecek bir kaynak olduğu gösterilmiştir (Saghiri et al., 2012).

Aynı zamanda teşhisi oldukça zor olan dikey kök kırıklarında yapay zekâdan faydalanılabilir. Dikey kök kırığını teşhisinde yapay zekâ kullanımını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, olasılıksal sinir ağı kullanarak %96,6 doğruluk rapor edilmiştir (Khanagar et al., 2021).

Ayrıca dikey kök kırıklarının tespit için evrişimli sinir ağı tabanlı sistem ile Fukuda ve arkadaşları tarafından yapay zekâ sistemlerinin etkin teşhis koyduğu bildirilmiştir (Fukuda et al., 2020).

Birinci mandibular moların distal kökünün 1 veya daha fazla ekstra kanala sahip olup olmadığını belirlemek için bir evrişimli sinir ağı kullanarak verilen verileri sınıflandırmak için yapay zekâdan yararlanılmıştır (Hiraiwa et al., 2019). Dental CBCT ile alınan 760 mandibular birinci molar dişin radyografileri analiz edildi. Evrişimli sinir ağının %86.9'luk nispeten yüksek bir doğruluğu olmasına rağmen, klinik entegrasyonu ile ilgili çeşitli sınırlamalar mevcuttur.

3.7. Protetik Diş Tedavisinde Yapay Zekâ

Yüz ölçümleri, antropolojik hesaplamalar, etnik köken ve hasta tercihleri gibi çeşitli faktörleri göz önüne alınarak yapılan protezlerde ideal estetik sağlanmış olur(Alexander & John, 2018). Diş hekimliğinde Bilgisayar Destekli Tasarım/Bilgisayar Destekli İmalat (CAD/CAM) ve Hızlı Prototipleme (RP) yöntemleri gibi üretim seçeneklerinin hızla gelişmesiyle birlikte dijital iş akışı klinik rutinde önemli bir yer edinmiştir (Miyazaki & Hotta, 2011).

Evrişimli sinir ağı, diş arklarını sınıflandırmak ve hareketli bölümlü protezleri tasarlamak için kullanılabilir (Takahashi et al., 2021). CBCT görüntüsü ile ağız içi taramayı birleştirerek diş implantının tedavi planlaması daha iyi yapılabilir. CBCT görüntüsünü ve ağız içi tarama yapay zekâyâ dayalı ağız içi tarama için üç boyutlu tabanlı uygulamalar kullanılmaktadır. Smart Margin® ve Prep Assess®, Pearl tarafından geliştirilen bu tür programlardır. Ayrıca Glidewell.io yazılımı sayesinde tek arka bölge kronların laboratuarda otomatik olarak dizayn edilebilmektedir (Chen et al., 2020).

3.8. Ağız, Diş ve Çene Cerrahisinde Yapay Zekâ

Yapay zekâ, insan vücudu hareketinin ve insan zekâsının simüle edildiği robotik cerrahi kullanımı ile ağız ve çene cerrahisinde en önemli yeniliklerdendir. Oral implant cerrahisinde, tümör ve yabancı cisimlerin çıkarılmasında, biyopsi ve TME cerrahisinde kullanılabilir.

Robotik destekli, makine öğrenimi ile oral implant cerrahisi, deneyimli cerrahlar tarafından yapılsa bile manuel serbest prosedüre kıyasla önemli

ölçüde daha fazla doğruluk, daha kısa operasyon süresi, hassas yapılar etrafında daha güvenli manipülasyon bildirilmiştir(Nguyen et al., 2021).

Yapay zekâ ortognatik cerrahi planlamasında da yer almaktadır. Teşhis hassasiyetini artırmak için yapay zekâ ve makine öğrenimi ile otomatik cerrahi planlama ve cerrahi sonucunun prognozu hakkında bilgi vermektedir. Yapılan bir çalışmada, ortognatik tedavinin yapay zekâ uygulayarak estetik iyileşme açısından tedavi sonucunun değerlendirilmesi için yüz çekiciliği ve tahmini yaş üzerindeki etkisini değerlendirilmesinin mümkün kılmasıdır(Patcas et al., 2019).

Orhan ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada gömülü üçüncü molar dişlerin Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi (CBCT) görüntülerinde yapay zekâ uygulamasının tanısal performansı 130 üçüncü büyük azı diş değerlendirildiğinde, toplamda 112 diş (%86.2) yapay zekâ tarafından gömülü olarak tespit edilmiş, 99 dişte (%78.6) kök sayısı, 82 dişte (%68.1) kanal sayısı doğru bulunarak yapay zekâ uygulamasının, gömülü üçüncü büyük azı dişlerinin tespitinde ve anatomik yapılarla olan ilişkilerinde yüksek doğruluk değerleri göstermiştir(Orhan, Bilgir, et al., 2021).

Temporomandibular eklem osteoartriti (TMJOA) üzerinde yapılan çalışmaya göre, kondiler morfolojisi CBCT görüntüsüne göre yapay zekâ'nın TMJOA evrelemesinin %73,5 oranında doğruluk göstererek, TMJOA kondiler morfolojisinin yapay zekâ tarafından kapsamlı bir şekilde sınıflandırılabilir (Shoukri et al., 2019).

Otomatik bir robotik sistem, doğru, güvenli ve üç boyutlu diş hazırlığı ile tipik diş operasyonlarının gereksinimlerini karşılayabilir(Otani et al., 2015; Wang et al., 2014).

3.9. Ortodontide Yapay Zekâ

Ortodontide doğru teşhis koymak, tedavi planlamasını ön görmek gibi avantajlara sahip yapay zekâ ile uzman olmayan diş hekimlerinin teşhis ve tedavi planları geliştirmesine faydalı olabilir. Ortodontik vakaları fotoğraf ve radyografik analizler teşhis edebilen, dijital olarak yapılan ölçümler ve diş hareketlerinin ön görünümü ile tedavi ihtiyaçlarını belirleyebilen gelişmiş makine öğrenimi sistemleri mevcuttur(Thanathornwong, 2018).

Dişlerin çekilip çekilmeyeceğine ilişkin karar, ortodontik tanı ve tedavi planlamasında önemlidir. Doğru bir şekilde işlenmiş yapay sinir ağı sayesinde yapılan çalışmalar %80 ile %93 oranında çekim kararını tahmin etmede başarılı olarak bildirilmiştir(Jung & Kim, 2016; Li et al., 2019; Xie et al., 2010)

Yapay zekâ uygulaması, ortodontide maloklüzyonun tespiti ve sınıflandırılmasında yüksek doğruluk, duyarlılık, özgüllük ve kesinlik

göstermiştir(Cozzani et al., 2020). Ön dişlerin yüz ve ağız içi görüntülerinin otomatik entegrasyonu, diş hekimlerinin maksiller ön dişlerin şeklini ve konumunu analiz etmelerine yarar(Li et al., 2020). Ayrıca sürmemiş dişlerin boyutunun bulunması için çalışma modeli analizinde, özellikle yapay sinir ağı ve genetik algoritmalar kullanılması yapay zekânın ortodontideki bir diğer kullanım alanıdır(S. Moghimi et al., 2012). Bunların yanı sıra, sefalometrik analizde landmarkların tespitlerinin otomasyonunda yapay zekâdan yararlanılmaktadır. Geleneksel yöntemlere göre otomasyonla işaret noktası saptamada %5-15 oranında doğruluk rapor edilmiştir(Leonardi et al., 2008).

Yapay zekânın bir başka uygulaması, ortodontik tanı ve tedavi planında çok kritik olan bir hastanın büyüme durumunu belirlemek için servikal vertebra kullanan bir hastanın olgunluğunun değerlendirilmesidir. Son yıllarda servikal vertebra evrelemesi kullanarak olgunluk değerlendirmesi çok yaygındır ve servikal vertebra olgunlaşmasından iskelet olgunluğunu ek radyografilere gerek kalmadan değerlendirilmesi sayesinde, ortodontik tanı ve tedavi kararlarını iyileştirebilir. Yapay zekâ tabanlı teknolojinin geliştirilmesiyle birlikte, makine öğrenimi, servikal omurların büyüme ve servikal vertebraların gelişme aşamalarını belirlemek için kullanılabilir(Kök et al., 2019)

Sonuç olarak diş hekimliğinin klinik pratiğinde teşhisten tedavi aşamalarına kadar daha yüksek hassasiyet, daha az personel ve daha az hata ile gerçekleştirebilen yapay zekânın mevcut ve gelecekteki uygulamalarından bahsedildiği bu makalede, çeşitli faktörlere etki ederek hasta konforu sağlanmakta ve daha modernize ve gerçekçi boyutlama ile karar verme sürecine etki ederek hekime planlamadan tedaviye kadar tüm işlem basamaklarında avantajlar sağlamaktadır.

4. Referanslar

- Abdalla-Aslan, R., Yeshua, T., Kabla, D., Leichter, I., & Nadler, C. (2020). An artificial intelligence system using machine-learning for automatic detection and classification of dental restorations in panoramic radiography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 130(5), 593-602. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.05.012>
- Al Haidan, A., Abu-Hammad, O., & Dar-Odeh, N. (2014). Predicting Tooth Surface Loss Using Genetic Algorithms-Optimized Artificial Neural Networks. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2014, 106236. <https://doi.org/10.1155/2014/106236>

- Alexander, B., & John, S. (2018). Artificial Intelligence in Dentistry: Current Concepts and a Peep into the Future. . Int J of Adv Res, 6(12), 1105-1108. <https://doi.org/10.21474/ijar01/8242>
- Aliaga, I. J., Vera, V., De Paz, J. F., García, A. E., & Mohamad, M. S. (2015). Modelling the Longevity of Dental Restorations by means of a CBR System. BioMed Research International, 2015, 540306. <https://doi.org/10.1155/2015/540306>
- Amisha, Malik, P., Pathania, M., & Rathaur, V. K. (2019). Overview of artificial intelligence in medicine. J Family Med Prim Care, 8(7), 2328-2331. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_440_19
- Ariji, Y., Fukuda, M., Kise, Y., Nozawa, M., Yanashita, Y., Fujita, H., Katsumata, A., & Ariji, E. (2019). Contrast-enhanced computed tomography image assessment of cervical lymph node metastasis in patients with oral cancer by using a deep learning system of artificial intelligence. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 127(5), 458-463. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.10.002>
- Barr, A., Feigenbaum, E. A., & Cohen, P. R. (1981). *The Handbook of Artificial Intelligence*. (Vol. 1-3). William Kaufmann Inc.
- Bianchi, J., Ruellas, A., Prieto, J. C., Li, T., Soroushmehr, R., Najarian, K., Gryak, J., Deleat-Besson, R., Le, C., Yatabe, M., Gurgel, M., Turkestani, N. A., Paniagua, B., & Cevdanes, L. (2021). Decision Support Systems in Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A review of Data Science and Artificial Intelligence Applications. Semin Orthod, 27(2), 78-86. <https://doi.org/10.1053/j.sodo.2021.05.004>
- Cantu, A. G., Gehrung, S., Krois, J., Chaurasia, A., Rossi, J. G., Gaudin, R., Elhennawy, K., & Schwendicke, F. (2020). Detecting caries lesions of different radiographic extension on bitewings using deep learning. J Dent, 100, 103425. <https://doi.org/10.1016 /j.jdent.2020.103425>
- Chang, H. J., Lee, S. J., Yong, T. H., Shin, N. Y., Jang, B. G., Kim, J. E., Huh, K. H., Lee, S. S., Heo, M. S., Choi, S. C., Kim, T. I., & Yi, W. J. (2020). Deep Learning Hybrid Method to Automatically Diagnose Periodontal Bone Loss and Stage Periodontitis. Sci Rep, 10(1), 7531. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64509-z>
- Chen, H., Zhang, K., Lyu, P., Li, H., Zhang, L., Wu, J., & Lee, C. H. (2019). A deep learning approach to automatic teeth detection and numbering based on object detection in dental periapical films. Sci Rep, 9(1), 3840. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40414-y>

- Chen, Y. W., Stanley, K., & Att, W. (2020). Artificial intelligence in dentistry: current applications and future perspectives. *Quintessence Int*, 51(3), 248-257. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a43952>
- Cozzani, M., Sadri, D., Nucci, L., Jamilian, P., Pirhadirad, A. P., & Jamilian, A. (2020). The effect of Alexander, Gianelly, Roth, and MBT bracket systems on anterior retraction: a 3-dimensional finite element study. *Clin Oral Investig*, 24(3), 1351-1357. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03016-6>
- Davies, A., Mannocci, F., Mitchell, P., Andiappan, M., & Patel, S. (2015). The detection of periapical pathoses in root filled teeth using single and parallax periapical radiographs versus cone beam computed tomography - a clinical study. *Int Endod J*, 48(6), 582-592. <https://doi.org/10.1111/iej.12352>
- Deniz Arisu, H., Eligüzeloglu Dalkilic, E., Alkan, F., Erol, S., Uctasli, M. B., & Cebi, A. (2018). Use of Artificial Neural Network in Determination of Shade, Light Curing Unit, and Composite Parameters' Effect on Bottom/Top Vickers Hardness Ratio of Composites. *Biomed Res Int*, 2018, 4856707. <https://doi.org/10.1155/2018/4856707>
- Ekert, T., Krois, J., Meinhold, L., Elhennawy, K., Emara, R., Golla, T., & Schwendicke, F. (2019). Deep Learning for the Radiographic Detection of Apical Lesions. *J Endod*, 45(7), 917-922.e915. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.03.016>
- Fukuda, M., Inamoto, K., Shibata, N., Arijji, Y., Yanashita, Y., Kutsuna, S., Nakata, K., Katsumata, A., Fujita, H., & Arijji, E. (2020). Evaluation of an artificial intelligence system for detecting vertical root fracture on panoramic radiography. *Oral Radiol*, 36(4), 337-343. <https://doi.org/10.1007/s11282-019-00409-x>
- Goodfellow, I., Bengio, Y., & Courville, A. (2016). *Deep learning*. (1 ed.). MIT Press.
- Hamet, P., & Tremblay, J. (2017). Artificial intelligence in medicine. *Metabolism*, 69S, S36-S40. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.011>
- Hiraiwa, T., Arijji, Y., Fukuda, M., Kise, Y., Nakata, K., Katsumata, A., Fujita, H., & Arijji, E. (2019). A deep-learning artificial intelligence system for assessment of root morphology of the mandibular first molar on panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol*, 48(3), 20180218. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20180218>

- Hung, H. C., Wang, Y. C., & Wang, Y. C. (2020). Applications of artificial intelligence in orthodontics. *Taiwan J Orthod.*, 32(2), 85-92. <https://doi.org/https://doi.org/10.38209/2708-2636.1005>
- James, G., Witten, D., Hastie, T., & Tibshirani, R. (2013). *An introduction to statistical learning with applications in R*. Springer.
- Jung, S. K., & Kim, T. W. (2016). New approach for the diagnosis of extractions with neural network machine learning. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 149(1), 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2015.07.030>
- Katne, T., Kanaparthi, A., G.S., S., Muppirala, S., Devaraju, R., & Gantala, R. (2019). Artificial Intelligence: Demystifying Dentistry – The Future and Beyond. *Int J Contemp Med Surg Radiol*, 4, D6-D9.
- Khanagar, S. B., Al-Ehaideb, A., Maganur, P. C., Vishwanathaiah, S., Patil, S., Baeshen, H. A., Sarode, S. C., & Bhandi, S. (2021). Developments, application, and performance of artificial intelligence in dentistry - A systematic review. *J Dent Sci*, 16(1), 508-522. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.06.019>
- Kim, J., Lee, H. S., Song, I. S., & Jung, K. H. (2019). DeNTNet: Deep Neural Transfer Network for the detection of periodontal bone loss using panoramic dental radiographs. *Sci Rep*, 9(1), 17615. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53758-2>
- Kök, H., Acilar, A. M., & İzgi, M. S. (2019). Usage and comparison of artificial intelligence algorithms for determination of growth and development by cervical vertebrae stages in orthodontics. *Prog Orthod*, 20(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s40510-019-0295-8>
- Kurt Bayrakdar, S., Orhan, K., Bayrakdar, I. S., Bilgir, E., Ezhov, M., Gusarev, M., & Shumilov, E. (2021). A deep learning approach for dental implant planning in cone-beam computed tomography images. *BMC Medical Imaging*, 21(1), 86. <https://doi.org/10.1186/s12880-021-00618-z>
- Kuwada, C., Arijji, Y., Fukuda, M., Kise, Y., Fujita, H., Katsumata, A., & Arijji, E. (2020). Deep learning systems for detecting and classifying the presence of impacted supernumerary teeth in the maxillary incisor region on panoramic radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 130(4), 464-469. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.04.813>

- Lee, J. H., Han, S. S., Kim, Y. H., Lee, C., & Kim, I. (2020). Application of a fully deep convolutional neural network to the automation of tooth segmentation on panoramic radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 129(6), 635-642. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.11.007>
- Lee, J. H., Kim, D. H., Jeong, S. N., & Choi, S. H. (2018a). Detection and diagnosis of dental caries using a deep learning-based convolutional neural network algorithm. *J Dent*, 77, 106-111. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.07.015>
- Lee, J. H., Kim, D. H., Jeong, S. N., & Choi, S. H. (2018b). Diagnosis and prediction of periodontally compromised teeth using a deep learning-based convolutional neural network algorithm. *J Periodontal Implant Sci*, 48(2), 114-123. <https://doi.org/10.5051/jpis.2018.48.2.114>
- Leonardi, R., Giordano, D., Maiorana, F., & Spampinato, C. (2008). Automatic cephalometric analysis. *Angle Orthod*, 78(1), 145-151. <https://doi.org/10.2319/120506-491.1>
- Li, M., Xu, X., Punithakumar, K., Le, L. H., Kaipatur, N., & Shi, B. (2020). Automated integration of facial and intra-oral images of anterior teeth. *Comput Biol Med*, 122, 103794. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.103794>
- Li, P., Kong, D., Tang, T., Su, D., Yang, P., Wang, H., Zhao, Z., & Liu, Y. (2019). Orthodontic Treatment Planning based on Artificial Neural Networks. *Sci Rep*, 9(1), 2037. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38439-w>
- Mario, M. C., Abe, J. M., Ortega, N. R., & Del Santo Jr, M. (2010). Paraconsistent artificial neural network as auxiliary in cephalometric diagnosis. *Artificial Organs*, 34(7), E215-E221.
- Mintz, Y., & Brodie, R. (2019). Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 28(2), 73-81. <https://doi.org/10.1080/13645706.2019.1575882>
- Miyazaki, T., & Hotta, Y. (2011). CAD/CAM systems available for the fabrication of crown and bridge restorations. *Aust Dent J*, 56 Suppl 1, 97-106. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01300.x>
- Moghimi, S., Talebi, M., & Parisay, I. (2012). Design and implementation of a hybrid genetic algorithm and artificial neural network system for predicting the sizes of unerupted canines and premolars. *The European Journal of Orthodontics*, 34(4), 480-486.

- Moghimi, S., Talebi, M., & Parisay, I. (2012). Design and implementation of a hybrid genetic algorithm and artificial neural network system for predicting the sizes of unerupted canines and premolars. *Eur J Orthod*, 34(4), 480-486. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjr042>
- Nguyen, T. T., Larrivee, N., Lee, A., Bilaniuk, O., & Durand, R. (2021). Use of Artificial Intelligence in Dentistry: Current Clinical Trends and Research Advances. *J Can Dent Assoc*, 87, 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34343070>
- Orhan, K., Bayrakdar, I. S., Ezhov, M., Kravtsov, A., & Özyürek, T. (2020). Evaluation of artificial intelligence for detecting periapical pathosis on cone-beam computed tomography scans. *Int Endod J*, 53(5), 680-689. <https://doi.org/10.1111/iej.13265>
- Orhan, K., Bilgir, E., Bayrakdar, I. S., Ezhov, M., Gusarev, M., & Shumilov, E. (2021). Evaluation of artificial intelligence for detecting impacted third molars on cone-beam computed tomography scans. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 122(4), 333-337. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jormas.2020.12.006>
- Orhan, K., Yazici, G., Kolsuz, M. E., Kafa, N., Bayrakdar, I. S., & Çelik, Ö. (2021). An Artificial Intelligence Hypothetical Approach for Masseter Muscle Segmentation on Ultrasonography in Patients With Bruxism. *Journal of Advanced Oral Research*, 12(2), 206-213. <https://doi.org/10.1177/23202068211005611>
- Otani, T., Raigrodski, A. J., Mancl, L., Kanuma, I., & Rosen, J. (2015). In vitro evaluation of accuracy and precision of automated robotic tooth preparation system for porcelain laminate veneers. *J Prosthet Dent*, 114(2), 229-235. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2015.02.021>
- Papantonopoulos, G., Takahashi, K., Bountis, T., & Loos, B. G. (2014). Artificial Neural Networks for the Diagnosis of Aggressive Periodontitis Trained by Immunologic Parameters. *PLOS ONE*, 9(3), e89757. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089757>
- Patcas, R., Bernini, D. A. J., Volokitin, A., Agustsson, E., Rothe, R., & Timofte, R. (2019). Applying artificial intelligence to assess the impact of orthognathic treatment on facial attractiveness and estimated age. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(1), 77-83. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.07.010>
- Poedjastoeti, W., & Suebnukarn, S. (2018). Application of Convolutional Neural Network in the Diagnosis of Jaw Tumors. *Healthc Inform Res*, 24(3), 236-241. <https://doi.org/10.4258/hir.2018.24.3.236>

- Raveendran, R., Perumbure, S., & Nath, S. G. (2021). Artificial intelligence: A newer vista in dentistry. *Artif Organs*. <https://doi.org/10.1111/aor.14128>
- Saghiri, M. A., Garcia-Godoy, F., Gutmann, J. L., Lotfi, M., & Asgar, K. (2012). The reliability of artificial neural network in locating minor apical foramen: a cadaver study. *J Endod*, 38(8), 1130-1134. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.05.004>
- Schwendicke, F., Samek, W., & Krois, J. (2020). Artificial Intelligence in Dentistry: Chances and Challenges. *Journal of Dental Research*, 99(7), 769-774. <https://doi.org/10.1177/0022034520915714>
- Shoukri, B., Prieto, J. C., Ruellas, A., Yatabe, M., Sugai, J., Styner, M., Zhu, H., Huang, C., Paniagua, B., Aronovich, S., Ashman, L., Benavides, E., de Dumast, P., Ribera, N. T., Mirabel, C., Michoud, L., Allohaibi, Z., Ioshida, M., Bittencourt, L., . . . Cevidanes, L. (2019). Minimally Invasive Approach for Diagnosing TMJ Osteoarthritis. *Journal of Dental Research*, 98(10), 1103-1111. <https://doi.org/10.1177/0022034519865187>
- Srivastava, R., Mukherjee, S., & Shalini, P. Y. (2018). Artificial intelligence in dentistry: a review. *Rama Univ J Dent Sci*, 5(2), 1-4. https://doi.org/https://ramauniversityjournal.com/pdf_June2018/1.pdf
- Takahashi, T., Nozaki, K., Gonda, T., & Ikebe, K. (2021). A system for designing removable partial dentures using artificial intelligence. Part 1. Classification of partially edentulous arches using a convolutional neural network. *J Prosthodont Res*, 65(1), 115-118. https://doi.org/10.2186/jpr.JPOR_2019_354
- Thanathornwong, B. (2018). Bayesian-Based Decision Support System for Assessing the Needs for Orthodontic Treatment. *Healthc Inform Res*, 24(1), 22-28. <https://doi.org/10.4258/hir.2018.24.1.22>
- Thanathornwong, B., Suebnukarn, S., & Ouivirach, K. (2016). Decision support system for predicting color change after tooth whitening. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 125, 88-93. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2015.11.004>
- Topol, E. (2019). *Deep medicine: how artificial intelligence can make healthcare human again*. (1. ed.). Basic Books.
- Tuzoff, D. V., Tuzova, L. N., Bornstein, M. M., Krasnov, A. S., Kharchenko, M. A., Nikolenko, S. I., Sveshnikov, M. M., & Bednenko, G. B. (2019). Tooth detection and numbering in panoramic radiographs using convolutional neural networks. *Dentomaxillofac Radiol*, 48(4), 20180051. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20180051>

- Varshitha, A. (2015). Prevalence of oral cancer in India. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(10), 845-848. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84944875997&partnerID=40&md5=650d0132c8001a21101a149a2c3848f0>
- Wang, L., Wang, D., Zhang, Y., Ma, L., Sun, Y., & Lv, P. (2014). An automatic robotic system for three-dimensional tooth crown preparation using a picosecond laser. *Lasers Surg Med*, 46(7), 573-581. <https://doi.org/10.1002/lsm.22274>
- Xie, X., Wang, L., & Wang, A. (2010). Artificial neural network modeling for deciding if extractions are necessary prior to orthodontic treatment. *Angle Orthod*, 80(2), 262-266. <https://doi.org/10.2319/111608-588.1>
- Yamaguchi, S., Lee, C., Karaer, O., Ban, S., Mine, A., & Imazato, S. (2019). Predicting the Debonding of CAD/CAM Composite Resin Crowns with AI. *J Dent Res*, 98(11), 1234-1238. <https://doi.org/10.1177/0022034519867641>

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 34

insac



**Fiber İle Güçlendirilmiş Kompozitler
(Mehmet Semih Velioglu, Nimet Ünlü)**

Fiber İle Güçlendirilmiş Kompozitler

Mehmet Semih Velioğlu¹, Nimet Ünlü²

¹Beyhekim Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Konya, E-mail:semiveli@gmail.com

²Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Konya, E-mail:nunlu@selcuk.edu.tr

1. Giriş

Diş hekimliğinde geleneksel kavite prensiplerinden minimal invaziv yaklaşıma geçiş süreci ile hastaların doğal diş dokusuna en yakın estetik materyal tercihi sonucu günümüzde kompozitler popülerite kazanmıştır. Kompozit materyallerin kırılma dayanımı düşük olması sebebiyle uzun dönemde marjinal kayıplar, sekonder çürük gibi durumlarla karşılaşmaktadır¹. Bu mekanik dezavantajı ortadan kaldırmak adına birçok çalışmalar yapılmıştır. Bu araştırmalar özellikle doldurucu teknolojisi alanında yoğunlaşmış ve kompozit materyalinin yapısına mekanik özellikleri güçlendirmek için çeşitli fiber malzemelerin ilavesi amaçlanmıştır.

Fiber ile güçlendirilmiş kompozit (FGK) materyaller, aralarında farklı ara yüzler olan bir matrikse gömülü veya bir matrikse bağlanmış yüksek mukavemetli ve modüllü liflerden oluşur. Bu formda, hem lifler hem de matriks, fiziksel ve kimyasal kimliklerini korurlar, ancak bileşenlerden herhangi birinin tek başına hareket etmesiyle elde edilemeyen özelliklerin bir kombinasyonunu üretirler. Genel olarak, lifler başlıca yük taşıyan elemanlardır. Lifleri çevreleyen matriks ise onları istenen konumda ve yönde tutar, gelen yüklerin eşit dağılımını sağlar. Bununla birlikte yüksek sıcaklıklar ve nem nedeniyle çevresel zararlardan korur ve böylece lif destekli bir matriks içeren kompozit materyalde bir dizi faydalı fonksiyona da hizmet eder³.

Son yıllarda, özellikle bir polimer matriksinde lifler içeren sentetik kompozit malzemelerde önemli gelişmeler olmuştur. Ucuz bir matriksi güçlendirmek için yüksek mukavemetli lifler kullanma fikri yeni değildir. Çok eski dönemlerde çamur tuğlalarına saman gömme uygulaması da bu amaçla yapılmıştır. Diş hekimliğinde FGK'leri kullanmak için ilk değerlendirmeler 1960'ların başında yapıldı, ancak daha kapsamlı araştırmalar 1990'ların başında yapılmaya başlandı. Dental pazar için yeni ürünlerin tanıtımı, 1990'ların sonunda daha büyük ölçekte gerçekleşti⁴.

Araştırmacılar 1960-1970'lerde akrilik protezleri cam ve karbon fiberlerle güçlendirerek mekanik özelliklerini arttırmaya çalışmışlardır. 1980'lerde ise bu girişimler implantlar ile kron-köprü restorasyonların, ortodontik retainerlar ve periodontal splintlerin fiberler ile güçlendirilmesine odaklanmıştır. Ancak bu girişimlerin genel klinik kabul edilebilirlikleri klinikte uygulanma zorluğu nedeniyle sınırlı kalmıştır⁵.

1980'lerin sonlarında fiberlerin rezin ile doyurulmasının önemi anlaşıldı ve iki yaklaşım geliştirildi. İlki diş hekimi ve teknisyenin fiber liflerin el ile rezin içerisine uygulanması iken diğer yaklaşım üretim sürecinde ilavesi ile doyurulmayı içermektedir⁶.

1995 yılında Miller ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, gaz plazma uygulaması yapılmış polietilen fiberler kompozit rezinin içerisine gömülüp periodontal splint olarak bir vaka da kullanılmıştır. Bu çalışma öncü olmuş ve diş hekimliğinin birçok alanında kullanıma sunulmuştur⁷.

1.1. Fiber İle Güçlendirilmiş Kompozitlerin Sınıflaması

FGK'ler dört farklı şekilde sınıflandırılır⁸.

- Fiberin tipine.göre
- Fiberin oryantasyonuna.göre
- Fiberin doyurulmasına.göre
- Fiberin uygulanma yöntemine göre.

Cam fiberler, kusursuz dayanıklılık, termal kararlılık, kimyasal sürtünme ve aşınma özellikleri sundukları için tüm sentetik fiberler arasında en yaygın kullanılanlarıdır. Bununla beraber, cam fiber ile güçlendirilmiş polimerlerin işlenmesi nispeten yavaştır ve zordur. Cam fiberler ömürlerini tamamladıklarında ortadan kaldırılma dezavantajını taşırlar^{9,10}.

Ancak bazı uygulamalarda daha fazla sertlik gereklidir. Bu nedenle cam fiberler yerine karbon fiberler kullanılır. Aramid, bazalt, poliakrilonitril (PAN-F), polietilen tereftalat (PET-F) veya polipropilen lifler (PP-F) gibi diğer sentetik lif türleri bazı avantajlar sunsa da, termoplastik kısa fiber ile güçlendirilmiş polimerler, belirli uygulama alanlarında ve nadiren kullanılırlar. Karbon fiber ile güçlendirilmiş kompozitler, uzay, otomobil, spor ve diğer birçok endüstride sayısız uygulama alanlarında kullanılmaktadır^{11,12}.

Karbon fiberler ilk olarak Polimetilmetakrilat (PMMA) yapısını güçlendirmek ve polimerlerin kırılma dayanımı arttırmak için kullanılmıştır. Karbon fiberler implant üstü protezlerde ve kanal tedavisi sonrası aşırı madde kayıplı dişlerin restorasyonunda faydalanan kanal postlarında da

kullanılmaktadırlar¹³. Koyu renginden dolayı zayıf estetik özellik göstermesi, karbonun potansiyel toksisitesi, fiberin işlenmesinin zorluğu ve rezin içine fiberin tam olarak adapte edilememesi gibi nedenlerle yerini diğer fiber sistemlerine bırakmıştır¹⁴.

Grafen lifleri, karbon liflerine kıyasla gelişmiş elektrik iletkenliği ile yüksek gerilme mukavemetini yansıtan yeni bir yüksek performanslı karbon fiber türüdür. Grafen liflerinin çeşitli gelişmiş özellikleri, hafif iletken kablolar ve teller, örülebilir süper kapasitörler, mikro motorlar, güneş pili tekstilleri, aktüatörler vb. gibi çeşitli uygulama alanlarında potansiyellerini gösterir¹⁵.

Bazalt fiberi, cam fiberine göre daha iyi fiziksel ve mekanik özelliklere sahiptir. Buna ek olarak, bazalt fiber, karbon fiberlerle karşılaştırıldığında oldukça ucuzdur¹⁶.

Kelvar (Aramid) fiberler, du Pont tarafından üretilmiştir. Aramid terimi, “aromatik poliaramid” teriminin kısaltılmış halidir. Kelvar fiber ile güçlendirilmiş kompozitlerin (KFGK) termal özellikleri, cam veya karbon fiberlerle hibridize edilerek geliştirilmiştir, ancak kelvar fiberlerin doğal fiberlerle hibridizasyonu hakkında oldukça az sayıda araştırma mevcuttur. KFGK’ler yüksek derecede çekme özellikleri ile yüksek darbe mukavemeti gösterirler, ancak anizotropik yapıları nedeniyle cam ve karbon fiber muadillerine kıyasla düşük sıkıştırma mukavemetine sahiptirler. Karbon fiberlerle karşılaştırıldığında yüksek ıslanabilirlik ve doyurulma gerektiren tek yönlü yapı sergilerler. Sarı renginden dolayı estetik kullanımı kısıtlıdır. Cilalanabilirliğinin zayıf olması ve zaman içinde fiberlerin açığa çıkacak olmasından dolayı pürüzlü bir yüzey oluşturup hasta konforunu bozabilirler^{17,18}.

Polietilen fiberler; düşük yoğunluklu, şekillendirilebilir ve biyolojik dokularla uyumlu materyallerdir. Polietilen fiberler cam fiberlere göre, daha yüksek gerilme dayanımı sergilerler. Aynı zamanda da daha düşük yüzey enerjisine sahiptirler¹⁹. Doyurulma yöntemine göre farklı tipleri (önceden doyurulmuş ya da doyurulmamış) olabilir. Farklı şekillerde (Tek yönlü doğrusal, leno dokuma, saç örgüsü) olabilirler. Doğal rengi sayesinde estetik özelliğe sahiptir. Bunun yanında elektrik iletkenliğinin olmaması, hidrofobik yapı gösterip çözünmeye karşı dirençli olmasa da materyalin avantajları arasında sayılabilir²⁰. Tüm bu özellikleri ile polietilen fiberler dış hekimliğinde birçok alanda yüksek oranda tercih edilmektedir²¹. Yumuşak yapıya sahip olduğu için kolayca şekillendirilebilir ve bu sayede direkt ya da indirekt restorasyonlarda kullanılabilir. Nem, ısı ve diğer dış koşullardan etkilenmeyecek şekilde uygun şartlarda edilmesi gerekmektedir. En büyük dezavantajı, yüksek ısıya dayanıklı değildir. 140°C’den sonra yapısal bazı

bozulmalar ortaya çıkar ve bu yüzden dolayı yüksek ısı ile polimerize olan kompozitlerle birlikte kullanılamaz²².

1.2. Fiber ile Güçlendirilmiş Kompozitlerin Performansın Etkileyen Faktörler

FGK performansını etkileyen kompozit bileşenler ve üretim süreçleri dışında birkaç faktör vardır.

1.2.1. Ara Faz

Ara faz, fiber ile güçlendirilmiş polimer kompozit yapısının matriks fazında fiberin etrafındaki bölgedir. Fazlar arası gerilimde, yükleme koşullarında matriksten fibere aktarım gerçekleşir. Bu nedenle, kompozitin performansın değerlendirmek için sadece kompoziti oluşturan materyallerin özelliklerini değil arafazın davranışının da anlaşılması oldukça önemlidir²³.

1.2.2. Ön İşlemler

Ön ısıtma, alkalizasyon, asetilasyon gibi fiziksel veya kimyasal işlemler ve fiber yüzeyini ve iç yapısını modifiye etmek için fiber üzerinde silan birleştirme ajanı kullanımı, ara yüzeyde yapışmanın iyileştirilmesi ve matriks reçinesinin liflere birleşmesi ile sonuçlanır²⁴.

1.2.3. Boyut Etkisi

Boyut etkisi, kırılma moduna bağlıdır. Eğer bozulma plastisitenin baskın olduğu durumda ise boyut etkisi oluşmaz. Kırılma ağırlıklı olduğunda, kayma bantlanması nedeniyle oluşur. Büyük liflerde ise, plastik genleşmenin neden olduğu fiber ile güçlendirilmiş polimer kopması nedeniyle küçük boyutlu fibriller başarısız olur²⁵.

1.2.4. Kesit

Konsantrik sıkıştırma altında, fiber ile güçlendirilmiş polimer (FGP) tüplerin davranışı, kullanılan tüp malzemesinin miktarına ve tipine, kesit şekline, numune boyutuna ve üretim yöntemine bağlıdır. Kesit şekli dikkate alındığında, yeni geliştirilen dikdörtgen ve kare FGP, geleneksel FGP'lerle karşılaştırıldığında, daha yumuşak bir davranış gösterir²⁶.

1.2.5. Fiber Hacmi

Polimer matriks içerisinde fiber miktarını belirlerken hacimsel oran kullanılır. Fiber hacminin yüksek olması materyalin mekanik özelliklerini geliştirir.

FGK'ların içeriğindeki fiber hacim oranı %60'a kadar çıkabilir ancak aşınmaya dirençli ve cilalanabilir yüzey gerekliliğinden dolayı dental işlemlerde bu oran daha düşüktür. Dental uygulamanın mekanik özelliklerini düşük miktarda fiberle optimize etmek için, fiberlerin oryantasyonu ile konumu, maktriksten fiberlere aktarılan stres taşınımını maksimize etmelidir²⁷.

1.2.6. Fiber oryantasyonu

Fiberler anizotropik, ortotropik veya izotropik yapıda olabilir. Tek yönlü fiberler farklı yönlerde farklı özellikler gösterirken(anizotropik), çift yönlü fiberler iki yönde aynı özellik gösterirken dikey yönde farklı özellikler(ortotropik) sergilerler. İzotropik özellik gösteren rastgele oryantasyonlu fiberlerdir. Çok yönlü (multidirectional) fiber oryantasyonları farklı doğrultularda entegre edilmiş tek. yönlü fiberler ile ya da.örgü veya dokuma fiberler aracılığıyla oluşturulabilir. Fiberlerin oryantasyonu materyalin mekanik özelliklerini etkiler²⁸.

Stres istikametinin tahmin edilebilir olduğu durumlarda tek yönlü fiberler kullanılabilir. Bu tip materyallerde en yüksek mukavemet ve direnç kuvvet fiberin doğrultusunda uygulandığında sağlanır. Kuvvet fiber doğrultusuna paralel ise maksimum, dik doğrultuda ise minimum mekanik özellikler görülür. İki yönlü fiberler ile restorasyonlar çok yönlü olacak şekilde güçlendirilir bu sebeple protez onarımı gibi stres yönünün tayinin zor olduğu olgularda faydalıdır. Tek yönlü fiberlerde görülen anizotropik etkilerin azaltılması adına çok yönlü fiberle güçlendirilme geliştirilmiştir. Ancak tek yönlü fiberlerle karşılaştırıldığında dayanıklılığında düşüş gözlenmiştir^{29,30}.

Kompozitin büyük bölümünde devamlılık gösteren fiberleri tanımlamak adına kullanılan continious fiber sıralanmış, örgülü ya da diğer şekillerde olabilir. Kesintili dağılım göstermesi ve fiber liflerin kısa olması ile kesilmiş fiber ve whisker'lardan ayırt edilirler. Sürekli fiberler dolgu maddesi olarak tercih edilmezler ancak sabit ve hareketli protezler ile ortodontik yer tutucuların desteklenmesinde kullanılırlar³¹.

Bir diğer fiber oryantasyonu yapısı continious fiber oryantasyonudur. Bu yapı sıralanmış, örgülü ve kompozit materyalde büyük ölçüde devamlı olarak uzanan fiberleri tanımlar. Kesilmiş fiber ve Whisker'lardan; her fiber veya Whisker'ın matrikste kesintili olarak dağılması ve kompozit örneğin boyutlarından çok daha kısa olmalarıyla ayrılırlar. Protez kaideleri, köprüler,

splintler, yer tutucular, ortodontik ark telleri ve sabit kısmi protezlerin desteklenmesinde. sürekli fiberler kullanılmıştır. Bununla birlikte, direkt kavite dolgu materyali olarak tercih edilmezler³¹.

1.2.7. Fiberin matrikse adezyonu

Adezyon, materyalin dayanımını etkiler. Adezyonun yetersizliği durumunda, fiber matriks yapı içerisinde bir inklüzyon gibi davranır ve kompozitin yapısını zayıflatır. Fiber ile polimer matriks arasındaki adezyonun kalitesidir materyalin klinik ömrünü etkileyen önemli faktörlerden birisidir. İki komponenti bir arada tutan ara yüzey kuvvetleri, van der Waals kuvvetleri, kimyasal bağlar, elektrostatik çekim veya mekanik kenetlenme ile ortaya çıkabilir. Bağlantı dayanımı, bondingin tipi, adeziv viskozitesi ve kimyasal içeriği ve bağlanan yüzeylerin mekanik özellikleri gibi birden fazla faktör ile ilişkilidir. Interfasiyal makaslama dayanımı, genellikle mekanik dayanımlarının en zayıf halkasıdır. FGK sisteminin en zayıf noktasını oluşturan fiber-matriks adezyon yüzeyinin yapısı FGK'nın mekanik ve fiziksel özelliklerini de önemli ölçüde etkiler. Matriks ve fiber arasındaki elastik özelliklerdeki farklılık ara yüz boyunca oluşan stres etkiler ve matrikse gelen stres ara yüz boyunca fibere iletilir. Uygun adezyon stresin matriks ve fiber arasında orantılı dağılmasını sağlar. Ayrıca fiber-matriks arasında ideal bir adezyon elde edilmesi çatlak ve boşluk oluşumunu azaltarak su absorpsiyonunu sınırlandırması sebebiyle de önem taşır^{32,33}.

Fiberlerle rezin matriks arasındaki adezyonu sağlamak fiberlerin zayıf ıslanabilirlikleri ve düşük yüzey enerjisine sahip olmaları nedeniyle zordur. Bununla birlikte fiberlerin kimyasal olarak inert olmaları ve fiber yüzeyinde polar grupların olmaması da adezyonu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir. Fiber matriks adezyonunu geliştirmek amacıyla üretim aşamasında veya kullanım öncesinde çeşitli yüzey uygulamaları önerilmektedir. Dental adeziv kullanımı, plazma püskürtme (plasma spraying-cold plasma treatment), alevle yakma (flame), radyasyon uygulamaları materyalin adezyonunu geliştirmek amacıyla fiber yüzeylerine uygulanan işlemlerdir^{34,35}.

1.2.8. Fiberin doyurulması

Fiber içindeki fiber ağlarının rezinle bütünleşmesi, doyurulma olarak adlandırılır. Bu sayede, hem fiberlerin tamamen ıslanmaları sağlanırken, hem de rezin ile arasında boşluk oranı azalmaktadır.

Bu işlem, iki şekilde uygulanır:

- Dış hekim veya diş teknisyenin fiberin içerisine düşük viskoziteli rezin uygulamasıdır. Bu işlem sırasında kullanılan fiberler,

doyurulma.gerektiren fiber veya doyurulmamış fiber olarak ayrılmaktadır.

- Üretim sırasında, ön doyurulmuş fiberlerin materyal içerisine yerleştirilmesi işlemidir³⁶.

Fiberlerin doyurulmasında kullanılan en yaygın yöntem, ön doyurulma yapılmamış fiberlerin monomerle doyurulması işlemidir. Monomer bir taraftan fiberin matrikse adezyonuna katkı sağlarken diğer yandan da rezidüel monomer salınımına sebep olur ve olumsuz bir durum teşkil eder. Artan rezidüel monomer miktarı FGK dayanıklılığına negatif etki eder. Özellikle aseton ve etanol içeren adezivlerin fiberle etkileşimi dikkat çekicidir. Aseton içerikli adezive uzun süreli maruziyet, fiber yapısında tamamen bir çözülmeye sebep olurken, etanol içerikli adezivler dış yüzeylerde çatlaklara sebebiyet vermektedir. Bu nedenle fiber doyurma işleminde bu tip adezivler kullanılmamalıdır^{35,37}.

1.2.9. Fiber matriksin su absorpsiyonu

Oral kavitedeki tükürük, FGK'lerin mekanik özelliklerini de etkiler. Su, difüzyon ile rezin içerisine emilir. Su molekülleri, polimerik zincirler arasındaki boşluklara girerler ve ekspansiyon etkisi göstererek fiber yapıda bozulmalara neden olur. Su absorpsiyon miktarı materyal türüne ve kalınlığına bağlıdır. Yüksek oranda çapraz bağlanmış materyaller daha düşük su absorpsiyon düzeyi gösterir³⁸.

Su absorpsiyonu, doldurucu partikül miktarı, fiberin hacimsel oranı, rezinin monomerik bileşimi, rezindeki boşluklar ve fiber yüzeyinin silanizasyon derecesine bağlıdır. Boşluklar, çatlaklar ve FGK içindeki bağlanmamış ara yüzeyler gibi kusurlar, su absorpsiyonunu artırır ve bu da FGK'ların mekanik başarısızlığı ile sonuçlanabilir. Resin içerisindeki zayıf doyurulmuş alanlar da, su emilimini artıracak, fiber ile resin matriks arasındaki bağı zayıflatacak ve mekanik dayanımı azaltacaktır³⁹.

1.3. Fiber ile Güçlendirilmiş kompozitlerin Kullanım Alanları

FGK'ler bugün birçok farklı sanayi alanında kullanılmaktadır. Yangınla mücadele için yapılarda güçlendirilmiş tuğla yapılarının içerisinde, gelişmiş köprü sistemlerinde, depreme dayanıklı yapıların kolon mekanizmalarında, sensör teknolojilerinde kullanılmaktadır. Endüstride özellikle otomobil hidrolik ve fren sistemlerine, rüzgar türbinlerinden otomobil parçalarına kadar bir çok alanda kullanılan bir materyaldir. Uzay sanayisinde güvenlik ekipmanlarından uzay mekiği parçalarının üretimi ve kablolu haberleşme teknolojilerine kadar birçok alanda faydalanılmaktadır. Medikal alanda

özellikle Diş Hekimliği ve Ortopedide, Doku Mühendisliği alanlarında kullanılmaktadır.

FGK'ların sahip olduğu bir takım avantaj ve dezavantajlar Tablo 1'de gösterilmiştir²⁹. Bu özelliklerinden ötürü diş hekimliğinde özellikle şu alanlarda kullanılmaktadır;

- İndirekt restorasyonlar
- Periodontal ve travma sonrası splintler.
- İmmediate geçici ve uzun vadeli geçici köprüler.
- Anterior ve posterior sabit köprüler (basit kantilever, diş destekli sabit, implant destekli)
- Hareketli protezlerin güçlendirilmesi veya onarılması
- Ortodontik retainerlar
- Ortodontik apareylerin güçlendirilmesi
- Endodontik tedavili dişlerin güçlendirilmesi^{40,41,42}

Tablo 1. Diş hekimliğinde kullanılan FGK'lerin avantaj ve dezavantajları

FGK'lerin Avantajları	FGK'lerin Dezavantajları
➤ Düşük tedavi maliyeti	➤ Aşınma potansiyeli
➤ Tek seansta kaybedilmiş dişlerin yerine konulabilmesi	➤ Uzun köprüler için yeterli rijiditeye sahip olmaması
➤ Kolay tamir	➤ Adeziv yöntem için kusuruz nem kontrolü gerekmesi
➤ Metal desteği gerektirmeyen restorasyon	➤ Posterior bölgede, metal oklüzal yüzeylere kıyasla) daha fazla alan gerektirmesi
➤ Estetik	➤ Geleneksel tekniklere kıyasla ömrünün belirsiz olması
➤ Genellikle az veya hiç diş preparasyonu yapılmadan uygulanabilme	
➤ Metal destekli porselen restorasyonlara kıyasla karşıt dişte daha az aşınmaya sebep olması	

2.Sonuç

Kompozit materyaller, icat edildikleri günden bu yana, farklı malzemeler ile sayısız iyileştirme ve geliştirme çalışmasına konu oldu. İstenilen özellikteki materyale ulaşmak ve ürünün optimizasyonu için sayısız çalışma yapıldı. Bu araştırmalar sonucunda fiber ile güçlendirilmiş kompozit materyallerin uygulama alanlarının çoğunda kullanılabilen umut vaat edici ve etkili bir kompozit türü olduğu gözlemlendi.

Fiber ile güçlendirilmiş kompozitlerin üretimi için çok sayıda fiber türü mevcuttur. Gelecekte bu konuda yapılacak daha fazla çalışmalar ile farklı kullanım alanlarına uygun ideal kompozit materyallerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır.

3.Referanslar

- [1] Hilton TJ. Can modern restorative procedures and materials reliably seal cavities? In vitro investigations. Part 2. Am J Dent 2002;15(4):279-89.
- [2] Garoushi S, Valittu PK, Lassila LVJ. Short glass fiber reinforced restorative composites resin with semi-inter penetrating polymer network matrix. Dent Mater 2007;23(11):1356-62.
- [3] Mallick PK. Introduction, In:Fiber-Reinforced Composites Materials, Manufacturing, and Design, 3rd edn. Boca Raton: CRC Press,2008.
- [4] Smith DC. Recent developments and prospects in dental polymers. J Prosthet Dent 1962;12(6):1066-1078.
- [5] Freilich MA, Meiers JC, Duncan JP, Goldberg AJ. Rationale for the clinical use of fiber-reinforced composites. In:Fiber-Reinforced Composites in Clinical Dentistry,1st edn. Quintessence Publishing,2000.
- [6] Goldberg AJ, Burstone CJ. The use of continuous fiber reinforcement in dentistry. Dent Mater 1992;8(3):197-202.
- [7] Kini V, Patil SM, Jagtap R. Bonded reinforcing materials for esthetic anterior periodontal tooth stabilization: A case report. International Journal of Dental Clinics. 2011;3:1.
- [8] Behr M, Rosentritt M, Lang R, Handel G. Flexural properties of fiber reinforced composite using a vacuum/pressure or a manual adaptation manufacturing process. J Dent 2000;28(7):509-14.
- [9] Prakash S. Experimental investigation of surface defects in low-power CO₂ laser engraving of glass fiber-reinforced polymer composite. Polym. Compos. 2019;40(4).
- [10] Chalmers D.W. Experience in design and production of FRP marine structures. Mar. Struct. 1991;4:93–115.
- [11] Yi X.S. Multifunctionality of Polymer Composites. William Andrew Publishing; Oxford, UK: 2015. Development of multifunctional composites for aerospace application; pp. 367–418.

- [12] Chung D.D.L. Carbon Composites: Composites with Carbon Fibers, Nanofibers, and Nanotubes. Elsevier Science; Amsterdam, The Netherlands: 2017. Introduction to carbon composites; pp. 88–160.
- [13] Ladizesky N, Cheng Y, Chow T, Ward I. Acrylic resin reinforced with chopped high performance polyethylene fiber-properties and denture construction. *Dent Mater* 1993;9(2):128-35.
- [14] Vallittu PK. A Review of Fiber-Reinforced Denture Base Resins. *J Prosthodont*. 1996;5(4):270-6.
- [15] Xu Z., Gao C. Graphene fiber: A new trend in carbon fibers. *Mater. Today*. 2015;18:480–492.
- [16] Zhao X., Wang X., Wu Z., Keller T., Vassilopoulos A.P. Temperature effect on fatigue behavior of basalt fiber-reinforced polymer composites. *Polym. Compos*. 2018;40:2273–2283.
- [17] Jagger D, Harrison A, Jandt K. The reinforcement of dentures. *J Oral Rehabil*. 1999;26(3):185-94.
- [18] Singh T.J., Samanta S. Characterization of Kevlar Fiber and its composites: A review. *Mater. Today: Proc*. 2015;2:1381–1387.
- [19] Pfeiffer P, Grube L. In vitro resistance of reinforced interim fixed partial dentures. *J Prosthet Dent*. 2003;89(2):170-4.
- [20] Braden M, Davy K, Parker S, Ladizesky N, Ward I. Denture base poly (methyl methacrylate) reinforced with ultra-thin modulus polyethylene fibers. *Br Dent J*. 1988;164(4):109-13.
- [21] Vallittu PK. A Review of Fiber-Reinforced Denture Base Resins. *J Prosthodont*. 1996;5(4):224-8.
- [22] Freilich MA, Meiers JC, Duncan JP, Goldberg AJ. Composition, Architecture, and Mechanical Properties of Fiber-reinforced Composites. In: *Fiber-Reinforced Composites in Clinical Dentistry*, 1st edn. Quintessence Publishing, 2000.
- [23] Nair A.B., Joseph R. Chemistry, Manufacture and Applications of Natural Rubber. Woodhead Publishing; Sawston, UK: Cambridge, UK: 2014.
- [24] Venkatachalam N., Navaneethakrishnan P., Rajsekar R., Shankar S. Effect of pretreatment methods on properties of natural fiber composites: A review. *Polym. Polym. Compos*. 2016;24:555–566.
- [25] Jamatia R., Deb A. Size effect in FRP-confined concrete under axial compression. *J. Compos. Constr*. 2017;21:04017045.

- [26] Ozbakkaloglu T. Compressive behavior of concrete-filled FRP tube columns: Assessment of critical column parameters. *Eng. Struct.* 2013;51:188–199.
- [27] Lassila L, Vallittu PK. The effect of fiber position and polymerization condition on the flexural properties of fiber-reinforced composite. *J Contemp Dent Pract.* 2004;5(2):14-26.
- [28] Tezvergil A, Lassila LV, Vallittu PK. The effect of fiber orientation on the thermal expansion coefficients of fiber-reinforced composites. *Dent Mater.* 2003;19(6):471-7.
- [29] Butterworth C, Ellakwa AE, Shortall A. Fibre-reinforced composites in restorative dentistry. *Dent Update.* 2003;30(6):300-6.
- [30] Karbhari VM, Strassler H. Effect of fiber architecture on flexural characteristics and fracture of fiber-reinforced dental composites. *Dent Mater.* 2007;23(8):960-8.
- [31] Xu H, Schumacher GE, Eichmiller F, Peterson R, Antonucci JM, Mueller H. Continuous-fiber preform reinforcement of dental resin composite restorations. *Dent Mater.* 2003;19(6):523-30.
- [32] Chai J, Takahashi Y, Hisama K, Shimizu H. Effect of water storage on the flexural properties of three glass fiber-reinforced composites. *Int J Prosthodont.* 2005;18(1):28-33.
- [33] Khan AS, Azam MT, Khan M, Mian SA, Rehman IU. An update on glass fiber dental restorative composites: a systematic review. *Mater Sci Eng C Mater Bio Appl.* 2015;47:26-39.
- [34] Kolbeck C, Rosentritt M, Behr M, Schneider S, Handel G. Fracture strength and bond capacities of electron irradiated fiber reinforced composites. *Dent Mater.* 2007;23(12):1529-34.
- [35] Ellakwa AE, Shortall AC, Marquis PM. Influence of fiber type and wetting agent on the flexural properties of an indirect fiber reinforced composite. *J Prosthet Dent.* 2002;88(5):485-90.
- [36] Freilich MA, Meiers JC. Fiber-reinforced composite prostheses. *Dent Clin North Am.* 2004;48(2):545-62.
- [37] Hamza TA, Rosenstiel SF, Elhosary MM, Ibraheem RM. The effect of fiber reinforcement on the fracture toughness and flexural strength of provisional restorative resins. *J Prosthet Dent.* 2004;91(3):258-64.
- [38] Kim S-H, Watts DC. Effect of Glass-Fiber Reinforcement and Water Storage on Fracture Toughness (KIC) of Polymer-Based Provisional Crown and FPD Materials. *Int J Prosthodont.* 2004;17(3):318-22.

- [39] Takahashi Y, Chai J, Kawaguchi M. Effect of water sorption on the resistance to plastic deformation of a denture base material relined with four different denture reline materials. *Int J Prosthodont.* 1998;11(1):49-54.
- [40] Scholz M.-S., Blanchfield J.P., Bloom L.D., Coburn B.H., Elkington M., Fuller J.D., Bond I.P. The use of composite materials in modern orthopaedic medicine and prosthetic devices: A review. *Compos. Sci. Technol.* 2011;71:1791–1803.
- [41] Patel M., Saurabh K., Prasad V.B., Subrahmanyam J. High temperature C/C–SiC composite by liquid silicon infiltration: A literature review. *B. Mater. Sci.* 2012;35:63–73.
- [42] Ou J., Li H. Structural health monitoring in mainland China: Review and future trends. *Struct. Health Monit. Int. J.* 2010;9:219–231.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 35

insac



**Primeri Bilinmeyen Kanser Hastalarının
Değerlendirilmesinde Flor-18 Fluorodeoksiglukoz
PET/BT'nin Katkısı
(Sertaç Asa)**

Primeri Bilinmeyen Kanser Hastalarının Değerlendirilmesinde Flor-18 Fluorodeoksiglukoz PET/BT'nin Katkısı

Sertaç Asa

*Dr. Öğretim Üyesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı, E mail: asa@iuc.edu.tr*

1. Giriş

Primeri bilinmeyen kanser(PBK), biyopsi ile kanıtlanmış ve rutin tarama yöntemleri ile kaynak organın belirlenemediği malignite olarak tanımlanır(1). Heterojen bir grup olan PBK, yeni tanı kanser vakalarının yaklaşık %4'ünü oluşturur(2, 3). PBK'nın prognozu kötü seyirli olup ilk tanıdan itibaren 1. yılda hastaların %50'si ve 5. yılda ise sadece %10'u hayatta kalır(4).

PBK tanılı hastalar odağın saptanması amacıyla ilk aşamada kapsamlı bir klinik öykü ve muayeneden geçmelidir. Sonrasında laboratuvar tetkikleri, girişimsel işlemler ve konvansiyonel görüntülemeler istenebilir. Yeni kanser tanısı almış ve en erken sürede tedavisinin başlamasını bekleyen bir hasta için bu işlemlerin uygulanması pahalı, gereksiz ve zaman kaybı olarak algılanabilir. Bu nedenle, mümkünse tüm vücudun tarandığı, non-invaziv ve klinik faydası olan tek bir testin kullanılması talep edilir.

Tüm vücudun tek seferde değerlendirilebildiği Flor-18 Fluorodeoksiglukoz (FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) / Bilgisayarlı Tomografi (BT) günümüzde onkolojik görüntüleme amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bölümde FDG PET/BT'nin PBK hastalarının değerlendirilmesindeki katkısı tartışılacaktır.

2. Primeri bilinmeyen kanserde inisiyal değerlendirme

PBK'nın heterojen bir grup olması nedeniyle hastalar ağrı, öksürük, ses kısıklığı, kabızlık, ishal, sık idrara çıkma, gece terlemeleri, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi çeşitli şikayetler ile başvurabilir(5). Sonrasında laboratuvar tetkikleri, endoskopi, kolonoskopi gibi girişimsel işlemler, kadın hastalarda mamografi, vajinal ultrasonografi, erkek hastalarda prostat ultrasonografisi, BT ve magnetik rezonans gibi morfolojik görüntüleme yöntemleri istenebilir. Radyografik veya klinik olarak şüphelenilen bir primer odak

belirlenememişse, histopatolojik, moleküler ve genetik analizler için en uygun ve güvenli bir bölgeden biyopsi alınır.

İmmünohistokimyasal analizler muhtemel primer odağı ve hücre alt tipini (karsinom, sarkom, melanom, lenfoma) belirleme amacıyla yapılır. Histopatoloji çoğu PBK vakasında epitelyal kaynağı belirlemek için yeterlidir ancak primer tümör bölgesi veya histoloji daha fazla tanımlanamayabilir(6, 7). Patolojik bulgular PBK vakalarının %50'sinde metastatik adenokarsinoma, %30'u kötü differansiye karsinoma, %15 skuomöz hücreli karsinomadır. Ayrıca PBK'ların yaklaşık %5'i ise net sınıflandırılmayan nöroendokrin karsinomlar, lenfomalar, germ hücreli tümörler, melanomlar, sarkomlar ve embriyonal maligniteler gibi heterojen bir hastalık grubunu içerir.

3. FDG PET Görüntüleme

FDG PET görüntülemesinde bir glukoz analogu olan pozitron yayıcı F-18 Fluorodeoksiglukoz kullanılır. FDG glukoz taşıyıcılar(GLUT) ile hücre içine alınır. Hekzokinaz enzimi ile 6. karbonu fosfatlanır. Glukozdan farklı olarak ikinci karbonunda bir oksijen atomu eksik olan FDG fosfoglukoz izomeraz enzimi ile reaksiyona giremez ve glikolize katılmaz. Böylece hücre içinde birikir. Genellikle GLUT ve heksokinaz ekspresyonu kanser hücrelerinde fizyolojik fonksiyon gösteren hücrelere oranla fazladır. Bu nedenle glukoz tüketimi fazla olan malign hücrelerde FDG daha çok birikim gösterir.

FDG'den yayılan pozitron, elektronun karşı maddesidir. Pozitron çevresindeki bir elektron ile etkileşime girerek annihilasyon gerçekleşir. Bunun sonucunda ortaya çıkan birbirine zıt yönde saçılan yüksek enerjili gama ışınları PET kameraları ile algılanır ve görüntüler oluşturulur. Morfolojik yapıyı değerlendirmek için PET/BT cihazlarında önce BT ve ardından PET görüntülemesi yapılır. PET/MR cihazlarında ise PET ve MR görüntülerini eş zamanlı olarak elde etme imkanı vardır.

FDG enjeksiyonu öncesinde detaylı anamnezin mutlaka alınması gerekmektedir. Hastaların açlık süresinin öncelikle sorgulanması ve başta insülin olmak üzere kullandığı ilaçların değerlendirilmesi gerekmektedir. Optimal şartlarda görüntüleme için hasta çekim öncesinde en az 4 saat aç olmalıdır. Ayrıca kan glukoz seviyesinin 200mg/dL'nin altında olması gerekmektedir. Diyabetik hastalarda regülasyon amacıyla kısa etkili insülin enjeksiyonun 2-4 saat öncesinde uygulanabilir. Oral antidiyabetik kullanan hastalarda ise artmış barsak aktivitesi görülebileceğinden görüntülemeden 2 gün önce bu ilaçların kullanılmaması önerilir.

Çizgili kaslarda çekimden 1-2 gün öncesin yapılan egzersiz nedeniyle fizyolojik kas aktivitesi izlenebileceğinden hastaların egzersiz yapmamaları

önerilmektedir. Ayrıca PET/MR çekimi planlanana hastalarda, varsa protez materyalinin MR uyumlu olması gerekmektedir.

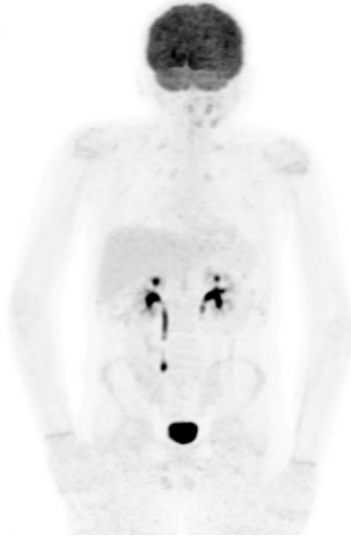
FDG intravenöz enjeksiyon sonrasında 45-60 dakika içinde vücutta dağılır. Serebral-serebellar kortikal yapılarda fizyolojik yoğun aktivite tutulumu izlenir. Ayrıca renal pelvisler, üreter ve mesane yapılarında ise FDG birikimi görülebilir. (Şekil-1). Miyokardda ise değişken aktivite tutulumu izlenebilir. Bunların dışında Waldayer halkasında da fizyolojik aktivite tutulumu görülebilir. Ayrıca pediatrik hasta grubunda fizyolojik epifizyal aktivite de görülebilir

Radyofarmasötüğün fizyolojik dağılım alanları dışında çevre dokulardan ayırt edilebilen fokal artmış(karaciğer aktivitesinden yüksek seviyede) aktivite tutulumları patolojik olarak kabul edilebilir. Ayrıca lümenli organ(özefagus, mide ve barsaklar) tümörlerinde fokal ya da segmental tutulum izlenebilir. Beyin, baş-boyun, kardiyak ve boşaltım sistemi kaynaklı malignitelerde bu organlardaki fizyolojik FDG tutulumu nedeni ile yalancı negatif durumlar ortaya çıkabilir.

Tiroit nodülleri, tiroidit, akciğer enfeksiyonları, benign akciğer tümörleri, kolonda divertikülit ve endometriumda myoma uteri gibi hastalıklarda k FDG yalancı pozitiflik gösterebilir(8, 9).

4. FDG PET/BT'nin PBK'da kullanımı

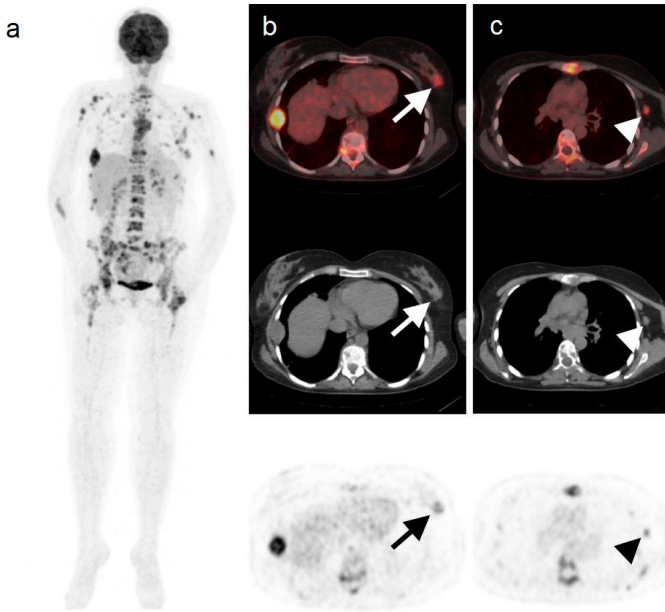
Hiperaktif üst ve orta servikal lenf nodları varlığı primer odak olarak baş boyun tümörlerine yönlendirirken, supraklaviküler hipermetabolik LAP ise gastrointestinal veya akciğer kaynaklı maligniteleri düşündürür.



Şekil-1: F-18 Fluorodeoksiglukoz'un fizyolojik dağılımı. FDG enjeksiyonundan 45-60 dakika sonra verteks-uyuk proksimalinden alınan FDG PET görüntülemesinin maksimum intensite projeksiyon (MIP) imajlarında serebral-serebellar kortikal bölgede, her iki renal pelviste, sağ üreter proksimalinde ve mesanede fizyolojik aktivite tutulumları izlenmektedir. Ayrıca pediatrik yaş grubunda olan hastanın her iki el bileklerinde radyal kemik epifizlerine uyan alanlarda lineer fizyolojik aktivite tutulumları görülmektedir.

Kadın hastalarda patolojik aktivite tutulumu gösteren tek taraflı aksiller lenf nodu tespiti öncelikle meme kanserini düşündürür(Şekil-2). Ayrıca abdomino-pelvik hipermetabolik implantların varlığı over veya mide kaynaklı maligniteler açısından yönlendirici olabilir.

Kwee ve ark.'nın meta-analiz çalışmasında FDG PET/BT görüntülemenin PBK'yı saptama oranı %37, duyarlılık %84 ve özgüllük %84 bulunmuştur(10). Güncel bir çalışmada FDG PET'in klinik yönetime anlamlı katkısı olmamakla birlikte primer tümörü saptama oranı %44 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada saptama oranının en düşük olduğu tümör tipi skuamöz hücreli karsinoma olarak bildirilmiştir (11). Diğer bir güncel retrospektif çalışmada ise PET'in PBK'yı saptama oranı %75 olarak bulunmuş ve bu hasta grubunda ilk görüntüleme seçeneği olarak kullanılabileceği belirtilmiştir(12). Woo ve ark.'nın 38 çalışmayı dahil ettiği güncel meta-analizine göre FDG PET, PBK hastalarının üçte birinde klinik yönetimi değiştirmiştir(13).

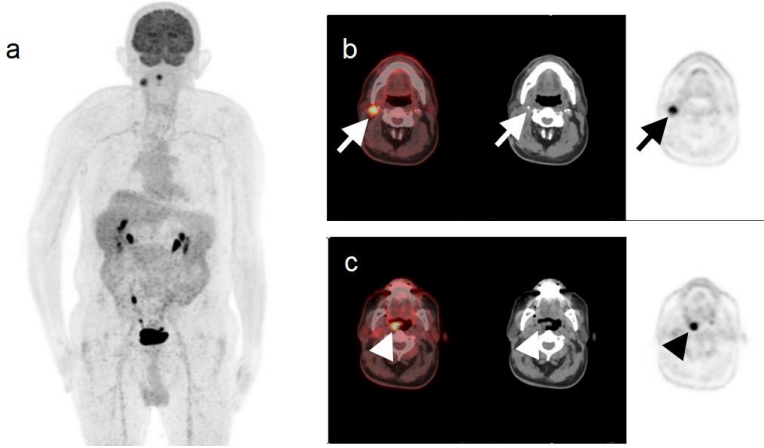


Şekil-2: Primeri bilinmeyen yaygın kemik metastazları saptanan 46 yaşında kadın hasta. Primer odağı saptamak amacıyla F-18 FDG PET/BT çekimi yapılmış. Tüm vücut FDG PET görüntülemesinin MIP imajlarında (a) aksiyel ve appendiküler kemik yapılarında yaygın dağılım gösteren artmış-yoğun metabolik metastatik lezyonlar saptanmıştır. Ayrıca toraks düzeyindeki aksiyel füzyon, BT ve PET kesitlerinde (b) sol meme üst dış kadranda primer odak lehine değerlendirilen hipermetabolik lezyon(ok) saptandı. Bunların dışında daha yukarı kesitlerdeki aksiyel füzyon, BT ve PET görüntülerinde (c) sol aksillada metastaz ile uyumlu hipermetabolik LAP saptandı.

PBK hastalarında konvansiyonel görüntüleme yöntemleri(KGY) ile FDG PET/BT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değer, pozitif prediktif değer ve doğruluk sırasıyla KGY için %70, 62, 84, 42 ve 68; FDG için %83, 70, 89, 58 ve 79 bulunmuş olup her iki modalite arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada PBK hastalarında ilk basamakta çekilen KGY negatif ya da belirsiz sonuçlanmış ise FDG PET/BT'nin ikinci basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir(14). Cengiz ve ark'nın çalışmasında FDG PET, PBK hastalarının %49'unda primer tümörü saptamıştır. Ancak hastaların %9'unda FDG PET/BT yalancı pozitiflik göstermiştir(8).

Ekstra-servikal yerleşimli PBK'da Moller ve ark.'nın yaptığı meta-analiz çalışmasında FDG PET/BT'nin primer tümör saptama oranı, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %39,5, %87 ve %88 bulunmuştur(15). Ayrıca ekstra-servikal metastazı olan PBK hastalarının dahil edildiği diğer bir meta-analizde primer tümörü saptama oranı %40,9 olarak bildirilmiştir (16).

Servikal yerleşimli PBK hastalarında Zhu ve ark.'nın yaptığı meta-analizde FDG PET/BT'nin primer maligniteyi saptama oranı %44 bulunur iken, duyarlılık %97 ve özgüllük ise %68 olarak saptandı(17) (Şekil-3)



Şekil-3: Sağ servikal lenfatik bölgedeki şüpheli LAP'tan alınan biyopsi sonucu primeri bilinmeyen metastaz tanısı almış 71 yaşındaki erkek hasta. Primer odağı saptamak amacıyla F-18 FDG PET/BT çekimi yapılmış. FDG PET görüntülemesinin MIP imajlarında (a) baş-boyun bölgesindeki iki adet patolojik fokal aktivite tutulumları dışında inceleme alanına giren vücudun diğer kısımlarında başka lezyon saptanmadı. Aksiyal füzyon, BT ve PET görüntülerinde (b) sağ üst servikal lenfatik istasyonda yerleşimli metastatik lenf nodunda yoğun aktivite tutulumu izlendi (ok). Ayrıca daha yukarı kesitlerdeki aksiyal füzyon, BT ve PET görüntülerinde (c) ise nazofarenks sağ lateral kısımda primer tümör ile uyumlu yumuşak doku dansiteli lezyonda yoğun metabolizma saptanmıştır (ok başı).

PBK'de FDG PET/BT ve PET/MR'ın karşılaştırıldığı küçük bir grup hastadan oluşan retrospektif çalışmada primer tümörü ve metastazlarını göstermede benzer başarı göstermiştir. Ayrıca PET/MR'ın servikal bölgedeki, PET/BT'nin ise akciğer parankimindeki lezyonları göstermede daha başarılı olabileceği belirtilmiştir(18).

Klinik kılavuzlarda PBK'lerin değerlendirilmesinde FDG PET görüntülemesi rutin olarak önerilmemektedir. Buna karşın servikal lenf nodundan skuamöz hücreli karsinoma metastazı tanısı almış PBK'larda potansiyel katkısı olabileceği vurgulanmaktadır(19, 20).

5. Sonuç ve Gelecek Beklentiler

Meta-analiz ve derleme çalışmalarında FDG PET/BT'nin PBK hastalarının sadece üçte birinde primer tümörü tespit edebildiği ve klinik yönetimi değiştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca FDG PET görüntülemenin enfeksiyon, enflamasyon ve bening tümöral lezyonlarda yalancı pozitif sonuçlara neden olabileceği de akılda tutulmalıdır. Klinik kılavuzlarda rutin görüntülemelerde FDG PET önerilememekle birlikte seçili hasta gruplarında(servikal yerleşimli PBK) katkısının olabileceği vurgulanmıştır.

PET/MR cihazlarının PET komponenti, PET/BT’te göre daha yüksek PET rezolüsyonuna sahiptir. Bununla birlikte MR komponentinin yumuşak doku rezolüsyonu BT’ye kıyasla üstündür. PET/MR cihazları bu özellikleri ile birlikte PET/BT’de saptanamayacak lezyonları tespit etme potansiyeline sahiptir. PET/MR ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma olup büyük hasta gruplarının dahil edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. Referanslar

- [1] Pawaskar AS, Basu S. Role of 2-fluoro-2-deoxyglucose PET/Computed tomography in carcinoma of unknown primary. *PET clinics*. 2015;10(3):297-310.
- [2] Qaseem A, Usman N, Jayaraj JS, Janapala RN, Kashif T. Cancer of unknown primary: a review on clinical guidelines in the development and targeted management of patients with the unknown primary site. *Cureus*. 2019;11(9).
- [3] Kolling S, Ventre F, Geuna E, Milan M, Pisacane A, Boccaccio C, et al. “Metastatic cancer of unknown primary” or “primary metastatic cancer”? *Frontiers in Oncology*. 2020;9:1546.
- [4] Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(4):257-63.
- [5] Lee MS, Sanoff HK. Cancer of unknown primary. *bmj*. 2020;371.
- [6] Kandalaft PL, Gown AM. Practical applications in immunohistochemistry: carcinomas of unknown primary site. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2016;140(6):508-23.
- [7] Schofield JB, Oien K. Standards and datasets for reporting cancers Dataset for histopathological reporting of cancer of unknown primary (CUP) and malignancy of unknown primary origin (MUO) July 2018. 2018.
- [8] Cengiz A, Göksel S, Yürekli Y. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*. 2018;27(3):126.
- [9] Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(3):480-508.
- [10] Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *European radiology*. 2009;19(3):731-44.

- [11] Nissan E, Amit U, Baron L, Zabatani A, Urban D, Barshack I, et al. The usefulness of [18F] FDG-PET/CT in detecting and managing cancers with unknown primary site depends on histological subtype. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-8.
- [12] Atilgan HI, Yalcin H. Sensitivity of [18F] FDG PET/CT and classification of the primary tumor site in patients with carcinoma of unknown primary. *Nuclear Medicine Review*. 2022.
- [13] Woo S, Becker AS, Do RK, Schöder H, Hricak H, Vargas HA. Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography on management of cancer of unknown primary: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2021;159:60-77.
- [14] Cetin Avci N, Hatipoglu F, Alacacioglu A, Bayar EE, Bural GG. FDG PET/CT and conventional imaging methods in cancer of unknown primary: an approach to overscanning. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018;52(6):438-44.
- [15] Moller AKH, Loft A, Berthelsen AK, Damgaard Pedersen K, Graff J, Christensen CB, et al. 18F-FDG PET/CT as a diagnostic tool in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site: A literature review. *The Oncologist*. 2011;16(4):445-51.
- [16] Burglin SA, Hess S, Høiland-Carlsen PF, Gerke O. 18F-FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(16).
- [17] Zhu L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis. *Surgical oncology*. 2013;22(3):190-4.
- [18] Ruhlmann V, Ruhlmann M, Bellendorf A, Grueneisen J, Sawicki LM, Grafe H, et al. Hybrid imaging for detection of carcinoma of unknown primary: a preliminary comparison trial of whole-body PET/MRI versus PET/CT. *European Journal of Radiology*. 2016;85(11):1941-7.
- [19] Fizazi K, Greco F, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26:v133-v8.
- [20] Network NCC. Occult primary (cancer of unknown primary [CUP])(version 1.2020). 2019. 2019.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 36

insac



**Genotoksisite Tayin Yöntemleri
(Tuğçe Duran, Zeliha Tuncer)**

Genotoksisite Tayin Yöntemleri

Tuğçe Duran¹, Zeliha Tuncer²

¹KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD,
E-mail: tugce.duran@karatay.edu.tr

²KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD,
E-mail: zeliha.tuncer@karatay.edu.tr

1. Giriş

Genotoksisite, genetik bilgiyi taşıyan kromozom ve DNA yapısında meydana gelen genotoksin kaynaklı hasarlarla ilişkili bir kavramdır. En sık karşılaşılan DNA hasarları, hem akut olarak (hücre döngüsünü bozarak ve apoptozu indükleyerek) hem de uzun vadede (yaşlanmayı hızlandırarak ve kanser/genetik hastalığa neden olarak) hücre için genotoksiktir (1,2). Genotoksisite hasarları, sıklıkla DNA zincir kırıkları ve yeniden düzenlemeleri içermekle birlikte, mutasyon ve kromozom anomalilerini de kapsamaktadır. Konjenital defektler, yaşlanma, kanser ve infertilite ile sonuçlanan genotoksik etki, olası toksik maddelerin (teratojenler ve kanserojenler) ve antropojenik kimyasalların etkisiyle ortaya çıkabilir.

Özellikle kanserojenlerin tanımlanabilmesi için birçok genetik toksisite testi önerilmiştir. Bu testlerin birçoğu, yeni kimyasalların ön taraması ve kimyasal tehlikeler hakkında bilgi vermek için endüstriyel olarak da kullanılmaktadır. Genetik toksisite testi için *in vitro* kısa süreli testlerin (short-term tests; STT) kullanımı ve çoğalmasının arkasındaki itici güç, tek başına veya kombinasyon halinde, olası kanserojen ve kanserojen olmayan kimyasalları tanımlamak için kullanılmıştır. Bu testler ayrıca potansiyel germ hücre mutajenlerini tanımlamak için de kullanılmıştır (3).

Potansiyel genotoksik karsinojenleri ve germ hücre mutajenlerini belirlemek için, rutin olarak yapılan genotoksisite testleri, prokaryotik ve ökaryotik düzeyde, fenotipik raportör sistemler ve transkripsiyonel raportör sistemler olarak sınıflandırılabilirdiği gibi, DNA hasarını direkt görüntüleme sistemleri olarak da sınıflandırılabilir. Bu bölümde, genotoksisite tayin yöntemleri ele alınarak özellikle yaygın olarak kullanılan; Ames testi, COMET testi, mikronukleus testi, kardeş kromatit değişimi testi ve kromozom anormalileri testi gibi direkt genotoksisite görüntüleme sistemleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

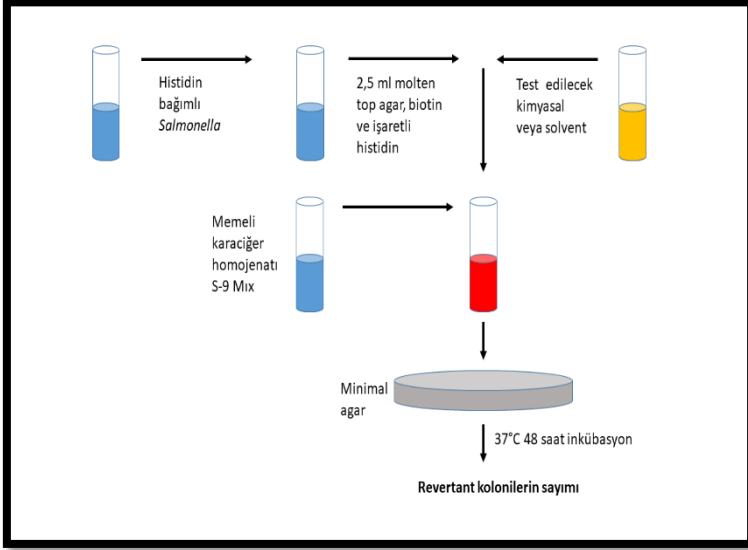
1.1. Ames (Bakteriyel Ters Mutasyon) Testi

Ames testi, yeni kimyasalların ve ilaçların mutajenik potansiyelini belirlemek için dünya çapında bir başlangıç testi olarak bilinmektedir. Salmonella testi veya ters mutajenite testi olarak da bilinen Ames testi, çeşitli mutajen etkenlerin tespitinde ve değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ames testi, her biri histidin operonunda çeşitli genlerde farklı mutasyonlar taşıyan *Salmonella typhimurium* ve *Escherichia coli*'nin amino aside bağımlı suşlarının kullanılması prensibine dayanır. Salmonella ve E.coli'deki mutasyonlar, DNA hasarına neden olan ve tek baz değişiminden kaynaklanan hot-spot nokta mutasyonlarıdır (4). Bu mutasyonların yapay olarak oluşturulduğu, histidin sentezleme kabiliyetlerini kaybetmiş suşlar ile sitokrom P-450 enzimlerini içeren memeli karaciğer post mitokondriyal süpernatantının (S-9 Mix) bakteri kültür ortamındaki davranışına göre (varlığı/yokluğu) genotoksitesiyi tayin eder (5). Dolayısıyla bu testin temelinde, histidin (his-) yokluğunda hücrelerin büyümemesi ve gelişip koloniler oluşturamaması yatar. Ortamda yalnızca histidin bağımsızlığına geri gelebilen (his+) bakteriler koloni oluşturabileceği için, mutajen eklentisi revertant bakteri oluşumunu destekleyecektir. Deneydeki metabolik aktivasyon sistemi, memeli karaciğer homojenatının (S-9 Mix) ve NADP-NADPH destekli kofaktörlerden oluşmaktadır. Ortama bir mutajen eklendiğinde, harici bir histidin kaynağı yokluğunda, revertant kolonilerin sayısının genellikle doza bağlı bir şekilde artması beklenmektedir. Bu nedenle, genellikle ames testi "tersine çevirme deneyi (reversion assay)" olarak da adlandırılır (4).

1973 yılında Ames ve ark. tarafından geliştirilen prosedüre göre AMES testi, tampon veya S-9 karışımı ve histidine bağımlı bakterilerin, test edilecek kimyasal ile birlikte biotin ve bir miktar histidinin (0.05 M), 2 ml agar içerine ekilmesi ile başlar (6). Metabolize edici enzimlerin sayısını artırmak için, S-9 fraksiyonu alınacak memeli canlılar Aroclor 1254 ile ön işleme tabi tutulur. Ayrıca phenobarbital ve 3-naphthoflavone gibi indükatörler de kullanılabilir (7). Karışım daha sonra yavaşça karıştırılır ve glikoz minimal (GM) agar plate'lere dökülür. Agar katılaşınca plate'ler 37°C'lik bir inkübatörde ters bir pozisyonda, 48 saat boyunca inkübe edilir. İnkübasyondan sonra, revertant koloniler sayılır (8) (Şekil 1).

Ames testinin gereken örnek miktarını azaltmak ve maliyetini düşürmek üzere, iki formu geliştirilmiştir: mini-Ames ve Ames dalgalanma testi (Ames fluctuation test). Mini-Ames (Mini-mutajenite testi olarak da bilinmektedir), 1/5 seyreltme oranı dışında standart Ames testi protokolünü takip etmektedir. Bu kolaylık, 6 raportör suş örneğinin tamamı için 300 mg bileşiğe gereken numune miktarını azaltmakla beraber, maliyeti düşürmektedir (9). Ancak bu avantajlara rağmen, mini-Ames hala yaygın olarak tercih edilmemektedir. Ames dalgalanma testi ise, büyümenin ikili göstergesi olarak bir kromofor

kullanılarak sıvı kültürde gerçekleştirilen Ames testinin farklı bir çeşididir ve mikrotitre formatına uyarlanmıştır (Ames II Testi) (10,11). Bu format, klasik Ames gibi, biyoaktivasyon için mikrozomlar, S9 fraksiyonu veya hepatositler içerebilir. Ticari olarak temin edilebilen Ames II Testi, çoğu bileşik için geleneksel Ames testine göre karşılaştırılabilir bir doğruluğa sahiptir (özellikle düşük etkili sıvı karışımlar için daha da yüksek doğruluk oranı) (12) ve kullanımı, geleneksel Ames testini geride bırakmaktadır (11).



Şekil 1: Ames testinin basamakları.

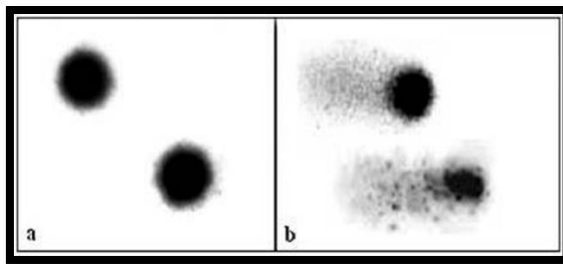
1.2. COMET Testi

Mikrojel elektroforezi (MGE) veya tek hücreli jel elektroforezi (SCGE) olarak da adlandırılan COMET testi, öncelikle tek hücrelerde DNA kırıklarını ölçer (13). Protokolün Sing ve ark. tarafından yayınlanmasıyla, klinik uygulamalar, radyasyon biyolojisi, genetik toksikoloji ve genetik ekotoksikoloji gibi alanlarda kullanımı artmıştır (14). Ayrıca, ekogenotoksisite, moleküler epidemiyoloji, nutrigenomik, DNA onarımı, sistem çalışmaları, nanomateryal genotoksisitesinin değerlendirilmesi, mezenkimal kök hücrede DNA bütünlüğünün değerlendirilmesi ve spermatozoit gibi farklı çalışmalarda kullanılmıştır (15). COMET testi, genotoksisitenin direkt gözlemlendiği, hızlı, kolay ve hassas bir teknik olmasının yanı sıra ucuz bir tekniktir (16,17).

COMET testinde, bir mikroskop lamı üzerindeki ince agaroz jelinde süspansiyona alınmış az sayıda hücre parçalanır, elektroforezlenir ve flüoresan DNA bağlayıcı bir boya ile boyanır. DNA hasarının artırıldığı

hücreler, kromozomal DNA'nın çekirdekten anota göçünü artırır, bu da kuyruklu yıldızın şekline benzer. Esas olarak kullanılan alkalin versiyonunda, DNA sarmalının kopuk-alkali değişken bölgeleri belirgin hale gelir ve DNA göçünün miktarı hücrede bulunan DNA hasarının miktarını gösterir. Teknik, genotoksik DNA tek sarmal kopmalarını ve/veya alkali değişken bölgeleri tespit etmek için biyokimyasal teknikler ile sitogenetik deneyleri tipik olarak tek hücreli bir yaklaşımla birleştirir (17).

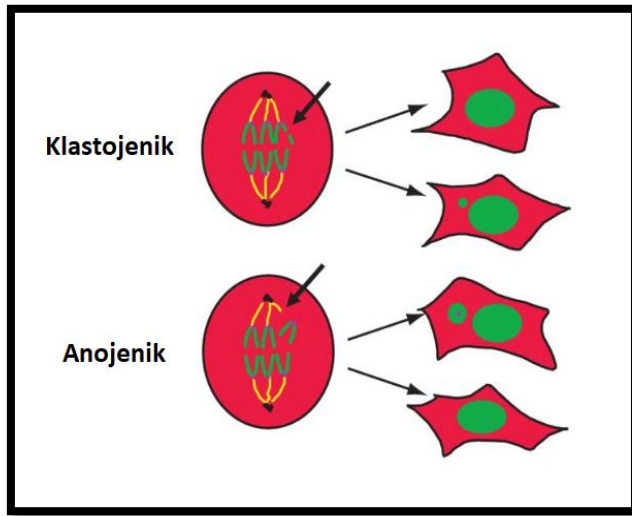
Deneyssel prosedüre göre, genel olarak, hücreler genellikle düşük erime noktalı agarozda 35-45°C'de %0.5-1.0'lik bir nihai konsantrasyonda süspansiyona alınır ve tamamen buzlu (soğuk) bir mikroskop lamı üzerine dökülür. Jellerin kısaca donmasına izin verildikten sonra, gömülü hücrelerin bulunduğu slaytlar, hafifçe bir lizis tamponuna batırarak çözülür. Nötr ve alkalin lizis çözeltileri, sırasıyla çift ve tek iplik kopması tespit deneyleri için kullanılır. Literatürde daha sık görülen alkali lizis, hücrelerin yüksek tuzlu bir çözeltiye, deterjanlarla birlikte, pH'nın 10-12 arasında olduğu ortama en az 1 saat boyunca batırılmasından ibarettir. Elektroforezden önce, slaytlar düşük tuz içeren, deterjan içermeyen ve genel olarak daha yüksek bir pH (>12.3) içeren alkalin elektroforez çözeltisi içinde dengelenir. Elektroforez süresi, hücrelerde ifade edilen DNA hasarı seviyelerine ve akan tamponun tuz konsantrasyonuna bağlıdır. Çok kısa ve düşük gerilimli (0.5-5.0 V/cm) elektroforez işleminden sonra, slaytlar yıkanır ve görüntü analizi için bir floresan DNA bağlayıcı boya ile boyanır. Görüntü analizi için genellikle propidium iyodür kullanılır (18) fakat; gümüş boyama, etidyum bromid (EtBr), DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole), YOYO-1, SYBR Gold da günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (15). Son aşamada, floresan mikroskop altında incelenen preparatlarda, sağlıklı (genotoksik zarar görmemiş) DNA'lar kuyruklu bir yıldız görünümü (comet) oluşturmazken, zarar gören DNA'lar için kuyruklu bir yıldız görünümü dikkat çekmektedir. Hasarlı DNA fragmanları, farklı moleküler ağırlık ve elektriksel yük yoğunluğuna sahip olacağı için, elektroforetik ortamda farklı hızlarda hareket ederek kuyruklu yıldız görünümünü oluşturacaklardır (5) (Şekil 2).



Şekil 2: COMET testi floresan preparat incelemeleri sonucu. (a) Sağlıklı (genotoksik zarar görmemiş) DNA nükleus örneği, (b) zarar görmüş genotoksik DNA nükleus örneği (5).

1.3. Mikronükleus (MN) Testi

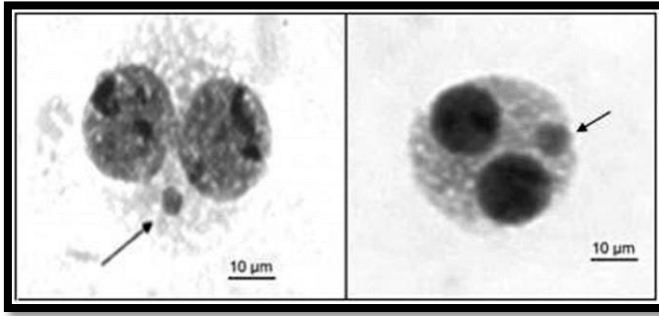
Önemli bir *in vivo* ve *in vitro* biyobelirteç olan mikronükleus testi, genotoksik kimyasal ajanlara maruz kalan popülasyonlarda kullanılan, moleküler epidemiyolojik ve sitogenetik hasarları tayin eden bir yöntemdir. Howell-Jolly cisimleri olarak da bilinen mikronükleus (MN) terimi ilk olarak 1951 yılında, anafazın geç safhalarında, ana çekirdekten ayrılan asentrik fragmanlarla ilişkilendirilmiştir. MN'ler iki mekanizma ile oluşturulabilir: kromozomal kırılmalar (klastogenez) veya mitotik materyalin bozulması (anögenез). Bu nedenle, anti-kinetokor antikoru kullanılarak, belirli bir ilacın klastogenez veya anögenез yoluyla MN oluşumunu indüklediğini doğrulamak mümkündür (15,19). MN'lerde kinetokorun bulunmaması klastojenik etkiyi gösterirken, varlığı, anojenik etkiyi gösterir (15) (Şekil 3).



Şekil 3: Klastojen ve anojen tarafından indüklenen mikronükleus modeli.

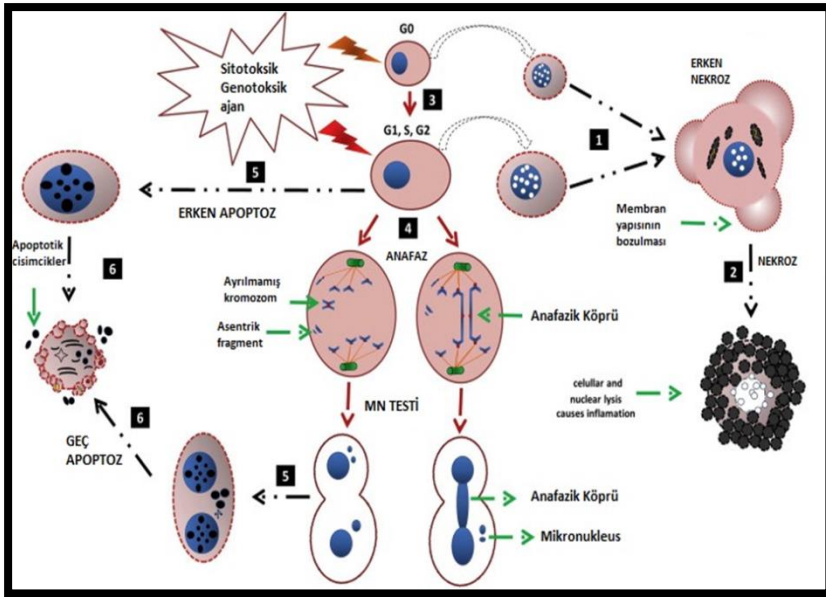
Anojenler tarafından indüklenen mikronükleuslar, klastojenlerin indüklediklerinden daha büyüktür ve ayrıca bir sentromere sahiptir (20).

Mikronükleus anafaz sırasında kromozomal fragmanlardan veya çekirdek bölündüğünde geride bırakılan tüm kromozomlardan oluşur. Yavru hücre nükleuslarının haricinde, boyama sonrasında görsel (veya otomatik) inceleme ile tespit edilen sitoplazmada tek veya çoklu MN oluştururlar (Şekil 4). Nükleolazmik köprüler ve çift çekirdekli hücrelerin oluşumu, kromozom yeniden düzenlemesi için tamamlayıcı bir analiz sağlar. Artan test duyarlılığı, (*in vitro* testte) muamele edilmiş hücrelerin sitokalsin B ile inkübe edilmesiyle elde edilebilir. Sitokalsin B, mitozu etkilemez fakat hücre bölünmesini engeller, böylece iki çekirdekli hücreler birikir (21).



Şekil 4: Mikronukleus içeren çift nukleuslu hücreler (5).

Bununla birlikte, MN'ler sadece kromozomal kayıpları değil aynı zamanda DNA amplifikasyonunun sonucunu da temsil eder. DNA amplifikasyonu onkogenik proste yaygın olarak gözlenir, bu da MN'leri köken alan ana hücre çekirdeğinden çıkarılmış double-minute kromozomlara (DM) yol açar. Salınan MN'ler, karsinogeneze katkıda bulunan allel dozunun kaybı ile ilişkilidir (15) (Şekil 5).



Şekil 5: Mutajenik ajanların farklı yolları. (1) Sitotoksik ajanlar bir nekroz fazını indükler ve bu durum (2) nekroza yol açar. (5) Genotoksik ajanlar G0 ile S fazında apoptozu indüklerken, (3) DNA hasarlarına neden olur. (6) Apoptotik cisimcikler oluşur. (4) Geç apoptoz esnasında meydana gelen kromozom hasarları ve mitotik olayların bozulması ile mikronukleus oluşur (15).

Sitotoksiste, ana deneyde eşzamanlı olarak, metabolik aktivasyonun varlığında ve yokluğunda ayrı ayrı tespit edilmelidir. Mikronükleus ekspresyonu hücre proliferasyonuna bağlı olduğundan, hücre kinetiğinin ve mikronükleus frekanslarının ses değerlendirmesini elde etmek için hücre proliferasyonunun ve hücre ölümünün miktarının belirlenmesi gerekir. Sitokalsin B içermeyen çalışmalarda, sitotoksitenin değerlendirilmesi, hücre proliferasyonunu ve sayısını belirleyerek yapılmalıdır; Sitokalsin B içeren çalışmalarda ise sitokinez blok proliferasyon indeksini (CBPI) belirleyerek sitotoksiste belirlenmelidir (22). CBPI için hesaplama için aşağıdaki formül kullanılır:

$$CBPI = \frac{\text{tek çekirdekli hücre sayısı} + 2 \times \text{çift çekirdekli hücre sayısı}}{\text{Toplam hücre sayısı}}$$

Sitokalsin B eklendikten sonra oluşan çift nükleuslu ve tek nükleuslu durumun kontrolle kıyaslaması ise aşağıdaki formülle yapılmalıdır:

$$100 - 100 \left[\frac{CBPI_T - 1}{CBPI_C - 1} \right]$$

CBPI_C: Kontrol

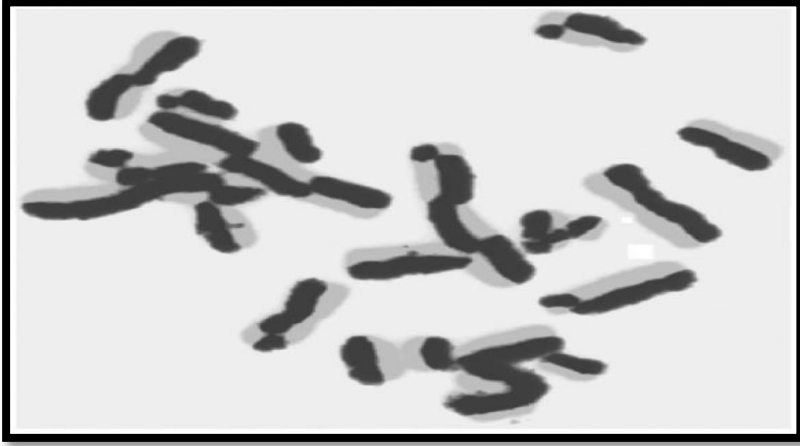
CBPI_T: Uygulama yapılmış (treated) (22)

1.4. Kardeş Kromatit Değişimi (KKD) Testi

Alkile edici maddeler gibi mutajenik karsinojenler veya ultraviyole ışık gibi fiziksel mutajenler, DNA'da lezyonları indükler. Bu tür lezyonları içeren DNA S-fazında çoğaldığında, iki kardeş kromatit arasında değişimler sıklıkla meydana gelir. Sitolojik seviyede bu, bir metafaz kromozomunun iki kardeş kromatidi arasındaki değişimler olarak kendini gösterir. Ancak bu değişimleri görselleştirmek için, iki kardeş kromatid birbirinden farklı olacak şekilde hücrelerin işlenmesi gerekir. Bu, DNA'nın yarı-korunumlu kopyalayan çift molekülü yapısından yararlanılarak gerçekleştirilebilir; yani birbirinden ayrılan iki tamamlayıcı polinükleotit zincir vardır ve her biri yeni tamamlayıcı ipliklerin sentezi için bir şablon görevi görür (23). Sonuç olarak, yeni sentezlenen her DNA molekülü, korunmuş olan eski bir polinükleotid iplikçik ve yepyeni bir iplikçikten oluşur.

Testte, yaygın olarak DNA'da timin baz analogu gibi davranan 5-bromo-2'deoksiüridin (BrdU) kullanılır. BrdU, hücre döngüsü esnasında, kardeş

kromatitlerin arasına interkale olarak girer ve DNA üzerindeki kırıkların görünür hale getirilmesinde yardımcı olur. Bu sayede, homolog kromozomların DNA parçalarının karşılıklı değişimi tayin edilebilmektedir (5). BrdU'ya bağlı kardeş kromatid değişimini belirleyebilmek için, hücreler BrdU'ya ilk maruz kaldıktan sonra ikinci döngünün metafazında analiz için tutulur ve bu baz analogunu belirleyen floresan boyalarla boyanır (Giemsa veya immunokimyasallar) (24) (Şekil 6).



Şekil 6: Diferansiyel olarak 5-bromo-2'deoksiüridin (BrdU) ile işaretlenmiş ve flüorokrom-etiketli monoklonal bir antikor ile flüoresans artı Giemsa tekniği ile lekelenmiş bir Çinli hamster yumurtalık hücresi (20).

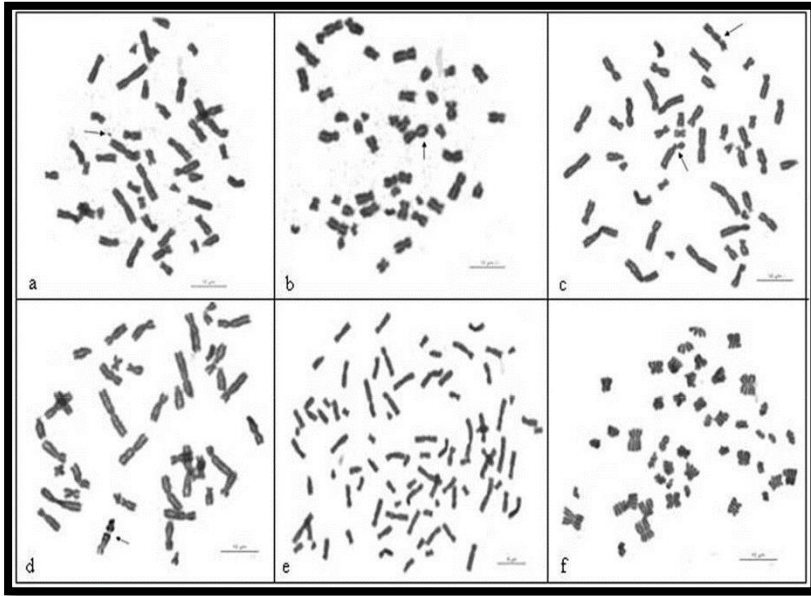
1.5. Kromozom Anormallikleri (KA) Testi

Periferik kan lenfositlerindeki kromozomal anormalliklerin (KA) sıklığı, onlarca yıldır genotoksik kanserojenlerin mesleki ve çevresel ortamlarda (radyasyonun biyosimetrisi dahil) erken etkilerinin biyobelirteçleri olarak uygulanmıştır. Lenfositlerdeki KA'ların karsinogenezin hedef dokularındaki daha spesifik kromozom değişiklikleri için bir taşıyıcı uç noktayı temsil ettiği düşünülmektedir. Buradan hareketle, farklı dokulardaki kromozom hasarı oluşum mekanizmalarının benzer olduğu varsayılırsa, lenfosit hücreleri üzerindeki hasar seviyesinin farklı dokuları yansıtmayı beklenebilir. Özellikle lenfositlerdeki hasar oranı, kanser riskine işaret ederek, kansere eğilimli dokuları da belirleyebilir (25,26,27).

En sık görülen kromozomal anormallikler; kromatid delesyonu, kromozom delesyonu, kromatid değişimleri ve kromozom değişimleridir (28). Mayoz ve mitoz bölünmedeki bazı hatalardan kaynaklanan durumlardan dolayı meydana gelen bu yaygın kromozom anormalliklerinin yanı sıra, kromozom kırıkları, fragment görünümü, kromatid kırıkları, kardeş kromatid

birleşmesi, endoreduplikasyon ve poliploidi gibi anormallikler de görülür (5) (Şekil 7).

Bazı interkalasyon boyalarının veya alkilatlama ajanlarının emilimini takiben ultraviyole ışık veya görünür ışık gibi etkenler, başta çift zincir kırıkları gibi kromozomal anormalliklere neden olur. G1 fazında, herhangi bir ana fragmanın (çoğunlukla disentriklerden ve sentrik halka (ring) yapılarından meydana gelen asentrikler) kromozom kaynağından bağımsız olarak görüldüğü durumlar rapor edilmiştir (29). Kromonemanın olması gerektiği boyuttan farklı olması durumunda da metafaz aşamasında, terminal delesyonlar karşımıza çıkabilmektedir. Birincil kopmalar ise, X-ray'a maruz kalındığında, daha küçük yapılarda ve DNA nükleozom paketinde meydana gelmektedir (30).



Şekil 7: Kromozom anormallikleri içeren metafaz örnekleri. (a) Fragment görünümü, (b) kardeş kromatit birleşmesi, (c) kromatit kırıkları, (d) kromozom kırığı, (e) poliploidi, (f) endoreduplikasyon (5).

2. Referanslar

- [1] Hoeijmakers, J. H. (2001). Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *nature*, 411(6835), 366-374.
- [2] Loeb, L. A. (2011). Human cancers express mutator phenotypes: origin, consequences and targeting. *Nature Reviews Cancer*, 11(6), 450-457.

- [3] Zeiger, E. (1998). Identification of rodent carcinogens and noncarcinogens using genetic toxicity tests: premises, promises, and performance. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 28(2), 85-95.
- [4] Tejs, S. (2008). The Ames test: a methodological short review. *Environmental Biotechnology*, 4, 7-14.
- [5] Şekeroğlu, Z. A., & Şekeroğlu, V. (2011). Genetik toksisite testleri. *TÜBAV Bilim Dergisi*, 4(3), 221-229.
- [6] Ames, B. N., Lee, F. D., & Durston, W. E. (1973). An improved bacterial test system for the detection and classification of mutagens and carcinogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 70(3), 782-786.
- [7] Maron, D., B.N. Ames. (1983). Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. *Mutation Research* 113: 173–215
- [8] Ames, B. N., Durston, W. E., Yamasaki, E., & Lee, F. D. (1973). Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 70(8), 2281-2285.
- [9] Flamand, N., Meunier, J. R., Meunier, P. A., & Agapakis-Causse, C. (2001). Mini mutagenicity test: a miniaturized version of the Ames test used in a prescreening assay for point mutagenesis assessment. *Toxicology in vitro*, 15(2), 105-114.
- [10] Kamber, M., Flückiger-Isler, S., Engelhardt, G., Jaech, R., & Zeiger, E. (2009). Comparison of the Ames II and traditional Ames test responses with respect to mutagenicity, strain specificities, need for metabolism and correlation with rodent carcinogenicity. *Mutagenesis*, 24(4), 359-366.
- [11] Musgrove, C., & Camps, M. (2012). Models for Detection of Genotoxicity in vivo: Present and Future. *Mutagenesis*. Rijeka, Croatia: InTech, 31-50.
- [12] Umbuzeiro, G. D. A., Rech, C. M., Correia, S., Bergamasco, A. M., Cardenette, G. H. L., Flückiger-Isler, S., & Kamber, M. (2010). Comparison of the Salmonella/microsome microsuspension assay with the new microplate fluctuation protocol for testing the mutagenicity of environmental samples. *Environmental and molecular mutagenesis*, 51(1), 31-38.
- [13] Cotellet, S., & Féraud, J. F. (1999). Comet assay in genetic ecotoxicology: a review. *Environmental and molecular Mutagenesis*, 34(4), 246-255.

- [14] Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. (1988). A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res* 175:184–191
- [15] Araldi, R. P., de Melo, T. C., Mendes, T. B., de Sá Júnior, P. L., Nozima, B. H. N., Ito, E. T., ... & de Cassia Stocco, R. (2015). Using the comet and micronucleus assays for genotoxicity studies: a review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 72, 74-82.
- [16] McKelvey-Martin, V. J., Green, M. H. L., Schmezer, P., Pool-Zobel, B. L., De Meo, M. P., & Collins, A. (1993). The single cell gel electrophoresis assay (comet assay): a European review. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 288(1), 47-63.
- [17] Speit, G., & Hartmann, A. (1999). The comet assay (single-cell gel test). In *DNA Repair Protocols* (pp. 203-212). Humana Press.
- [18] Fairbairn, D. W., Olive, P. L., & O'Neill, K. L. (1995). The comet assay: a comprehensive review. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, 339(1), 37-59.
- [19] Krishna, G., & Hayashi, M. (2000). In vivo rodent micronucleus assay: protocol, conduct and data interpretation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 455(1-2), 155-166.
- [20] Obe, G. (Ed.). (2007). *Chromosomal Alterations: Methods, Results and Importance in Human Health*. Springer Science & Business Media.
- [21] Magdolenova, Z., Collins, A., Kumar, A., Dhawan, A., Stone, V., & Dusinska, M. (2014). Mechanisms of genotoxicity. A review of in vitro and in vivo studies with engineered nanoparticles. *Nanotoxicology*, 8(3), 233-278.
- [22] Tilmant, K., Gerets, H. H. J., De Ron, P., Cossu-Leguille, C., Vasseur, P., Dhalluin, S., & Atienzar, F. A. (2013). The automated micronucleus assay for early assessment of genotoxicity in drug discovery. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 751(1), 1-11.
- [23] Wolff, S., Bodycote, J., & Painter, R. B. (1974). Sister chromatid exchanges induced in Chinese hamster cells by UV irradiation of different stages of the cell cycle: the necessity for cells to pass through S. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 25(1), 73-81.

- [24] Latt, S. A., & Schreck, R. R. (1980). Sister chromatid exchange analysis. *American journal of human genetics*, 32(3), 297.
- [25] Bonassi, S., Znaor, A., Norppa, H., & Hagmar, L. (2004). Chromosomal aberrations and risk of cancer in humans: an epidemiologic perspective. *Cytogenetic and genome research*, 104(1-4), 376-382.
- [26] Bonassi, S., Ugolini, D., Kirsch-Volders, M., Strömberg, U., Vermeulen, R., & Tucker, J. D. (2005). Human population studies with cytogenetic biomarkers: review of the literature and future perspectives. *Environmental and molecular mutagenesis*, 45(2-3), 258-270.
- [27] Norppa, H., Bonassi, S., Hansteen, I. L., Hagmar, L., Strömberg, U., Rössner, P., ... & Cebulska-Wasilewska, A. (2006). Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 600(1-2), 37-45.
- [28] Preston, R. J., Dean, B. J., Galloway, S., Holden, H., McFee, A. F., & Shelby, M. (1987). Mammalian in vivo cytogenetic assays analysis of chromosome aberrations in bone marrow cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 189(2), 157-165.
- [29] Savage, J. R., & Papworth, D. G. (1968). Radiation-induced chromosome exchanges in *Campelia zanonii* (L.) HBK: Distortion hypothesis as an alternative to a limited number of sites. *Nature*, 220(5162), 87-89.
- [30] Savage, J.R. (1993). Update on target theory as applied to chromosomal aberrations. *Environmental and molecular mutagenesis*, 22(4), 198-207.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 37

insac



**Pandemik Covid-19 Mücadelesinin Önemli Aktörleri:
Bitkisel ve Hayvansal Antiviral Ürünler
(Fadime Tonbak, Tuncer Çakmak)**

Pandemik Covid-19 Mücadelesinin Önemli Aktörleri: Bitkisel ve Hayvansal Antiviral Ürünler

Fadime Tonbak¹, Tuncer Çakmak²

¹Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı,
Erzurum, Türkiye, E mail: ftonbak80@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7308-512X

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi
Anabilim Dalı, Van, Türkiye, E mail: tuncercakmak@yyu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-9236-8958

1. Giriş

İlk olarak Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıktığı bildirilen COVID-19 hastalığı, 2019 yılından itibaren küresel bir pandemiye neden olmuştur. Etken yeni bir koronavirüs olup SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. Hastalık şiddetli akut solunum sendromuyla kendini göstermiştir. COVID-19 pandemisi, dünya çapında şimdiye kadar karşılaşılan en büyük sağlık krizlerinden biri olarak adlandırılmaktadır (Ho ve ark., 2021). Hastalık üzerinde henüz direk olarak etkili bir ilaç ve/veya tedavi yöntemi mevcut olmadığı için dünya genelinde önemli sağlık problemlerine ve aynı zamanda ciddi boyutlara varan ekonomik sorunlara neden olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından (WHO) 19 Mayıs 2022 tarihi itibarıyla küresel boyutta teyit edilmiş toplam 520.912.257 COVID-19 vakası ve 6.272.408 ölüm olduğu, 14 Mayıs 2022 tarihi itibarıyla de toplam 11.660.363.722 doz aşı uygulandığı bildirilmiştir (WHO, 2022). Hastalıkla ilgili çok az sayıda acil kullanım onayı almış COVID-19 aşısı bulunmaktadır. COVID-19'u tedavi etmek için direk etkili ilaçlar hala tanımlanamamış olup toplumlarda fiziksel mesafe, maske ve karantina gibi pandeminin hafifletilmesine yönelik önleyici ve/veya koruyucu tedbirler sürerken, bu ve buna benzer önleyici tedbirlerin çok değişik seviyelerde sosyal ve ekonomik sonuçlara neden olduğu raporlanmıştır (Haas ve ark., 2021).

COVID-19, başta solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere ateş, öksürük, halsizlik, ishal ve kolitli inflamatuvar barsak hastalıkları (IBD) gibi çeşitli gastrointestinal semptomlara neden olmaktadır (Din ve ark., 2021). Son araştırmalara göre, hastalığı hafif geçiren COVID-19 hastalarında ana semptomlar ateş, öksürük ve yorgunluk iken ağır hastalarda solunum güçlüğü, şok ve sepsis gibi belirtiler görülmektedir (Udugama ve ark., 2020). Yakın zamanda elde edilen kanıtlara göre COVID-19'u atlatan hastaların yaklaşık %81.8'inde, iç organlarda oluşan hasarlara bağlı olarak ağız

kuruluşu, susuzluk, çarpıntı, balgamsız kuru öksürük yaşadığı görülmüştür (Xue ve ark., 2020).

Hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının yapılan tetkiklerinde nötrofil hücre sayısının arttığı ve bu durumun süreç içerisinde ortaya çıkan sitokin fırtınası ile ilgili olduğu (Wang ve ark., 2020), bazı COVID-19 hastalarının sitokin fırtınasından kaynaklanan büyük inflamatuvar yanıt nedeniyle öldüğü düşünülmektedir (Hamida ve ark., 2021). Bağışıklık sistemi aktivasyonu nedeniyle ortaya çıkan proinflamatuvar sitokinlerin psikiyatrik semptomlarla ilgili olduğunu gösteren veriler önceden beri bilinmektedir (Arisi, 2014). Çoğu hastalıkta sitokin seviyeleri ile depresyon riski arasında çapraz ilişkiyi destekleyen veriler bulunmakta olup COVID-19 hastalarının yaşadıkları depresyonun bulaşıcı hastalıkların bir sonucu olduğuna yönelik veriler bulunmaktadır (Lotrich, 2015; Gale ve ark., 2018). COVID-19'un ruh sağlığı üzerindeki etkilerine odaklanan çalışmalarda, hastalarda ruhsal bozukluk ve bağışıklık sistemlerinde fonksiyon bozukluğu olduğu, ayrıca hastalığı atlatan bireylerde özel dikkat gerektiren en yaygın ruhsal bozuklukların depresyon, anksiyete ve travma sonrası stres bozukluğu olduğu belirtilmektedir (Ma ve ark., 2020).

Salgınlar gibi çoğu kriz durumları, bir dizi güçlükler bulunmasına rağmen bu durumla başa çıkmak için geleneksel stratejiler yanında yeni bakış açıları ve yaklaşımlar geliştirilmesi açısından ayrıca bazı fırsatlar da sunmaktadır. Genel anlamda metodolojileri ilerletmek, yeni klinik deney yapıları geliştirmek, halk sağlığını geliştiren yeni girişimler oluşturmak, özellikle biyoistatistik ve epidemiyolojik alanlarda bilimsel multidisipliner yeni fırsatları teşvik ettiği bilinmektedir (O'Neill, 2021).

COVID-19 pozitif bireylerde enfeksiyon sürecinde asemptomatik bulgular veya hafif semptomlardan yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyan ve/veya ileri vakalarda ölümlerin görülmesinde bireysel bağışıklığın önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Ho ve ark., 2021). Bu nedenle geleneksel diyet kaynakları, baharatlar ve tıbbi aromatik bitkiler yoluyla sağlanan doğal bağışıklığın, inflamatuvar reaksiyonları engellemesi, enfeksiyonun önlenmesi veya hafif atlatılmasına yönelik olumlu etkilerinin olabileceğine inanılmaktadır (Rahman ve ark., 2021).

Geleneksel olarak kullanılan bazı immünomodülatör ve antiinflamatuvar aktiviteye sahip bitkisel ilaçlar, yardımcı tedavi olarak tanımlanmış ve COVID-19 sürecinde değerlendirilmiştir (Ho ve ark., 2021). Bağışıklık hücreleri ve inflamatuvar hücrelerle COVID-19 etkileşimlerinde botanik ilaçların ve takviyelerin potansiyel faydaları, geleneksel otlar, diyetetik ürünler ve diğer ilaçlar ilgi odağı olmuştur. Bununla birlikte, bitkisel ürünlerin genel rahatlığı sağlamanın yanı sıra hastalık semptomlarından bir

miktar koruma veya hafifletme sunabileceğine dair çok sayıda geleneksel, deneysel ve klinik veri bildirilmiştir (Brendler ve ark., 2021).

1.1. Antiviral Ürünlerin Covid-19'la Mücadele Yolları

Şu anda COVID-19 yönelik tek bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Korunma veya tedavi amacıyla aşı ve ilaç geliştirme çalışmaları halen devam etmektedir. İnsan yaşamının sürdürülmesi için vücudun düzgün işleyişi ve dengelenmiş iyi bir bağışıklık sisteminin önemi son yıllarda dikkat çekici bir şekilde vurgulanmaktadır (Mehany ve ark., 2021).

Viral yükün kontrol edilmesinde antiviral etkenler ve inflamasyonu azaltmak için özellikle bağırsak-akciğer eksenine büyük önem arz etmektedir. Bu bağlamda prebiyotikler, probiyotikler ve bazı biyoaktif maddeler içeren mikro besinlerin konakçı bağışıklık sistemini güçlendirmesi, bağırsak mikrobiyomunu iyileştirmesi ve bağırsak bariyer fonksiyonunu geliştirmesi nedeniyle viral patogenezin ve solunum yolları semptomlarına karşı ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın azaltılmasında yardımcı olabileceği savunulmaktadır (Din ve ark., 2021). Pek çok bitkisel bileşiğin COVID-19 ve diğer viral bulaşıcı hastalıklara karşı vücut bağışıklığının artırılmasına yönelik spesifik antiviral algılayıcı özellik taşıdığı bilinmektedir (Khalil ve Tazeddinova, 2020).

Bilim insanları SARS-CoV-2 virüsü için etkili ilaçlar ve aşılar geliştirmeye çalışırken viral enfeksiyona karşı bağışıklığın artırılmasında beslenme stratejilerinin önemine vurgu yapmaktadır (Zhang ve ark., 2020). COVID-19 pandemisi sırasında kaygı, korku ve beslenme alışkanlıkları arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (Kaya ve ark., 2021). Beslenmeyle ilgili yapılan çalışmalarda, bitkisel besinlerin hastalığın kronik sendromlarının durdurulmasında önemli bir rol oynadığı görülmüştür (Fraga ve ark., 2019). Çeşitli ülkeler, yalnızca insan yaşamı için değil, aynı zamanda fizyolojik işlevler ve bağışıklık tepkilerini artırmak için de gerekli olan fonksiyonel temelli gıda kavramını kabul etmiştir (Quero ve ark., 2020).

Bağırsak mikrobiyomu, gastrointestinal kanalda bulunan mikroorganizmaların, bakterilerin, virüslerin, protozoonların ve mantarların hepsinin genetik materyalinin toplamıdır (Hill ve ark., 2014). Bağırsak mikrobiyomunun hayvan modellerinde influenza virüslerine ve *Streptococcus*'ların neden olduğu pneumonilere karşı etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir (Ichinohe ve ark., 2011). Bazı probiyotikler, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemlerini destekleme ve düzenlemede farklı etkiler göstermekte ve immün sistemi uyarıcı biyoaktif maddeler içermektedir. Gastrointestinal sistem ve üst solunum yollarındaki bazı enfeksiyon türlerinin şiddetini de azaltabilirler. Probiyotik mikroorganizmalar bu etkilerini virüse

bağlanarak viral aktiviteyi ve virüsün konakçı hücrelere girişini baskılayarak gerçekleştirmektedir (Hamida ve ark., 2021).

1.2. Antiviral Etkileriyle Fitoterapi

Viral enfeksiyonlar genelde hücre sitokinlerinin aşırı ekspresyonu ile ilişkilidir. COVID-19, efektör T hücrelerinin aşırı aktivasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin (özellikle Interleukin-6 (IL-6)) aşırı düzeyde sentezine neden olmaktadır. Bu durum “sitokin fırtınası” olarak adlandırılmakta ve IL-1, TNF (Tümör Nekrozis Faktör) ve IFN (Interferon) gibi başka sitokinlerin de oluşmasına neden olmaktadır. Tüm sitokin ürünleri plazma sızıntısı, vasküler geçirgenlik ve intravasküler pıhtılaşma ile sonuçlanan patolojik olaylara katılmaktadır (Chen ve ark., 2020, Monteleone ve ark., 2020). IL-6 inhibitörleri alan hastaların SARS-CoV-2 kaynaklı pnömoniye karşı korunabileceğine yönelik bildirimler bulunmaktadır (Rahman ve ark., 2021).

COVID-19 ve diğer bazı viral hastalıkların tedavisinde antiviral özelliklere ve bağışıklık sistemi üzerinde olumlu etkileri bulunan bitki ve tıbbi mantarların fitoterapi olarak kullanılması sürekli olarak gündemdeki yerini korumaktadır. Bu bitkiler solunum yolları viral enfeksiyonlarında korunma, çabuk iyileşme ve etkili doz güvenliğine kadar klinik bakış açısı geliştirilmesi açısından çok önemlidir (Brendler ve ark., 2021). Yakın gelecekte bu çalışmaların etkili teknoloji ve testlerle birleştirilerek, fitoterapinin COVID-19’a neden olan SARS-CoV2 virüsünün yaşam döngüsünü bloke etmedeki rolünü gösterebileceği, reseptör proteinlerin denatürasyonu ve belirli proteaz enzimlerin rolünü belirleyebileceği öngörülmektedir (Khanna ve ark., 2021).

Fitoterapi yöntemi viral enfeksiyonlara karşı konakçı bağışıklık tepkisini güçlendirmekte olup COVID-19’a oldukça benzeyen SARS ve MERS dahil olmak üzere çok sayıda insan patojeninin kontrolünde polifenollerin olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir. Bunun altında yatan potansiyel mekanizma, çoğunlukla antiviral aktivitelerden ve polifenollerin COVID-19 enfeksiyonlarına karşı bağışıklık düzenleme işlevlerinden kaynaklanmaktadır (Khalil ve Tazeddinova, 2020). Polifenolik bazı antivirüs ilaçlar, virüs replikasyonu ve enfeksiyon için hayati önem taşıyan SARS-CoV-2-enzimlerini azaltabilirler. Polifenol içeren karışımların kullanılmasının bir diğer avantajı da çok fazla yan etkilere sahip olmayan yüksek güvenlik profili sunmalarıdır (Mehany ve ark., 2021). Bitkilere rengini, tadını ve kokusunu veren ve yüksek miktarda bulunan biyoaktif fenolik bileşikler kanser, kardiyovasküler ve ruhsal hastalıklar gibi oksidatif stres ile ilişkili bazı hastalıkların önlenmesinde de önemli rol oynamaktadır (Qaba, 2019).

1.3. Bağışıklık Düzenleyici ve Antiviral Etkili Bazı Bitkisel Gıdalar

Birçok iyileştirici bitkinin (kekik, biberiye, adaçayı, nane, fesleğen vb.) yaygın solunum problemlerini ve soğuk algınlığı enfeksiyonlarını tedavi etmek için faydaları uzun zamandır bilinmektedir (Khalil ve Tazeddinova, 2020). Remdesivir antiviral olarak kullanılan ve 12 yaşından büyük hastalar için FDA onaylı tek ilaçtır (Mosleh ve ark., 2021). Bu durum etkili korunma ve yeni tedavi stratejileri bulmanın gerekliliğini göstermektedir. Uygun maliyetli, kolay erişilebilir ve güvenli seçeneklere sahip fonksiyonel gıdaların, farmakolojik ve diyetetik etkileriyle birlikte olumlu psikolojik etkileri de olabilmektedir (Özkaya, 2021). Bu gıdalar, COVID-19 enfeksiyonuna karşı terapötik ve koruyucu etkilere birlikte sahip olabilirler. Yüzlerce yıldır güvenli ve popüler alternatif tıp alanında doğal bitkilerin bazı formülasyonlarının çorba, şurup veya buhar olarak kullanıldığı günümüze kadar gelmiştir. Bunlar antiviral, anti-inflamatuar, antioksidan, antihistaminik, bronkodilatör, immünomodülatör ve mukoaktif etkilerin yanı sıra merkezi veya periferik antitussif aktiviteleri içeren iki veya daha fazla farmakolojik etkiye sahip olabilmektedir (Mosleh ve ark., 2021).

Pandemide kaygı ve korku, bireylerin beslenme alışkanlıklarında ve gıda tercihlerinde değişikliklere neden olmuştur (Kaya ve ark., 2021). Hastalık sonrası insanların yaşadığı akut stres bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu, kişinin psikolojik kapasitesinin ötesinde ölümcül ve yıkıcı travmatik olay yaşamasından dolayı ortaya çıkan stres tepkisini ifade etmektedir (Bryant, 2018). 714 COVID-19 hastası üzerinde yapılan araştırma sonuçlarına göre iyileşen hastalarda önemli travma sonrası stres semptomlarının prevalansının %96.2 olduğu tespit edilmiştir (Bo ve Li, 2020). Ayrıca benzer araştırmalarda COVID-19 hastalarının COVID-19 olmayan kişilere göre daha yüksek düzeyde depresyon, anksiyete ve travma sonrası stres bozukluğu yaşadığı belirlenmiştir (Guo ve ark., 2020). Bu nedenle COVID-19 atlatan hastaların ruh sağlığının incelenmesi ve bu duruma yönelik rahatlatıcı botanik ürünlerin bilinmesi faydalı olacaktır.

Polifenoller; kanser, diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar gibi çeşitli kronik hastalıklar üzerine etkili olan ve insan sağlığı için sayısız farmakolojik, biyolojik ve fizyolojik fayda sağlayan 10.000'den fazla doğal bileşikten oluşmaktadır (Khalil ve Tazeddinova, 2020). Polifenollerin COVID-19'un önlenmesinde umut verici biyolojik aktif maddeler içerdiği bilinmektedir. Bitki kaynaklı polifenollerin, fonksiyonel gıdalar ve farmasötik formülasyonların hazırlanması için gerekli ham maddeler, kullanılabilir bitkilerden oluşmakta olup hazırlanması ve kullanıma sunulması hızlıdır. Aynı zamanda bu ürünler için dünya çapında insan tüketimine izin verilmektedir (Mehany ve ark., 2021). Elma, üzüm, nar, armut, vişne, narenciye ve çilek gibi bazı meyveler ile tahıllar, kabuklu yemişler, kuruyemişler, baklagiller, sebzeler, baharatlar ve aromatik bitkiler,

gerçek meyve suları, çay, kahve, bitter çikolata ve reçeller, kırmızı şarap gıda olarak kullanılan zengin biyoflavonoid içeriği nedeniyle iyi bilinen polifenol kaynaklarıdır (Motilva ve ark., 2013, Silva ve Pogačnik, 2020). Bu gıdaların hem sağlığı koruyucu etkileri bulunmakta hem de gıda maddesi olarak sıklıkla tüketilmektedir. Ancak polifenollerin sağlık üzerindeki etkileri alınan miktara ve biyoyararlanım özelliklerine göre değişebilmektedir (Silva ve Pogačnik, 2020). Kabartma tozu ve sirke nesiller boyu ev ilaçları olarak kullanılmakta ve bugün kabartma tozu, limon suyu ve elma sirkesinin kanserden COVID-19'a kadar her şey için mucize şifa kaynağı olduğuna yönelik iddialar mevcuttur. İddialara rağmen bu ürünlerin asit-baz dengesini kontrol etmedeki terapötik değeri yüksek olup kabızlık, epilepsi, metabolik asidoz ve peptik ülser için FDA tarafından onaylanmış tedavilerin temelini oluşturmaktadır (Quade ve ark., 2021).

1.4. Hayvansal Kökenli Antiviral Etkili Bazı Gıdalar

a- Yoğurt

Yoğurt, sütlerin *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus* tarafından fermente edilmesiyle üretilmektedir. Bağışıklık sistemini uyarıcı ve potansiyel terapötik etkileri, gastrointestinal mikro ekolojiyi değiştirme özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Yararlı bakteri sayısının artması patojenik bakterilerin büyümesini baskılamakta ve enfeksiyonun azaltılmasına katkıda bulunmaktadır (Savaiano ve Hutkins, 2021). Sistematik incelemelerin ve randomize kontrollü çalışmaların bulguları, çeşitli probiyotiklerin özellikle laktobasiller ve bifidobakterilerin, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının insidansını ve şiddetini önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur (Calder, 2020). Yoğurt mayasının Hepatit C, Grip virüsü, Rotavirüs, Entero virüslerde antiviral aktivite gösterebildiği bilinmektedir (Hamida ve ark., 2021). Yapılan bir araştırma, gelişmiş bağırsak mikrobiyota profilinin, yaşlı ve yüksek riskli kişilerde COVID-19'u önlemede etkili olduğunu göstermiştir (Dhar ve Mohanty, 2020). Yoğurt üretiminde kullanılan probiyotiklerin, doğrudan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüyle antiviral ve bağışıklık sistemini güçlendirici etkileri bulunduğu bildirilmektedir (Gouda ve ark., 2021).

b- Kefir

Kefir ve bileşenlerinden *Lactobacillus* bakterileri ile çeşitli mayalar, bağışıklık tepkisinde çok önemli bir düzenleyici role sahiptir. Probiyotiklerin ve prebiyotiklerin yetişkinlerde influenza aşılarının immünojenitesini artırabileceği bildirilmektedir (Lei ve ark., 2017). Bu açıdan kefirin Zika virüsü, hepatit-C virüsü, hepatit-B virüsü, influenza virüsü (H1N1), herpes simpleks virüsü, rinovirüsler ve retrovirüslere karşı ekili olduğu bildirilmiştir

Aynı zamanda COVID-19 hastalarında proinflatuar sitokinlerin ekspresyonunun bir inhibitörü olarak kefir ve yan ürünlerinin kullanılması uygun olabilir ve kefir viral enfeksiyonlara karşı koruyucu bir ajan olarak görev yapabilir. Kefir, IL-6, IL-1, TNF-a ve interferon-y ekspresyonunu azaltarak bir anti-inflatuar ajan olarak hareket edebilir (Hamida ve ark., 2021).

c- Arı Ürünleri

Apiterapi, COVID-19'un tedavisi ve profilaksisi için umut verici bir farmakolojik ve nutrasötik ajan kaynağıdır. Bal, polen, propolis, arı sütü, balmumu ve arı zehiri gibi çeşitli bal arısı ürünleri, insan koronavirüsü (CoVh)'de dahil olmak üzere ciddi solunum yolu sendromlarına neden olan patojenlere karşı güçlü antiviral aktivite göstermektedir. Arı ürünlerinin birçoğu antikor üretiminin indüklenmesinde, bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasında ve doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tepkilerinin uyarılmasında rol oynamaktadır (Lima ve ark., 2021). Bal, eski çağlardan beri ilaç ve besin kaynağı olarak kullanılmakta olup insan vücudu için doğal bir bağışıklık uyarıcıdır. Bazı bal türlerinin antiviral aktivitesi, ozmotik etkisi, doğal olarak düşük pH ve çeşitli doğal bileşiklerin (hidrojen peroksit, fenolik asitler, flavonoidler ve lizozim vb.) varlığı dahil olmak üzere çeşitli özelliklerinden kaynaklanmaktadır (Samarghandian ve ark., 2017). Balın grip tedavisinde ilaç olarak kullanılması uzun bir geçmişe sahiptir (Rahman ve ark., 2021). Bal, şeker olarak fruktoz ve glikozun baskın olduğu glukonik asit gibi organik asitlerle çeşitli aktivitelere yol açan prolin içermektedir (Cruz ve ark., 2019). Balın bağışıklık düzenleyici etkisinin yanı sıra iyi bir potasyum kaynağı olduğu kabul edilir. COVID-19 hastaları için potasyum iyonu takviyelerinin daha iyi bir iyileşme şansına sahip olduğu bildirilmektedir (Dong ve ark., 2020). Balın bir bileşeni olan metil glioksalın, solunum sinsityal virüsüne ve influenza virüsüne karşı antiviral etkileri bulunmaktadır (Watanabe ve ark., 2014). Quercetin ve türevleri (rutin, isorhamnetin, quercitrin ve isoquercetin) gibi flavonoidler sıklıkla propolis ve bal örneklerinde bulunmakta ve influenza virüsüne karşı antiviral aktivite göstermektedir (Dayem ve ark., 2015). Propolisin antiviral aktivitesi, viral döngünün erken basamaklarından olan virüsün konakçı hücrelere adsorpsiyonunu ve girişini bloke eden veya azaltan fenolik bileşiklerinden ileri gelmektedir (Kwon ve ark., 2020). Arı sütünden izole edilen bazı peptidler (Jelleine I-IV) gibi arı sütlerinden izole edilen bazı peptitler, COVID-19 hastalarında koenfeksiyonları önlemek için faydalı olabilecek güçlü antibakteriyel ve antifungal ajanlardır (Lansbury ve ark., 2020). Yüksek miktarda kersetin, kaempferol ve türevlerini içeren polen profilaktik amaçla COVID-19 ile mücadelede bir alternatif olabilir (Rzepecka-Stojko ve ark., 2015).

1.5. Bitkisel Kökenli Antiviral Etkili Bazı Gıdalar

a- Mantar

Mantar, farklı ülkelerde geleneksel tıp alanında kullanılmaktadır. Birçok mantar türünün düşük maliyetli üretilmesi, verimli ve güvenli bir besin olmasının yanında antiviral ve bağışıklık düzenleyici etkileri bulunmaktadır (Rahman ve ark., 2021). Bazı mantarların COVID-19 patogeneğinde rol oynayan serum proinflatuar sitokinleri zayıflatığı ve antagonistik aktivitesi yoluyla varsayılan COVID-19 hedefli organlarda olumlu etki ettiği bildirilmektedir (Chen ve ark., 2021).

b- Çörek otu

Çörek otu (*Nigella sativa*), dünyanın her yerinde bulunan besin açısından zengin otsu bir bitkidir. Antik çağlardan beri astım, hipertansiyon, diyabet, iltihaplanma, öksürük, bronşit, baş ağrısı, egzama, ateş, baş dönmesi ve grip gibi hastalıkları tedavi etmek için farklı şekillerde kullanılmaktadır (Amin ve ark., 2016, Ahmad ve ark., 2021). Çörek otu tohumlarının en belirgin bileşiği timokinon (Thymoquinone)'dur. Bu bileşik, hümmoral bağışıklık sistemini güçlendirip düzenleyici, aynı zamanda erken viral temizliğe yol açan sitokinlerin ekspresyonunu uyararak etki etmektedir (Amin ve ark., 2016). Son zamanlarda, timokinon analoglarının (klorokin ve hidroksiklorokin), dünya çapında pandemik COVID-19'u tedavi etmek için etkili terapötik ilaçlar olabileceği ve gelecekte doğal antivirallerin geliştirilmesi için alternatif bir ürün olduğu belirtilmektedir (Gautret ve ark., 2020).

c- Sarımsak

Farklı kültürlerde tedavi edici ve diyetetik özelliğinin yanı sıra profilaktik olarak geçmişte kullanılmış olan sarımsağın (*Allium sativum*) antiviral aktivitesi geniş çapta belgelenmiştir. Bu nedenle sarımsak, dünyanın farklı yerlerinde antiviral gıda katkısı olarak yaygın bir kullanıma sahiptir. Sarımsak allisin, dialliltrisülfid ve ajoen başta olmak üzere antiviral özelliğe sahip bağışıklığı artıran organosülfür bileşiklerinin ana kaynağıdır (Schandalik ve ark., 1992). Sarımsakta bulunan organosülfür bileşikleri, virüsün konakçı hücreye bağlanmasını önleyebilir, konak hücrelerde viral genomun transkripsiyonunu ve translasyonunu değiştirebilir (Sharma, 2019). Yapılan çalışmalarda sarımsak ekstraktlarının influenza virüsüne karşı güçlü aktiviteye sahip olduğu (Mehrbood ve ark., 2009), rinovirüs, HIV, herpes simpleks virüsü, viral pnömoni ve rotavirüse karşı antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Bayan ve ark., 2014). Bu nedenle virüsleri özellikle SARS-CoV-2 homolog RNA virüslerini önlemek için sarımsağın viral enfeksiyonun şiddetini önlemede etkili bir aday olabileceği düşünülmektedir (Anywar ve ark., 2020).

d- Tarçın

Tarçın (Cinnamon), yüzyıllardır çeşitli kültürlerde hem baharat hem de evde ilaç olarak çok yaygın kullanılmıştır. Tarçın kabuğundan elde edilen sinamaldehit, influenzaya karşı hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda viral protein sentezini inhibe ettiği bildirmiştir (Hayashi ve ark., 2007). Tarçının içerisinde bulunan kumarin bileşikler, viral polimeraz ve viral zarf proteini nöraminidaz ekspresyonunu önleyerek viral replikasyonu kontrol eden genlerin ekspresyonunu inhibe etmekte ve böylece anti-grip aktivite göstermektedir. Ayrıca glikoproteine zarar veren kumarin, virüsün konak hücreye girişini engelleyerek de antiviral aktivite göstermektedir (Mishra ve ark., 2020). Bu nedenle tarçının aktif bileşenleri, koronavirüs gibi RNA virüslerine karşı ortak mekanizmayı paylaşan virüslerde terapötik antiviral moleküler ajan olarak kullanım potansiyeli bulunmaktadır.

e- Meyan Kökü

Meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra*), yaşam süresini uzattığı düşünülen bir ajan olarak kabul edilir ve yapılan çalışmalarda bu kökün antiviral, antimikrobiyal, antienflamatuar ve antitümör gibi birçok farmakolojik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Chandrasekaran ve ark., 2011; Ahn ve ark., 2012; Khan ve ark., 2013; Adianti ve ark., 2014). Meyan kökü 20'den fazla triterpen ve 300'e yakın flavonoid içermektedir. Bunlar arasında glisirizin (GL), 18 β -glisiretinik asit (GA), liquiritigenin (LTG), likokalkon A (LCA), likokalkon E (LCE) ve glabridin (GLD), antiviral ve antimikrobiyal aktiviteye sahip ana aktif bileşenlerdir. Birçok çalışma iki triterpenoid'in (GL ve GA) antiviral aktiviteden sorumlu olduğunu göstermiştir. COVID-19 terapötikleri ile benzer bir antiviral mekanizması olan meyan kökünün antiviral potansiyeli, koronavirüse karşı interferon (IFN) salgısını uyarma ve viral bağlanmayı önleme yoluyla aktiviteyi önleyen antiviral ajanlar arasında iyi bir potansiyele sahiptir (Wang ve ark., 2015).

f- Karabiber

Karabiber (*Piper nigrum L.*) antik çağlardan beri nutrasötik ve farmasötik uygulamalarda potansiyel bir rol oynamıştır. Karabiber % 2-7.4 oranında piperin içerir ve bu temel biyoaktif bileşik; çeşitli in vitro ve in vivo deneysel çalışmalarda antioksidan, antitümör, anti-alerjik, antihipertansif, anti-astmatik, analjezik, ateş düşürücü, ishal önleyici, iltihap önleyici, anksiyolitik, spazm önleyici, hepatoprotektif, antidepresan, antibakteriyel, immünomodülatör, antifungal, antiapoptotik, antitiroid, antimutajenik ve antimetastatik etkileri gibi çok sayıda farmakolojik faydaları tanımlanmıştır (Smilkov ve ark., 2019; Haq ve ark., 2021). Ayrıca karabiber; içerisinde bulunan alkaloidler, flavonoidler, terpenler, steroidler, fenolik gibi

fitokimyasallar ile benzersiz amino asit ve polisakkarit varlığı nedeniyle antiviral, anti-inflamatuar, antipiretik, bağışıklık ve biyoyararlanımı artırıcı özellikleri bulunmakta olup hastalıkları önleyici özelliklere sahiptir (Rahman ve ark., 2021). Güçlü bir antimikrobiyal ajan olan karabiber, antiviral aktivitesini virüsün glikoprotein sentezini etkileyerek viral girişi inhibe etmesiyle yapmaktadır. Bununla birlikte karabiberin ana bileşeni piperinin, bir bağışıklık düzenleyici rezervuar olarak kabul edilmektedir (Priya ve Kumari, 2017).

2. Sonuç

Çağlardan beri geleneksel olarak kullanılan çok çeşitli antiviral bitkisel ilaçlar bulunmaktadır. Bu doğal ürün formülasyonlarının genelde viral istila, penetrasyon, replikasyon ve ekspresyon üzerine olan etkileri dikkat çekici olmuştur. COVID-19 ortaya çıktığı günden bu yana hastalığın yayılmasını önlemek ve tedavi etmek için fitokimyasallar umut verici alternatifler arasına girmiştir. Bitkisel ve hayvansal ürünlerin bu ölümcül virüse karşı değerlendirilmesine yönelik devam eden denemeler ve COVID-19'u tedavi etmedeki potansiyel olumlu yönlerini ortaya çıkarmak için araştırmalar sürmektedir. Bu araştırmalarda farklı bitki cinslerinin, etkili teknoloji ve testlerle birleştirerek virüsün yaşam döngüsünü bloke etmedeki rollerinin gelecekte ayrıntılı bir şekilde ortaya çıkarılacağı düşünülmektedir. Sentetik ilaçların hücreler üzerindeki advers etkileri, pahalı ve kısa yarılanma ömrüne sahip olmaları nedeniyle araştırmacılar alternatif olarak daha az toksik ve düşük maliyetli bitkisel kökenli ajanlara yönelmektedir. Polifenoller, COVID-19'la mücadelede etkin bir şekilde kullanılabilecek yeni ilaçların tasarlanması için potansiyel ve değerli bir kaynak olarak değerlendirilebileceği öngörülmektedir.

3. Referanslar

- Adianti, M., Aoki, C., Komoto, M., Deng, L., Shoji, I., Wahyuni, T. S. (2014). Anti-hepatitis C virus compounds obtained from *Glycyrrhiza uralensis* and other *Glycyrrhiza* species. *Microbiol Immunol.*, 58, 180–187.
- Ahmad, S, Abbasi, H. W., Shahid, S., Gul, S., Abbasi, S. W. (2021). Molecular docking, simulation and MM-PBSA studies of nigella sativa compounds: a computational quest to identify potential natural antiviral for COVID-19 treatment. *J Biomol Struct Dyn.*, 39(12), 4225-4233.

- Ahn, S. J., Cho, E. J., Kim, H. J., Park, S. N., Lim, Y. K., Kook, J. K. (2012). The antimicrobial effects of deglycyrrhizinated licorice root extract on *Streptococcus mutans* UA159 in both planktonic and biofilm cultures. *Anaerobe*, 18, 590–596.
- Amin, B., Hosseinzadeh, H. (2016). Black cumin (*Nigella sativa*) and its active constituent, thymoquinone: an overview on the analgesic and anti-inflammatory effects. *Planta Medica*, 82, 8–16.
- Anywar, G., Kakudidi, E., Byamukama, R., Mukonzo, J., Schubert, A., Oryem-Origa, H. (2020). Medicinal plants used by traditional medicine practitioners to boost the immune system in people living with HIV/-AIDS in Uganda. *European Journal of Integrative Medicine*, 35, 101011.
- Arisi, G. M. (2014). Nervous and immune systems signals and connections: cytokines in hippocampus physiology and pathology. *Epilepsy Behav.*, 38, 43–47.
- Bayan, L., Koulivand, P. R., Gorji, A. (2014). Garlic: A review of potential therapeutic effects. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 4, 1–14.
- Bo, H. X., Li, W. (2020). Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychol. Med.*, 1–2.
- Brendler, T., Al-Harrasi, A., Bauer, R., Gafner, S., Hardy, M. L., Heinrich, M., Hosseinzadeh, H., Izzo, A. A., Michaelis, M., Nassiri-Asl, M., Panossian, A., Wasser, S. P., Williamson, E. M. (2021). Botanical drugs and supplements affecting the immune response in the time of COVID-19: Implications for research and clinical practice. *Phytother Res.*, 35(6), 3013–3031.
- Bryant, R. A. (2018). The current evidence for acute stress disorder. *Curr. Psychiatry Rep.*, 20, 111.
- Calder, P. C. (2020). Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 3.
- Chandrasekaran, C. V., Deepak, H. B., Thiyagarajan, P., Kathiresan, S., Sangli, G. K., Deepak, M. (2011). Dual inhibitory effect of *Glycyrrhiza glabra* (GutGard™) on COX and LOX products. *Phytomedicine*, 18, 278–284.
- Chen, C., Zhang, X., Ju, Z., He, W. (2020). Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*, 36(6), 471–475.

- Chen, S., Wang, X., Ha, D., Yoshitake, R. (2021). White Button Mushroom (*Agaricus bisporus*) Interrupts Tissue AR-TMPRSS2 Expression and Attenuates Pro-inflammatory Cytokines in C57BL/6 Mice: Implication for COVID-19 Dietary Intervention. *Res Sq.*, rs.3.rs-244245.
- Cruz, B. C. F., Ronqui, L., Scharnoski, P., Scharnoski, P., Peruzzolo, M., Santos, P. R., Halak, A., Wielewski, P., Magro, J. M., de Araujo, K. F. (2019). Health Benefits of Honey. In V. de Alencar Arnaut de Toledo, E. D. Chambó (Eds.), *Honey Analysis-New Advances and Challenges*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.88211>.
- Dayem, A. A., Choi, H. Y., Kim, Y. B., Cho, S. G. (2015). Antiviral effect of methylated flavonol isorhamnetin against influenza. *PLoS One*, 10(3), e0121610.
- Dhar, D., Mohanty, A. (2020). Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res.*, 285, 198018.
- Din, A. U., Mazhar, M., Waseem, M., Ahmad, W., Bibi, A., Hassan, A., Ali, N., Gang, W., Qian, G., Ullah, R., Shah, T., Ullah, M., Khan, I., Nisar, M. F., Wu, J. (2021). SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *Biomed Pharmacother*, 133, 110947.
- Dong, C., Xiaokun, L., Qifa, S., Chenchang, H., Feifei, S., Jianyi, D., Yinghai, Y., Jianping, H., Xiaoming, Z. (2020). Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxivpreprint*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028530>.
- Fraga C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O., Tomás-Barberán, F. A. (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food & Function*, 10(2), 514–528.
- Gale, S. D., Berrett, A. N., Erickson, L. D., Brown, B. L., Hedges, D. W. (2018). Association between virus exposure and depression in US adults. *Psychiatry Res.*, 261, 73–79.
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 20, 30099–40006.
- Gouda, A. S., Abdelruhman, F. G., Sabbah Alenezi, H., Mégarbane, B. (2021). Theoretical benefits of yogurt-derived bioactive peptides and probiotics in COVID-19 patients - A narrative review and hypotheses. *Saudi J Biol Sci*, 28(10), 5897-5905.

- Guo, Q., Zheng, Y., Shi, J., Wang, J., Li, G., Li, C., Fromson, J. A., Xu, Y., Liu, X., Xu, H., Zhang, T., Lu, Y., Chen, X., Hu, H., Tang, Y., Yang, S., Zhou, H., Wang, X., Chen, H., Wang, Z., Yang, Z. (2020). Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: a mixed-method study. *Brain Behav. Immun.*, 88, 17-27.
- Haas, P., Muralidharan, M., Krogan, N. J., Kaake, R. M., Hüttenhain, R. (2021). Proteomic Approaches to Study SARS-CoV-2 Biology and COVID-19 Pathology. *J Proteome Res.*, 20(2), 1133-1152.
- Hamida, R. S., Shami, A., Ali, M. A., Almohawes, Z. N., Mohammed, A. E., Bin-Meferij, M. M. (2021). Kefir: A protective dietary supplementation against viral infection. *Biomed Pharmacother*, 133, 110974.
- Haq, I. U., Imran, M., Nadeem, M., Tufail, T., Gondal, T. A., Mubarak, M. S. (2021). Piperine: A review of its biological effects. *Phytother Res.*, 35(2), 680-700.
- Hayashi, K., Imanishi, N., Kashiwayama, Y., Kawano, A., Terasawa, K., Shimada, Y. (2007). Inhibitory effect of cinnamaldehyde, derived from Cinnamomi cortex, on the growth of influenza A/PR/8 virus in vitro and in vivo. *Antivir. Res.*, 74, 1–8.
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 11(8), 506–514.
- Ho, P., Zheng, J. Q., Wu, C. C., Hou, Y. C., Liu, W. C., Lu, C. L., Zheng, C. M., Lu, K. C., Chao, Y. C. (2021). Perspective Adjunctive Therapies for COVID-19: Beyond Antiviral Therapy. *Int J Med Sci.*, 1;18(2), 314-324.
- Ichinohe, T., Pang, I. K., Kumamoto, Y., Peaper, D. R., Ho, J. H., Murray, T. S. (2011). Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 108(13), 5354–5359.
- Kaya, S., Uzdil, Z., Cakiroğlu, F. P. (2021). Evaluation of the effects of fear and anxiety on nutrition during the COVID-19 pandemic in Turkey. *Public Health Nutr.*, 24(2), 282-289.
- Khalil, A., Tazeddinova, D. (2020). The upshot of Polyphenolic compounds on immunity amid COVID-19 pandemic and other emerging communicable diseases: An appraisal. *Nat Prod Bioprospect.*, 10(6), 411-429.

- Khan, R., Khan, A. Q., Lateef, A., Rehman, M. U., Tahir, M., Ali, F. (2013). Glycyrrhizic acid suppresses the development of precancerous lesions *via* regulating the hyperproliferation, inflammation, angiogenesis and apoptosis in the colon of Wistar rats. *PLoS One*, 8, e56020.
- Khanna, K., Kohli, S. K., Kaur, R., Bhardwaj, A., Bhardwaj, V., Ohri, P., Sharma, A., Ahmad, A., Bhardwaj, R., Ahmad, P. (2021). Herbal immune-boosters: Substantial warriors of pandemic Covid-19 battle. *Phytomedicine*, 85, 153361.
- Kwon, M. J., Shin, H. M., Perumalsamy, H., Wang, X., Ahn, Y. J. (2020). Antiviral effects and possible mechanisms of action of constituents from Brazilian propolis and related compounds. *Journal of Apicultural Research*, 59(4), 413-425.
- Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 81(2), 266–275.
- Lei, W. T., Shih, P. C., Liu, S. J., Lin, C. Y., Yeh, T. L. (2017). Effect of probiotics and prebiotics on immune response to influenza vaccination in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, 9(11), 1175.
- Lima, W. G., Brito, J. C., Da Cruz Nizer, W. S. (2021). Bee products as a source of promising therapeutic and chemoprophylaxis strategies against COVID-19 (SARS-CoV-2). *Phytotherapy Research*, 35(2), 743-750.
- Lotrich, F. E. (2015). Inflammatory cytokine-associated depression. *Brain Res.*, 1617, 113–125.
- Ma, K., Wang, X., Feng, S., Xia, X., Zhang, H., Rahaman, A., Dong, Z., Lu, Y., Li, X., Zhou, X., Zhao, H., Wang, Y., Wang, S., Baloch, Z. (2020). From the perspective of Traditional Chinese Medicine: Treatment of mental disorders in COVID-19 survivors. *Biomed Pharmacother*, 132, 110810.
- Mehany, T., Khalifa, I., Barakat, H., Althwab, S. A., Alharbi, Y. M., El-Sohaimey, S. (2021). Polyphenols as promising biologically active substances for preventing SARS-CoV-2: A review with research evidence and underlying mechanisms. *Food Biosci.*, 40, 100891.
- Mehrbod, P. I., Amini, E. I., Tavassoti-Kheiri, M. (2009). Antiviral activity of garlic extract on influenza virus. *Iranian Journal of Virology*, 3, 19–23.

- Mishra, S., Pandey, A., Manvati, S. (2020). Coumarin: an emerging antiviral agent. *Heliyon*, 27; 6(1), e03217.
- Monteleone, G., Sarzi-Puttini, P. C., Ardizzone, S. (2020). Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *The Lancet Rheumatology*, 2(5), e255-e256. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30092-8.
- Mosleh, G., Badr, P., Zaeri, M., Mohagheghzadeh, A. (2021). Potentials of Antitussive Traditional Persian Functional Foods for COVID-19 Therapy. *Front Pharmacol.*, 12, 624006.
- Motilva, M. J., Serra, A., Macià, A. (2013). Review Analysis of food polyphenols by ultra high-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry: An overview. *J. Chromatogr. A.*, 1292, 66–82.
- O'Neill, R. T. (2021). Reacting to crises: The COVID-19 impact on biostatistics/epidemiology. *Contemp Clin Trials*, 102, 106214.
- Özgen Özkaya, Ş. (2021). Yaşam Kalitesi ve Fonksiyonel Besinler. *Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(1), 62-68
- Priya, N. C., Kumari, P. S. (2017). Antiviral activities and cytotoxicity assay of seed extracts of *Piper longum* and *Piper nigrum* on human cell lines. *Int. J. Pharmaceut. Sci. Rev. Res.*, 44, 197–202.
- Qaba, H. (2019). Determination of polyphenolic compounds in plant product matrices by high performance liquid chromatography method. (Yüksek Lisans Tezi).
- <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=vjszP7PzV0HebcjFEvDfwEyZ0Fh6zGHI-oPfW-z6l8t0hOqKWB7MD-KPz8pn00gC>.
<https://hdl.handle.net/20.500.13087/1574>
- Quade, B. N., Parker, M. D., Occhipinti, R. (2021). The therapeutic importance of acid-base balance. *Biochem Pharmacol.*, 183, 114278.
- Quero, J., Mármol, I., Cerrada, E., Rodríguez-Yoldi, M. J. (2020). Insight into the potential application of polyphenol-rich dietary intervention in degenerative disease management. *Food & Function*, 11(4), 2805–2825.
- Rahman, M. M., Mosaddik, A., Alam, A. K. (2021). Traditional foods with their constituent's antiviral and immune system modulating properties. *Heliyon*. 7(1), e05957.

- Rzepecka-Stojko, A., Stojko, J., Kurek-Górecka, A., Górecki, M., Kabała-Dzik, A., Kubina, R., Moździerz, A., Buszman, E. (2015). Polyphenols from bee pollen: Structure, absorption, metabolism and biological activity. *Molecules*, 20(12), 21732–21749.
- Samarghandian, S., Farkhondeh, T., Samini, F. (2017). Honey and health: A review of recent clinical research. *Pharmacognosy Research*, 9(2), 121–127.
- Savaiano, D. A., Hutkins, R. W. (2021). Yogurt, cultured fermented milk, and health: A systematic review. *Nutrition Reviews*, 79(5), 599–614.
- Schandalik, R., Gatti, G., Perucca, E. (1992). Pharmacokinetics of silybin in bile following administration of silipide and silymarin in cholecystectomy patients. *Arzneim. Forsch*, 42, 964–968.
- Sharma, N. (2019). Efficacy of garlic and onion against virus. *Int. J. Res. Pharm. Sci.*, 10, 3578–3586, <https://doi.org/10.26452/ijrps.v10i4.1738>.
- Silva, R. F. M., Pogačnik, L. (2020). Polyphenols from food and natural products: Neuroprotection and safety. *Antioxidants*, 9(1), 61.
- Smilkov, K., Ackova, D. G., Cvetkovski, A., Ruskovska, T., Vidovic, B., Atalay, M. (2019). Piperine: Old spice and new Nutraceutical? *Current Pharmaceutical Design*, 25(15), 1729–1739.
- Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozłowski, H. N., Malekjahani, A., Osborne, M., Li, V. Y. C., Chen, H., Mubareka, S., Gubbay, J. B., Chan, W. C. W. (2020). Diagnosing COVID-19: The disease and tools for detection. *ACS Nano*, 14, 3822–3835.
- Wang, L., Yang, R., Yuan, B., Liu, Y., Liu, C. (2015). The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb. *Acta Pharm. Sin. B.*, 5, 310–315.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323, 1061–1069.
- Watanabe, K., Rahmasari, R., Matsunaga, A., Haruyama, T., Kobayashi, N. (2014). Anti-influenza viral effects of honey in vitro: potent high activity of manuka honey. *Arch. Med. Res.*, 45, 359–365.
- WHO (2022). World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 20 Mayıs 2022 tarihinde <https://covid19.who.int/> adresinden erişildi.

- Xue, H., Zhang, H., Lu, Z. (2020). Analysis on TCM clinical characteristics of 66 COVID-19 cases in the recovery period. *Shanghai J. Tradit. Chin. Med.*, 54, 46–49.
- Zhang, D. H., Wu, K. L., Zhang, X., Deng, S. Q., Peng B. (2020). In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. *Journal of Integrative Medicine*, 18(2), 152–158.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 38

insac



**Aortic Stenosis
(Yakup Çetinkaya)**

Aortic Stenosis

Yakup Çetinkaya

Niğde Ömer Halisdemir Training and Research Hospital Cardiology Department

E-mail: cyakup@hotmail.com

1. Introduction

The aortic valve is a complex structure that separates the left ventricle from the aorta. Aortic valve leaves, annulus, sinus valsalva and sinotubular junction form this complex. Aortic valve leaves consist of 3 symmetrical, crescent-shaped leaflets, left, right and non-coronary (1).

2. Physiopathology:

Since aortic stenosis progresses slowly, it allows the adaptation of the left ventricle and compensatory mechanisms constitute the pathophysiology of the disease. The stenosis in the left ventricular outflow tract increases the pressure in the left ventricle and causes concentric hypertrophy of the ventricle. In advanced aortic stenosis, the end-systolic volume and pressure increase in the ventricle as a result of decreased systolic stroke volume. This causes an increase in left atrial volume and pressure. The increased volume of the left atrium is added to the increased end-systolic and end-diastolic volume. This increases left ventricular systolic pressure and wall stress, causing parallel replication of sarcomeres and thickening of the left ventricular wall. These compensatory mechanisms can maintain cardiac output for years (2). Prolonged increased afterload causes degeneration and fibrosis in myositis, resulting in irreversible deterioration of left ventricular systolic function. In addition, the oxygen consumption of the hypertrophic myocardium increases and it becomes susceptible to subendocardial ischemia. Worsening of subendocardial ischemia causes further deterioration of both systolic and diastolic functions (3).

3. Etiology:

The incidence of aortic stenosis in the community and its etiology vary according to age groups. In the echocardiography screening performed in people over 65 years of age, 2% aortic stenosis and 29% non-stenosis aortic

sclerosis were detected. The incidence of aortic stenosis increases with age and is more common in men.

4. Clinic:

Aortic stenosis remains asymptomatic for a long time as left ventricular adaptation and compensatory mechanisms are activated, and it is usually detected on echocardiography when a systolic murmur is heard during physical examination. The symptoms of aortic stenosis, such as exercise dyspnea, angina, syncope, and congestive heart failure, occur when compensatory mechanisms are insufficient. In asymptomatic patients, exercise dyspnea can be seen in the initial stages, and this occurs with the reflection of the left ventricular pressure, which increases with exercise, to the left atrium. Angina pectoralis can be seen in 70% of patients with severe aortic stenosis, and coronary artery disease is also detected in half of patients with aortic stenosis. Angina pectoris develops as a result of prolonged systolic phase and shortening of the diastole phase as a result of tachycardia, insufficient blood supply to the coronary arteries, increased myocardial oxygen demand as a result of ventricular hypertrophy, increased systolic pressure and exposure of intermyocardial coronary arteries to compression.

5. Syncope

It can be seen in approximately 14-25% of patients with aortic stenosis. The generally accepted theory of syncope is cerebral hypotension as a result of peripheral vasodilation (exertion, fever, arrhythmia) that cannot be transmitted or perceived to the left ventricle or that adequate flow is not provided by the left ventricle (1, 4).

6. Physical Examination:

Patients with aortic stenosis have weak, delayed peak beat and prolonged carotid pulses. In elderly patients, this finding due to atherosclerosis may not be seen. The arterial trace is in the form of *pulsus parvus et tardus*, that is, it increases weakly and slowly. Arterial pulse is a physical examination finding that indicates aortic severity. The most specific listening sound in patients with aortic stenosis is the systolic murmur heard in the right second intercostal space (*crescendo-decrescendo*). This murmur spreads to the carotid arteries, pericardium, and apex of the heart (1).

7. Diagnostic Methods:

7.1. Electrocardiography:

In isolated severe aortic stenosis, an increase in the voltage of the QRS wave, left ventricular hypertrophy findings, and ST-T changes are observed, but ECG findings are not sensitive and specific for aortic stenosis.

7.2. Teleradiography:

It can be completely normal. The left heart border may be rounded due to left ventricular hypertrophy. Poststenotic dilatation may be seen in the ascending aorta. Aortic valve calcification can be seen on the lateral radiograph.

7.3. Echocardiography:

It is the preferred laboratory method for the diagnosis of aortic stenosis, determination of its etiology and localization, and determination of its severity. In addition, left ventricular muscle mass, left ventricular dimensions and functions can be determined. After the diagnosis is reached, while the patient is followed up clinically at regular intervals, echocardiographic follow-up should be performed with the frequency determined according to the degree of disease.

In parasternal long axis examination, aortic root, left and non-coronary cusps, proximal aortic width, left ventricular wall thicknesses and left ventricular diameters, ejection fraction (EF), left atrial diameter are evaluated with two-dimensional and M-mode echo.

In a normal 3-cuspid valve, the coaptation line is in the center, if there is a bicuspid aorta, the closing line may be eccentric. Systolic doming of the cusps can be seen in congenital and rheumatic aortic stenosis. Left ventricular outflow tract diameter required to calculate valve area with continuity equation is measured in this position. Subaortic and supraaortic aortic stenosis can be visualized in this position.

In parasternal axis imaging, the number of commissures and cusps, the shape of the valve orifice, and the degree of patency are determined. The lid with three cusps opens in the form of a triangle, while the opening described as an ellipse or fish mouth is compatible with the bicuspid lid. A unicuspid lid, on the other hand, shows an elliptical opening that fits like a radius, not the diameter of the lid.

According to the period of aortic valve stenosis, different abnormalities can be detected in the valve anatomy: Although there is no aortic stenosis, the presence of bicuspid aorta or other congenital anomalies or sclerosis of the aortic valve should suggest that the person is a candidate for aortic stenosis. Normally, Aortic V is max. <2 m/s. In progressive aortic stenosis, rheumatic

valve changes appear with mild to moderate leaflet calcification in the bicuspid or triliflet, decreased systolic motion, or commissure fusion.

In severe aortic stenosis, there is significantly reduced and severe valve calcification. Left ventricular hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction first, then systolic dysfunction and pulmonary hypertension develops.

Grading of aortic stenosis severity is classified in table 1.

Degree of Aortic Stenosis	Aortic valve area	Maximum Jet Velocity	Gradient
Mild	>1.5 cm	2.0-2.9 m/sec	<20 mmHg
Medium	1.0-1.5 cm	3.0-3.9 m/sec	20-39 mmHg
Severe	<1.0 cm	>4.0 m/sec	>40 mmHg

7.4. Transesophageal Echocardiography (TEE)

The orifice area of the aortic valve can be calculated planimetrically. This calculation may not be possible if the valve is severely calcified. In bicuspid aortic valve, where the orifice is conical, the smallest area to be calculated should be carefully sought. TEE is also useful for visualizing the structure of the aortic valve, determining the number of cusps, and distinguishing subaortic membrane and hypertrophic cardiomyopathy.

7.5. Low-dose Dobutamine Echocardiography:

When left ventricular systolic dysfunction (LVEF <50) develops, the transaortic gradient may be low (Aortic V MAX <4 m/s or mean pressure gradient 40 mmHg, Period P2) despite the presence of severe aortic stenosis (valve area < 1.0 cm²). It is called low flow/low gradient aortic stenosis. In this situation, low-dose dobutamine stress echocardiography can identify patients who might benefit from aortic valve replacement by investigating "contractile reserve" (Class II A).

7.6. Exercise Test:

In symptomatic severe aortic stenosis (Aortic V 24 m/sec or mean pressure gradient 40 mmHg exercise test should not be performed.

7.7. Heart Catheterization

Although it was previously considered the gold standard for grading aortic stenosis, today there is no need for catheterization unless the echo-Doppler study is adequate and conflicting with clinical findings (Class III); however, coronary angiography should be performed before valve surgery in patients with advanced age or high risk factors for coronary disease (Class I). When clinical and echocardiographic data are conflicting, hemodynamic data should be obtained by catheterization to more accurately determine the severity of aortic stenosis (Class I).

Differences in the findings measured by catheterization and echocardiography methods are common. It is therefore very important to understand what is being measured by which method. The mean gradient measured on catheterization is equivalent to the mean gradient measured on echocardiography. However, simultaneous measurements must be made by experts. The peak gradient measured in catheterization is lower than that measured in echocardiography. Because the peak-to-peak gradient is measured in catheterization, and "peak instantaneous gradient" is measured in echocardiography.

The most precise determination of transaortic valve gradient can be made with two separate catheters or with a double lumen pigtail catheter. In the first method, both femoral arteries must be cannulated. Another accepted method is "pull back" (pressure recording while pulling the catheter from the left ventricle to the aorta). In this case, pressures are not taken simultaneously, only the "peak to peak" gradient is measured.

In severe aortic stenosis, low osmolarity and nonionic contrast agents should be used when performing catheterization. Since these agents cause less peripheral vasodilation, bradycardia, transient myocardial dysfunction, and osmotic diuresis, the risk of hypotension is low.

The Gorlin formula is used to calculate the aortic valve area (AVA) with the catheterization method:

$$\text{AVA (cm}^2\text{)}: \text{Stroke volume} \times 1000 / (44.3 \times \text{SEP} \times \text{Heart rate} \times \text{MVG})$$

[SEP: Systolic ejection period, time from opening to closing of the aortic valve (seconds), MVG: mean valvular gradient.]

The Gorlin formula was originally defined in mitral valve stenosis and is flow dependent. In patients with low cardiac output and low pressure gradient, it may falsely give too low valve area. In this case, it would be appropriate to repeat the calculation by infusion of dobutamine. While the Gorlin formula reflects the anatomical area of the aortic valve, the physiological area (vena contracta) is measured by the continuity equation

method used in the Doppler method, and therefore the area is found to be smaller than the Gorlin formula in the Doppler method (5,6).

7.8. Differential Diagnosis

Differential diagnosis of valvular aortic stenosis with subvalvular and supra-valvular aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy is required. There may be some physical findings in this regard. Systemic hypertension, mitral regurgitation, neck vessel stenosis and pulmonary stenosis can be counted among the conditions that may require differential diagnosis due to a systolic murmur of aortic stenosis. In addition, in cases of heart failure of unknown origin, the murmur may be very faint or inaudible due to the low flow rate. In these cases, aortic stenosis should also be considered.

Table 2: Periods of Valvular Aortic Stenosis (AHA/ACC)

PERIOD	DEFINITION	VALVULAR ANATOMY	HEMODYNAMIC RESULTS	SYMPTOMS
A	• Patients at risk of AS	• Bicuspid aortic valve	• Unavailable	• Unavailable
B	• Progressive AS	• Mild calcification of the bicuspid valve or trileaflet valve • Rheumatic valve structure and commissure fusion		• Normal EF • Early LV diastolic dysfunction
C1	• Asymptomatic severe AS	• Severe valve calcification, congenital stenosis and significant reduction in valve patency	• Normal LVEF • Early LV diastolic dysfunction • Left ventricular hypertrophy	• Unavailable
C2	• Asymptomatic severe AS and systolic LV dysfunction	• Severe valve calcification, congenital stenosis and significant reduction in valve patency	• LVEF <50%	• Unavailable
D1	• Symptomatic high gradient AS	• Severe valve calcification, congenital stenosis and significant reduction in valve patency	• LV diastolic dysfunction • Left ventricular hypertrophy • Pulmonary hypertension	• Exercise dyspnea • Exercise angina • Presyncope/syncope during exertion
D2	• Symptomatic low gradient AS and low LVEF	• Severe valve calcification, congenital stenosis and significant reduction in valve patency	• LV diastolic dysfunction • Left ventricular hypertrophy • LVEF <50%	• Heart failure • Angina • Presyncope-syncope
D3	• Symptomatic low-grade AS and normal LVEF	• Severe valve calcification, congenital stenosis and significant reduction in valve patency	• Increased LV wall thickness • Low stroke volume • Restrictive pattern • LVEF >50%	• Heart failure • Angina • Presyncope-syncope

AS: Aortic Stenosis, EF:Ejection Fraction, LV:Left Ventricle

8. Treatment

The period of aortic stenosis should be considered in the decision of medical or surgical treatment. Valve anatomy, hemodynamic findings and results, and associated symptoms according to the stages (A, B, C, D) of valvular aortic stenosis are shown in the Table. Before the development of aortic stenosis, patients at risk in this respect are in the A period, those with progression B, those with asymptomatic aortic stenosis C and symptomatic patients D.

8.1. Medical Treatment

8.1.1. Medical Treatment in Asymptomatic Patients:

Treatment should aim at primary prevention of coronary disease, maintenance of sinus rhythm, and blood pressure control. If there is hypertension accompanying aortic stenosis, patients in Stages A, B, and C (asymptomatic aortic stenosis) are treated as in the standard anti-hypertensive treatment guidelines (calcium antagonists, ACE inhibitors, ARB); however, drugs should be started at a low dose and preferably increased if necessary (Class I, B).

8.1.2. Medical Treatment in Symptomatic Patients:

There is no effective pharmacological treatment for severe aortic stenosis and the main treatment is surgical valve replacement. When the symptoms begin, if medical treatment is satisfied, life expectancy is considerably lower than surgical treatment.

In patients with severe aortic stenosis, who develop functional capacity class 4 and decompensated heart failure, vasodilator drugs can be used temporarily for acute treatment, provided invasive hemodynamic monitoring (Class II, B).

If aortic stenosis is accompanied by heart failure, diuretics are used to reduce pulmonary congestion. In this situation, it is very important to avoid hypotension and hypervolemia. While angiotensin converting (ACE) inhibitors prolong life in other cases of heart failure, they are contraindicated in severe aortic stenosis. If atrial fibrillation with rapid ventricular response is present, digoxin can be used for rate control.

If coronary artery disease is accompanied, one should be very careful in the use of nitrates and it should be taken into account that cerebral hypo perfusion and syncope can be caused.

8.2. Statin Therapy:

Statin therapy has no place in the prevention of hemodynamic progression in mild or moderate calcific aortic valve disease.

8.3. Antibiotic Prophylaxis:

According to current guidelines, only people with prosthetic valves or who have had endocarditis require antibiotic prophylaxis before dental procedures.

8.4. Surgical Treatment

Aortic valve replacement should be preferred to aortic valve repair operations. Early postoperative fibrosis and retraction in repair operations cause progressive aortic regurgitation.

The main indications for aortic valve replacement are shown in Table 2.

AVR should be performed in symptomatic severe aortic stenosis ($V_{\max} > 4$ m/sec. Mean gradient > 40 mmHg) (Class I). Although severe aortic stenosis is asymptomatic, if left ventricular functions are impaired or cardiac surgery is required for other reasons, it would be appropriate to perform AVR together (Class I). AVR can be performed if asymptomatic aortic stenosis is very severe ($V_{\max} > 5$ m/s and mean gradient > 60 mmHg,) and the surgical risk is low or if hypotension develops on exercise test (Class II A). AVR may also be considered in patients with low surgical risk even if severe aortic stenosis is asymptomatic (Class II B).

In patients with less severe aortic stenosis ($V_{\max}$ 3.0-3.9 m/s and mean gradient > 20 -39 mmHg), the indication for aortic valve replacement is weaker and should be applied in special cases. LVEF should be considered if these patients are symptomatic. If $AVEF < 50$, AVR can be performed if $AVA < 1 \text{ cm}^2$ and $v_{\max} > 2.4$ m/s during dobutamine stress echo (Class II A). On the other hand, when AVA is $< 1 \text{ cm}^2$ despite normal EF, AVR can be performed if it is sure that the cause of the symptoms is aortic stenosis (Class II A). Finally, even if the patients in this group are asymptomatic, if cardiac surgery is planned for another reason, AVR can also be applied (Class II A).

8.5. Aortic Pseudo-Stenosis:

In patients with primary contractile dysfunction and mild aortic stenosis, valve area can be miscalculated as low. This is mainly due to the reduction of the valve opening due to the low flow rate. It may be possible to distinguish patients with low gradient and low EF from patients with severe aortic stenosis with dobutamine or nitroprusside infusion. While the gradient is not

increased with dobutamine in pseudostenosis, the valve area increases by more than 0.3 cm^2 . Nitroprusside aids the separation by a different mechanism. Since it reduces systemic vascular resistance, the gradient increases in severe aortic stenosis and cardiac output cannot increase. In pseudo-stenosis, on the other hand, since the valve resistance is low, the gradient does not increase and cardiac output increases.

Table 3: Indications for Aortic Valve Replacement in Aortic Stenosis
Acc/Aha Guide

DESCRIBING	CLASS REGISTRATION LEVEL
In severe high-grade aortic stenosis, AVR should be performed in case of history or complaints on exertion test (Period D1).	I,B
In patients with asymptomatic severe aortic stenosis, AVR should be performed if LVEF is 40/50 (Period C2).	I,B
AVR should be performed in patients with severe aortic stenosis (Period C or D) who require cardiac surgery for another reason.	I,B
In asymptomatic patients with very severe (vm $>5.0 \text{ ms}$) aortic stenosis (Term C or D), AVR may be performed if the surgical risk is low.	IIA,B
In asymptomatic patients with severe aortic stenosis (Period C1), AVR can be performed if exercise tolerance decreases or blood pressure decreases with exercise.	IIA,B
In symptomatic patients with low flow/low gradient severe aortic stenosis and low LVEF, AVR can be performed if v _{max} is $>24.0 \text{ ms}$ (or mean pressure gradient $>40 \text{ mmHg}$) and AVAS $>1.0 \text{ cm}^2$ at any dobutamine dose during the low-dose dobutamine stress test.	IIA,B
Symptomatic patients with low flow/low gradient severe aortic stenosis (Term D3) are normotensive and have a LVEF of 29-50, but AVR can be performed if clinical, hemodynamic, and anatomical data strongly support valvular stenosis as the cause of symptoms.	IIA,C
AVR can also be performed in patients with moderate aortic stenosis (Aortic velocity $3.0\text{-}3.9 \text{ m/sec}$) (Period B) if cardiac surgery is to be performed for another reason.	IIA,C
In patients with asymptomatic severe aortic stenosis (Term C), AVR may be considered if the disease progresses rapidly and the surgical risk is low.	IIB,C

8.6. Aortic Valve Replacement

Aortic valve replacement is a treatment method that can increase the quality of life and prolong life, even in elderly patients, provided that they do not have multiple comorbidities. Surgical success and mortality rates may

vary according to patient age and the presence of other diseases, including coronary artery disease. Surgical options can be summarized as mechanical valve prostheses, biological prostheses and pulmonary valve autograft and homografts.

8.7. Mechanical Covers:

The most commonly used are St. Jude, Medtronic-Hall, and CarboMedics prostheses. Lifelong anticoagulant therapy is required to reduce the risk of valve thrombosis and thromboembolism. These valves can maintain their normal functions for years, thanks to carefully applied long-term anticoagulation and endocarditis prophylaxis.

8.8. Bioprotheses:

This includes porcine heterografts and bovine pericardial prostheses. These valves are often preferred in patients over 60 years of age, as the rate of structural damage and degeneration will be less than in younger patients. Long-term anticoagulation is not necessary because these prostheses have a low risk of thromboembolism. All prostheses have some pressure gradient despite normal function due to the sewing ring and prosthetic feet. To minimize this gradient, the largest possible size valve should be implanted.

Pulmonary Valve Autograft (Ross procedure) and Homografts: The Ross procedure is an operation to remove the pulmonary valve and main pulmonary artery and re-implant the coronary arteries in the aortic position. A pulmonary homograft is placed in the pulmonary position. This operation is preferred in children and growing adolescents. The autograft continues to grow with the patient, has a good hemodynamic profile and does not require anticoagulation. This procedure is technically difficult and lengthy. It is an operation that turns a single valve problem into a two valve problem in the future. Pulmonary homograft problems are common and new operations are required in the future.

Aortic homografts have been used in young patients and especially in those who avoid anticoagulant use. Unfortunately, current data do not show a significant durability advantage of these valves over bioprotheses. Therefore, its use is limited except in cases of endocarditis with pyogenic complications and in some cases where the left ventricular outflow tract is small (5,7,8).

9. Percutaneous Interventional Treatment Methods

9.1. Percutaneous Aortic Balloon Valvuloplasty:

Balloon valvuloplasty is superior to surgery as a safe and effective treatment modality in pediatric congenital noncalcific aortic stenosis. More than half of children need redilation within 10 years. Aortic regurgitation is a known complication, but the number of patients with moderate to severe regurgitation is not high.

It is not an effective and safe long-term treatment in adults. Restenosis develops in more than half of the patients within 6 months. It is not a method of prolonging lifespan. It can only be used for palliative treatment of symptoms and to save time in the interim in patients undergoing aortic valve replacement or Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). (Class II B)

9.2. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI):

With this new method developed in recent years, a bioprosthesis stented to the native aortic valve is placed percutaneously through the arterial route or transapically through a small incision in the chest wall. This method is performed by a very experienced and multidisciplinary team (interventional cardiologist, cardiovascular surgeon, cardiac anesthesiologist, imaging specialist cardiologist or radiologist). During the procedure, the native valve is first dilated with a balloon and the stented valve is placed in the time saved by rapid pacing (9).

Paravalvular leak is a common complication of the procedure.

AHA/ACC recommendations for the selection of TAVI and aortic valve replacement alternatives are summarized in Table 3. The heart valve team should make the choice between TAVI and AVR.

Table 4: AHA/ACC Guide to Select TAVI and AVR

DESCRIBING	CLASS EVIDENCE LEVEL
• If the surgical risk is low in patients with AVR indication, AVR should be performed. • If the surgical risk is moderate in patients with AVR indication, AVR should be preferred. • In patients with AVR indication, the decision for surgical AVR or TAVI should be made by the heart valve team. • TAVI should be preferred in patients with AVR indication if the surgical risk is high and life expectancy is above 12 months.	I,A I,A I,A I,A
• TAVI is recommended as an alternative in patients with AVR indication if the surgical risk is moderate.	IIA,B
• Percutaneous aortic dilatation may be considered as a bridge before TAVI and AVR in patients with severe aortic stenosis with severe symptoms. • TAVI should not be performed if the diseases accompanying the Aortic Stenosis prevent the benefits of correcting the Aortic Stenosis.	IIB,C III,B

10. Natural Course and Prognosis

In aortic stenosis a long, asymptomatic latent phase can be seen. As the obstruction increases, myocardial loading continues in parallel. During this period, life expectancy is close to normal. Despite critical stenosis, the annual risk of sudden cardiac death in asymptomatic patients is less than 2%. Although the duration of the latent period differs from person to person, the mean aortic gradient increases by 7 mm Hg per year, while a 0.1 cm² decrease in valve area is expected. It is a period in which patients should be followed up clinically in terms of symptom development and echocardiography in terms of monitoring lesion progression. Due to the gradual narrowing of the valve, the possibility of the development of symptoms and the need for surgical intervention within two years after the valve flow velocity exceeds 4 m/s in Doppler echocardiography is very high.

Life expectancy is markedly reduced after symptoms appear in aortic stenosis. Generally, life expectancy is 5 years in patients with angina, and 3 years in those with syncope symptoms. The average life expectancy in patients with heart failure is less than 2 years. The risk of sudden death is increased in symptomatic severe aortic stenosis associated with left ventricular hypertrophy, ischemia, and hypotension or arrhythmia due to left ventricular dysfunction (10).

11. References:

- [1] Anderson RH, Devine WA, Ho SY et al. The myth of the aortic annulus: The anatomy of the subaortic outflow tract. *Ann Thorac Surg*, 1991;52:640-6.
- [2] (Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD) (Temporal changes in the causes of aortic stenosis: A surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc*, 1987;62:119-23.
- [3] Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart*, 2000;83: 721-5
- [4] -Kıralı K, Rabuş MB Aort Darlığı Paç M, Aka SA, Akçevin A, Büket S, Sarioğlu T, ed. *Kalp ve Damar Cerrahisi MN Medikal Nobel Tıp Kitabevi* 2013: 8-34
- [5] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al, ACC/AHA) 2006 Guidelines for the Management of Patients with the Valvular Heart Disease *Circulation* 2006;114:e84-e231
- [6] Gill, H., Fernandes, J., Chehab, O., Prendergast, B., Redwood, S., Chiribiri, A., ... & Lamata, P. (2021). Evaluation of aortic stenosis: from Bernoulli and Doppler to Navier-Stokes. *Trends in cardiovascular medicine*.
- [7] Afshar, M., Yazdan-Ashoori, S., Engert, J. C., & Thanassoulis, G. (2021). Drugs for prevention and treatment of aortic stenosis: how close are we?. *Canadian Journal of Cardiology*, 37(7), 1016-1026.
- [8] Khanji, M. Y., Ricci, F., Galusko, V., Sekar, B., Chahal, C. A. A., Ceriello, L., ... & Ionescu, A. (2021). Management of aortic stenosis: a systematic review of clinical practice guidelines and recommendations. *European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes*, 7(4), 340-353
- [9] Carabello BA, Hahn RT. Aortic Valve Disease. In Hurst's The Heart Ed: Valentin Fuster .McGraw Hill Education 14 th Edition. 2017;1196-1214
- [10] von Kappelgaard, L., Gislason, G., Davidsen, M., Zwisler, A. D., & Juel, K. (2021). Temporal trends and socioeconomic differences in treatment and mortality following a diagnosis of aortic stenosis. *International Journal of Cardiology*, 336, 87-92.)

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 39

insac



**Paranasal Sinüs Anatomisi ve Varyasyonları
(Ali Keleş)**

Paranasal Sinüs Anatomisi ve Varyasyonları

Öğr. Gör. Dr. Ali Keleş

*Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Anatomi AD.*

E-mail: alikeles@kmu.edu.tr

1. Giriş

Sinus paranasales burun boşluğu etrafında bulunan, şekil ve boyutları kişiler arasında farklılık gösteren içi hava dolu kemik boşluklarıdır. Burun mukozasının embriyonal dönemde kemiklere gömülmesinden dolayı sinus paranasales'in mukozası ile burun boşluğu mukozası devamlık gösterir. Yeni doğanlarda ise yeni oluşmaya başlamıştır (sinus frontalis ve sinus sphenoidalis yeni doğanda bulunmaz). İçerisi sıvı ile dolu olan sinüsler daha sonra hava ile dolar. Ergenlik ile birlikte bu sinüsler genişler. Paranasal sinüsler burun boşluğunun lateral duvarına açılır ve mukoza salgısını (mukus) burun boşluğuna akıtırlar. Paranasal sinusların toplam hacmi ise 80 cm³ kadardır. Sinus paranasales; sinus frontalis, sinus maxillaris, cellulae ethmoidales ve sinus sphenoidalis olmak üzere dört grupta incelenir (1,2). Paranasal sinüslerin fonksiyonları ise şöyledir;

- Beyin ısının korunmak
- Kafa ağırlığının azaltılmasını sağlamak
- Ses rezonansına katkı sağlamak
- Burun boşluğundaki ani ısı artışlarında göz ve diş kökleri gibi hassas yapıları korumak
- Goblet hücrelerinden mukus salgılamak
- Yüz bölgesinin maruz kaldığı travmalarda beyine tampon görevi yapmak

Sinüslerdeki boşlukları döşeyen mukozanın iltihabına sinüzit denir. Sinüs mukozasının salgısının burun boşluğuna boşalamaması sinüzitin en önemli sebebidir. Tedavi edilmediği takdirde önemli oluşumlara yakın olmalarından dolayı körlük, menenjit ve beyin apsesi gibi ciddi hastalıklara yol açabilirler (2).

2. Sinus Frontalis

Arcus superciliaris'in derininde ve os frontale'nin iki laminası arasında bulunan bir çift boşluktur. Septum intersinuale frontale adı verilen bir bölme ile birbirlerinden ayrılırlar. Bu boşlukların büyüklükleri genellikle farklı hacimlerde dir. Bunun sebebi ise septum intersinuale frontale'nin genellikle deviasyon göstermesidir. Sinus frontalis bazen hiç bulunmaz. Hacimsel olarak çok varyasyon gösterir. Yaklaşık olarak boyutları $3 \times 2,5 \times 2,5$ (uzunluk x genilik x yükseklik) cm'dir. Ortalama hacmi ise $5-30 \text{ cm}^3$ arasında değişir. Ön duvarı çok kalındır. Arka duvarının beyinle komşuluğu, alt duvarının ise burun boşluğu ile komşuluğu vardır. Burun boşluğu ile doğrudan bağlantısı vardır. Meatus nasi medius'un ön bölümüne apertura sinus frontalis ve hiatus semilunaris aracılığı ile açılırlar. Sinus frontalis yeni doğanlarda bulunmaz. 2 yaşında gelişmeye başlar fakat 7-8'li yaşlarda ancak görülür. Puberteden sonra ise tam gelişmeye ve havalanmaya başlar (1,2).

Sinus frontalis'i besleyen arterler arteria (a). supraorbitalis ve a. ethmoidalis anterior'dur. Venöz kanı drene eden venler ise venae (v.) orbitalis superior v. ophtalmica superior'dur. İnervasyonunu nervus (n.) supraorbitalis sağlarken, lenfatikleri ise submandibular lenf nodülerine açılır (1).

Sinus frontalis, simetri anatomik özellikleri ve gelişim derecesi açısından tüm paranazal sinüslerin en değişkenidir (3). Tek taraflı sinus frontalis, simetrik ya da asimetrik sinus frontalis, tamamlanmamış septum intersinuale frontale varlığı, orbita çatısına doğru uzanan sinus frontalis uzantıları, taraklı kenara sahip sinus frontalis gibi anatomik varyasyonlarından bazıları yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Sinus frontalis tıkanıklığı ve sinüs mukozal hastalıkların başarılı tedavisinde recessus frontalis anatomisinin kapsamlı olarak bilinmesi önemlidir. Sinus frontalis ve recessus frontalis'in bazı patolojileri genellikle ameliyat gerektirir (4,5,6).

3. Sinus Maxillaris (Cavitas Higmori)

Maxilla'nın corpus'unda bulunan ve paranazal sinüsler içinde en büyük olanıdır. Tabanı burun boşluğuna, tepesi de processus (proc.) zygomaticus'a doğru olan piramit şeklinde bir boşluktur. Üst duvarını ise ince bir kemik'ten oluşan orbita'nın tabanı oluşturur. Canalis infraorbitalis bu duvarda bulunur. Genellikle burun tabanından 1-10 mm aşağısında bulunan maxilla'nın proc. alveolaris'i ise daha dar olan alt duvarı oluşturur. Bu duvarda 1. ve 2. molar dişlerin kökleri, kemik çıkıntısı şeklinde görülür. Bazen de bu dişler kemiği delerek sinüs boşluğuna kadar girer. Sinus maxillaris'in hacmi kişiler arasında değişkenlikler gösterir. Aynı kişinin iki tarafında bile çok farklı olabilir. Normal bir sinus maxillaris'in boyutları (uzunluğu x genişliği x yüksekliği) $3,75 \times 2,5 \times 3 \text{ cm}^3$ dir. Erişkinlerde hacmi, ise $10-20 \text{ cm}^3$ arasında değişir.

Sinus maxillaris'i burun boşluğuna bağlayan deliğe ostium sinus maxillaris denilir. İnfundibulum'un arkasından meatus nasi medius'a açılır. Kemik yapıda olan ostium sinus maxillaris daha büyüktür ve adına hiatus maxillaris denir. Bu deliğin altında bazen bir delik daha bulunabilir. Hiatus maxillaris'i canlıda daraltan bazı kemik yapılar şunlardır;

- Os ethmoidale'nin proc. uncinatus'u ve bulla ethmoidalis'i
- Concha nasalis inferior'un proc. maxillaris'i
- Os palatinum'un lamina perpendicularis'i ve proc. maxillaris'i
- Os lacrimale'nin proc. maxillaris'i

Hiatus maxillaris burun mukozası tarafından daha da daraltılarak ostium sinus maxillaris ismini alır. Bu delik sinus maxillaris'in tabanından yukarısında bulunduğu için sinus maxillaris'te oluşan eksudat, ancak delik seviyesine geldiği zaman burun boşluğuna akar. Bu durum ise tedavilerin daha zor hale gelmesine yol açar. Sinus maxillaris intrauterin hayatın 4. ayında maxilla'nın medial yüzünde sığ bir çukurluk şeklinde görülür (ilk gözüken sinüstür). Yeni doğanda içi sıvı dolu olup bir bezelye büyüklüğündedir. 12-17'li yaşlarda gelişimini tamamlayarak son şeklini alır (1,2).

Sinus maxillaris a. facialis, a. infraorbitalis ve a. palatina major tarafından beslenir. Venöz kanı ise arterlerle aynı isimli venlere drene olur. Lenfatikleri submandibular lenf nodüllerine açılır. İnervasyonu ise n. infraorbitalis, n. alveolaris superior anterior, medius ve posterior tarafından sağlanır (1).

Normal büyüklükte sinus maxillaris'in tabanı, burun boşluğu seviyesinin altında bulunur. Hipoplastik sinus maxillaris'te ise burun boşluğunun tabanının üzerinde yer alır. Literatürde sinüs hipoplazisi için verilen sıklık %4 ile 5 arasında değişmektedir (7). Sinus maxillaris hipoplazisi endoskopik sinüs cerrahisi sırasında orbital penetrasyona yatkınlık oluşturur. Ayrıca hipoplastik sinus maxillaris'in medial duvarı cavitas nasi'nin kompensatuar genişlemesi ile orbita'nın medial duvarının lateraline yer değiştirmiştir (8). Maksiller sinüsün hipoplazisi dışında görülen varyasyonlar Maksiller sinüsün aplazisi, maksiller sinüs septaları, etmomaksiller sinüs ve aşırı pnömatisasyondur. Bu varyasyonlarla birlikte proc. uncinatus anormalliği, orbital genişleme, sfenomaksiller plak, infraorbital fissür genişlemesi, sinüs duvarında kalınlaşma ve mukozal patolojiler gibi bulgular görülebilir (9).

4. Cellulae Ethmoidales

Os ethmoidale içinde (büyük çoğunluğu os ethmoidale'nin labyrinthus ethmoidalis'inde) bulunan ince duvarlı küçük boşluklardan oluşur. Cellulae ethmoidalis'in bir kısmının yapısına farklı kemiklerde katılır. Bu kemikler;

maxilla, os sphenoidale, ps palatinum, os frontale ve os lacrimale'dir. Cavitas nasi ile orbita arasında yer alan cellulae ethmoidales yaklaşık 3 büyük, 15-18 de küçük boşluktan oluşur. Hacimleri toplamı ise yaklaşık 6 cm³'tür. Cellulae ethmoidalis ile fossa cranii anterior arasında os ethmoidale'nin lamina cribrosa'sı bulunur. Arkada ise os sphenoidale'nin gövdesine kadar uzanırlar. Bazı kaynaklar cellulae ethmoidales'leri 2 grupta (ön-arka grup), bazı kaynaklar ise 3 grupta (ön-orta-arka grup) incelerler. Bu üç grup cellulae ethmoidales anteriores, cellulae ethmoidales mediae ve cellulae ethmoidales posteriores olarak bilinir. Fakat aralarındaki sınırı net olarak belirlemek mümkün değildir. Cellulae ethmoidales anteriores 2-7 adet, cellulae ethmoidales mediae 1-3 adet, cellulae ethmoidales posteriores ise 1-8 adet olarak tespit edilir. Cellulae ethmoidales anteriores infundibulum ethmoidale aracılığı ile meatus nasi medius'a açılmaktadırlar. Cellulae ethmoidales mediae ise bulla ethmoidalis üzerinde veya hemen yukarısında meatus nasi medius'a açılırlar. Cellulae ethmoidales posteriores, tek delik vasıtasıyla ile meatus nasi superior'a açılır. Bazen doğrudan sinus sphenoidalis'e açılanları da görülür. Ayrıca sinüs sphenoidalis'e doğru uzanan büyük sellüle, Onodi hücresi denilir. Onodi hücresi her zaman görülmez. Concha nasalis suprema'nın görüldüğü durumlarda, sinüslerden biri meatus nasi superior'a açılabilir. Yeni doğanlarda bu boşluklar gelişmemiş ve içleri sıvı ile doludur. Gelişimleri ise 7-8'li yaşlarda ve puberteden sonra hızla artar. Çok ince duvarlı olması ve orbita ile yakın komşuluğu buradaki bir enfeksiyonun kolaylıkla orbita'ya geçmesini sağlayabilir (1,2,10).

Etmoid sinüsler a. sphenopalatina, a. ethmoidalis anterior ve a. ethmoidalis posterior tarafından beslenirken, venöz kanları ise aynı isimli venlere drene olur. Cellulae ethmoidales anteriores ve cellulae ethmoidales mediae submandibular lenf nodüllerine, cellulae ethmoidales posteriores ise retrofaringeal lenf nodüllerine drene olurlar. İnervasyonları n. ethmoidalis anterior, n. ethmoidalis posterior ve glandulae pterygopalatinum'dan gelen orbital dallar tarafından sağlanır (1).

Onodi hücresi sinus sphenoidalis'e doğru yukarı ve laterale pnömatize olur. Ayrıca bu hücrelerin, endoskopik sinüs cerrahisi sırasında n. opticus ve a. carotis interna'nın yaralanmasına neden olabilir. Bu sebeple cerrahi öncesi Onodi hücresinin tespiti olası riskleri azaltacaktır (11).

5. Sinus Sphenoidalis

Os sphenoidale'nin gövdesinde yer alan bir çift boşluktur. İki boşluğu birbirinden ayıran septum intersinuale sphenoidale isimli bir bölme bulunur. Genellikle bu septum sağa ya da sola deviasyon gösterir. Bu boşluğun yaklaşık olarak boyutları (uzunluk x genişlik x yükseklik) 2,2 x 2 x 2,2 cm'dir. Yaklaşık olarak 8-10 cm³ hacmindedir. Bazen proc. pterygoideus'un

veya ala major'un köküne kadar büyüyebilir. Yeni doğanlarda sinus sphenoidalis görülmez gelişimini puberteden sonra tamamlar. Fakat 3'lü yaşlarda gelişmeye ve havalanmaya başlar.

Paranasal sinüsler içinde gelişimini ilk tamamlayan sinüstür. Sinus sphenoidalis, ön duvarının üst kısmında yer alan apertura sinüs sphenoidalis'ler adı verilen açıklık ile recessus sphenothmoidalis'e daha sonra ise meatus nasi superior'a açılır. Sinus sphenoidalis yukarıda n. opticus ve hipofiz bezi ile komşuluk yaparken, arkada pons ile komşuluk yapar. Yanlarda sinus cavernosus ve bunun içinden geçen a. carotis interna ve bazı kranial sinirler ile komşuluğu bulunur. Beyin zarları ile komşuluğu da önemlidir. Sinüs sphenoidalis'in duvarlarının çok ince olmasından dolayı burada olan enfeksiyon kolaylıkla komşu yapıları etkileyebilir. Ayrıca enfeksiyon fossa cranii anterior, fossa cranii media ve orbita gibi alanlara da geçiş gösterebilir. Sinus sphenoidalis'in boyutu, şekli ve septum intersinuale sphenoidale'nin pozisyonu klinik açıdan önemlidir (hipofiz bezi için yapılacak endoskopik trans-sfenoidal cerrahi girişimi). Sinus sphenoidalis'e burundan yapılacak cerrahi girişime endoskopik endonasal trans-sphenoidal hipofiz cerrahisi adı verilir (1,2,10). Sinüsün beslenmesinde a. ethmoidalis posterior ve a. maxillaris'in dalı olan a. canalis pterygoideus'unun r. pharyngeus'u rol alır. Venöz kanı ise aynı isimli vene drene olurken, lenfatikleri ise retrofarengeal lenf nodüllerine drene olur. İnervasyonu n. etmoidalis posterior ve glandula pterygopalatinum'dan gelen n. maxillaris'e ait orbital dallar sorumludur (1).

Sinus sphenoidalis kafa tabanının merkezinde bulunur ve farklı nörovasküler yapılarla sıkı bir ilişki içindedir. Paranasal sinüslerin ve özellikle sinus sphenoidalis'in anatomik varyantlarının radyolojik bilgisi kulak burun boğaz ve beyin cerrahisi açısından büyük önem kazanmıştır. Beyin cerrahisinde transsfenoidal uygulamalar ile sinus sphenoidalis'in arka duvarı diseke edilerek hipofiz bezi, perisellar bölgeler, klivus ve petrokliyal bölge ve kavernoöz sinüsler gibi kafa içi yapılara ulaşılmaktadır. Ayrıca sinus sphenoidalis'in arka duvarının a. carotis interna ile yakın komşuluğu önem arz etmektedir (12,13). Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi, kronik rinosinüzit için tercih edilen tedavi haline gelmiştir. Sıklıkla hastaların semptomları sfenoid obstrüksiyonu düşündürdüğünde ve flojistik değişiklikler endoskopik sfenoidotomi ve ostium sphenoidale'nin açılması uygulanmasını içerir (12,14,15).

Sinus sphenoidalis morfolojisi ve pnömatizasyonunun büyük değişkenliği ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu sebeple transsfenoidal cerrahi ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi ile ilişkili komplikasyonları önlemek için anatomik değerlendirme ve değişken bölgesel anatomileri hakkında kapsamlı bilgi gereklidir (12,16,17).

6. Paranasal Sinüs Varyasyonları

Burun boşluklarının ve paranasal sinüslerin anatomisi, muhtemelen insan vücudunda en sık değişenlerden biridir. Birçok morfolojik varyasyonları ve karmaşık üç boyutlu yapıları nedeniyle, bu yapıların tüm anatomik yönleri hakkında bilgi sahibi olmak sinüs cerrahisi için çok önemlidir (18). Paranasal sinüslerin bilgisayarlı tomografisi (BT) incelemesi, belirgin anatomik anormalliklerin varlığının doğru ve net olarak belirlenmesi için cerrahi yaklaşımdan önce etraflıca incelenmelidir (19,20). Paranasal sinüs bölgesindeki anatomik varyasyonların ayrıntılı bilgisi, endoskopik sinüs cerrahisi uygulayan cerrahların yanı sıra preoperatif incelemede yer alan radyologlar için de son derece önemlidir. BT ile birlikte endoskopik muayenenin son yıllarda ideal bir kombinasyon olduğu kanıtlanarak sinüs hastalıkları için "standard of care" olarak kabul edilmektedir (21, 22).

Septum nasi deviasyonu, nazal septumla ilgili en sık görülen fiziksel bozukluktur. Deviasyon gelişimsel kaynaklı olabilir. Genellikle düzenli "C-şekilli" veya "S-şekilli" olmakla birlikte daha sık olarak ön septumda görülür. Ayrıca deviasyon travmatik sebeplere bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Genellikle düzensiz ve açılı olarak görülür. Bazen çıkıklarına da ratlanmaktadır (23,24).

Septal deviasyon meatus nasi medius'u yerinden oynatabilir veya daraltabilir. Bu sebeple burun solunumunun bozulmasına ve normal mukus akışının tıkanmasına sebep olabilir. Bu durumun sonucu olarak ise sekonder inflamasyon ve enfeksiyona neden olabilir. Ayrıca cerrahi erişimi de zorlaştırabilir (23,25).

Literatürde bildirilen septal varyasyonların prevalansı, değişen morfolojik özellikler ve sapmanın boyutu nedeniyle %26 ile %97 arasında değişmektedir (22,26). Yazıcı ve ark. konka bullosa, Onodi hücrelerinin ve anterior klinoid proses pnömatizasyonunun nazal septal deviasyonu olan hastalarda daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir (27).

Konka bulloza, konkanın pnömatizasyonudur. En yaygın varyasyonlarından biridir. En sık concha nasalis media'nın pnömatizasyonu ile karşılaşılırken, concha nasalis superior nadiren pnömatize edilir. Concha nasalis inferior ile ilgili olarak, literatürde birkaç vaka da bildirilmiştir (23). Yedi yaşından sonra belirginleşir ve ergenlik döneminden sonra dahi gelişimini sürdürür (28,29). Konka bulloza, etmoidal uzantı nedeniyle kemik damağının pnömatizasyonunun bir sonucudur. Tek taraflı veya iki taraflı olabilir, ancak boyutu değişir (23). Bildirilen prevalansı %15 ile %80 arasında değişmektedir. En yüksek prevalans kronik sinüzitli hastalarda görülmektedir (26).

Yerleşim yerine göre konka bulloza lamelli, soğanlı ve geniş olarak sınıflandırılmıştır. Pnömatizasyon yaygın ise, büyük bir konka bulloza tek başına boyutu ile birlikte mukozal temasın eşlik ettiği baş ağrıları ve belirgin bir burun tıkanıklığı gibi önemli sorunlara neden olabilir. Soğanlı ve geniş tipler cerrahi düzeltme gerektirebilir. Konka bulloza, nadiren sıvı ve irin ile doldurulduğunda, diğer nazal kitlelerden ayırt edilmesi gereken mukopiyosel ile sonuçlanır (22,28,29).

Agger nasi hücreleri, concha nasalis media'nın ön üst kısmında yer alan tüm etmoid hücrelerin en ön kısmı olarak kabul edilir. Recessus frontalis'i daraltmak için posteriorda pnömatize olabilir, bu da frontal sinüzite neden olur. Koronal ve sagittal yeniden formatlanmış BT görüntüleri, agger nasi hücrelerinin tanımlanmasında en çok yardımcı olanlardır (23). Genellikle bilateral yerleşimlidirler (22). Bildirilen prevalansları %10 ile %98 arasında değişmektedir (30).

Etmoid hücrelerinin orbita tabanının üst ve orta kısmında ostium sinus maxillaris'e doğru uzanmasına Haller hücreleri denir. (31). Etmoidal infundibulumu ve ostium sinus maxillaris'i önemli ölçüde daraltabilirler. Haller hücrelerinin ön veya arka etmoid hücrelerden köken aldığı tartışmalıdır. Prevalansları, tanımdaki tutarsızlığa atfedilebilecek, %8 ile %57 arasında değişen oldukça değişkendir. Infundibulum ve ostiumu daraltarak maksiller sinüs ventilasyonu üzerinde olumsuz etkileri vardır. Bu etkiler tekrarlayan maksiller sinüzitte sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu sebeple klinik olarak anlamlı bir varyasyondur (23).

Onodi hücresi veya sfenoetmoid hava hücresi, sfenoid sinüsün çok lateralinde ve bir dereceye kadar superiorunda pnömatize olan ve optik sinir ile yakından ilişkili olan bir posterior etmoid hücredir. Bir Onodi hücresinin varlığı, muhtemelen n. opticus ve a. carotis interna'nın yaralanmasına sebep olabilir. Bu nedenle ameliyat öncesi Onodi hücrelerinin tanımlanması, komplikasyon riskini azaltacağından dolayı değerli olabilir (23,32). Sıklığının %2-50 gibi geniş bir aralıkta olduğu bildirilmektedir, bu da farklı tanımlama kriterlerine ve koronal plan BT'de hücre değerlendirmesinin zorluğuna bağlanabilir (33).

Supraorbital etmoid hücreler, frontal girintiden yörünge üzerinde üstün ve lateral olarak uzanan ön etmoid hücrelerdir. Bu hücreler, frontal girinti ve frontal sinüsün arkasındaki frontal kemik üzerindeki yörünge plakasının pnömatizasyonunu temsil eder. Tipik olarak ön girintinin lateral yönüne boşalırlar. Yetişkinlerin yaklaşık %15'inde bir veya daha fazla supraorbital etmoid hücreler bulunabilir. Preoperatif tanımlama önemlidir çünkü bu hücreler endoskopik diseksiyon sırasında kolaylıkla ostium sinus frontale ile karıştırılabilir (23).

Etmoid bulla, hiatus semilunaris ve infundibulumun postero-superiorunda yer alan en büyük havalı hücredir. İleri derecede büyümesi durumunda ve pnömatize olduğunda sinüs ventilasyonunu ve drenajını bozar. Literatürdeki pnömatize etmoid bulla prevalansı %11-61,3 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (34).

Processus uncinatus, lateral nazal duvardaki önemli bir kemik yapıdır. Maksiller sinüsler, ostium yoluyla infundibulumun arka yüzüne açılır (35). Unsinat proses pnömatizasyonun meydana geldiği kesin mekanizma bilinmemektedir. Agger nasi hücrelerinin unsinat prosesin en anterosuperior bölgesine büyümesine bağlı olarak ortaya çıktığı öne sürülmüştür. Bu varyasyon, sinüs ventilasyonunun bozulmasına neden olarak infundibulumun daralmasıyla ilişkilendirilmiştir (36). Processus uncinatus'un normalden daha büyük olmasından dolayı anterior etmoid hücreler, frontal girinti ve infundibulum bölgesinde ventilasyon problemine neden olabilir. Ayrıca ikinci bir concha nasalis media gibi yerleşerek meatus nasi media'yı da daraltabilir (37).

Paradoks orta konka orta konkanın konkavitesinin laterale değil mediale, nazal septuma doğru olmasıdır. Tek başına predispozan bir sebep olmamakla birlikte diğer anatomik varyasyonlarla birlikte olması halinde etyolojide önemli olabileceği kabul edilir. (38).

Crista galli embriyolojik olarak etmoid kemikten türetilmiştir. Bu sebeple crista galli'nin herhangi bir nihai pnömatizasyonu etmoid kompleksinden gelmesi makul görünmektedir. Fakat crista galli'nin pnömatizasyonunun komşu frontal sinüslerden de gelme ihtimali vardır (22, 23).

Literatürde pterygoid çıkıntının pnömatizasyonu %25 ile %57 arasında bildirilmiştir (23). Rereddy ve ark. pnömatize pterygoid çıkıntı ile n. opticus, a. carotis interna ve kafa tabanının altındaki a. ethmoidalis anterior arasında önemli ilişkiler olduğunu bildirmişlerdir (39).

Yapılan çalışmalarda anatomik varyasyon için bildirilen prevalansın değişkenliğinin geniş olduğu belirtilmektedir. Bu durumun nedeni çoğu çalışma, çalışma tasarımı ve örneklem nedeniyle birbirinden farklı olmasıdır. Örneğin bazı çalışmalar kronik rinosinüzit gibi semptomları olan hastaların BT taramalarına dayalı anatomik varyantların prevalansını bildirirken, diğerleri hem semptomatik hastalar hem de sağlıklı kontroller üzerinde yürütülmüştür. Ayrıca, genetik ve çevresel faktörler, yukarıda bahsedildiği gibi, farklı etnik gruplar arasında farklı anatomik varyasyon görülebilir. Ayrıca araştırmacıların anatomik varyasyonlar için kullandıkları tanımlamalar, sınıflandırma sistemleri ve radyolojik parametreler aynı olamayabilir (22).

Burun boşluğu ile paranasal sinüsler arasında anatomik farklılıklar vardır. Sinonazal bölgenin cerrahi anatomisi karmaşıktır ancak birçok farklı klinik ve cerrahi uygulama için önemlidir. Burun ve paranasal sinüslerin anatomik varyasyonları fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisini çok daha zor hale getirir. Cerrahi sırasında alanın ötesine geçilmesi beyin omurilik sıvısı sızıntısı, menenjit veya optik sinir hasarı ve körlük ve masif kanama gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Sinüs cerrahisinin sadece “standart” anatomiyi değil, aynı zamanda tüm olası varyantları da anlaması ve bilmesi de önem arz etmektedir. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi ve kafa tabanı cerrahisi sonrası intraoperatif ve postoperatif sorunları azaltmak için sinonazal anatomik varyasyonların tam olarak bilinmesi gereklidir. Bu varyasyonları tespit edebilmek için cerrahi öncesi modern görüntüleme modaliteleri kullanılmalıdır (22,26,40-43).

Paranasal sinüs mukozasının en az 3 ay süren inflamasyonu kronik rinosinüzit olarak tanımlanır. Alerjiler, enfeksiyonlar, bağışıklık bozuklukları, anatomik anormallikler ve mukosilyer taşıma bozuklukları kronik rinosinüzit nedeni olarak gösterilmektedir (44). Bazı kronik rinosinüzit vakalarında, söz konusu sinüsün çıkışlarında meydana gelen bozulma veya daralma nedeniyle yapısal veya anatomik faktörlerin hastaları hastalık sürecine yatkın hale getirdiği düşünülmektedir. Bu tür anatomik faktörler, paranasal sinüslerin yeterli havalandırmasını engeller. Yeterli havalandırma olmadığı için mukoza bakımında sorunlar ortaya çıkacağı için mukozal kalınlaşma ve sinüslerde sıvı tutulumu görülür (45, 46).

Langille ve ark. frontal sinüs hücrelerinin varlığı ile frontal sinüs mukozal kalınlaşması arasında önemli bir ilişki olduğunu ortaya çıkardı (45). Sedaghatet arkadaşları, Haller hücrelerinin ve frontal intersinüs hücrelerinin varlığı ile kronik rinosinüzit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki buldu (47). Mendiratta ve arkadaşları, septal deviasyon, konka bülloza ve paradoksal orta konka ve maksiller sinüzit arasında ve ayrıca uncinat proses’in medial deviasyonu ile ön etmoid sinüzit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki buldular (48).

Rudmik ve arkadaşları, sinüs barotravmasına bağlı baş ağrısı olan hastaların sinonazal anatomisini analiz etmiş ve bir konka bülloza ve Onodi hücresinin varlığının baş ağrılarına yatkınlık oluşturduğu sonucuna varmıştır (49). Frontal girinti hücreleri söz konusu olduğunda, suprabullar, supraorbital ve frontal büller hücreler, frontal sinüzit gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir (50,51). Literatürde aksesuar maksiller ostium varlığı ile mukozal kalınlaşma ve maksiller sinüzit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (52,53).

Paranasal sinüslerin anatomik varyantları ile sinüs hastalıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamayan çalışmalarda mevcuttur (33,44,54,55).

7. Referanslar

- [1] Arıncı, K. & Elhan A. (2006). *Anatomi* (1. Cilt). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi Ltd. Şti.
- [2] Arifoğlu, Y. (2019). *Her Yönüyle Anatomi*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.
- [3] Uthman, A. T., Al-Rawi, N. H., Al-Naaimi, A. S., Tawfeeq, A. S., & Suhail, E. H. (2010). Evaluation of frontal sinus and skull measurements using spiral CT scanning: an aid in unknown person identification. *Forensic science international*, 197(1-3), 124-e1.
- [4] Shakeri, K., Abesi, F., Haghanifar, S. & Khafri, S. (2020). Evaluation of the morphometric variation of frontal sinus in cone-beam computed tomography (CBCT) of paranasal sinus. *Caspian Journal of Dental Research*, 9(1), 35-41.
- [5] Kubota, K., Takeno, S., & Hirakawa, K. (2015). Frontal recess anatomy in Japanese subjects and its effect on the development of frontal sinusitis: computed tomography analysis. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 44(1), 1-6.
- [6] Wormald, P. J. (2006). Three-dimensional building block approach to understanding the anatomy of the frontal recess and frontal sinus. *Operative techniques in otolaryngology-head and neck surgery*, 17(1), 2-5.
- [7] Von Arx, T., & Lozanoff, S. (2017). Maxillary sinus. In *Clinical Oral Anatomy*. Springer, Cham. 163-197.
- [8] Meyers RM, Valvassori G. (1998). Interpretation of anatomic variations of computed tomography scans of the sinuses: a surgeon's perspective. *Laryngoscope*, 108, 422–425.
- [9] Selcuk A, Ozcan K. M., Akdogan O., Bilal N., & Dere H. (2008). Variations of maxillary sinus and accompanying anatomical and pathological structures. *Journal Craniofacial Surgery*, 19,159–164.
- [10] Sancak B. & Cumhuri M. (2008). *Fonksiyonel Anatomi*. Ankara: ODTÜ Yayıncılık.

- [11] Zirek, A., Beklen, H., Budak, R. O., Güler, O. K., Yardımcı, A. C., & Bozkuş, F. (2016). Paranasal sinüslerde anatomik varyasyonların sıklığı ve enflamatuvar sinüs hastalıklarına etkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 13(3), 215-222.
- [12] Cellina, M., Gibelli, D., Floridi, C., Toluian, T., Valenti Pittino, C., Martinenghi, C., & Oliva, G. (2020). Sphenoid sinuses: pneumatization and anatomical variants—what the radiologist needs to know and report to avoid intraoperative complications. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 42(9), 1013-1024.
- [13] Lu, Y., Pan, J., Qi, S., Shi, J., Zhang, X. A., & Wu, K. (2011). Pneumatization of the sphenoid sinus in Chinese: the differences from Caucasian and its application in the extended transsphenoidal approach. *Journal of anatomy*, 219(2), 132-142.
- [14] Jiang, R. S., & Liang, K. L. (2014). Image-guided sphenoidotomy in revision functional endoscopic sinus surgery. *Allergy & rhinology*, 5(3), 116-119.
- [15] Orlandi R. R., Smith B., Shah L. & Wiggins III R. H. (2012). Endoscopic verification of the sphenoid sinus. *Int Forum Allergy & rhinology* 2(1):16-19.
- [16] Kazkayasi, M., Karadeniz, Y., & Arikan, O. K. (2005). Anatomic variations of the sphenoid sinus on computed tomography. *Rhinology*, 43(2), 109-114.
- [17] Perez-Pinas, I., Sabate, J., Carmona, A., Catalina-Herrera, C. J., & Jimenez-Castellanos, J. (2000). Anatomical variations in the human paranasal sinus region studied by CT. *The Journal of Anatomy*, 197(2), 221-227.
- [18] Mokhasanavisu V. J. P., Singh R., Balakrishnan R., Kadavigere R. (2019). Ethnic variation of sinonasal anatomy on CT scan and volumetric analysis. *Indian Journal Otolaryngol Head Neck Surgery*, 71, 2157-2164. 10.1007/s12070-019-01600-6
- [19] Al-Abri R., Bhargava D., Al-Bassam W., Al-Badaai Y., Sawhney S. (2014). Clinically significant anatomical variants of the paranasal sinuses. *Oman Med J.* 29, 110-113. 10.5001/omj.2014.27
- [20] Roman R. A., Hedeşiu M., Gersak M., Fidan F., Băciut G., Băciut M. (2016). Assessing the prevalence of paranasal sinuses anatomical variants in patients with sinusitis using cone beam computer tomography. *Clujul Med.*, 89:419-421. 10.15386/cjmed-598

- [21] Tiwari R., Goyal R. (2015). Study of anatomical variations on CT in chronic sinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 67:18-20. 10.1007/s12070-014-0734-2
- [22] Papadopoulou, A. M., Chrysikos, D., Samolis, A., Tsakotos, G., & Troupis, T. (2021). Anatomical variations of the nasal cavities and paranasal sinuses: a systematic review. *Cureus*, 13(1): e12727.
- [23] Turna O., Aybar M., Karagoz Y., Tuzcu G. (2014). Anatomic variations of the paranasal sinus region: evaluation with multidetector CT. *Istanbul Med J.*, 15,104-109.
- [24] Kim H. J., Jung Cho M., Lee J. W., Tae Kim Y., Kahng H., Sung Kim H., Hahm K. H. (2006). The relationship between anatomic variations of paranasal sinuses and chronic sinusitis in children. *Acta Otolaryngol.*, 126, 1067-1072. 10.1080/00016480600606681
- [25] Balikci H. H., Gurdal M. M., Celebi S., Ozbay I., Karakas M. (2016). Relationships among concha bullosa, nasal septal deviation, and sinusitis: retrospective analysis of 296 cases. *Ear Nose Throat J.*, 95, 487-491. 10.1177/014556131609501209
- [26] Alsowey A. M., Abdulmonaem G., Elsammak A., Fouad Y. (2017). Diagnostic performance of multidetector computed tomography (MDCT) in diagnosis of sinus variations. *Pol J Radiol.*, 82, 713-725. 10.12659/PJR.903684
- [27] Yazici D. (2019). The analysis of computed tomography of paranasal sinuses in nasal septal deviation. *Journal Craniofacial Surgery*, 30, e143-e147. 10.1097/SCS.00000000000005077
- [28] Fadda G. L., Rosso S., Aversa S., Petrelli A., Ondolo C., Succo G. (2012). Multiparametric statistical correlations between paranasal sinus anatomic variations and chronic rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.*, 32:244-251.
- [29] Kalaiarasi R., Ramakrishnan V., Poyyamoli S. (2018). Anatomical variations of the middle turbinate concha bullosa and its relationship with chronic sinusitis: a prospective radiologic study. *Int Arch Otorhinolaryngol.*, 22,297-302. 10.1055/s-0038-1625978
- [30] Hung K., Montalvao C., Yeung A. W. K., Li G., Bornstein M. M. (2020). Frequency, location, and morphology of accessory maxillary sinus ostia: a retrospective study using cone beam computed tomography (CBCT). *Surg Radiol Anat.*, 42,219-228. 10.1007/s00276-019-02308-6
- [31] Elwany S., Elsaied I., Thabet H. (1999). Endoscopic anatomy of the sphenoid sinus. *J Laryngol Otol.*, 113, 122-6.)

- [32] Kasemsiri P., Thanaviratananich S., Puttharak W. (2011). The prevalence and pattern of pneumatization of Onodi cell in Thai patients. *J Med Assoc Thai.*, 94, 1122-1126.
- [33] Kaygusuz A., Haksever M., Akduman D., Aslan S., Sayar Z. (2014). Sinonasal anatomical variations: their relationship with chronic rhinosinusitis and effect on the severity of disease-a computerized tomography assisted anatomical and clinical study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.*, 66, 260-266. 10.1007/s12070-013-0678-y
- [34] Orhan, İ., Soylu, E., Altın, G., Yılmaz, F., Çalım, Ö. F., & Örmeci, T. (2014). Paranasal sinüs anatomik varyasyonlarının bilgisayarlı tomografi ile analizi. *Abant Tıp Dergisi*, 3(2), 145-149.
- [35] Shpilberg K. A., Daniel S. C., Doshi A. H., Lawson W., Som P. M. (2015). CT of anatomic variants of the paranasal sinuses and nasal cavity: poor correlation with radiologically significant rhinosinusitis but importance in surgical planning. *AJR Am J Roentgenol.*, 204, 1255-1260. 10.2214/AJR.14.13762
- [36] Azila A., Irfan M., Rohaizan Y., Shamim A. K. (2011). The prevalence of anatomical variations in osteomeatal unit in patients with chronic rhinosinusitis. *Med J Malaysia.*, 66, 191-194
- [37] Pata, Y. S., Ünal, M., & Akbaş, Y. (2005). Paranasal sinüsler ve nazal kavitenin anatomik varyasyonları: Bilgisayarlı tomografi çalışması. *Türk Otolarengoloji Arşivi*, 43(4), 201-206.
- [38] Kaygusuz, İ., Karlıdağ, T., Gök, Ü., Susaman, N., Demirbağ, E., & Yalçın, Ş. (2000). Paranasal sinüs enfeksiyonlarında anatomik varyasyonların önemi ve bilgisayarlı tomografinin yeri. *Kulak Burun Boğaz Klinikleri*, 2(3), 143-147.
- [39] Rereddy S. K., Johnson D. M., Wise S. K. (2014). Markers of increased aeration in the paranasal sinuses and along the skull base: association between anatomic variants. *Am J Rhinol Allergy.*, 28, 477-482. 10.2500/ajra.2014.28.4086
- [40] Khalid, A. B., Siddiqa, A., Haider, S. I., Alam, G., & Butt, N. A. (2022). Anatomical Variations on Routine CT Scans Observed in the Paranasal Sinuse. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 16(03), 731-731.
- [41] Qureshi M. F., Usmani A. (2020). Clinically Significant Variation of Paranasal Sinuses on CT-Scan. *J Bahria Uni Med Dent Coll.*, 10(2), 152– 157

- [42] Mohamed, M., Osman, W., Nurain, M., & Mohamed, M. (2022). Anatomical variations of nasal and paranasal sinuses among Sudanese patients undergoing CT scan evaluation at Antalya Diagnostic Center – Khartoum – Sudan, 2017. *Gezira Journal Of Health Sciences*, 17(1), 62-72. Retrieved from
- [43] Bolger, W. E., Parsons, D. S., & Butzin, C. A. (1991). Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*, 101(1), 56-64.
- [44] Cho, J. H., Park, M. S., Chung, Y. S., Hong, S. C., Kwon, K. H., & Kim, J. K. (2011). Do anatomic variations of the middle turbinate have an effect on nasal septal deviation or paranasal sinusitis? *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 120(9), 569-574.
- [45] Papadopoulou, A. M., Bakogiannis, N., Skrapari, I., & Bakoyiannis, C. (2022). Anatomical Variations of the Sinonasal Area and their Clinical Impact on Sinus Pathology: A Systematic Review. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 10.1055/s-0042-1742327
- [46] Langille, M., Walters, E., Dziegielewska, P. T., Kotylak, T., & Wright, E. D. (2012). Frontal sinus cells: identification, prevalence, and association with frontal sinus mucosal thickening. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 26(3), e107-e110.
- [47] Sedaghat, A. R., Gray, S. T., Wilke, C. O., & Caradonna, D. S. (2012, September). Risk factors for development of chronic rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis. In *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2(05):370–375
- [48] Mendiratta, V., Baisakhiya, N., Singh, D., Datta, G., Mittal, A., & Mendiratta, P. (2016). Sinonasal anatomical variants: CT and endoscopy study and its correlation with extent of disease. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 68(3), 352-358.
- [49] Rudmik, L., Muzychuk, A., Paolucci, E. O., & Mechor, B. (2009). Chinook wind barosinusitis: An anatomic evaluation. *American journal of rhinology & allergy*, 23(6), e14-e16.
- [50] Lien, C. F., Weng, H. H., Chang, Y. C., Lin, Y. C., & Wang, W. H. (2010). Computed tomographic analysis of frontal recess anatomy and its effect on the development of frontal sinusitis. *The Laryngoscope*, 120(12), 2521-2527.
- [51] Kubota, K., Takeno, S., & Hirakawa, K. (2015). Frontal recess anatomy in Japanese subjects and its effect on the development of frontal sinusitis: computed tomography analysis. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 44(1), 1-6.

- [52] Bani-Ata, M., Aleshawi, A., Khatatbeh, A., Al-Domaidat, D., Alnussair, B., Al-Shawaqfeh, R., & Allouh, M. (2020). Accessory maxillary ostia: prevalence of an anatomical variant and association with chronic sinusitis. *International Journal of General Medicine*, 13, 163.
- [53] Yenigun, A., Fazliogullari, Z., Gun, C., Uysal, I. I., Nayman, A., & Karabulut, A. K. (2016). The effect of the presence of the accessory maxillary ostium on the maxillary sinus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273(12), 4315-4319.
- [54] Balikci, H. H., Gurdal, M. M., Celebi, S., Ozbay, I., & Karakas, M. (2016). Relationships among concha bullosa, nasal septal deviation, and sinusitis: retrospective analysis of 296 cases. *Ear, Nose & Throat Journal*, 95(12), 487-491.
- [55] Stallman, J. S., Lobo, J. N., & Som, P. M. (2004). The incidence of concha bullosa and its relationship to nasal septal deviation and paranasal sinus disease. *American Journal of Neuroradiology*, 25(9), 1613-1618.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 40

insac



**Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu (TMD)
Tedavisinde Cerrahi Olmayan Yaklaşımlar
(Ayşe Selenge Akbulut)**

Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu (TMD) Tedavisinde Cerrahi Olmayan Yaklaşımlar

Ayşe Selenge Akbulut

*Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Ahmet Keleşoğlu Diş Hekimliği Fakültesi,
Ortodonti Anabilim Dalı, E-mail: Selengeakbulut@kmu.edu.tr*

1. Giriş

Temporomandibular eklem (TME), mandibular kemiğin kondilini temporal kemiğin glenoid fossasına bağlayan bilateral yerleşimli, sinovial tipte bir eklemdir. Her iki eklem mandibula ile birbirleriyle bağlantıda oldukları için mandibular hareketler esnasında senkronize çalışırlar. Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu (TMD), TME, mastikatör kaslar ve baş-boyun bölgesindeki kas innervasyonlarını içeren kraniofasial ağrı ile karakterize rahatsızlıklara verilen isimdir (Scrivani ve ark., 2008). TMD insidansının %41-%75 arasında olduğu rapor edilmekle birlikte bu oran yapılan çalışmaların metodolojisine, popülasyon farklılıklarına ve büyüklüklerine göre değişmektedir (AlShaban ve ark., 2018; Karthik ve ark., 2017; Manfredini ve ark., 2011). TMD insidansının 20-40 yaş aralığında pik yaptığı bilinse de, TMD adolesanlarda da oldukça fazla görülmektedir (Farsi, 2003; Hongxing ve ark., 2016; LeResche ve ark., 2007).

Toplumda böylesine sık görülen TMD'nin tedavisi için farklı disiplinler tarafından farklı yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu kitap bölümünde TMD tedavisinde kullanılan cerrahi olmayan yöntemlerin güncel yaklaşımlar ışığında incelenmesi amaçlanmıştır.

2. TMD Tedavisinde Cerrahi Olmayan Yaklaşımlar

TMD'nin etiyolojisi multifaktöriyel olmakla birlikte risk faktörlerinin doğru bir şekilde değerlendirilmesinin ve teşhisin doğru bir şekilde konulmasının ardından, rahatsızlıkların azaltılması için uygun bir tedavi protokolü seçilmelidir. Tedaviye genellikle konservatif, cerrahi olmayan yöntemlerle başlanılır. Konservatif yöntemlerden sadece birinin tek başına kullanılarak faydalanılabileceği gibi birkaç farklı yöntemin kombinasyonu da faydalanılabilir. Cerrahi olmayan yaklaşımlar; hasta eğitimi ve yaşam tarzında değişikliklerin yapılması, oklüzal ayarlamalar ve ortodontik yaklaşımlar, fizyoterapik yaklaşımlar, geleneksel ve tamamlayıcı tıp

yaklaşımları, psikoterapik yaklaşımlar, farmakolojik yaklaşımlar başlıkları altında incelenecektir.

2.1. Hasta Eğitimi ve Yaşam Tarzında Değişikliklerin Yapılması

TMD şikâyeti ile ilk defa başvuran hastalar genellikle buna sebep olan faktörlerin bilincinde değildir. Hastalara TMD ile ilişkili olabilecek stres, anksiyete, diş sıkma, kas hiperaktivitesi ve diğer parafonksiyonel alışkanlıklar hakkında bilgi verilerek hastaların farkındalığının artması sağlanmalıdır. Bu faktörlerin kontrol altına alınmasıyla bile belli bir dereceye kadar şikayetlerde azalmalar meydana gelebilir.

TME'deki aşırı streslerin önlenmesi ve eklem hareket açıklığının korunması adına hastalara yumuşak diyet, yiyecekleri küçük parçalar halinde tüketme ve aşırı çığneme hareketi gerektiren besinlerden uzak durma önerilir.

2.2. Oklüzal Ayarlamalar ve Ortodontik Yaklaşımlar

Anormal diş kontakları, maloklüzyon ve atrizyon gibi faktörler TMD'ye sebep olabilen oklüzal faktörlerdendir. Atrizyon, yaşla birlikte dişlerin oklüzal yüzeylerinde görülen aşınmalardır ve kişide yüzün vertikal boyutlarında azalma ve kondiler pozisyonda değişikliklerle birlikte TME şikayetlerine sebep olabilir (Grippa ve ark., 2004). Sınıf II maloklüzyon, Sınıf III maloklüzyon ve çapraz kapanış gibi oklüzal problemlerin de TMD ile ilişkisinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (de Paiva Bertoli ve ark., 2018; Khyat ve ark., 2021).

TMD'nin sebebi ne olursa olsun öncelikli yaklaşım ağrının azaltılmasıdır. Ağrı azaltıldıktan sonra ise problemin kaynağına göre oklüzal ayarlamalar için aşındırmalar ve eklemeler, ortodontik tedavi, ortognatik cerrahi ve protetik tedavilerden faydalanılabilir.

Oklüzal apareyler ve splintler ise hastada farkındalık yaratma, kaslarda rahatlama sağlama, diş yapılarını koruma, kondili muskuloskeletal olarak en stabil konumda pozisyonlandırma gibi görevlerle TME'deki aşırı streslerin önüne geçmeyi amaçlayan ortodontik apareylerdir. Eklem diski normal fizyolojik konumunda olmadığı zaman sert veya yumuşak materyallerden yapılan oklüzal splintler vasıtasıyla eklem ideal konumuna alıştırılır. TMD'nin tedavisinde splintler kondili sentrik ilişkide konumlandırmanın yanı sıra proprioseptif uyarılarla hiperaktif kaslarda rahatlama etkisi de yaratır. Farklı mekaniklerle üretilen oklüzal aparey ve splintler mevcuttur.

Stabilizasyon apareyleri sert akrilikten yapılan dişlerin tamamını kaplayan, maksillomandibular ark boyunca uniform kontaklarla birlikte stabil bir oklüzyon sağlayan apareylerdir. Posterior interferenslerin kaldırılması ve anterior rehberliğin sağlanması esasına dayanan bu aparey kötü

alışkanlıkların kırılmasına yardımcı olarak nöromusküler dengenin sağlanmasına da katkıda bulunur. Diskin iltihabi durumlarında ve intrakapsüler problemlerde sürekli kullanılması gerekir fakat kasla ilgili durumlarda yarı zamanlı kullanılabilir. Tedavinin etkinliğini görmek için minimum 6 ay boyunca kullanılmalı 2-3 ayda bir oklüzal ayarlamaları yapılmalıdır.

Anterior repozisyon apareyi, çenenin daha önde konumlandırılarak kondil başını anteroinferior yönde konumlandırırken diskin kondil başının tam tepesinde bulunmasını sağlama esasına dayanır. Bu apareyler genellikle maksilladaki tüm dişleri kaplar ve mandibular anterior dişler bölgesindeki rampa sayesinde çenenin öne alınmasına rehberlik eder.

Yumuşak splintler, maksilla ya da mandibuladaki tüm dişleri kaplayan 2-4 mm kalınlığında polivinil materyalden üretilen apareylerdir. Semptomların azalmaya başlaması yaklaşık 6 hafta içerisinde başlar. Fakat bu aparey zamanla sağlamlığını kaybedeceğinden 4-5 ayda bir yenilenmesi gerekebilir. Genellikle geceleri kullanımı önerilen bu aparey bazı durumlarda diş sıkımda artışa da sebep olabileceğinden dikkatli takip edilmelidir.

Anterior bite plane, ön 6 veya 8 dişin kaplı olduğu fakat posterior dişlerin açıkta kaldığı, TMD'yi posterior dişlerin disoklüzyonu ile rahatlattığı bir aparey tipidir. Posterior bite plane genellikle mandibular posterior dişleri kaplayan akrilik sayesinde anterior dişlerde disoklüzyon oluşturarak ideal maksillomandibular ilişkiyi sağlamaya amacıyla yapılan apareylerdir. Bite planelerde akrilik ile ilişkili kısımlarda intrüzyon açıkta kalan dişlerde ekstrüzyon riski vardır.

Distraksiyon splinti, diğer adıyla pivot apareyi maksilla ya da mandibulaya uygulanan her yarım çenede tek bir oklüzal kontağı bulunan sert akrilikten yapılan apareylerdir. Kontak noktaları mümkün olduğunca posteriorda yer almalıdır. Bu sayede kondilde açılma sağlayarak intraartiküler basınçta azalmaya yardımcı olur. Pivot bölgesinde oklüzal bozulmalara sebep olma riski vardır. Bu splint genellikle stabilizasyon splinti ile beraber kullanılmaktadır. Hastaya sadece çene egzersizleri sırasında distraksiyon splinti geri kalan zamanlarda stabilizasyon splinti kullanması tavsiye edilir.

2.3. Fizyoterapik Yaklaşımlar

Sinoviumun beslenmesi TME'nin normal fonksiyonunu görmesine bağlıdır. Fakat TMD'ye bağlı eklemlerin immobilize olması eklemden, eklem çevresi yumuşak dokularda, sinovial sıvıda, kas kuvvetinde olumsuz etkilere sebep olur. TME fonksiyonunu yerine getirmeyi amaçlayan fizyoterapik yaklaşımlar kişide ağrıya azalma, eklem hareket açıklığında artma ve

hiperaktif kaslarda rahatlamaya yardımcı olur. Mobilizasyon egzersizleri, kuvvetlendirme egzersizleri, koordinasyon egzersizleri ve postüral egzersizlerin yanı sıra çeşitli elektroterapi yaklaşımlar da TMD tedavisinde kullanılmaktadır (Shimada ve ark., 2019).

Pasif egzersizler genellikle TME'ye yapılan cerrahi müdahaleler sonrasında ya da trismus sonrasında kişinin manuel olarak yaptığı veya çeşitli manüplatif araçların kullanıldığı egzersizlerdir. Kişi baş ve işaret parmakları ile alt ve üst anterior dişlerden destek alırken parmaklarını birbirinden uzaklaştırarak çenede açılma sağlar. Benzer şekilde kişi ağzını hafif açıp manuel olarak çenesini sağa ve sola doğru hareket ettirir. Redüksyonsuz disk deplasmanı olan bireylerde kontrendike olan bu egzersizlerin ağrıyı azaltmada, kas kısalıklarını gidermede, ağız açıklığını artırmada ve çene mobilizasyonda faydalı olduğu bilinmektedir (Medlicott ve Harris, 2006).

Aktif egzersizler TME cerrahisi sonrası ve redüksyonsuz disk dislokasyonu olan bireylerde ağız açıklığını artırmada ve hiperaktif mastikatör kasların rahatlatılmasında faydalanılan, kişinin ilgili kasları istemli olarak çalıştırdığı egzersizlerdir. Kişi ağrı hissedene kadar ağzını geniş açar ve ağrı hissettikten sonra da birkaç saniye açık tutmaya devam eder ve kapatır. Bu şekilde gün içerisinde birkaç defa yapılan tekrarlar ile aynı uygulama lateral hareketler için de tekrarlanır.

TME mobilizasyonu ve manüplasyonu için eklemlerin terapist tarafından belirli yönlerde ve belirli hızlarda hareket ettirildiği, kaslarda germe teknikleri ve yumuşak doku tekniklerinin kullanıldığı manüel terapi yöntemlerinin de TMD üzerinde etkisi vardır (Calixtre ve ark., 2015).

Direnç egzersizleri olarak da bilinen kuvvetlendirme egzersizleri kasta izometrik kontraksiyon oluşturarak kas aktivitesini inhibe etme esasına dayanan ve böylece ağrıda azalma ile eklem hareket açıklığında artma sağlanan egzersizlerdir. Ağza çene altından elin palmar yüzeyiyle kapatma yönünde verilen kuvvete karşı direnç göstererek kişinin ağzını açmaya çalışması ve hafif açık olan ağızda alt keser dişler üzerinden parmaklarla çeneyi açma yönünde verilen kuvvete karşı direnç göstererek kişinin ağzını kapatmaya çalışması şeklinde yapılan egzersizler aynı mantıkla çenenin ters yönde direnç gösterilerek sağa ve sola hareket ettirilmesi şeklinde devam eder.

Koordinasyon egzersizleri agonist ve antagonist kasların çalıştırılması esasına dayanan tekrarlayan açma kapama ve lateral hareketlerin yapılması şeklindedir ve kaslardaki imbalansı gidermede, ağrının giderilmesinde ve kas koordinasyonunun sağlanmasında etkilidir (Duchateau ve ark., 2006).

Postüral egzersizler ise baş ve boyun postürünü düzeltmeye, mandibula postürünü düzeltmeye, dil postürünü kontrol etmeye ve myofasiyal gevşemeye yönelik egzersizlerdir.

Sıcak uygulama ılık nemli bir havlunun veya havluya sarılmış sıcak su torbasının TME bölgesine, yüz bölgesine ve servikal bölgeye günde birkaç kere 20’şer dakika uygulanması şeklinde olur. Vazodilatasyon etkisi ile kan dolaşımını artırarak ağrıyı azaltma esasına dayanır. Kas spazmını azaltma etkisi olduğu bilinen soğuk uygulamasının ise TMD semptomlarını azaltmada kısa dönem etkileri vardır (Burgess ve ark., 1988).

Derin dokuları ısıtmada kullanılan ultrasonun TME’de kullanımı ise damarlarda vazodilatasyon yaparak inflamatuvar mediatörlerin çözülmesine yardımcı olarak ağrıyı azaltmayı sağlama esasına dayanmaktadır. Yüzeyle ultrason jeli ile yavaş, dairesel hareketlerle uygulama yapılır ve doku hasarına sebebiyet vermemek için uzun süre aynı bölgede kalınmamalıdır. Ligamanlardaki katılıkların giderilmesinde, tendinitte ve kas spazmlarında oldukça etkili olan ultrason günde veya 2 günde 1 defa toplamda 10-12 seans ve her seans 6-8 dakika olacak şekilde uygulanabilir (Srbely ve ark., 2008; WoŹniak ve ark., 2013). Sinovit ve ağrılı eklem hipomobilitelerinde faydalanan fonoforez uygulaması ise ultrason dalgalarının hidrokortizon, salisilat, lokal anestezikler gibi çeşitli ilaçların emdirildiği pedler vasıtasıyla uygulandığı yöntemlerdir.

NSAİ ilaçlar, analjezikler ve steroidler gibi çeşitli ilaçlar kullanılarak yapılan iontoforez uygulaması ise redüksyonsuz disk deplasmanı ve kapsülit gibi durumlarda faydalı olabilmektedir.

Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) uygulaması, ağrı azaltma ve kasları rahatlatma etkilerinden dolayı klinik olarak TMD tedavisinde kullanılmakta olsa da (Choi ve Lee 2016; Kang, 2015) etkinlikleri konusunda çelişkiler mevcuttur (Alvarez-Arenal ve ark., 2002; Cooper ve Kleinberg, 2008; Monaco ve ark., 2012).

Biofeedback, masseter ve temporal gibi TMD ile ilişkili kasların üzerine yerleştirilen elektrotların kullanıldığı elektromiyografi ve cilt sıcaklığı vasıtasıyla, kişinin kendi fizyolojik cevabını görsel veya sesli iletilerle kavrayarak kaslarında kısa sürede maksimum rahatlamayı sağladığı ve kaslarının en uygun şekilde çalışmasını öğrendiği terapi şeklidir.

Son zamanlarda TMD tedavisinde tercih edilen bir diğer fizyoterapik uygulama kinezyo bantlamadır. Endojen analjezik sistemin aktivasyonu ile ağrıyı azaltma özelliği bulunan kinezyo bantlama ile aynı zamanda zayıf kaslar da desteklenir ve TME’deki hipermobiliteler azaltılarak stabilizasyonun sağlanmasına katkıda bulunulur. Farklı germe seviyeleri bulunan 1.5-2 inç genişliğindeki %100 pamuk fiberlere sarılı olan polimer elastik liflerin

bulunduğu bantlar TMD bölgesine genellikle Y şeklinde uygulanır. Yapılan bir çalışmaya göre haftada 1 seans ve 6 hafta boyunca kinezyo bantlama uygulanan bireylerde TMD semptomlarında azalma olduğu rapor edilmiştir (Özmen, 2018).

2.4. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Yaklaşımları

Yaklaşık 3000 yıl önce Çin’den orijin alan özel ince iğnelerle vücudun enerji düğümlerine uygulanan akupunktur tedavisi TMD semptomlarının azaltılmasında önerilen bir tedavi şeklidir (Porporatti ve ark., 2015). Akupunktur tedavisinde iğneler temel olarak kulak ve çenede yer alan ilgili akupunktur noktalarına yerleştirilmekle birlikte ağrıyı azaltmak için bilekler, diz ve ayak parmaklarında yer alan akupunktur noktalarına da yerleştirilebilir. TMD ile alakalı akupunktur noktalarına her seans 30 dakika olmak üzere en az 6 seans uygulanması klinik olarak tavsiye edilir. Enerji düğümlerini birbirine bağlayan meridyenlerdeki akışı sağlayan akupunktur tedavisi, kapı kontrol teorisine göre ağrı algılanmasının önlenmesinin yanı sıra enkefalin ve endorfin gibi opioidler sayesinde ağrı hissinin blokajını sağlama mekanizmasına dayanır. Kuru iğneleme yöntemi ise meridyen ve enerji düğümlerinden bağımsız olarak ağrılı kaslardaki triger noktalarına uygulanarak TMD ile ilişkili ağrılı kaslardaki biyokimyasal durumu değiştiren bir yöntemdir (Mense, 2003).

2.5. Psikoterapik Yaklaşımlar

TMD kişide bazen altta yatan psikolojik ve psikiyatrik problemlerin somatik yansıması olarak ortaya çıkar. Stres, anksiyete, depresyon ve psikolojik travmaların kişide parafonksiyonel alışkanlıklara bağlı dış sıkma ve ilgili kaslarda overkontraksiyona sebep olarak akut ve kronik TMD semptomlarına zemin hazırladığı bilinmektedir (Van Selms ve ark., 2008). TMD problemi ile başvuran kişilerde psikolojik tekniklerle farkındalık yaratılması, sebep olan faktörlerin tespit edilmesi açısından önemlidir. Bilişsel davranışçı terapi, grup terapisi, hipnoterapi gibi tekniklerin yanı sıra farmakoterapi de TMD tedavisinde psikiyatristler tarafından tercih edilebilmektedir.

Yaşam tarzında değişiklikler yapılması, yeni hobiler ve rekreasyonel aktiviteler kazanılması, kişinin bilinçli olarak semptomatik kaslarını eğitici eşliğinde rahatlatması gibi relaksasyon terapileri de stresin azaltılmasına yardımcı olarak ağrıyı azaltan yaklaşımlardandır (Möller ve ark., 1971). Kişide psikolojik rahatlatma sağlamak amacıyla ses kayıtları ve nefes egzersizlerinden de faydalanılmaktadır.

2.6. Farmakolojik Yaklaşımlar

TMD'nin tedavisinde temel yaklaşım etiyolojik faktörlerin ortadan kaldırılmasına yönelik olsa da TMD semptomlarını azaltmaya yönelik uygun şekilde ilaç kullanımı, hastalığın ilerlemesinin durdurulması ve TMJ fonksiyonlarının geliştirilmesi açısından etkili olabilir (Cairns, 2010). Analjezikler, antiinflamatuvarlar, anksiyolitikler, antihistaminikler, antidepresanlar, kas gevşeticiler ve lokal anestezipler TMD'nin tedavisinde tercih edilen ilaçlardır.

Analjezikler ve antiinflamatuvar ilaçlar; sinovit, kapsülit, myozit, osteoartrit gibi inflamatuvar durumu azaltmaya yönelik kullanılan ilaçlardır. NSAİ ve analjezik ilaçlar baş, boyun, omuz, yüz ve çene kaslarındaki ağrıları hafifletmede etkilidir. TMD'de ağrıyı azaltmada en yaygın kullanılan ilaç asetaminofendir (ortalama günlük doz: 325-1000 mg). Asetaminofenin yan etkileri azdır ve hastalar tarafından kolay tolere edilebilir. Asetil salisilik asit, ibuprofen, naproksen, meloksikam gibi ilaçlar da TMD semptomlarında tercih edilen NSAİ ilaçlardır. Fakat NSAİ ilaçların uzun dönem kullanımı gastrointestinal sistemde iritasyonlara sebep vermektedir. Bu sebeple bu ilaçların yan etkilerini azaltmak için gerekli önlemler alınmalıdır (Jick, 1994).

Kortikosteroidler TMD'de nadiren sistemik olarak kullanılır. Genellikle ilgili bölgelere ağrıyı azaltma amaçlı topikal olarak veya TMJ içerisine doğrudan enjekte edilerek kullanılır. Myozit varlığında kortikosteroidlerin tek doz intramuskuler uygulanması da önerilmektedir.

Anksiyetenin, stresin azaltılmasında ve kas hiperaktivitesinin azaltılmasında etkili olan anksiyolitiklerden benzodiazepin (Ör: Diazepam 2,5-5 mg) TMD tedavisinde 5-10 gün süreyle kullanılabilir (Hilbert ve ark., 2003). Fakat bağımlılık riskinden dolayı benzodiazepinin 2 haftadan uzun süre kullanılması sakıncalıdır.

Kas gevşeticilerden Baklofen myofasiyal ağrıda kullanılan ve şiddetli kas spazmları ve nörojenik ağrılarda etkili olan periferik kas gevşetici bir ilaçtır. Siklobenzaprin ise TMD ile alakalı kas spazmına bağlı olarak gelişen lumbal ve servikal bölgelerdeki kronik rahatsızlıklarda tercih edilir (Stanko, 1990). Klorzoksazon ise TMD ile alakalı hiperaktif kasların gevşetilmesinde kullanılabilen ve aynı zamanda sedatif etki gösteren bir ilaçtır. Kas gevşeticilerin sedatif etkilerine, diğer yan etkilerine ve bazılarının bağımlılık riskine karşı dikkatli olunmalıdır.

TMD'de antidepresanların kullanımının amacı depresyonu tedavi etmekten ziyade ağrı kontrolü sağlamaktır (Syrop, 1991). TMD tedavisinde antidepresanlardan genellikle MAO inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörlerine başvurulur. Antidepresanlar; baş

ağrısını azaltmada, nöropatik ağrıyı azaltmada, uyku kalitesini artırmada ve ağrıya bağlı depresyon hissini azaltmada etkilidir (Cairns, 2010).

Prometazin ve hidroksizin TMD’de yaygın olarak kullanılan antihistaminiklerdendir. TMD ile alakalı bulantı ve vertigoda da tercih edilebilir.

Antikonvülsanlar genel olarak trigeminal nevralji, migren ve diğer orofasiyal ağrılarda kullanılır. Antikonvülsanlardan gabapentin ve pregabalin TMD ile ilgili kronik ağrıların giderilmesinde tercih edilmektedir (Ifuku ve ark., 2011).

Lokal anestezipler ağrının kaynağını bulmak için hem diagnostik olarak kullanılabilir hem de eklem içerisine veya kas içerisine uygulanabilir. Ağrı döngüsünün kırılmasında etki gösterirler. Botulinum toxin uygulaması, ilgili hiperaktif kasların içine enjekte edilerek bruksizm gibi alışkanlıkların TME’deki etkisini azaltmak için kullanılmakla beraber lateral pytergoid kasına uygulanarak disk deplasmanlarının tedavisi için de uygulanmaktadır (Bakke ve ark., 2005).

3. Sonuç

Multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olan TMD’nin tedavisinde multidisipliner yaklaşımlarla tedavi protokolü belirlemek ve düzenli olarak hastanın kontrolünü yapmak önem arz etmektedir. Tedaviye konservatif ve farmakolojik yaklaşımlarla başlanılıp gerekirse minimal invaziv girişimlerle devam edilmelidir. TMD’nin tedavisinde cerrahi yaklaşımlar, cerrahi olmayan yöntemler etkisiz kaldığı zaman son olarak düşünülmelidir.

4. Referanslar

- AlShaban, K. K., & Gul Abdul Waheed, Z. (2018). Prevalence of TMJ disorders among the patients attending the dental clinic of Ajman University of Science and Technology–Fujairah Campus, UAE. *International Journal of Dentistry*. 2018(2018), 1-6. [https:// doi.org/10.1155/2018/9861623](https://doi.org/10.1155/2018/9861623)
- Alvarez-Arenal, A., Junquera, L. M., Fernandez, J. P., Gonzalez, I., & Olay, S. (2002). Effect of occlusal splint and transcutaneous electric nerve stimulation on the signs and symptoms of temporomandibular disorders in patients with bruxism. *Journal of Oral Rehabilitation*. 29(9), 858-863. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2842.2002.00923.x>

- Bakke, M., Møller, E., Werdelin, L. M., Dalager, T., Kitai, N., & Kreiborg, S. (2005). Treatment of severe temporomandibular joint clicking with botulinum toxin in the lateral pterygoid muscle in two cases of anterior disc displacement. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 100(6), 693-700. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.11.019>
- Burgess, J. A., Sommers, E. E., Truelove, E. L., & Dworkin, S. F. (1988). Short-term effect of two therapeutic methods on myofascial pain and dysfunction of the masticatory system. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 60(5), 606-610. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(88\)90223-5](https://doi.org/10.1016/0022-3913(88)90223-5)
- Cairns, B. E. (2010). Pathophysiology of TMD pain—basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *Journal of Oral Rehabilitation*. 37(6), 391-410. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2010.02074.x>
- Calixtre, L. B., Moreira, R. F. C., Franchini, G. H., Albuquerque-Sendin, F., & Oliveira, A. B. (2015). Manual therapy for the management of pain and limited range of motion in subjects with signs and symptoms of temporomandibular disorder: a systematic review of randomised controlled trials. *Journal of Oral Rehabilitation*. 42(11), 847-861. <https://doi.org/10.1111/joor.12321>
- Choi, Y. D., & Lee, J. H. (2016). Edema and pain reduction using transcutaneous electrical nerve stimulation treatment. *Journal of Physical Therapy Science*. 28(11), 3084-3087. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.3084>
- Cooper, B. C., & Kleinberg, I. (2008). Establishment of a temporomandibular physiological state with neuromuscular orthosis treatment affects reduction of TMD symptoms in 313 patients. *CRANIO®*. 26(2), 104-117. <https://doi.org/10.1179/crn.2008.015>
- de Paiva Bertoli, F. M., Bruzamolín, C. D., de Almeida Kranz, G. O., Losso, E. M., Brancher, J. A., & de Souza, J. F. (2018). Anxiety and malocclusion are associated with temporomandibular disorders in adolescents diagnosed by RDC/TMD. A cross-sectional study. *Journal of Oral Rehabilitation*. 45(10), 747-755. <https://doi.org/10.1111/joor.12684>
- Duchateau, J., Semmler, J. G., & Enoka, R. M. (2006). Training adaptations in the behavior of human motor units. *Journal of Applied Physiology*. 101(6), 1766-1775. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00543.2006>

- Farsi, N. M. A. (2003). Symptoms and signs of temporomandibular disorders and oral parafunctions among Saudi children. *Journal of Oral Rehabilitation*. 30(12), 1200-1208. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2003.01187.x>
- Grippio, J. O., Simring, M., & Schreiner, S. (2004). Attrition, abrasion, corrosion and abfraction revisited: a new perspective on tooth surface lesions. *The Journal of the American Dental Association*. 135(8), 1109-1118. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2004.0369>
- Hilbert, J. E., Sforzo, G. A., & Swensen, T. (2003). The effects of massage on delayed onset muscle soreness. *British Journal of Sports Medicine*. 37(1), 72-75. <http://dx.doi.org/10.1136/bjism.37.1.72>
- Hongxing, L., Astrøm, A. N., List, T., Nilsson, I. M., & Johansson, A. (2016). Prevalence of temporomandibular disorder pain in Chinese adolescents compared to an age-matched Swedish population. *Journal of Oral Rehabilitation*. 43(4), 241-248. <https://doi.org/10.1111/joor.12366>
- Ifuku, M., Iseki, M., Hidaka, I., Morita, Y., Komatus, S., & Inada, E. (2011). Replacement of gabapentin with pregabalin in postherpetic neuralgia therapy. *Pain Medicine*. 12(7), 1112-1116. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01162.x>
- Jick, H. (1994). Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Lancet*. 343(8900), 769-772. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91843-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91843-0)
- Kang, J. H. (2015). Comparison of skin sensory thresholds using pre-programmed or single-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation. *Journal of Physical Therapy Science*. 27(12), 3811-3812. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.3811>
- Karthik, R., Hafila, M. F., Saravanan, C., Vivek, N., Priyadarsini, P., & Ashwath, B. (2017). Assessing prevalence of temporomandibular disorders among university students: a questionnaire study. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 7(Suppl 1), S24. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_146_17
- Khayat, N., Winocur, E., Kedem, R., Winocur Arias, O., Zaghal, A., & Shpack, N. (2021). The prevalence of temporomandibular disorders and dental attrition levels in patients with posterior Crossbite and/or deep bite: a preliminary prospective study. *Pain Research and Management*. 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8827895>

- LeResche, L., Mancl, L. A., Drangsholt, M. T., Huang, G., & Von Korff, M. (2007). Predictors of onset of facial pain and temporomandibular disorders in early adolescence. *Pain*. 129(3), 269-278. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.10.012>
- Manfredini, D., Guarda-Nardini, L., Winocur, E., Piccotti, F., Ahlberg, J., & Lobbezoo, F. (2011). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 112(4), 453-462. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.04.021>
- Medlicott, M. S., & Harris, S. R. (2006). A systematic review of the effectiveness of exercise, manual therapy, electrotherapy, relaxation training, and biofeedback in the management of temporomandibular disorder. *Physical therapy*. 86(7), 955-973. <https://doi.org/10.1093/ptj/86.7.955>
- Mense, S. (2003). The pathogenesis of muscle pain. *Current Pain and Headache Reports*. 7(6), 419-425. doi: 10.1007/s11916-003-0057-6.
- Monaco, A., Sgolastra, F., Ciarrocchi, I., & Cattaneo, R. (2012). Effects of transcutaneous electrical nervous stimulation on electromyographic and kinesiographic activity of patients with temporomandibular disorders: a placebo-controlled study. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 22(3), 463-468. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2011.12.008>
- Möller, E., Sheik-Ol-Eslam, A., & Lous, I. (1971). Deliberate relaxation of the temporal and masseter muscles in subjects with functional disorders of the chewing apparatus. *European Journal of Oral Sciences*. 79(4), 478-483. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1971.tb02039.x>
- Özmen, E. E. (2018). Temporomandibular Eklemler Disfonksiyonunda Kinezyolojik Bantlamanın Etkisi. (Doktora tezi). Ulusal tez merkezi. (https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=duTeo9H7at5pda_zZ-kDAg&no=d4iJat268HfP7kDM9MhYmg)
- Porporatti, A. L., Costa, Y. M., Stuginski-Barbosa, J., Bonjardim, L. R., & Conti, P. C. R. (2015). Acupuncture therapeutic protocols for the management of temporomandibular disorders. *Revista Dor*. 16, 53-59. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20150011>
- Scrivani, S. J., Keith, D. A., & Kaban, L. B. (2008). Temporomandibular disorders. *New England Journal of Medicine*. 359(25), 2693-2705. doi: 10.1056/NEJMra0802472

- Shimada, A., Ishigaki, S., Matsuka, Y., Komiyama, O., Torisu, T., Oono, Y., ... & Sasaki, K. (2019). Effects of exercise therapy on painful temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*. 46(5), 475-481. <https://doi.org/10.1111/joor.12770>
- Srbely, J. Z., Dickey, J. P., Lowerison, M., Edwards, A. M., Nolet, P. S., & Wong, L. L. (2008). Stimulation of myofascial trigger points with ultrasound induces segmental antinociceptive effects: a randomized controlled study. *Pain*, 139(2), 260-266. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.009>
- Stanko, J. R. (1990). A review of oral skeletal muscle relaxants for the craniomandibular disorder (CMD) practitioner. *CRANIO®*. 8(3), 234-243. <https://doi.org/10.1080/08869634.1990.11678317>
- Syrop, S.B. (1991) Pharmacological therapy. Kaplan, A.S., Assael, L.A., editors. *Temporomandibular disorders diagnosis and treatment*. içinde (ss. 501-514) Philadelphia: WB Saunders.
- Van Selms, M. K. A., Lobbezoo, F., Visscher, C. M., & Naeije, M. (2008). Myofascial temporomandibular disorder pain, parafunctions and psychological stress. *Journal of Oral Rehabilitation*. 35(1), 45-52. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2007.01795.x>
- Woźniak, K., Piątkowska, D., Lipski, M., & Mehr, K. (2013). Surface electromyography in orthodontics—a literature review. *Medical science monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 19, 416. doi: 10.12659/MSM.883927

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 41

insac



**Thermogenic Adipocyte Metabolism
(Ayşegül Sümer, Öznur Demirtaş)**

Thermogenic Adipocyte Metabolism

Ayşegül Sümer¹, Öznur Demirtaş²

¹*Recep Tayyip Erdoğan University, Faculty of Health Sciences,
aysegul.sumer@erdogan.edu.tr*

²*E-mail: dyt.oznurdemirtas@gmail.com*

1. Introduction

There are two types of adipose tissue with different functions in humans: white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT). WAT is characterized as an endocrine organ, which is abundant in the body, where excess energy is stored and contributes to energy homeostasis. BAT provides thermoregulation especially in mammals and newborns (Salman, 2014). Uncoupling protein 1 (UCP1) is the determinant protein of BAT and enables energy to be released as heat. In adults, BAT is located in the upper part of the cervical, supraclavicular, axillary, paravertebral, mediastinal abdominal region. WAT is stored in 2 main regions in the body, visceral WAT and subcutaneous WAT (Pamuk, 2018). Beige adipocytes may develop in WAT with many environmental factors such as hormonal interactions, chronic cold exposure, and exercise. Fat tissues play a role in energy expenditure through various hormonal mechanisms. Activation of the sympathetic nervous system in response to cold exposure and food intake causes stimulation of the BAT. This BAT-centered situation is defined as cold-induced thermogenesis and the thermic effect of foods and increases total energy expenditure (Carobbio et al., 2019).

Obesity is the main risk factor for metabolic syndromes, including insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases and some types of cancer. Long-term deterioration of energy balance causes obesity. Recent anti-obesity approaches aim to reduce energy intake, but the result is unsatisfactory. The rediscovery of active BAT in adults, increased energy expenditure, has received much attention for the treatment of metabolic syndromes. Increasing BAT activity or uptake of beige adipocytes in WAT is considered an alternative option for the treatment of obesity and related diseases (Yuan et al., 2016).

2. Adipose Tissue

Adipose tissue is a special connective tissue in which fat cells (adipocytes) are superior in number. These cells can be found singly or in small clusters in the connective tissue. Most of them form large clusters of adipose tissue spread throughout the body. There are 2 types of adipose tissue with known different locations, structures, colors and pathological characteristics: WAT and BAT. Its distribution in the body, color, relationship with the vessels and metabolic activities are different (Salman, 2014).

WAT (common or unilocular adipose tissue) (adipose tissue made up of cells with a single cavity) is made up of cells that, when fully developed, contain a large, yellow blob of fat in the middle of their cytoplasm. BAT (or multilocular adipose tissue) is made up of cells with numerous fat droplets and abundant brown mitochondria (Kiefer, 2016).

Brown fat cells are rich in mitochondria. WAT cell mitochondria are $0.3\ \mu$ in size and few in number, while those in BAT cells are over $0.5\ \mu$ in size and numerous (Salman, 2014).

Beige adipose tissue is formed by conversion to brown-like adipose tissue in WAT. It is mostly seen in subcutaneous WAT. Although they occur in WAT, their morphology (multilocular) and mitochondrial contents are similar to brown adipocytes and are functionally thermogenic (Morio et al., 2019).

Figure 1 shows the morphological differences between white, beige and brown adipocytes (Gulyaeva et al., 2019). Figure 2 shows the schematic views (a, b) and electron scanning micrographs (c, d) of BYD and CSR in mice. In adipose tissues, capillaries and collagen fibers form a supportive network around spherical adipocytes (Lehninger, 2012).

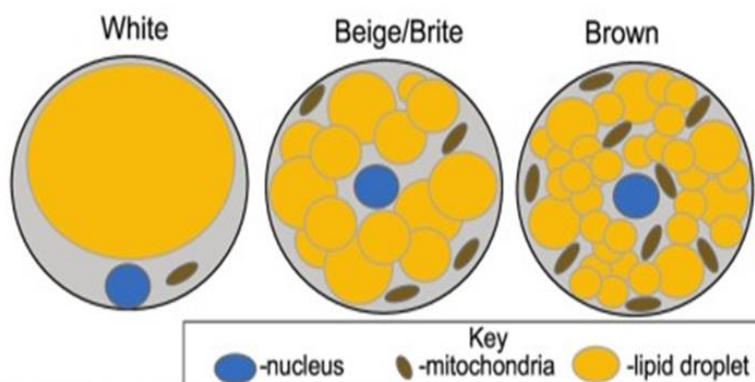


Figure 1. Morphological differences between white, beige and brown adipocytes

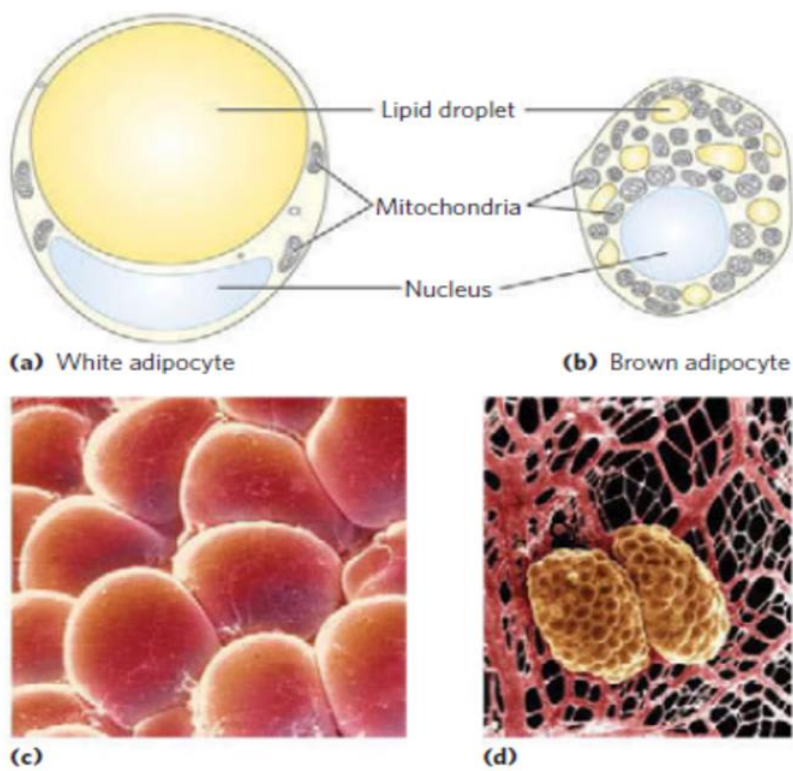


Figure 2. White and brown adipose tissue adipocytes. Schematic views of mouse (a) BYD and (b) KYD adipocytes, (c) BYD and (d) Electron scanning micrographs of KYD adipocytes.

Table 1 summarizes the morphological features of BYD, CFD and beige adipose tissue. There are uncertainties in some properties of beige adipose tissue (Reddy et al., 2014).

Table 1. Morphological features of BYD, KYD and beige adipose tissue

	WAT	BAT	BEIGE AT
Cell Shape	Variable but generally global	Polygonal	similar to BYD
Cell Size	Variable, but large (25-200 µm)	Relatively small (15-60 µm)	Variable
Core	Peripheral, flattened	In the center, round or oval shaped	?
Cytoplasm	Thin, peripheral edge	Large volume evenly distributed throughout the cell	?
Lipid Content	Single large droplet occupying 90% of the cell volume	Multiple small lipid droplets	?
Mitochondria	Little	A lot	Intermediate
Endoplasmic Reticulum (ER)	Small, but recognizable as rough and smooth ER	Existing but poorly developed	?

2.1. Brown Adipose Tissue

BAT, which was detected for the first time in the interscapular area, was considered as a part of the thymus until the beginning of the 19th century, but later it was understood to be a separate organ and was accepted as an endocrine organ, which is a different form of adipose tissue (Tews and Wabitsch, 2011). BAT is also called multilocular adipose tissue. Multilocular adipose tissue has a brown appearance because it contains many blood capillaries and abundant mitochondria with colored cytochromes. Brown adipose tissue has a more limited distribution compared to the white adipose tissue found all over the body. It was also called the "hibernating gland" because it is more common in hibernating animals. BAT is used as an energy source for the continuity of life during the sleep period, especially in hibernating creatures (Salman, 2014).

BAT has more nerve endings and blood vessels than WAT. Mature brown adipocytes have many large mitochondria in their cytoplasm and therefore show high metabolic activity. Unlike unilocular white adipocytes, which contain one large oil droplet; They are multilocular cells containing varying numbers of oil droplets. In general, cell diameters are smaller than white adipocytes (Tews and Wabitsch, 2011; Rosenwald and Wolfrum, 2014).

The heat generation (thermogenesis) feature of adipose tissue was first discovered in the middle of the 20th century (Tews and Wabitsch, 2011). Because this heat production occurs without the need for skeletal muscle contraction, it is called "nonshivering thermogenesis" (Janskk, 1973).

The cytoplasm of brown adipocytes is rich in mitochondria, and their mitochondria contain uncoupling protein 1 (UCP1), a proton carrier transmembrane protein, in their inner membrane (Cannon and Nedergaard, 2004). Brown adipose tissue performs its heat generation function without shivering through UCP1. With this feature, brown adipocytes keep the body temperature in balance during short and long-term cold exposure (Rosenwald and Wolfrum, 2014). For many years it was thought that this phenomenon could only be accomplished by brown adipocytes; However, in recent studies, it has been reported that there are cells in BYD that also contain UCP1 protein and have a morphology similar to KYD cells. These brown-like adipocytes; It has been named as "beige" ("beige") or "brite" (brown in white) due to its intercellular functions of KYD and BYD (Ikeda et al., 2018). It has been shown that these cells gain thermogenic properties when stimulated by different environmental factors such as exposure to cold or beta-adrenergic stimulation. While beige cells express molecules similar to classical white adipocytes under basal conditions; When they are stimulated, they gain the feature of high UCP1 expression and gain the ability to spend

energy with heat production like brown adipocytes. This phenomenon is called “browning” (Kiefer, 2016).

2.2. Distribution of Thermogenic Adipocytes in the Body

BAT in adults in the body supraclavicular (highest incidence), cervical, axillary, acromioclavicular, mediastinal (paratracheal, paraesophageal, prevascular, pericardial, interatrial septum and azygoesophageal recess), intercostal areas and in the abdomen; It is found in the retrocrural, periadrenal, perirenal, mesenteric, omental, and perihepatic areas. In infants, it is found in interscapular, axillary and perirenal BAT depots (Özgüven, 2014; Pamuk, 2018). In rodents, it is found in interscapular BAT and perirenal BAT depots. Beige adipocytes in white adipose tissue; especially in subcutaneous white BAT (Figure 3) (Sidossis and Kajimura, 2015).

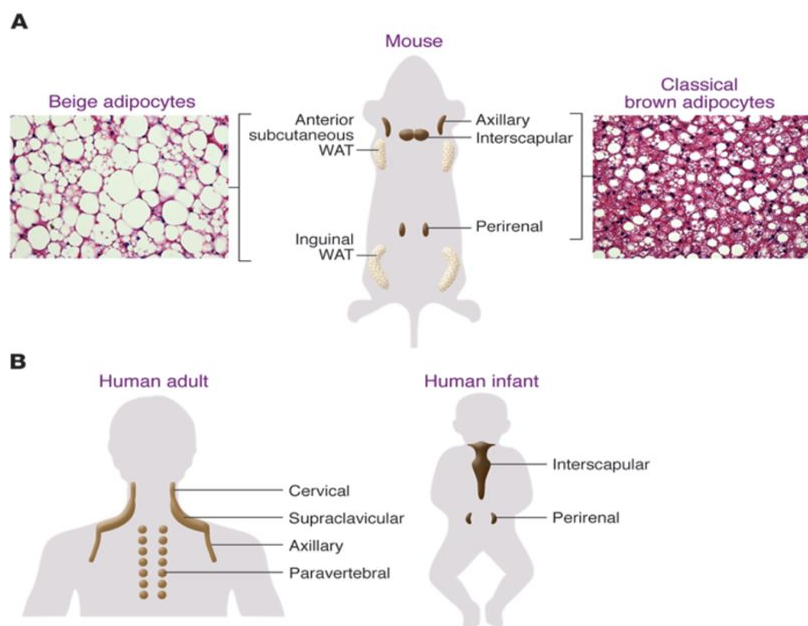


Figure 3. Anatomical locations of thermogenic adipocytes in mice and humans

In the literature; detection rate of activated BAT; It has been reported that there is a negative relationship with body mass index (BMI), age, outside temperature values, beta blocker use and body fat ratio. A strong negative relationship between age and activated BAT in adults has been demonstrated in both retrospective and prospective studies. This situation; It is explained by the decrease in the body's sex hormones and total fat amount with age. The incidence of CSD detection in pediatric cases is between 31-77% in

newborns (up to 2 years) and puberty, and is higher than adults (Özgüven, 2014).

2.3. Development And Origin Of Brown Adipose Tissue

In the formation of BAT, which is responsible for thermogenesis, adipocytes originate from the mesoderm. During fetal development, BAT precedes WAT, which begins to develop in mid-gestation. It is at its maximum size in proportion to body weight at birth. While the rate of BAT begins to decrease in humans, the rate of WAT gradually increases throughout life (Mermer and Tek, 2017).

In scientific history, white and brown adipocytes were considered a common origin. However, in recent studies, the opposite of this concept has come to the fore. Contrary to previous hypotheses, brown fat cells and muscle cells have been shown to originate from the same stem cells (Uysal et al., 2017). Classic brown adipocytes originate from precursor cells that express myogenic factor 5 (myf5), such as skeletal muscle cells (Seale et al., 2008).

Brown and white adipocytes originate from different progenitor lineages. Brown adipocytes are derived from myf5-positive cells in the paraxial mesoderm, while white adipocytes are differentiated from pericytes of the vasculature originating from the lateral mesoderm. In addition, white adipocytes can undergo differentiation into "brite" adipocytes (Fig. 5) (Tews and Wabitsch, 2011). Uncertainties exist regarding the origin of beige adipocytes. Some studies have reported that beige adipocytes are formed by differentiation of mature white adipocytes. There are also studies stating that they are formed by de novo differentiation from a different progenitor cell population (Emont et al., 2019).

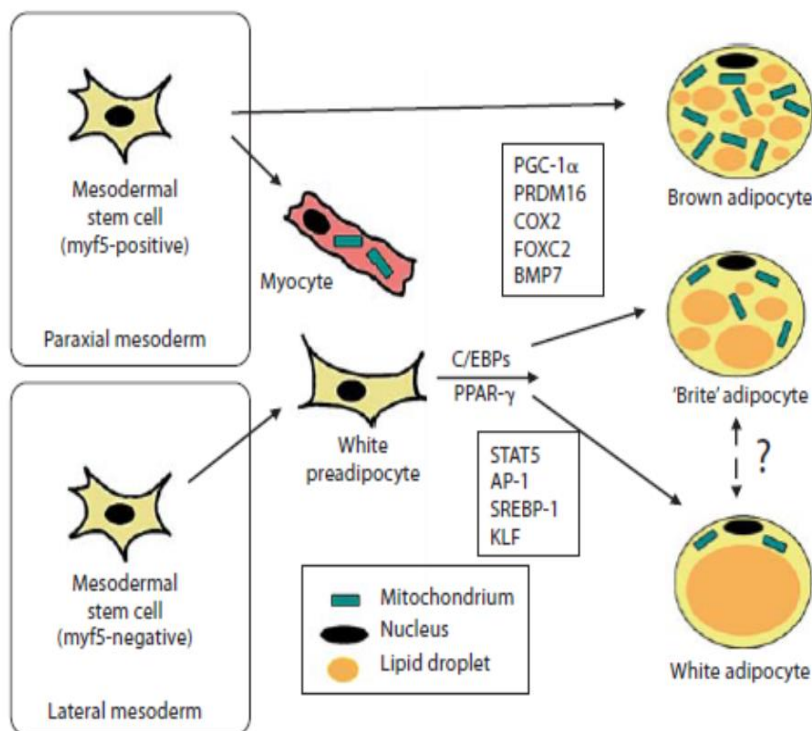


Figure 4. Adipocyte differentiation

Understanding the transcriptional networks in these cells is necessary if one is to promote brown adipocyte recruitment. Early studies showed that peroxisome proliferator-active receptor γ (PPAR γ) is a master regulator of both white and brown adipocytes. PPAR γ , a coactivator of PPAR α coactivator 1 α (PGC-1 α), which plays a role in mitochondrial biogenesis, induces UCP1 expression in white adipocytes. However, lack of PGC-1 α has no effect on the expression of brown fat selection genes (Tews and Wabitsch, 2011; Bonet et al., 2013).

PR domain containing 16 (PRDM16) is highly expressed in brown adipocytes compared to white adipocytes. The CAAAT enhancer forms a complex with binding protein α (C/EBP- α), resulting in enhanced expression of PPAR γ . With transgenic expression of both factors, mouse or human fibroblasts can be forced to display a brown phenotype (Tews and Wabitsch, 2011).

Transgenic expression of Forkhead box protein C2 (FOXC2) has been shown to induce the development of brown fat cells in BYD of mice (Cederberg et al., 2001).

The involvement of the cyclooxygenase 2 (COX2) pathway in brown fat uptake has been demonstrated by a study in mice. By treatment with a $\beta 3$ receptor agonist or by cold induction, brown adipocyte recruitment was induced by a concomitant induction of COX2 expression (Vegiopoulos et al., 2010).

It has been shown that bone morphogenic protein 7 (BMP7) is involved in brown preadipocyte differentiation and can induce UCP1 expression in preadipocytes isolated from human subcutaneous adipose tissue (Bonet et al., 2013).

3. Metabolic Events In Brown Adipose Tissue

3.1 Whole Body Energy Expenditure

In rodents, BAT contributes to 60% of the basal metabolic rate (BMR) during cold acclimation. It is estimated that the BAT mass ranges from about 30 to 300 g in humans and may contribute to 20% of the daily BMR. The amount of active BAT in adult humans is highly variable due to different experimental conditions. For example, exposure to acute cold results in increased BAT energy expenditure of $0.8 \text{ kcal d}^{-1}\text{g}^{-1}$. On the other hand, it can increase the $1.5 \text{ kcal d}^{-1}\text{g}^{-1}$ energy expenditure of fully activated BAT. For this reason, it is assumed that if an adult has an average of 50 g BAT, an average of $1 \text{ kcal d}^{-1}\text{g}^{-1}$ BAT produces 50 kcal/d and can reduce 2 kg of fat mass per year. Browning of BAT also improves thermogenic function by burning glucose and fat to generate heat, leading to adipocyte reduction (Yuan et al., 2016).

3.2. Lipid Metabolism

It has been shown in studies that fatty acids are the main fuel for UCP1-mediated CFD thermogenesis. However, it has recently been shown that prolonged activation of $\beta 3$ -ADR increases fatty acid β -oxidation and lipolysis in both BYD and KYD. Activation of KYD triggers ATGL and HSL phosphorylation, which rapidly induces intracellular lipolysis and eventually causes the release of fatty acids from lipid droplets. In rodent studies, exposure to cold has been shown to reduce plasma triglyceride levels and improve hyperlipidemia. Therefore, triglyceride hydrolysis and resynthesis is a critical factor for KYD-mediated lipid metabolism (Paulus et al., 2017).

3.3. Glucose Metabolism

Glucose uptake was first documented by the neonatal rabbit BLS. Based on in vitro experiments, it is conceivable that glucose uptake increases the catabolic capacity of the citric acid cycle through the action of pyruvate

carboxylase. KYD increases glucose uptake ability under cold conditions. This stimulation is sympathetically mediated by norepinephrine rather than insulin. Norepinephrine increases the synthesis and translocation of GLUT1 and consequently glucose uptake. KYD demonstrates insulin-sensitive glucose transport via redistribution of the GLUT4 glucose transporter from intracellular vesicles to the plasma membrane. Glucose can be combined, converted to glycogen, and stored in KYD, involved in glyceroneogenesis or involved in lipogenesis (Cannon and Nedergaard, 2017; Yuan et al., 2016).

Figure 5 shows the general view of metabolic events in brown adipocyte. Activation of β -ADR, norepinephrine causes an increase in cytosolic cAMP levels. It then results in activation of lipases and lipolysis of intracellular triglycerides. Free fatty acids carry out two main metabolic events: (I) Free fatty acids bind to and activate UCP1, thereby enabling UCP1-mediated proton (H^+) conductivity; (II) free fatty acids are transported into the mitochondria for β -oxidation. Glucose is also involved in the production of mitochondrial anaplerotic and reducing equivalents (Chondronikola and Sidossis, 2019).

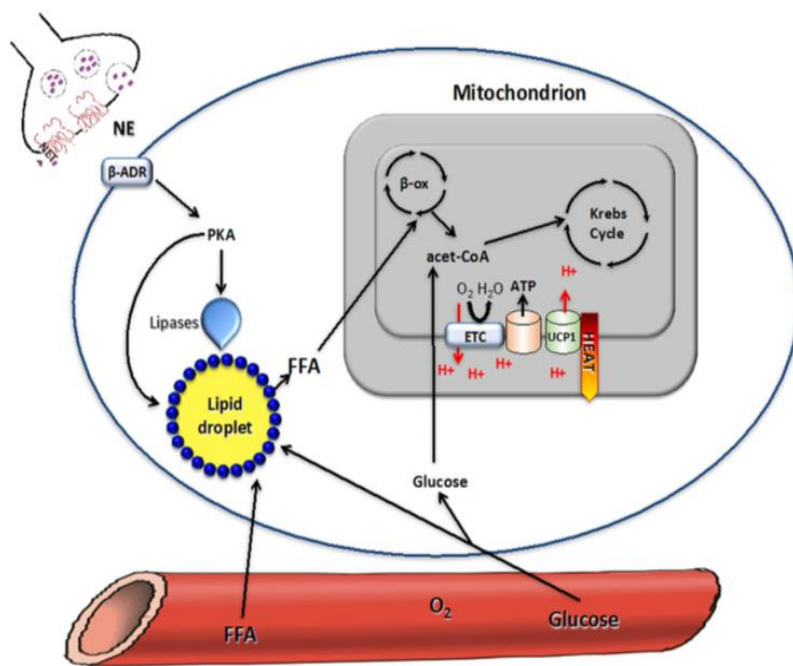


Figure 5. Metabolic regulation in a brown adipocyte

4. References

- Bonet, M.L., Oliver, P. and Palou A., (2013). Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1831, 969-985. DOI: 10.1016/j.bbalip.2012.12.002
- Cannon, B. and Nedergaard, J., (2004). Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews*, 84, 277-359. DOI: 10.1152/physrev.00015.2003
- Carobbio, S., Guénantin, A., Samuelson, I., Bahri, M. and Vidal-Puig A., (2019). Brown and beige fat: From molecules to physiology and pathophysiology. *BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864, 37-50. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.05.013
- Cederberg, A., Grønning, L.M., Ahren, B., Tasken, K., Carlsson P. and Enerback S., (2001). FOXC2 Is a Winged Helix Gene that Counteracts Obesity, Hypertriglyceridemia, and Diet-Induced Insulin Resistance. *Cell*, 106, 563-573.
- Chondronikola, M. and Sidossis L.S., (2019). Brown and beige fat: From molecules to physiology. *BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864, 91-103. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.05.014
- Emont, M.P., Kim, D. and Wu, J., (2019). Development, activation, and therapeutic potential of thermogenic adipocytes. *BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864, 13-19. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.05.004
- Gulyaeva, O., Dempersmier, J. and Sul, H.S., (2019). Genetic and epigenetic control of adipose development. *BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864, 3-12. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.04.016
- Ikeda, K., Maretich, P. and Kajimura, S., (2018). The Common and Distinct Features of Brown and Beige Adipocytes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29, 191-200. DOI: 10.1016/j.tem.2018.01.001
- Janskk, L., (1973). Non-Shivering Thermogenesis and its Thermoregulatory Significance. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 48, 85-132.
- Kiefer, F.W., (2016). Browning and thermogenic programming of adipose tissue. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 30 (4), 479-485. DOI: 10.1016/j.beem.2016.09.003
- Kim, S.H. and Plutzky, J., (2016). Brown Fat and Browning for the Treatment of Obesity and Related Metabolic Disorders. *Diabetes & metabolism journal*, 40, 12-21. DOI: 10.4093/dmj.2016.40.1.12

- Lehninger, A.L.,(2012). Lehninger Principles of Biochemistry. W. H. Freeman and Company, 8.Baskı, ISBN-13: 978-1-4641-0962-1, 1198s., Nelson, D.L. and Cox, M.M., 731-746.
- Mermer, M. ve Tek, N.A., (2017). Adipoz Doku ve Enerji Metabolizması Üzerine Etkileri. SdÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 8 (3), 40-46. DOI: 10.22312/sdusbed.292229
- Morio, B., Penicaud, L. and Rigoulet M., (2019). Mitochondria in Obesity and Type 2 Diabetes. Academic Press, 1.Baskı, ISBN: 9780128118597, 459s., Carrière, A. and Casteilla, L., 173-194.
- Özgülven, S., (2014). Aktive Kahverengi Yağ Dokusunun Kan Lipid Profili, Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı İle İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. 40s., 2, 3, 5, 6, 7, 8.
- Pamuk, G., (2018). Ergen Obezitesinde Esmer Yağ Dokusunun Rolü: Leptin, UCP1 ve Fibroblast Büyüme Faktörü 21 Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. 149s., 23, 33, 39, 42, 43.
- Paulus, A., Lichtenbelt, W.M., Mottaghy, F.M. and Bauwens, M., (2017). Brown adipose tissue and lipid metabolism imaging. Methods, 130, 105-113. DOI: 10.1016/j.ymeth.2017.05.001
- Reddy, N.L., Tan, B.K., Barber, T.M. and Randeva, H.S., (2014). Brown adipose tissue: endocrine determinants of function and therapeutic manipulation as a novel treatment strategy for obesity. BMC Obesity, 1, 1-12. DOI: 10.1186/s40608-014-0013-5
- Salman, D., (2014). Hibernasyonda Dryomys Laniger (Felten & Storch, 1968) (Mammalia: Rodentia)'ın Kahverengi Yağ Dokusunun Sitolojik ve Histolojik İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Hitit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çorum, Türkiye. 55s., 18, 19.
- Seale, P., Bjork, B., Yang, W., Kajimura, S., Chin, S., Kuang, S., Scime, A., Devarakonda, S., Conroe, H.M., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Rudnicki, M.A., Beier, A.R. and Spiegelman, B.M., (2008). PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. Nature, 454, 961-968. DOI: 10.1038/nature07182
- Sidossis, L. and Kajimura, S.,(2015). Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. The Journal of Clinical Investigation, 125 (2), 478-486. DOI: 10.1172/JCI78362

- Tews, D. and Wabitsch M., (2011). Renaissance of Brown Adipose Tissue. *Hormone Research in Pediatrics*, 75, 231-239. DOI: 10.1159/000324806
- Uysal, B.B., Ordueri, N.E.G., Karakaş, A.A., Ertosun, M.G., Özkan, Ö. ve Özkan, Ö.,(2017). İnsanda Kahverengi Yağ Dokusu. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics*, 10 (4), 285-288.
- Vegiopoulos, A., Müller-Decker, K., Strzoda, D., Schmitt, I., Chichelnitskiy, E., Ostertag, A., Diaz, M.B., Rozman, J., Angelis, M.H., Nüsing, R.M., Meyer, C.M., Wahli, W., Klingenspor, M., Herzig S., (2010). Cyclooxygenase-2 Controls Energy Homeostasis in Mice by de Novo Recruitment of Brown Adipocytes. *Science*, 328, 1158-1161. DOI: 10.1126/science.1186034
- Yuan, X., Dong, M. and Lee, H.J.,(2016). Wanzhu Jin Brown adipose tissue and its therapeutic application. *Science Bulletin*, 61 (19), 1498-1503. DOI: 10.1007/s11434-016-1051-9

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 42

insac



**Thermogenesis And Factors Affecting Thermogenic
Adipocytes
(Ayşegül Sümer, Öznur Demirtaş)**

Thermogenesis And Factors Affecting Thermogenic Adipocytes

Ayşegül Sümer¹, Öznur Demirtaş²

¹*Recep Tayyip Erdoğan University, Faculty of Health Sciences,
aysegul.sumer@erdogan.edu.tr*

²*E-mail: dyt.oznurdemirtas@gmail.com*

1. Thermogenesis

The thermic effect of food (TEF) is a factor that increases energy expenditure as a result of the digestion and absorption of food intake. It is also expressed as an increase in heat production 0-8 hours after energy intake. TEF is divided into obligatory thermogenesis and facultative thermogenesis. Mandatory thermogenesis after food intake is the energy required for all metabolic processes (such as digestion, absorption, and storage of nutrients). Facultative (adaptive) thermogenesis is defined as additional energy combined with compulsory thermogenesis, stimulated by the rapidly activated nervous system. facultative thermogenesis; It is affected by factors such as ambient temperature, exposure to cold, and energy balance after changes in diet (Ötügen, 2016).

The main task of BAT cells is to generate heat by facultative thermogenesis. The physiology of this tissue is best understood in hibernating animals. In hibernating animals or newborn mammals (including humans) exposed to cold environments, norepinephrine is released into the tissue by nerve impulses (Murray et al., 2003). Norepinephrine released from the sympathetic nervous system (CNS) binds to its adrenergic receptor β_3 (ADR- β_3) through cyclic adenosine monophosphate (cAMP) production and activation of protein kinase A (PKA). PKA, in turn, activates adipose triglyceride lipase (ATGL) and hormone-sensitive lipase (HSL) and impairs perilipin activity through phosphorylation. This initiates lipolysis. Released free fatty acids are channeled to mitochondria via carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1), serve as fuel for beta oxidation, and also activate UCP1, which initiates thermogenesis (Figure 1) (Bargut et al., 2016). Free fatty acids entering the mitochondria are broken down into CO₂ via oxidation and the citric acid cycle. The reduced FADH₂ and NADH produced in this way transfer their electrons from the respiratory chain to molecular oxygen (Lehninger, 2012). Movement of the electron transport

chain (complexes I-IV) results in the pumping of protons across the inner mitochondrial membrane from the matrix into the intermembrane space, creating an electrochemical gradient. Normally this proton motive force is used by ATP synthase to produce ATP from ADP. UCP1 provides an alternative pathway through which protons can cross the inner membrane. Fatty acids activate UCP1 by binding to a hydrophobic pocket in the protein, which increases proton conductivity. Leakage of protons across the inner mitochondrial membrane leads to the dissipation of energy via heat generation (Fig. 2) (Fuller-Jackson and Henry, 2018). Thus, the energy arising from the proton flow is released as heat and raises the BAT temperature. Thus, the blood passing through the tissue begins to warm up. The heated blood circulates, warming the body and carrying unmetabolized fatty acids in the adipose tissue. Other organs use these fatty acids (Lehninger, 2012).

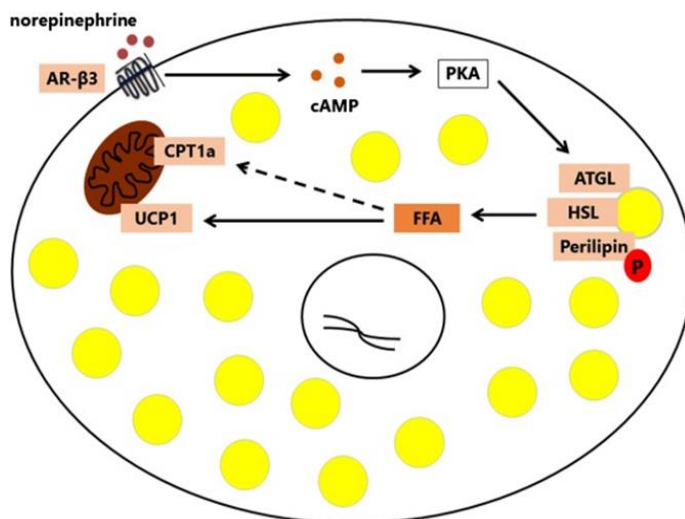


Figure 1. Acute thermogenic effects on BAT.

The activity of the respiratory chain generates heat in addition to the translocation protons. These protons radiate more heat when they are returned to the inner mitochondrial compartment via thermogenin, rather than producing ATP when returning from F1 ATP synthase. Passage of H^+ through thermogene is inhibited by purine nucleotides when BAT is not stimulated. Under the influence of norepinephrine, inhibition is removed by the production of free fatty acids and acyl-CoA. Acyl-CoA both facilitates the movement of thermogen and provides reducing equivalents for the respiratory chain (Figure 3) (Murray et al., 2003).

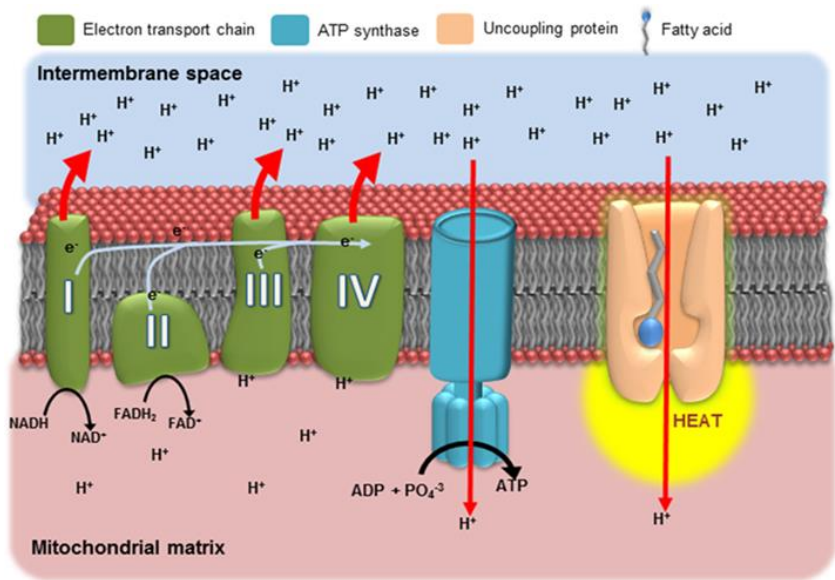


Figure 2. Thermogenesis in mitochondria.

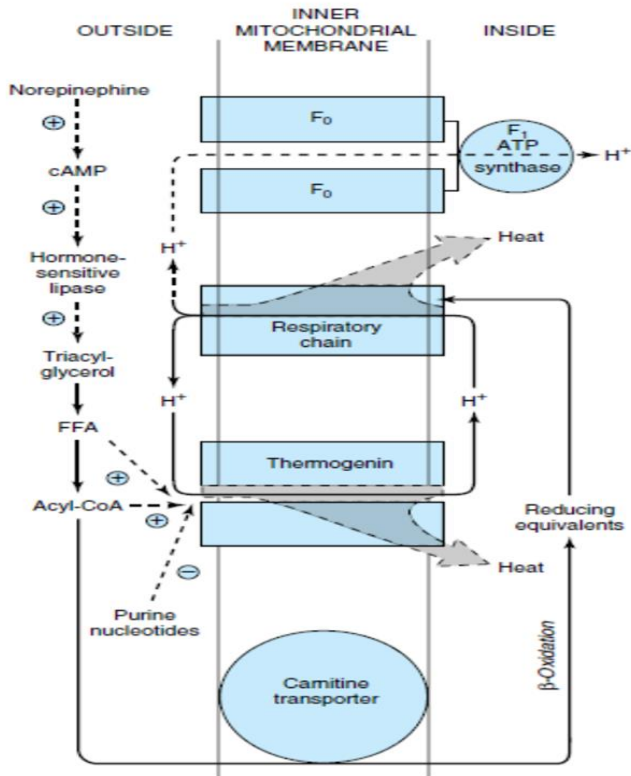


Figure 3. Thermogenesis in BAT.

The brown adipocyte consists of many mitochondria that use the surrounding multi-location lipid droplets as fuel to dissipate energy and generate heat by the action of thermogenic markers such as UCP1, PPAR γ , PGC-1 α and PRDM16. WAT is responsible for the energy store that deposits its oil in large lipid droplets and does not have thermogenic properties. Beige oil can form in white fat deposits with some thermogenic functions and the anatomical characteristic spacing between brown and white adipocytes (Fig. 4) (Contreras et al., 2016).

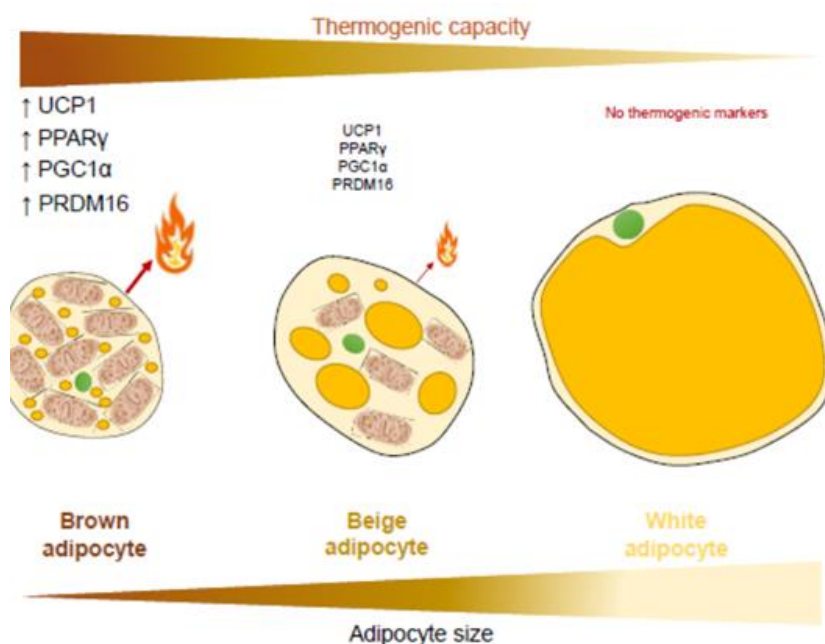


Figure 4. Thermogenic capacity and adipocyte size of BAT, beige tissue and WAT

2. Factors Affecting Thermogenic Adipocytes

2.1. Exposure to Chronic Cold

Cold is sensed by thermoreceptors and leads to a sympathetic output to the BAT via a neural circuit. Norepinephrine released from the sympathetic nerve terminal activates the BAT thermogenic program via signals from PKA and p38 mitogen-activated protein kinases (p38 MAPK), leading to lipolysis and production of free fatty acids for UCP1 activation (Sidossis and Kajimura, 2015). Exposure to cold stimulates cell proliferation in BAT and many changes occur in the brown adipocyte. In particular, the number of mitochondria and the concentration

of UCP1 in the mitochondria increase. Lipolysis, lipogenesis and glucose uptake are stimulated (Figure 5) (Trayhurn, 2016).

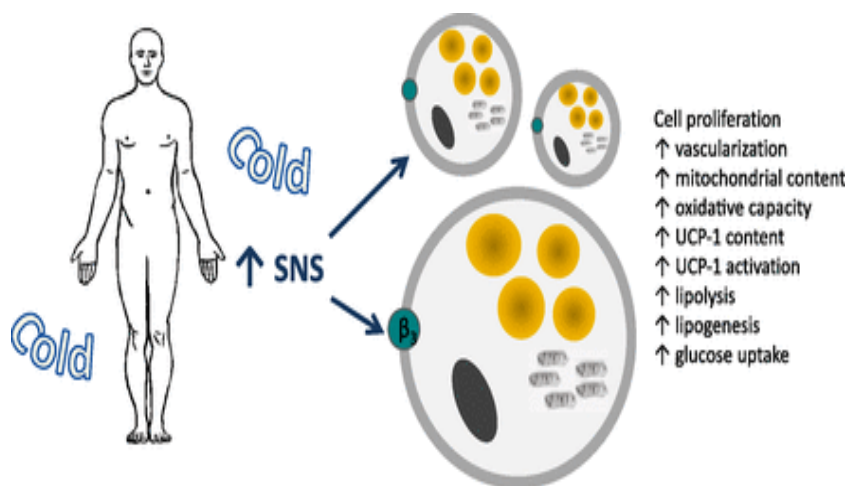


Figure 5 Key effects of cold acclimation on BAT

In recent studies, it has been reported that exposure to cold induces the production of eosinophil interleukin-4/13 (IL-4/13), which leads to M2 macrophage activation, which induces tyrosine hydroxylase expression and catecholamine production, which leads to browning of subcutaneous WAT (Qiu et al., 2014).

2.2. Exercise

The effects of exercise on BAT activity are not yet clear. Exercise is a thermogenic activity. It is not intuitive that exercise will increase the thermogenic role of BAT, as it can increase body temperature in both BAT activity and exercise. In fact, it has been suggested that BAT is “hypoactive” during exercise. This argues against the role of activating BAT with exercise. BAT is mostly regulated by central nervous system (CNS). Exercise also stimulates the CNS and corresponding catecholamine release. Therefore, it is possible that exercise can increase CNS activation, stimulate BAT, and subsequently increase UCP1 expression and mitochondrial biogenesis (Dewal and Stanford, 2019).

Independent of CNS, some factors that increase with secretion especially during exercise have effects on BAT activation. These factors include cardiac natriuretic peptides (NP), interleukin-6 (IL-6) and fibroblast growth factor 21 (FGF21). Cardiac NP increases in response to acute exercise and then UCP1 expression in human adipocytes induces mitochondrial biogenesis and lipolysis (Dewal and Stanford, 2019). It has been reported that IL-6 is a major exercise-induced myokine and plays a role in exercise-induced WAT

browning (Knudsen et al., 2014). FGF21 plays a physiological role in the browning of WAT (Pamuk, 2018). Although an exercise-induced increase in these secreted factors may affect BAT activity during exercise, no research has established a direct link between these secreted factors and BAT activity during exercise (Figure 6) (Dewal and Stanford, 2019; Sanchez-Delgado et al., 2015).

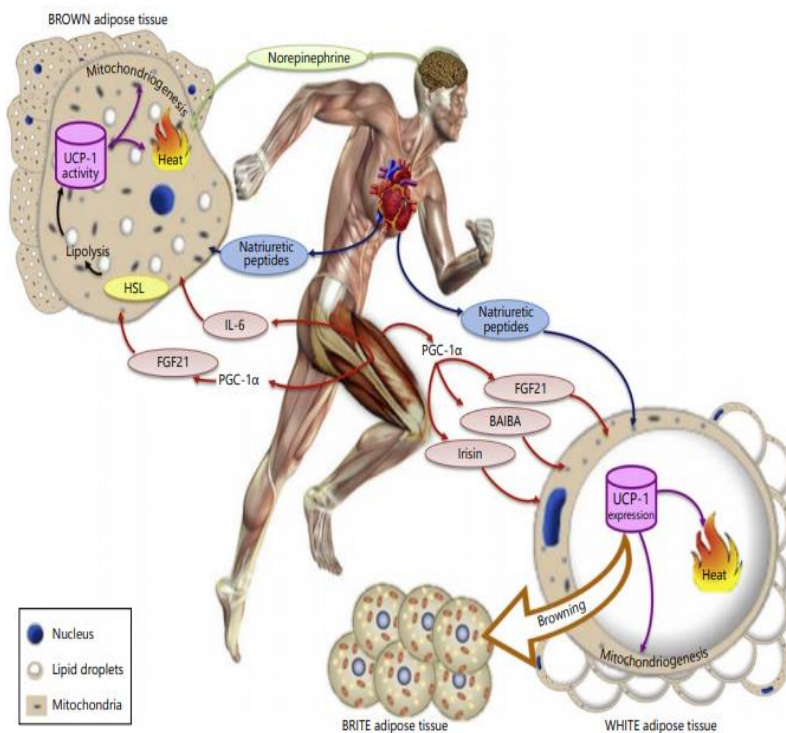


Figure 6. Potential role of exercise in activation of BAT

The mechanism by which exercise increases the browning of WAT and energy expenditure may be the possibility that leads to the chronic benefits of continuous exercise on glucose and lipid metabolism (Boström et al., 2012). PGC-1α is exercise-induced in muscle and stimulates many beneficial effects of exercise in muscle, including mitochondrial biogenesis and muscle fiber type change (Handschin and Spiegelman, 2008). PGC-1α can increase fibronectin domain-containing (FNDC5), a membrane protein that is cleaved and secreted as irisin. Although controversial, it has been reported that irisin is induced by exercise and browning of BYD in mice and humans (Boström et al., 2012). Metrnl is a myokine induced by resistance exercise and PGC-1α4. Metrnl can promote the activation of M2 macrophages and production of catecholamines from these cells to induce WAT browning (Rao et al., 2014).

2.3. Sympathetic Activators

Chronic treatment of mice with $\beta 3$ -ADR agonists results in ectopic expression of UCP1 and the appearance in WAT of mitochondria-rich adipocytes with multilocular rather than unilocular, and a distribution of intracellular lipid droplets, a small portion (~8%) of which are positively immunostained for UCP1. Stimulants that allow the CNS to go to the adipose tissue also facilitate the browning of WAT (Bonet et al., 2013).

2.4. Thyroid Hormone

Thyroid hormone is involved in BAT thermogenesis in synergism with the CNS. The BAT content of triiodothyronine (T₃), the most active thyroid hormone, is strongly influenced by type II iodothyronine 5'-deiodinase (DIO2) activity, which converts thyroxine (T₄) to T₃, and DIO2 is activated by the CNS and its substrate is strongly inhibited by T₄. is done. UCP1 levels vary with the concentration of T₃ in BAT, and DIO2 provides the T₃ required for a maximum thermogenic response to adrenergic stimulation. T₃ stimulates UCP1 gene transcription and synergistically increases the activity of the UCP1 gene promoter. In addition, the adrenergic system itself is subject to regulation by thyroid hormone, which enhances adrenergic signal transduction in brown adipocytes (Fig. 7) (Bonet et al., 2013; Weiner et al., 2017; Nedergaard and Cannon, 2017).

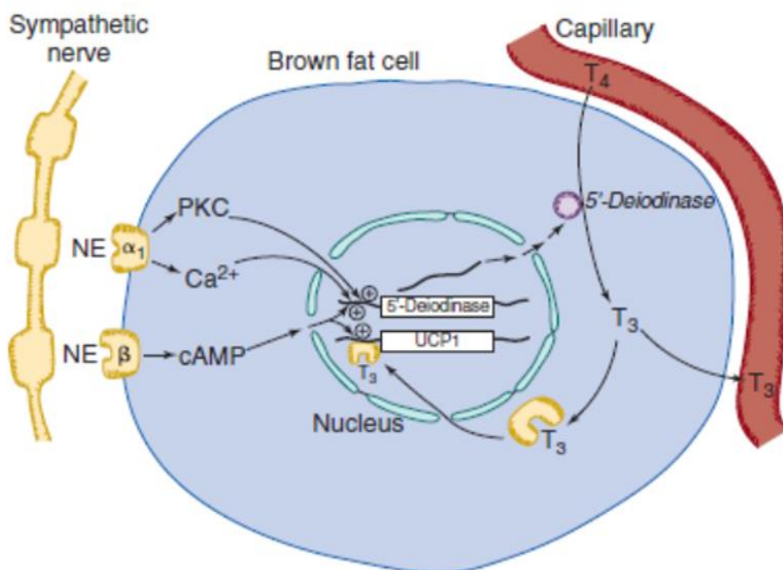


Figure 7 Regulation and effect of 5'-deiodinase in BAT

2.5. Leptin

Leptin is an adipokine that activates BAT. White adipocytes secrete leptin and bind to their receptors in the central nervous system. Leptin triggers the activation of CNS and so BAT by stimulating the release of α -melanocyte stimulating hormone (α MSH). The dorsomedial nucleus was recently determined to participate in this thermogenic signaling of leptin (Bargut et al., 2016).

2.6. AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Activators

AMPK activates PGC-1 α by direct phosphorylation and facilitating Sirtuin 1 (SIRT1)-dependent deacetylation of PGC-1 α and promotes oxidative metabolism and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle and possibly other tissues. Chronic pharmacological AMPK activation in mice has been shown to decrease body fat content, increase whole-body energy expenditure, and increase BYD WAT mitochondrial density, but not WAT UCP1 expression. Therefore, the effect of AMPK promoting UCP1 expression in WAT remains unclear (Bonet et al., 2013).

2.7. Fibroblast Growth Factors 21 (FGF21)

FGF21 is an endocrine factor produced in the liver, BAT, and skeletal muscle. Exposure to cold stimulates FGF21 gene transcription and FGF21 release in brown adipocytes through cAMP-mediated activation of PKA and p38 MAPK. A cold-induced increase in plasma FGF21 levels has also been observed in humans. FGF21 plays a physiological role in the browning of WAT. The adipose derivative FGF21 acts in an autocrine and paracrine fashion to increase UCP1 and other thermogenic genes in adipose tissues. These processes are regulated in part by increasing adipose tissue PGC-1 α protein levels without affecting mRNA expression. FGF21-deficient mice showed a poor ability to adapt to chronic cold exposure and decreased WAT browning (Pamuk, 2018; Kim and Plutzky, 2016).

2.8. Prostaglandins

COX2 (rate-limiting enzyme in prostaglandin synthesis) and WAT-derived prostaglandins (PGE2 and PGI2) appear to play a significant role in inducing UCP1 expression in adipocytes in the inguinal WAT, but not in classical interscapular brown adipocytes. COX2 is induced together with UCP1 in rodent BYD upon prolonged cold exposure or β 3 ADR agonist treatment (Vegiopoulos et al., 2012; Madsen et al., 2010). Consistent with these results, incubation with PGE2 or PGI2 shifts the differentiation of

mesenchymal progenitor cells towards the brown adipocyte phenotype (Vegiopoulos et al., 2012).

2.9. Bone Morphogenic Protein (BMP)

Bone morphogenic protein (BMP) family members BMP7, BMP8b, BMP4 and BMP6 have been reported to play an important role in BAT adipogenesis or activation. In particular, BMP7 singly promotes brown adipogenesis and is required for normal BAT development *in vivo*. It has been reported that BMP7 alone activates a complete brown adipogenesis program in brown preadipocytes, including induction of the early regulators PRDM16 and PGC-1 α , increased expression of UCP1, and stimulation of mitochondrial biogenesis by pathways dependent on p38 MAPK and PGC-1 α (Carobbio et al., 2019; Bonet et al., 2013).

2.10. Factors Released from the Heart: Natriuretic Peptides (NP)

The heart may also contribute to browning and BAT activation. Similar to β -ADR agonists, cardiac NPs are potent lipolytic agents that induce a brown-like phenotype in human and mouse WAT. In human adipocytes, both atrial natriuretic peptides (ANP) and brain natriuretic peptides (BNP) induced expression of PGC-1 α and UCP1, induction of mitochondriogenesis and respiration. Cold-exposed mice had increased expression of NP-signaling receptors and decreased expression of NP-clearing receptors (NPR-C) in BAT and WAT, as well as increased NPs at circulating levels. Mice depleted of these receptors (eg, NPR-C KO mice) show a significant increase in thermogenic genes. In addition, infusion of BNPs into mice showed expression of PGC-1 α and UCP1 in WAT and BAT, and increased respiration and energy expenditure (Carobbio et al., 2019).

2.11. Retinaldehyde (Rald)

Retinaldehyde Dehydrogenase 1 (Aldh1a1) is the rate-limiting enzyme that converts Rald to retinoic acid. Aldh1a1 is predominantly expressed in WAT, with the highest levels found in visceral BAT in mice and humans. Deficiency of Aldh1a1 in mice caused browning of WAT. In addition to this phenotype in the knockout mouse, antisense oligonucleotide-mediated reduction of Aldh1a1 in visceral WAT enhanced this response. These effects appear to be due to increased levels of Rald, as Rald is able to induce UCP1 mRNA and protein levels in white adipocytes by selectively activating the retinoic acid receptor, recruiting PGC-1 α , and inducing UCP1 promoter activity (Kiefer et al., 2012).

2.12. Irisin

Irisin is the protein encoded by FNDC5, an exercise-induced myokine that has been suggested to induce brown-like thermogenesis in murine WAT (Irving et al., 2014). It is arguably stated that exposure to cold increases circulating irisin levels in proportion to the shaking intensity (Zhang et al., 2016). FNDC5 treatment provides human brown adipocyte expression of genes/proteins involved in thermogenesis (Irving et al., 2014). Increased expression of UCP1 by irisin appears to be mediated by activation of ERK and p38 MAPK signals. Blocking both pathways with specific inhibitors abolishes irisin-dependent UCP1 expression (Zhang et al., 2016).

The recent discovery of irisin has attracted attention as a potential therapeutic agent for the treatment of obesity and its comorbid conditions. Figure 8 shows possible effects of irisin on browning of murine and human white adipocytes. Preliminary studies indicate that recombinant FNDC5 and/or irisin can cause browning of murine WAT. However, there is a lack of evidence to suggest that recombinant FNDC5 and/or irisin can cause browning of human BYD. In addition, recent studies in humans show that neither acute nor chronic exercise consistently results in increased endogenous FNDC5 expression and/or increased circulating FNDC5 irisin concentrations in humans (Irving et al., 2014).

Putative Effects of FNDC5/Irisin on Browning of White Adipocytes

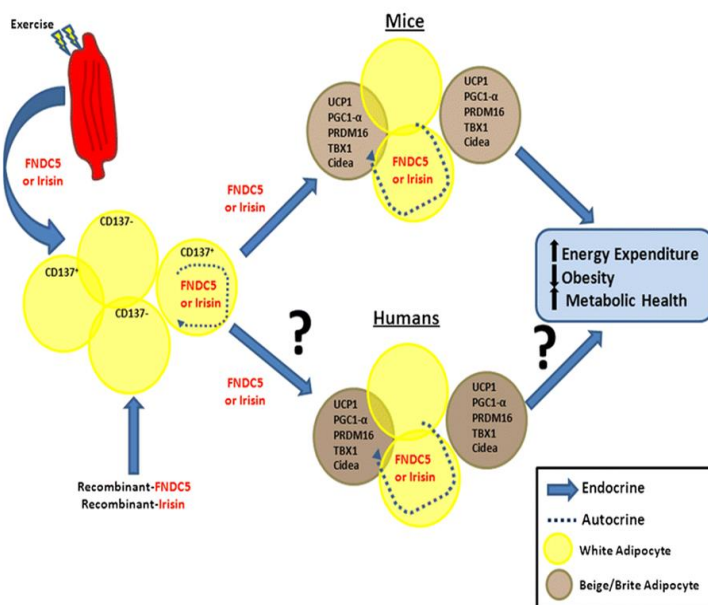


Figure 8. Possible effects of FNDC5/irisin on browning of white adipocytes and improvements in energy expenditure, obesity, and metabolic health in mice and humans

2.13. β -Aminoisobutyric Acid (BAIBA)

BAIBA, a small molecule released by skeletal muscle, has been shown to have stimulatory effects on the browning of WAT, thereby forming another potential myokine in addition to irisin that mediates signaling from muscle to adipose tissues. BAIBA appears to act on PPAR α , a nuclear receptor enriched in brown color compared to white adipose cells (Giralt et al., 2016).

2.14. Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ (PPAR γ) Ligands

PPAR γ agonist ligands induce browning of WAT stores in rodents and humans, as well as brown adipogenesis of primary murine WAT-derived preadipocytes and human WAT-derived stem cells. Browning induced in vivo by PPAR γ agonist treatment includes mitochondrial biogenesis and remodeling in a crystals-rich morphology, induction of UCP1 and other mitochondrial genes, and multilocularization of adipocytes in WAT depots. This browning effect is related to the ability of PPAR γ ligands to induce expression of PGC-1 α in white and brown adipocytes, which has been demonstrated in cell models and in vivo (Bonet et al., 2013).

2.15. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α (PPAR α) Ligands

Genetic and biochemical studies suggest that promoting a BAT-like phenotype in WAT depots by activation of PPAR α is by induction of the key regulators PGC-1 α and PRDM16. Accordingly, it was observed that PPAR α agonists induce mitochondrial biogenesis and fatty acid oxidation in human and murine white adipocytes (Bonet et al., 2013).

2.16. Bile acids

Bile acids are among the first signals of hepatic origin that affect BAT activity. In addition to their known role in the management of lipid digestion in the gut, bile acids can act as signaling molecules. Bile acids target cells through two known mechanisms: activation of the nuclear receptor FXR and activation of the G protein-coupled receptor TGR5. Bile acids have been found to activate TGR5 in BAT, thereby leading to cAMP-mediated intracellular induction of thermogenic processes, mainly through induction of thyroxine 5'-deiodinase activity (Giralt et al., 2016).

2.17. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)

Other signaling molecules released by the gut that affect BAT activity and/or browning of BAT are incretins. GLP-1 and other incretins are hormonal factors secreted by the intestine that have antidiabetic effects.

Experimental studies in rodent models have shown that GLP-1 and its analogue liraglutide activate BAT and are particularly effective in the browning of BAT. However, there is evidence to suggest that much of this effect is indirectly mediated through the action of GLP-1 in the hypothalamus followed by stimulation of sympathetic activity (Giralt et al., 2016).

Figure 9 shows some endocrine factors that increase the thermogenic activity of brown and/or beige adipocyte (Giralt et al., 2016). Table 1 shows the summary of the factors that cause BAT activation and WAT browning (Bonet et al., 2013, Giralt et al., 2016).

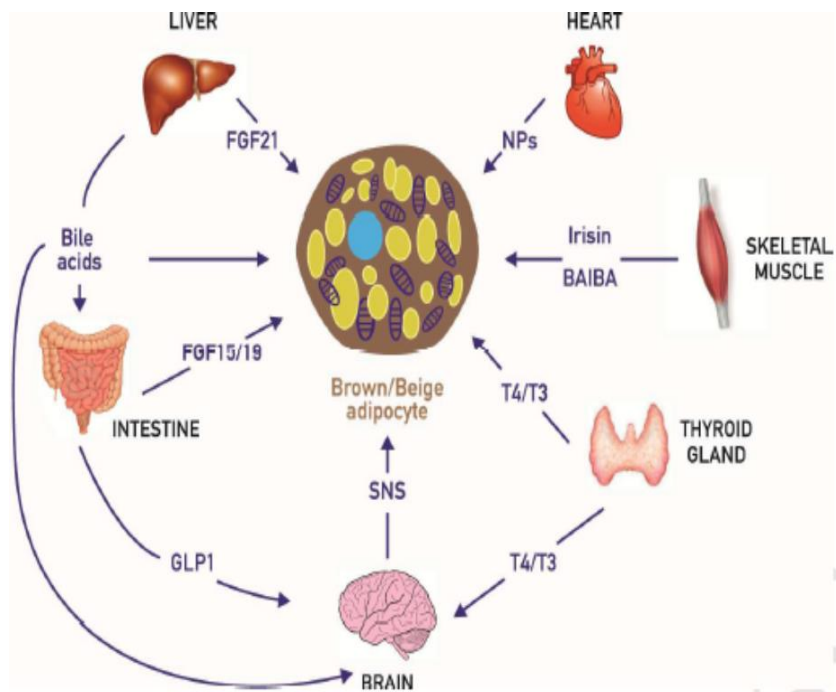


Figure 9. Endocrine factors that increase the thermogenic activity of brown and/or beige adipocyte

Table 1. Factors causing BAT activation and WAT browning

Agent/Warning	BAT Activation	WAT Brownind
B Adrenergic Agonists	+	+
Thyroid Hormone	+	+
Leptin	+	+
AMPK Activators	-	?
Fgf21	+	++
Prostaglandins	-	+
Bmp7	+	?
Anp	+	+
Bnp	+	++
Retinoids	+	+
Your Iris	-	+
Baiba	+	+
Pparγ	+	+
Ppara	+	+
Bile Acids	+	+
Glp-1	+	+

Figure 10 illustrates the mechanisms of pharmacological agents, endogenous signals, and dietary chemicals/conditions associated with browning of WAT. Accordingly, the main pathway of activation of lipolysis and UCP1 expression controlled by adrenergic stimulation is highlighted; this pathway includes β -ADRs, cAMP, PKA, p38 MAPK and PGC-1 α . Many agents can induce browning by activating the adrenergic pathway in WAT at different levels. These are β -ADR agonists; endogenous signals such as neuropeptides (TLQP-21 and BDNF), leptin, bile acids and cardiac NP; and essential amino acid restriction, maternal malnutrition, high-fat diets, dietary chemicals/conditions such as capsaicin and fuxantsanthin. Some of these agents cause increased adrenergic inputs to WAT, while others associate with the adrenergic pathway downstream. The mechanism of the browning effect of BMP7, FGF21 and prostaglandins is not well known, but it appears to be an enhancement of PGC-1 α . Other agents can directly activate UCP1 gene expression, such as retinaldehyde and retinoic acid, thyroid hormone, and PPAR ligands, which may include certain prostaglandins. Conjugated linoleic acid also appears to have a role at this level, preventing repression of the UCP1 gene by RIP140. More recently, irisin has been involved in WAT browning, although the mechanisms involved have not yet been elucidated. The effect of AMPK activators, including resveratrol-inducing UCP1 expression in WAT, remains unclear. AMPK activators and marine-derived n-3 fatty acids can promote fat mobilization and fat oxidation in WAT without inducing UCP1 expression. Also depicted in the diagram is that

UCP1 activity can promote AMPK activity in cells by reducing the cellular energy load (Bonet et al., 2013).

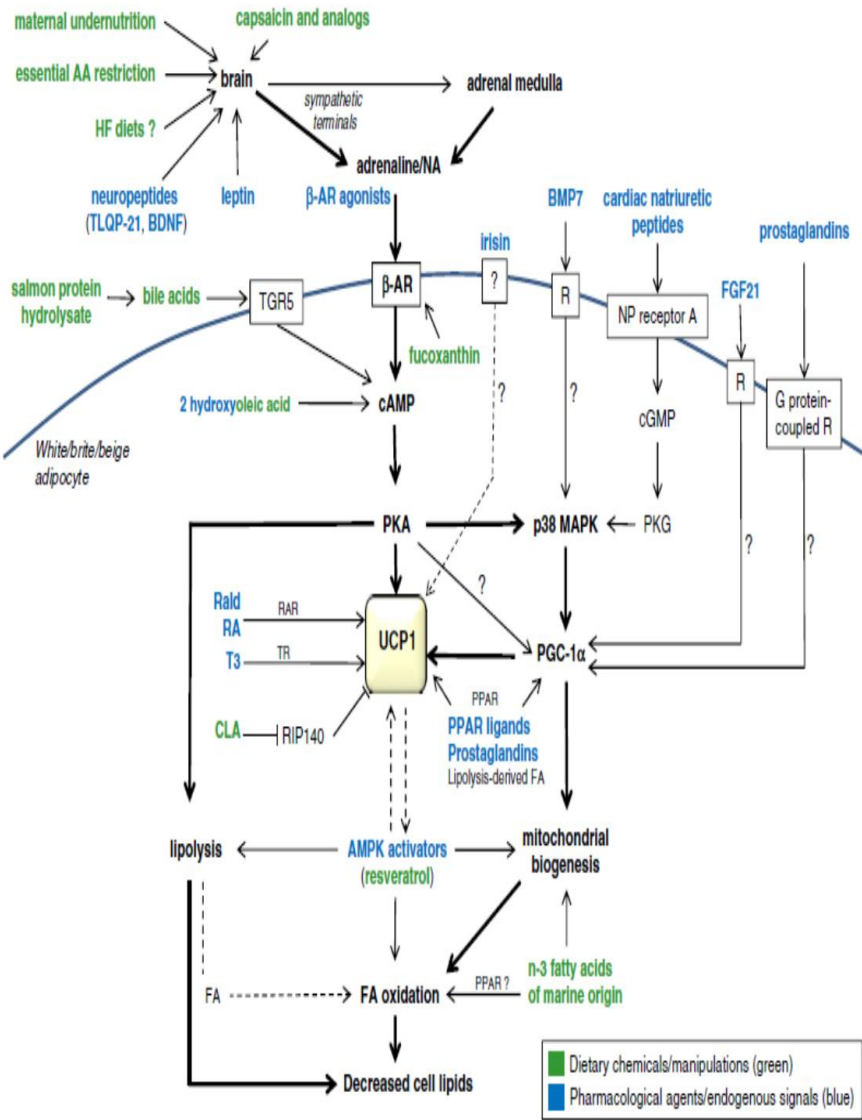


Figure 10. Pharmacological agents, endogenous signals, and dietary chemicals/conditions associated with BYD browning.

Figure 11 shows the schematic representation of browning dietary activators. Browning is activated by some dietary components of animal origin, such as hydrolyzed salmon protein and seashells. On the other hand, plant-derived browning activators include resveratrol, naringenin, fucosanthin, capsaicin and olive oil (Vargas-Castillo et al., 2017).

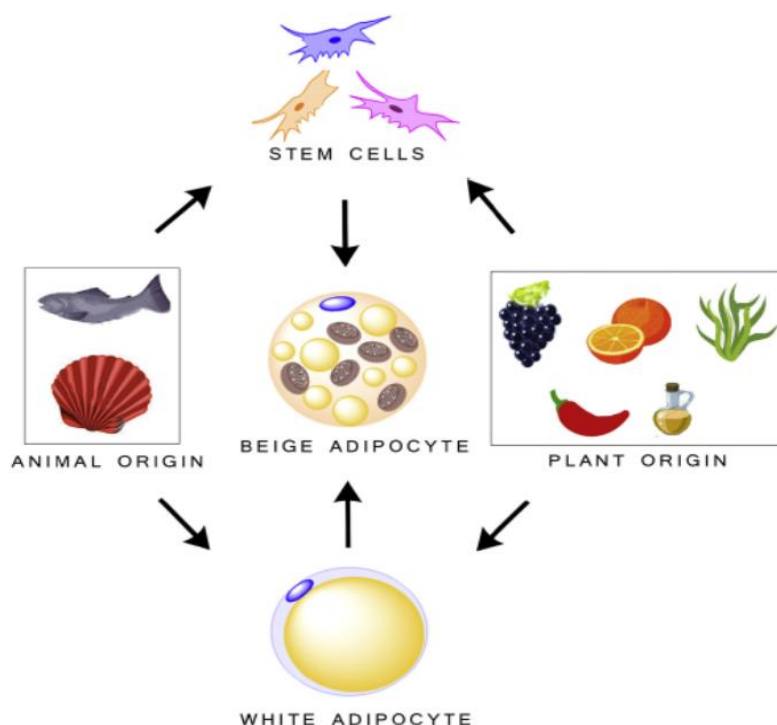


Figure 11. Browning dietary activators

3. References

- Bargut, T.C., Aguila M.B. and Mandarim-de-Lacerda C.A., (2016). Brown adipose tissue: Updates in cellular and molecular biology. *Tissue Cell*, 48 (5), 452-60. DOI: 10.1016/j.tice.2016.08.001
- Bonet, M.L., Oliver, P. and Palou A., (2013). Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1831, 969-985. DOI: 10.1016/j.bbalip.2012.12.002
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M.P., Korde, A., Ye, L., Lo, J.C., Rasbach, K.A., Boström, E.A., Choi, J.H., Long, J.Z., Kajimura, S., Zingaretti, M.C., Vind, B.F., Tu, H., Cinti, S., Højlund, K., Gygi, S.P. and Spiegelman B.M., (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481, 463-469. DOI: 10.1038/nature10777
- Cannon, B. and Nedergaard, J., (2004). Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews*, 84, 277-359. DOI: 10.1152/physrev.00015.2003

- Carobbio, S., Guénantin, A., Samuelson, I., Bahri, M. and Vidal-Puig A., (2019). Brown and beige fat: From molecules to physiology and pathophysiology. *BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864, 37-50. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.05.013
- Chondronikola, M. and Sidossis L.S., (2019). Brown and beige fat: From molecules to physiology. *BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864, 91-103. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.05.014
- Contreras, C., Nogueiras, R., Diéguez, C., Medina-Gómez, G. and López, M., (2016). Hypothalamus and thermogenesis: Heating the BAT, browning the WAT. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 438, 107-115. DOI: 10.1016/j.mce.2016.08.002
- Dewal, R.S. and Stanford, K.I., (2019). Effects of exercise on brown and beige adipocytes. *BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864, 71-78. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.04.013
- Fuller-Jackson, J.P. and Henry, B.A., (2018). Adipose and skeletal muscle thermogenesis: studies from large animals. *Journal of Endocrinology*, 237 (3), 99-115. DOI: 10.1530/JOE-18-0090
- Giralt, M., Cairó, M. and Villarroya, F., (2016). Hormonal and nutritional signalling in the control of brown and beige adipose tissue activation and recruitment. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 30 (4), 515-525. DOI: 10.1016/j.beem.2016.08.005
- Handschin, C., and Spiegelman, B.M., (2008). The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature*, 454 (7203), 463-469. DOI: 10.1038/nature07206
- Irving, B.A., Still, C.D., Argyropoulos G., (2014). Does Irisin Have a Bright Future as a Therapeutic Agent in Humans. *Current Obesity Reports*, 3, 235-241. DOI: 10.1007/s13679-014-0091-1
- Kiefer, F.W., Vernochet, C., O'Brien, P., Spoerl, S., Brown, J.D., Nallamshetty, S., Zeyda, M., Stulnig, T.M., Cohen, D.E., Kahn, C.R. and Plutzky P., (2012). Retinaldehyde dehydrogenase 1 regulates a thermogenic program in white adipose tissue. *Nature Medicine*, 18 (6), 918-926. DOI: 10.1038/nm.2757.
- Kim, S.H. and Plutzky, J., (2016). Brown Fat and Browning for the Treatment of Obesity and Related Metabolic Disorders. *Diabetes & metabolism journal*, 40, 12-21. DOI: 10.4093/dmj.2016.40.1.12

- Knudsen, J.G., Murholm, M., Carey, A.L., Biensø, R.S., Basse, A.L., Allen, T.L., Hidalgo, J., Kingwell, B.A., Febbraio, M.A., Hansen J.B. and Pilegaard H., (2014). Role of IL-6 in Exercise Training- and Cold-Induced UCP1 Expression in Subcutaneous White Adipose Tissue. *Plos One*, 9 (1), 1-8. DOI: 10.1371/journal.pone.0084910
- Lehninger, A.I., 2012. *Lehninger Principles of Biochemistry*. W. H. Freeman and Company, 8.Baskı, ISBN-13: 978-1-4641-0962-1, 1198s., Nelson, D.L. and Cox, M.M., 731-746.
- Madsen, L., Pedersen, L.M., Lillefosse, H.H., Fjære, E., Bronstad, I., Hao, Q., Petersen, R.K., Hallenborg, P., Ma T., Matteis R.D., Araujo, P., Mercader, J., Bonet, M.L., Hansen, J.B., Cannon, B., Nedergaard, J., Wang, J., Cinti, S., Voshol, P., Døskeland, S.O. and Kristiansen, K., (2010). UCP1 Induction during Recruitment of Brown Adipocytes in White Adipose Tissue Is Dependent on Cyclooxygenase Activity. *Plos One*, 5 (6), 1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0011391
- Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A. and Rodwell, V.W., (2003). *Harper's Illustrated Biochemistry*. A Lange medical book, 26.Baskı, ISBN: 0-07-138901-6, 693s., Mayes, P.A. and Botham K.M., 205-218.
- Ötügen, Y.,(2016). Tıbbi Beslenme Tedavisi Uygulayan Obez ve Fazla Kilolu Kadın Bireylerin Öğün Sayılarının Kilo Kaybı ve Vücut Kompozisyonuna Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Doğu Akdeniz Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik, Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs. 141s., 11, 12.
- Pamuk, G., (2018). Ergen Obezitesinde Esmer Yağ Dokusunun Rolü: Leptin, UCP1 ve Fibroblast Büyüme Faktörü 21 Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. 149s., 23, 33, 39, 42, 43.
- Qiu, Y., Nguyen, K.D., Odegaard, J.I., Cui, X., Tian, X., Locksley, R.M., Palmiter, R.D. and Chawla A., (2014). Eosinophils and Type 2 Cytokine Signaling in Macrophages Orchestrate Development of Functional Beige Fat. *Cell*, 157, 1292-1308. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.066
- Rao, R.R., Long, J.Z., White, J.P., Svensson, K.J., Lou, J., Lokurkar, I., Jedrychowski, M.P., Ruas, J.L., Wrann, C.D., Lo, J.C., Camera, D.M., Lachey, J., Gygi, S., Seehra, J., Hawley J.A. and Spiegelman, B.M., (2014). Meteorin-like is a Hormone that Regulates Immune-Adipose Interactions to Increase Beige Fat Thermogenesis. *Cell*, 157, 1279-1291. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.065

- Sanchez-Delgado, G., Martinez-Tellez, B., Olza, J., Aguilera, C.M., Gil, A. and Ruiz, J.R., (2015). Role of Exercise in the Activation of Brown Adipose Tissue. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 67 (1), 21-32. DOI: 10.1159 / 000437173
- Trayhurn, P., (2016). Recruiting Brown Adipose Tissue in Human Obesity. *Diabetes*, 65, 1158-1160. DOI: 10.2337/dbi16-0002
- Varelaa, C.E., Rodriguez, A., Romero-Valdovinosb, M., Mendoza-Lorenzoc, P., Mansoura, C., Ceballosd, G., Villarreal, F., Ramirez-Sanchez, I., 2017. Browning effects of (-)-epicatechin on adipocytes and white adipose tissue. *European Journal of Pharmacology*, 811, 48-59. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.05.051
- Vargas-Castillo, A., Fuentes-Romero, R., Rodriguez-Lopez, L.A., Torres, N. and Tovar, A.R., 2017. Understanding the Biology of Thermogenic Fat: Is Browning A New Approach to the Treatment of Obesity. *Archives of Medical Research*, 48 (5), 401-413. DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.10.002
- Vegiopoulos, A., Müller-Decker, K., Strzoda, D., Schmitt, I., Chichelnitskiy, E., Ostertag, A., Diaz, M.B., Rozman, J., Angelis, M.H., Nüsing, R.M., Meyer, C.M., Wahli, W., Klingenspor, M., Herzig S., (2010). Cyclooxygenase-2 Controls Energy Homeostasis in Mice by de Novo Recruitment of Brown Adipocytes. *Science*, 328, 1158-1161. DOI: 10.1126/science.1186034
- Weiner, J., Hankir, M., Heiker, J.T., Fenske, W. and Krause, K., (2017). Thyroid hormones and browning of adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 458, 156-159. DOI: 10.1016/j.mce.2017.01.011
- Zhang, Y., Xie, C., Wang, H., Foss, R.M., Clare, M., George, E.V., Li, S., Katz, A., Cheng, H., Ding, Y., Tang, D., Reeves, W.H. and Yang, L., (2016). Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 311, 530-541. DOI: 10.1152/ajpendo.00094.201

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 43

insac



**Memenin Selim ve İltihabi Hastalıkları
(Ceyhun Pekin)**

Memenin Selim ve İltihabi Hastalıkları

Ceyhun Pekin

E- mail: ceyceypek@hotmail.com

1. Giriş

Meme hastalıklarının büyük çoğunluğu benign karakterli lezyonlardan oluşmaktadır. Kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseri olduğundan memenin iyi huylu kitlelerine daha az önem verilmektedir. Mammografi, ultrason, manyetik rezonans gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleri ve minimal invaziv biyopsi teknikleri -ince iğne biyopsi, kor biyopsi- sayesinde gereksiz cerrahiden kaçınılarak tanı konabilmektedir.

2. Memenin Selim Hastalıklar

2.1 Gelişimsel Anomaliler

Ektopik meme, fazla sayıda ve anormal meme dokusunu tanımlamaktadır. Memenin en sık görülen konjenital anomalisidir. Çoğu zaman süt çizgisi üzerinde; göğüs duvarı, aksilla ve vulvada bulunur.(1) Meme başı (politeli), areola ve glandüler doku (polimasti) bileşenleri açısından değişiklik gösterebilir. Genellikle normal meme dokusu yapılarını içerir ve fizyolojik değişikliklere aynı normal meme dokusu gibi yanıt verir. Ektopik meme dokusunun maligniteye dönüşümü çok nadir olsa da bu dokunun maligniteye yatkınlığı daha fazladır. Bu nedenle tanısı önemlidir. (2-5)

Meme dokusunun yetersiz gelişimi (hipoplazi) konjenital ya da edinsel olabilir. Konjenital olduğunda genellikle ulnar-mammary sendromu, Poland's sendromu, Turner sendromu ve konjenital adrenal hiperplazi gibi genetik bozukluklarla birliktedir. Edinsel hipoplazi travma ya da radyoterapiye bağlı görülmektedir. (6,7)

Meme dokusunun tamamen yokluğu (amasti) veya sadece meme başının olduğu (amazi) durumlar çok nadirdir. (8)

2.2. Enflamatuvar Hastalıklar

Meme dokusunda çeşitli enflamatuvar ya da reaksiyonel değişiklikler görülebilir. Bu değişikliklerin bazıları enfeksiyöz ajanlara bağlıdır. Diğer bir

kısımsa idiyopatik olarak görülür.Altta yatan sistemik bir hastalığa lokal reaksiyon ya da lokalize antijen antikor reaksiyonundan şüphelenilmektedir. Enflamatuvar meme kanseri ile karışabileceğinden tanısı önemlidir.

Akut mastit genellikle postpartum ilk 3 ayda emzirmeye bağlı olarak görülür.Laktasyon mastiti olarak da adlandırılır.Meme bezinin interlobuler selülit halidir ve tedavi edilmezse apse oluşumu ile sonuçlanır.Tanı klinik olarak konur. Meme derisinde kızarıklık, kabalaşma, ısı artışı olabilir bazen varsa apseye bağlı fluktuasyon alınabilir. Sütte her zaman etken organizma tespit edilemez.Tedavide erken ampirik antibiyotik başlanması, sık emzirme veya pompa ile sağma uygun yaklaşımdır.Apse varlığında drenaj veya iğne aspirasyonu uygulanır.(9,10)

Granülatöz mastit enfeksiyöz yabancı cisim veya sarkoidoz,wegener granülatöz gibi otoimmün hastalıklar nedeniyle oluşabilmektedir. Tanıda mikrobiyolojik,immünolojik incelemelerin yanında histopatolojik inceleme de gereklidir.(11,12) Tüberküloz mastiti oldukça nadirdir. Piyojenik apse ya da meme kanseri ile karışabilir.Tanı mikroskopide tipik histolojik özelliklerin görülmesi veya kültürde tüberküloz basili üremesi ile konur.(13)

İdiyopatik granülatöz mastit terimi belirgin bir neden bulunamayan granülatöz lezyonlar için kullanılır.Histopatolojik olarak kronik non kazeifiye granülatöz iltihap görülür.Tedavide cerraahi eksizyon ile birlikte steroid tedavisi uygulanır.Dirençli olgularda metotreksat tedaviye eklenebilir. Düzgün tedavi edilse bile nüks oranı yüksektir. (14)

Yabancı cisim reaksiyonları genellikle meme rekonstrüksiyonu cerrahisinde kullanılan silikon ve parafine karşı oluşur. Fibrozis ve kontraksiyon ağırlı sert nodüllere neden olabilir. (15)

Tekrarlayan subareolar apse memenin tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonudur. Subareolar dokuda fistül, koyu kıvamlı meme başı akıntısı ve anamnezde tekrarlayan meme apsesi ile karakterizedir. Süt kanallarından biri ya da daha fazlasında squamöz metaplazi ve buna bağlı keratin tıkaçı oluşumu nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Apse drenajı sonrası ilgili kanalın eksizyonu ile tedavi edilir. Diğer kanallarda tekrar oluşabilir.

Duktal ektazi aynı zamanda periduktal mastit olarak da bilinir. Çoğunlukla orta ve ileri yaş, çok doğum yapmış kadınlarda görülür. Klinik olarak meme başı akıntısı, subareolar kitle, siklik olmayan mastalji veya meme başı çekintisi olarak kendini gösterir. Malign dönüşüm göstermezler ancak invaziv kanser ile karışabilirler. Tedavide konservatif yaklaşılr. Klinik gerektirirse ayırıcı tanı için biyopsi yapılır. (16)

Yağ nekrozu yağ dokusunun non-süpüratif enflamasyonudur. Travma, cerrahi girişime sekonder olabilir. Bununla beraber dev kistlerde, periduktal mastitlerde de görülebirlirler. Görüntüleme yöntemleri maligniteden ayırmada

yetersiz kalabilir bu durumda eksizyonel biyopsi önerilir. Histolojik olarak histiyositik dev hücreler ve köpüksü fagositik hücrelerle çevrilmiş çekirdeksiz yağ hücrelerinin görülmesi ile tanı konur. (17,18)

2.3. Fibrokistik Değişiklikler

Benign meme hastalıkları arasında en sık görülendir. Genellikle 20-50 yaş arası premenopozal kadınlarda görülür. Multifokal ve bilateral olabilir. En sık semptomları meme ağrısı ve ağrılı nodüllerdir. Etyolojisinde hormonal dengesizlik-östrojenin progesterona baskın olması-olduğu düşünülmektedir. (19,20) Bu terim memenin hem kistik hem de solid lezyonlarını içermektedir ve non proliferatif, proliferatif atipisiz ve proliferatif atipili olmak üzere 3 'e ayrılmaktadır.

Tablo 1. Selim meme bozuklukları sınıflaması

Memenin non proliferatif bozuklukları

- Kistler ve apokrin metaplazi
- Duktal ektazi
- Hafif duktal epitelyal hiperplazi
- Kalsifikasyon
- Fibroadenom

Atipisiz proliferatif meme bozuklukları

- Sklerozan adenozis
- Radyal sklerozan lezyonlar
- Duktal epitelyal hiperplazi
- İntraduktal papillom

Atipik proliferatif lezyonlar

- Atipik lobuler hiperplazi
- Atipik duktal hiperplazi

(The Oncologist 2006; 11:440)

2.3.1. Non proliferatif bozukluklar

Basit kistler lobül biriminin terminal kanallarından kaynaklanan yuvarlak ya da ovoid içi sıvı dolu lezyonlardır. 35-50 yaş arasındaki kadınlarda sık görülür. Ani büyümeleri ağrıya neden olabilir, tedavide iğne aspirasyonu uygulanır. Kanseröz değildirler. (21) Papiller apokrin değişiklik duktal epitel hücrelerinin apokrin özellikler göstererek proliferere olması ile karakterizedir. Eozinofilik sitoplazmaları vardır. (21) Hafif duktal epitelyal hiperplazi iki duktus içerisindeki epitel hücrelerinin sayısının artması ile meydana gelir. Tutulan bölgede epitel lümen içine girmez. Kalsiyum depozitleri sık görülür ve çoğu selimdir. Travma ya da enflamasyon kaynaklı olabilirler. (1,21) Fibroadenomlar memenin en sık görülen benign tümörleridir. Etiyolojileri tam olarak bilinmemektedir. Doğurganlık çağında varlıklarını sürdürmeleri, gebelikte veya östrojen tedavisi ile büyümeleri menopozdan sonra gerilemeleri hormonal ilişkiyi düşündürmektedir. Genellikle 15-35 yaş arası kadınlarda görülür. Fizik muayenede iyi sınırlı mobil kitle olarak palpe edilirler. Fibroadenomlar kor biyopsi (trucut) ve kısa dönem (3-6 ay) ultrason ile takip edilebilirler. (22,23) Her ne kadar non proliferatif lezyon olarak kabul edilseler de son dönemlerde proliferatif oldukları görüşü hakim olmaya başlamıştır. (24) Basit fibroadenomlarda kanser riski bulunmazken, kompleks olanlarda proliferatif hastalıkla ilişkili olarak kanser riski hafifçe artmıştır. (21) Basit fibroadenomlar benign solid tümörlerdir. Hem glandüler hem de fibröz doku içerirler. Biyopsi ile tanısı konmuş olanlarda eksizyon şart değildir. Takip edilebilirler. (25) Kryoablasyon cerrahiye alternatif bir yöntemdir ve mutlaka önceden doku tanısı kor biyopsi ile konmuş olmalıdır. 2 cm'den küçük olanlar için perkutan vakum yardımcı ultrason rehberliğinde eksizyon da alternatif bir yöntemdir. (25,26) Eğer basit fibroadenom semptomatik hale geliyorsa veya büyüme gösteriyorsa eksizyon yapılmalıdır. Kompleks fibroadenomlar fibröz ve glandüler yapılara ek olarak sklerozan adenozis, duktal epitelyal hiperplazi, papiller apokrin değişiklikler gibi proliferatif yapılar içerirler. Yönetimi tartışmalıdır; bazıları kompleks eksizyon önerirken bir kısım da kor biyopsi ve yakın takip önermektedir. (27) Dev fibroadenomlar 10 cm ve üzerindeki tipik fibroadenomlar için kullanılır. Filloides tümör ile karışabilirler. Eksizyon önerilir. (21) Juvenil fibroadenom 10-18 yaş arası genç kadınlarda görülür. Ailede meme kanseri öyküsü varsa veya 5 cm'den büyük ise eksize edilir. (28) Adenomlar memenin saf epitelyal neoplazmalarıdır. Fibroadenomlardan seyrek stromal yapılarıyla ayrılırlar. İki ana gruba bölünürler; tubuler ve laktasyon yapan adenomlar. Laktasyon yapan adenomlar genellikle gebelikte oluşurlar. Malign potansiyelleri yoktur. Büyüklüklerinden dolayı eksizyon gerektirebilirler. Tubuler adenom genç premenopozal kadınların benign meme neoplazmasıdır. Tanı için cerrahi eksizyon gerekir. (1,21) Psödoanjyomatöz stromal hiperplazi histolojik olarak vasküler lezyon gibi davranan benign stromal proliferasyondur. Fizik muayenede kitle veya kalınlaşma olarak ele

gelebilir.Mammografi ve ultrasonda solid iyi sınırlı kalsifiye olmayan kitle olarak görülürler.Meme anjiyosarkomu ile karışabilirler.Şüpheli varsa kor biyopsi ile yetinilmeyip eksizyon yapılmalıdır.Malignite riski yoktur.(1,21,29)

2.3.2. Atipisiz proliferatif bozukluklar

Duktal epitelyal hiperplazi patolojik bir tanıdır ve meme biyopsilerinde insidental olarak bulunur.Bazal membran üzerinde 5 veya daha fazla hücre tabakası vardır. Kanser riski düşüktür ve kemoproflaksiye gerek yoktur. (1,21) İntraduktal papillomlar genellikle premenopozal kadınlarda görülürler. Kaynaklandıkları duktusun duvarından lümene büyürler.Atipi içermediklerinde kanser riskini artırmazlar.Kor biyopside atipi tespit edilirse eksizyon yapılmalıdır.Soliter ya da multiple olabilirler.Multiple papillomlarda kanser riski soliter olanlara göre daha fazladır.(30) Sklerozan adenozis artmış fibröz doku ve seyrek glandular hücreli lobüler bir lezyondur. Mammografilerde kitle veya şüpheli bulgu olarak bulunabilirler. Atipisiz olgularda tedavi ya da ileri görüntüleme önerilmez.Atipi içerenlerde kanser riski 2 kat kadar artar.(31) Radyal skar memenin terminal duktuslarının dallanmasıyla oluşur. Santral fibrozis ve ışınal uzanımları vardır.Meme kanseri ile benzer görüntüye sahip olduğundan cerrahi eksizyon uygundur.(32)

2.3.3 Atipili proliferatif bozukluklar

Bu başlık altında atipik duktal hiperplazi,atipik lobuler hiperplazi ve lobuler karsinom in situ yer almaktadır.Yüksek riskli lezyonlar olarak adlandırılırlar çünkü artmış meme kanseri riski ile ilişkili kabul edilmektedirler.(33) Bu lezyonlar kanser için prekürsör olarak değil de risk belirteçleri olarak düşünülmektedir. Diğer bir ifade ile her hastada kanser görülmeyecektir Gelişen kanser ise atipi olan memede olmak zorunda değildir ve karşı memede olabilir. (34) Bu lezyonlar tespit edildiğinde risk azaltma stratejilerine odaklanılmalıdır.

Atipik duktal hiperplazi mammografideki mikrokalsifikasyon alanına kor iğne biyopsi yapılması ile tanınır. Monomorfik yuvarlak çekirdekli tek tip epitelyal hücreler, tutulan kanalın bir kısmını kapatır.2 mm çapın altındaki kanalları tam tıkayabilir. Doku tanısı kor iğne biyopsisi ile konduktan sonra maligniteyi ekarte etmek için eksizyonel biyopsi yapılmalıdır. Düşük dereceli duktal karsinom in situ ile aynı sitolojik ve yaösal özellikleri paylaşması açısından önemlidir. (35,36)

Atipik lobuler hiperplazi genellikle başka sebepler için yapılan meme biyopsilerinde tesadüfen tespit edilirler. Tutulan lobülü genişletmeyen eşit aralıklarla yerleşmiş monomorfik hücrelerle karakterizedir. Meme kanallarını

da tutabilir. Lobuler karsinom in situ ile benzer sitolojik ve yapısal özellikler içerir. Kor iğne biyopsisi ile tanı konduktan sonra, kimi yazarlar eksizyon önerirken bazıları klinik ve yakın radyolojik takip önermektedir. Eğer fibroadenom yanında tesadüfen bulunmuşsa takip uygun, apokrin kistler ile ilişkili kalsifikasyon ve atipik lobuler hiperplazi varsa eksizyon önerilir. (21,37)

Lobuler karsinom in situ da meme kanseri için risk belirteci olarak görülür. Ailede meme kanseri öyküsü ile birlikte olduğunda kanser riski biraz daha artar. Kor iğne biyopsisi ile klasik lobuler karsinom in situ tespit edilirse eksizyona gerek yoktur. Ancak pleomorfik ya da florid türler tespit edilirse eksizyon gereklidir. Profilaktik cerrahi düşünülüyorsa her iki memede de tutulum olabileceğinden bilateral mastektomi uygun olur görüşü çoğu kadının invaziv kanser geliştirmeyeceğini gösteren seriler nedeniyle yerini daha bireye özgü yaklaşıma bırakmıştır. (38,39)

3. Kaynaklar

- [1] 1.Gray, M., Sahin, A. 2006 , Benign Breast Diseases: Classification, Diagnosis, and Management, The Oncologist 11:435-449
- [2] 2. Kogut M, Bidier M, Enk A, Hassel JC. 2014, Axillary accessory breast tissue-case report and review of literature. J. Dtsch Dermatol Ges Jun;12(6):499-500. doi: 10.1111/ddg.12285. Epub 2014 Mar 3 PMID: 24581144
- [3] Marshall MB, Moynihan JJ, Frost A et al. Ectopic breast cancer: case report and literature review. Surg Oncol 1994; 3:295–304.
- [4] O'Hara MF, Page DL. Adenomas of the breast and ectopic breast under lactational influences. Hum Pathol 1985; 16:707–712.
- [5] Markopoulos C, Kouskos E, Kontzoglou K et al. Breast cancer in ectopic breast tissue. Eur J Gynaecol Oncol 2001;22:157–159
- [6] Tamiolakis D, Venizelos I, Antoniou C et al. Breast cancer development in a female with Poland's syndrome. Onkologie 2004; 27:569–571.
- [7] Schinzel A. Ulnar-mammary syndrome. J Med Genet 1987; 24:778–781.
- [8] Rosen PP, ed. Chapter 2. Abnormalities of mammary growth and development. In: Rosen's Breast Pathology, Second Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2

- [9] Foxman B, D'Arcy H, Gillespie B et al. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol* 2002; 155:103–114
- [10] Michie C, Lockie F, Lynn W. The challenge of mastitis. *Arch Dis Child* 2003; 88:818–821.
- [11] Erhan Y, Veral A, Kara E et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *Breast* 2000; 9:52–56.
- [12] Diesing D, Axt-Fliedner R, Hornung D et al. Granulomatous mastitis. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269:233–236.
- [13] Tewari M, Shukla HS. Breast tuberculosis: diagnosis, clinical features & management. *Indian J Med Res* 2005; 122:103–110
- [14] Azlina AF, Ariza Z, Arni T et al. Chronic granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic considerations. *World J Surg* 2003; 27:515–518
- [15] van Diest PJ, Beekman WH, Hage JJ. Pathology of silicone leakage from breast implants. *J Clin Pathol* 1998; 51:493–497.
- [16] Sakorafas GH. Nipple discharge: current diagnostic and therapeutic approaches. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:275–282.
- [17] Rosai J, ed. Chapter 20. Breast. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Ninth Edition. Philadelphia: Mosby, 2004:1763–1876
- [18] Kinoshita T, Yashiro N, Yoshigi J et al. Fat necrosis of breast: a potential pitfall in breast MRI. *Clin Imaging* 2002; 26:250–253.
- [19] La Vecchia C, Parazzini F, Franceschi S et al. Risk factors for benign breast disease and their relation with breast cancer risk. Pooled information from epidemiologic studies. *Tumori* 1985; 71:167 – 178
- [20] Vorherr H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:161–179.
- [21] Schnitt SJ, Collins LC. Pathology of benign breast disorders. In: *Breast Diseases*, Harris JR, et al (Eds), Lippincott, 2010. p.69.
- [22] Carty NJ, Carter C, Rubin C, et al. Management of fibroadenoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 1995; 77:127.

- [23] Harvey JA, Nicholson BT, Lorusso AP, et al. Short-term follow-up of palpable breast lesions with benign imaging features: evaluation of 375 lesions in 320 women. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:1723.
- [24] Dupont WD, Page DL, Parl FF, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994; 331:10.
- [25] Kaufman CS, Bachman B, Littrup PJ, et al. Office-based ultrasound-guided cryoablation of breast fibroadenomas. *Am J Surg* 2002; 184:394
- [26] Grady I, Gorsuch H, Wilburn-Bailey S. Long-term outcome of benign fibroadenomas treated by ultrasound-guided percutaneous excision. *Breast J* 2008; 14:275.
- [27] Sklair-Levy M, Sella T, Alweiss T, et al. Incidence and management of complex fibroadenomas. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:214.
- [28] De Silva NK, Brandt ML. Disorders of the breast in children and adolescents, Part 2: breast masses. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19:415.
- [29] Salvador R, Lirola JL, Domínguez R, et al. Pseudo-angiomatous stromal hyperplasia presenting as a breast mass: imaging findings in three patients. *Breast* 2004; 13:431.
- [30] Ciatto S, Andreoli C, Cirillo A, et al. The risk of breast cancer subsequent to histologic diagnosis of benign intraductal papilloma follow-up study of 339 cases. *Tumori* 1991; 77:41.
- [31] Jensen RA, Page DL, Dupont WD, Rogers LW. Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 1989; 64:1977.
- [32] Berg JC, Visscher DW, Vierkant RA, et al. Breast cancer risk in women with radial scars in benign breast biopsies. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108:167.
- [33] Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12:227
- [34] Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, et al. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:417.
- [35] Menes TS, Rosenberg R, Balch S, et al. Upgrade of high-risk breast lesions detected on mammography in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Am J Surg* 2014; 207:24.

- [36] Schiaffino S, Calabrese M, Melani EF, et al. Upgrade Rate of Percutaneously Diagnosed Pure Atypical Ductal Hyperplasia: Systematic Review and Meta-Analysis of 6458 Lesions. *Radiology* 2020; 294:76.
- [37] American Society of Breast Surgeons. Official statement. Consensus guideline on concordance assessment of image-guided breast biopsies and management of borderline or high-risk lesions. 2016. Available at: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Concordance-Assessment-of-Image-Guided-Breast-Biopsies.pdf> (Accessed on April 29, 2020).
- [38] Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, et al. Lobular in-situ neoplasia on breast core needle biopsy: imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:914.
- [39] Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL. Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4:511.

INSAC World

Health Sciences

CHAPTER 44

insac



Hemşire Yöneticilerin Kriz Yönetimine İlişkin Yaklaşımları
(Özdem Nurluöz, Samineh Esmaeilzadeh, Duygu Oktay)

Hemşire Yöneticilerin Kriz Yönetimine İlişkin Yaklaşımları

Özdem Nurluöz¹, Samineh Esmaeilzadeh², Duygu Oktay³

¹*Yakın Doğu Üniversitesi, Hemşirelik Fak., E mail: ozdem.nurluoz@neu.edu.tr*

²*Yakın Doğu Üniversitesi, Hemşirelik Fak., E mail: samin.esmaeilzadeh@neu.edu.tr*

³*Yakın Doğu Üniversitesi, Hemşirelik Fak., E mail: duygu.oktay@neu.edu.tr*

1. Giriş

Kurumlar, gelişen teknoloji sayesinde geçmiş yıllardan çok daha büyük bir rekabet ortamında ve ileriye göremeden amaçlarına ulaşmak için faaliyetlerini sürdürürken olası tehditlerden korunmalarına, çevre şartlarına uyum göstermelerine, çalışmalarını çevrenin beklentileri doğrultusunda biçimlendirebilmelerine ve fırsatları elde etmelerine bağlıdır.

Büyüyen rekabet ve belirsizlik ortamında, ortaya çıkan yeni faaliyetleri kurum yöneticilerinin takip etmesi sonucunda yeni yönetim yaklaşımları ve uygulamalarından bilgi sahibi olması, hazırlık yapması ve erken müdahale etme becerisi gerekmektedir. Bu yönetim yaklaşımlarından biri, hatta en önceliğe alınması gereken kriz yönetimidir.

2. Kriz Nedir?

Kriz beklenilmeyen, aniden oluşan ve hissedilmeyen, kurumun, başatme ve uyumunu yetersiz duruma getirerek; kurumun sahip olduğu değerlerini, amaçlarını, varlığını tehdit eden ve hemen müdahale edilmesi gereken bir durumdur (Deniz ve Sağlam, 2007; Öztürk, 2003). Krizin açıklanmasında en önemli karmaşa; kaygı, anksiyete, felaket, panik gibi kavramların da kriz tanımlanmasında kullanılmasıdır. Bunu normal olaylardan ayıran en önemli özellik acil harekete geçme ve süratle müdahale etmek zorunluluğu vardır. Bu açıdan kriz, değişime uyum sağlamayı gerektiren yeni bir durum olarak açıklanabilir (Gül, 2010).

Krizin farklı bir tanımı; bir kişinin, topluluğun, kurumun ya da halkın, normal faaliyetlerini yapmasını engelleyen, çoğunlukla birdenbire meydana gelen, acil müdahale ve erken çözümü zorunlu, tolere edilmesi mümkün olmayan karmaşık durumlar olarak tanımlanabilmektedir. (Erkan, 1996; Kaplan, 2006).

Adıgüzel (2007), Deniz ve Sağlam (2007), Öztürk (2003) Krizi, ortaya çıkması önceden öngörülmemeyen, kurumun müdahale mekanizmalarını etkileyen; mevcut amaçları tehdit eden acil durum olarak açıklamaktadır.

Krizlerin beklenmeyen bir zamanda ortaya çıkması nedeniyle, kriz yönetiminde bir standardın oluşturmanın zorluklarını bilerek krizlerin oluşum sebeplerini, kriz yönetiminin anlamını bilerek genel faaliyetlerinin neler olabileceğine hazır olmak, yöneticiler için yol gösterici olacaktır (Monterson, 2006; Briggance, 2001).

Örgütlerin krizle karşılaşmalarına yol açan birçok sebep, o örgütün çalışma şekli, yönetim stili, kadrolarında tuttuğu insan kaynağının kişilik özellikleri, kültürel durumu gibi kendi iç dinamikleriyle ilgili de olabilmektedir (Pira ve Sohodol, 2004).

Kurumda doğru, eksiksiz güncel bilginin toplanamaması, sağlıklı biçimsel ve doğal iletişim kurulmaması, haberleşme engellerinin yok edilmemesi, yönetsel görevlerin gerektiği kadar yapılmaması gibi durumlar krize ortam yaratır. Bu durum çalışanlar ve yöneticiler için strese neden olduğu da vurgulanmaktadır (Aksu, 2009; Sütütemiz ve ark. 2009; Alaağaçlı, 2006). Oluşan bir durumun kriz olarak adlandırmak için aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekmektedir (Özden, 2009; Köroğlu, 2004; Aksoy ve Aksoy, 2003):

- a. Krizlerin en büyük özelliği, beklenilmeyen ve önceden öngörülmemeyen acil durumlar olmasıdır. Krizin geldiğini gösteren işaretler yönetim tarafından fark edilmemiş olabilir.
- b. Krizle karşı karşıya kalındığında, hemen müdahale etme mecburiyeti vardır.
- c. Kurumun belli düzeyde karar alma ve önleme mekanizmaları yetersiz kalır.
- d. Değişiklik, kurumun varlığını ve sürdürülebilirliğini tehdit eder.
- e. Kurumda gerginlik içindedir, korku ve endişe ortama hakimdir.

Krizi tanımlarken yaşanan en büyük sıkıntı; kaygı, korku, anksiyete, felaket, afet, panik gibi kavramların da krizle aynı anlamda kullanılmasıdır (Tağraf ve Arslan, 2003).

Krizi normal durumlardan ayıran en ayırıcı özellik süratle müdahale edilme zorunluluğudur (Gül, 2010).

Krizi yönetmek ise; kriz ihtimaline karşı başlayan belirtileri algılamada gerekli hassasiyeti göstererek, yönetilen kurum veya ülkeyi en az can kaybı ve düşük maliyetle kriz olayından kurtarma sürecidir. Bunu başarmak için planlı, sistematik ve rasyonel bir şekilde faaliyetleri devreye sokmak gerekir (Öztürk, 2010; Sezgin, 2003). Sebebi ne olursa olsun temel amacın krizleri

önlemek, önüne geçilemiyorsa zararın en düşük seviyeye getirilmesidir. Bunu başarmak için kriz sürecini bir bütün olarak gören gözlere ve bakış açısına sahip olmak ve etkili bir kriz yönetimi sağlamaktır (Erten, 2011). Olası bir kriz durumuna hazır olunmadığı durumlarda, karşı karşıya kalındığı takdirde gelişen kriz ortamında bir karışıklık ve panik ortamı oluşmaktadır. (Doğan, 2010; Soysal ve ark. 2009) . Krizlerin sadece kurumlarda meydana gelmediği ülkeyi de etkisi altına alan büyük krizlerin de yaşanabileceği unutulmamalıdır.

Ülkelerin en önemli işletmeleri olan sağlık kurumlarını yönetenlerin, kuruluş ve çalışma amacı insan sağlığı olmasından dolayı krizin başlaması durumunda harekete geçmenin acil ve ertelenemez olduğunu, karar mekanizmasının süratli harekete geçmesi gerektiğini çok iyi bilmelidir.(Söyük, 2011).

3. Kriz yönetimi,

Yönetici olası tehlike durumlarında kurum amaçlarını uygun maliyetle gerçekleştirme sürecini başarıyla yönetmeye hazırlıklı olmalıdır. Kriz yönetimi tanımı ise; krizin başlamasının olasılığının artması durumunda krize karşı hazır olmak ve etkisinden korunmanın sağlanması, hakiki bir krizin varlığında ise gerekli tüm önlemlerin alınması ve uygulamaya sokulması olarak tanımlanmaktadır (Avgan, 2010; Demir, 2008; Çetin, 2001)

Zerenler, ve İraz, (2006); Murat ve Mısırlı, (2005) kriz yönetimini; toplum ve insan sağlığı ve güvenliğini tehdit eden olaylarda negatif etkileri en düşük seviyeye indirmek amacıyla işletmelerin süratli, etkili ve yapıcı bir şekilde mücadele etme üstün beceri özelliği olarak tanımlamaktadır.

Kriz yönetimi, Acil olarak ifade edilen aniden başlayan müdahale gereken durumu ortadan kaldırmak için planlı yürütülen, sistematik ve gerçekçi bir yaklaşımla uygulanan faaliyetler yanında her adımda alınacak kararları ve bu kararları uygulayacak ekibi oluşturan stratejik görev yeridir (Öztürk, 2010; Sezgin, 2003). Kaynağı ne olursa olsun temel amaç; Erten (2011) e göre krizlerin önlenmesi gerektiğini, önlenemiyorsa ve meydana gelmişse, zararın en aza düşürülmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Bunun başarılabilmesi için mücadele sürecini en geniş açıdan gören etkili kriz yönetiminin hazır olmasının önemi göz ardı edilmemelidir. Kriz yönetiminin çalışma sırasında öğrenilecek bir disiplin olmadığının bilinciyle herşey normal olduğu dönemde önlem alarak odak noktasına insanı alan ve kurumsal faaliyetlerini buna göre düzenleyen, altyapısını hazırlayan ve insan ilişkilerini geliştiren işletmeler olarak kriz mücadele planı her zaman hazır olmalıdır (Filiz, 2006; Aslan ve ark. 2009; Çelik, 2005). Bütün kurumlar, çalışmaya başladıkları andan itibaren her türlü riski bilerek detaylı incelemek ve bunlar için hazırlık yapmak mecburiyetindedir. Felaket öncesinde bir hazırlık yapılmadığı

durumlarda, meydana gelen krizle karşılaşıldığında bir karmaşa ortamı oluşmakta, bu da kuruma, çevresine ve insana olağanüstü olumsuz etkileri olmaktadır (Doğan, 2010; Soysal ve ark. 2009). Milburn, Schuler ve Watman'ın 1983 yılında çalışmalarında, kurumlarda kriz yönetiminin ne olduğunu ve kapsamını açıklamaları önemli bir gelişme sağlamıştır. 1987 yılında Shrivastava ve Mitroff'un çalışmalarında kurum krizlerinin ve felaketlerin görülme sıklığının arttığını bunu önlemek için stratejik yönetim konusunda yeni yöntemler ve kavram geliştirilmesinin krizi önlenmede şart olduğu vurgulanmıştır (Kaplan Tosun, 2002). Kriz yönetiminin sanayileşme döneminden kalan klasik yönetim anlayışından uzak, farklı yeni yapılanmalara sahip olması gerektiği savunulmaktadır. Bunlarla ilgili olarak aşağıdaki başlıklarda neler yapılması gerektiğine yer verilmektedir (Augustine, 2008; Hagan ve Long 2005; Köroğlu, 2004; Çetin, 2001):

- **Karar Alma İşlemi Olması:** Yönetimin görevleri arasında olan karar almanın, kriz durumunda önemi artmaktadır. Fazla zamanın olmaması, netliğin ortadan kalkması ve tehlikenin söz konusu olması kriz yönetimini aldığı kararlarda daha hassas olmasını vurgulamaktadır.

- **Özel Bir Yönetim Türü Olması:** Kurum yönetim süreci kriz yönetimini de içine almaktadır. Yönetimin özelliklerini de içine alan, uygulamaya dönük değişiklikler içeren kendine has bir yönetim türüdür ve Kurumun hayatta kalmasını sağlayan, sürekliliğin devamını sürecini içerir.

- **Stratejik Yönetim İlkeleriyle Benzerliği:** Stratejik yönetim faaliyetleri göz önüne alındığında, kurumun dış ortamı ile olan iletişiminin düzenlenmesi, kaynak ve faaliyetlerinin belirlenmesi ve doğru stratejilerin ortaya konulması, uygulanması ve sonuçların değerlendirilmesini içeren görevlerdir.

- **Karmaşık Uzun Süreç Olması:** Kriz yönetimi çoğunlukla birbiri ile bağlantılı bir takım karmaşık görevlerin yerine getirilmesi durumudur. Gelmekte olan tehlikeyi haber veren Uyarı sinyallerinin hazırlanması, krizden korunma, kontrol altına alma, yeniden normal duruma gelme, öğrenilenleri ve değerlendirmeyi yaparak yapılan faaliyetler bu süreçte yer almaktadır. Yaşanan gelişmeler ve muthemel olarak ortaya çıkan durum kriz yönetiminin yoğun çalışmasını gerektiren zor dönem kapsadığını göstermektedir.

- **Kurumun Krize Karşı Hazırlıklı Olması:** Kriz yönetiminin olaylara hazırlıklı olması yoğun çalışması sonucunda gelmekte olan krizi erken farketmesi ve önlemlerini alması ile zarar ve eksikli kayıp durumunu en alt seviyeye çekebilirler. Bu durum büyük sorun yaşanmasını önleyebilir ve krizlerden kurum lehine fırsat ortaya koyabilirler.

- **Kurumu Etkileyecek Olumsuz Durumlarla İlgili Olma Durumu:** İşletmelerin esas amacı kurumun var olmasını güçlendirerek sürdürmektir. Kriz ortaya çıktığında kurumsal hayatın riske girmesi işletmenin bütün amaçlarının gerçekleşmesine de ket vurabilir. Bu çerçevede kriz yönetimi olumsuz durumları ortadan kaldırmak ve olumluya çevirmek yönünde olmalıdır..

- **Krizin Düşük Maliyet veya Büyük Kazanıyla Sonlandırılması:** Kriz yaşandığı sürede yönetimi elinde bulunduranlar fırsat ve tehditlere karşı etkin önlemler alınmasını sağlarlarsa krizin kurum üzerinde bırakacağı olumsuz etkiler azalıp tahmini kazançlar çoğalacaktır. Başarılı olunmadığı durumlarda kriz, kurumu işlemez hale de getirerek kurumun sonu olur.

-**Kuruma Ek Maliyetler Yükleme:** Kriz yönetimi gelebilecek tehditlere karşı önceden hazırlıklarını yapmalıdırlar. Bu ise krizlere karşı gücü artırmak olduğu için ek maliyetlere ihtiyaç olduğu gerçeğini görmemizi sağlar. Bu görevler arasında erken uyarı sisteminin olması, koruma ve önleme sisteminin geliştirilmesi, etkili bir iletişim ağının devreye sokulması, ihtiyaç duyulması anında kurum dışında bulunan uzmanlardan yararlanılması gibi faaliyetler planlanabilir. Bu çalışmalar kurumların var olmasına dönük görevler olduğu için yöneticilerin ek maliyetleri devreye sokmak mecburiyetinde oldukları harcamalardır.

4. Kriz Yönetiminde Yöneticilerin için Yöntemler

Krizi yönetmede yöneticiler için örnekler aşağıda verilmektedir (Özmaya, 2010; Özden, 2009; Patan, 200; Savcı, 2008):

- **Kriz Ekibinin Oluşturulması:** Kurumlarda görev alacak kriz ekibi oluşturulduktan sonra sorun üzerinde odaklanmalı ve bunun yanında günlük yapılması gereken faaliyetleri de sürdürmelidir. Kriz ekibi gerekli bilgileri toplamalı ve kontrol etmelidir. Kurulan ekipte seçilmiş kişiler arasında sözcüler bulunmalı ve basını sadece sözcülerin bilgilendirmesi sağlanmalıdır. Sözcüler de kurumun imajını gözeterek, kriz sürecini yönetmede imaj stratejisi konusunda kendini geliştirmeli ve hazır olmalıdır.

- **Kötü Senaryoya Göre Strateji Belirlenmesi:** Meydana gelebilecek büyük krizlere karşı oluşa bilecek en kötü durumların ne olabileceği çalışmalı ve bunlara karşı stratejiler belirlenmelidir.

- **İçeriğe Odaklanan Halkla İlişkiler Uygulaması:** sorunu iç ve dış çevreleri gözeterek halkla ilişkiler açısından rasyonel, içten ve uygun bir görüşleortaya koymak gerekir.

- **Potansiyel Ortakların Belirlenmesi ve Destek Alınması:** Krizin yaşanması süresinde kimlerle işbirliği yapılabileceği netleştirilmeli belirlenen kişi veya kişilerle destek grubunun oluşturulması sağlanmalıdır.

- **Kriz Eylem Planının Oluşturulması:** Kriz durumunda kimler görev alacaksa hazırlanan plan ilgili kişilere dağıtılmalıdır. Ekibe yeni personel eklenmişse mutlaka kriz planı onların bilgisine getirilmelidir. Bilinmesi ve dikkat edilmesi gereken durumun ise iyi hazırlanan programların her zaman başarılı olamayabileceğinin ihtimalidir.

Kriz Elemanlarının Olası Kriz Provaları Yapması: Olabilecek krizlere karşı hazırlanan ekip çalışmalar yapılmalıdır. Bu faaliyetlerde farklı kriz durumu sinyalleri verilerek eylem planlarının denenmesi gerekir.

5. Kriz Yönetim Süreci

Krizi yönetmek genel bir mana taşısa da değişik türde krizler olduğu bilinmektedir. Bunların meydana gelmesi de değişiktir. Ancak yine de ister panik krizi, ister zarar veya kayıp krizi olsun kriz türleri arasında güçlü benzer yanlar vardır. Kriz yönetiminin bir süreç olduğu bilinciyle ortaya çıkan aşamaları aşağıda görüldüğü şekliyle ifade edilebilir.

Kriz Hazırlık ve Korunma, Sinyallerin duyulması, Krizin Kontrol Altına Alınması:

Krizin Olumlu Yanlarının Belirlenmesi, Krizi Çözme Yöntemi, Kriz Sonrası Toparlanma süresi

Öğrenme ve Değerlendirme(Gerçik, 2009; Luecke, 2009; Köroğlu, 2004; Tutar, 2010)

6. Kriz Döneminde Yönetim Yöneticilik ve Liderlik

Yönetici durumunda olan kişilerin sahip olduğu liderlik gücü, farklı ekonomik ve sosyal durumlar karşısında rekabet gücünü etkileyen ana faktörlerden biridir. Kurumlar geleneksel yönetim anlayışı ile büyük rekabet ortamı ve özellikle şeffaf olmayan durumlarda hedeflere ulaşması zordur. Kurumda önemli role sahip olan çalışanları ikna eden ve motivasyonu sağlayan ve onları onları değişime hazırlayan liderler, işyerinde büyük güç oluşturabilir (Keskin, ve Madenoğlu Kıvanç, 2010).

Yöneticiler, belli bir sıra içerisinde uygulama yöntemleri ile kurumu belirlenmiş hedeflere ulaştıracak faaliyetlerin yerine getirilmesini sağlar. Yöneticiler bulunan koşullar altında kurumun en iyi sonuca ulaşabilmesi için çalışır. Liderler ise yöneticiliğe ek olarak kurumun değişimi sağlayabilmesinde gereken düzenlemeleri yaparak, kuruma yeni bir vizyon kazandırmaya da çalışır (Kurtuluş, 2009; Ungan, 2009).

Kriz döneminde liderin görevleri arasında insanlara moral ve motivasyon sağlayarak ortamında güveni oluşturmanın önemini de bilmektir. Güven, kriz ortamında en büyük kararlılık nedenidir. liderlik görevini Kriz anında da

başarıyla devam ettirebile yöneticilerin ekipte konumları da güçlü hale gelir. (Yılmaz, 2010; Kaplan Tosun, 2002).

7. Sağlık Kurumları Yönetiminde Kriz Yönetimi

Sağlık hizmetleri, dünya ülkelerinin ekonomisini etkileyen alanlardan biridir. Burada amaç ekonomik kazanç elde etmek değil, toplumu oluşturan bireylerin sağlığını korumak, hasta olmaları durumunda iyileştirmek ve sağlığı geliştirmektir. Sağlık kurumları yapısı gereği faaliyetlerin acil ve ertelenemez olduğu, süratli karar süreçleri gerektiren kurumlar olmasıdır. Bu nedenle Kriz ve kriz yönetiminin sağlık hizmetlerinde önemlidir. (Söyük, 2011).

Sağlık hizmetlerinde hastaların yoğun olarak hizmet aldığı yer olan hastaneler, yapısı itibarıyla iç ve dış çevre etkenlerinin etkisiyle, rutin iş temposunu değiştirebilecek oranda gerçekleşme ihtimali olan değişik kriz olayları ile çalışma temposu bozulmaktadır. Bu olaylara örnek olarak; depresyon, sel, heyelan, kuraklık, büyük yangın gibi doğal afetler, salgın hastalıkların meydana getirdiği pandemi, sosyal siyasal kitle çatışmaları verilebilir. Sağlık kurumları oluşabilecek her türlü krize karşı hazırlıklı olmak zorundadır.

8. Hemşirelik Hizmetleri Yönetiminde Kriz Yönetimi

Hemşirelik ve ebelerlik sorumluluğu yüksek meslekler olduğu ve kurumdaki kaynaklanan anksiyetenin çok yaygın olduğu bilinmektedir. Baskı ve stres altında görev yapmak ve çalışma saatlerinden hoşnutsuzluk yaşamak iş kalitesini de olumsuz olarak etkilemektedir. Sağlık disiplinlerini oluşturan Hekimlerle, meslektaşlarıyla ve yöneticilerle yaşadıkları gerginlikler, iş yerinde yapılan adam kayırmacılığı, aşırı iş yükü ve uygulanan tedaviye ilişkin etik ikilem gibi belirsizlikler, ölmekte olan hasta ve ölüm olgusu ile başedebilme, hasta ve hasta yakınları ile yaşanan olumsuz durumlar hemşire ve ebelerin iş ortamındaki stres olaylarından bazılarıdır (Kahraman, 2009).

Çalışma ortamından kaynaklanan farklı problemlerin yanında Hemşireler sağlık kurumlarında meydana gelen diğer krizlerle de mücadele etmek zorunda kalırlar. Özellikle kriz dönemlerinin atlatılmasında yönetici hemşireler, önceden hazırlanan hedeflere ulaşmak için gerekli görevleri yerine getirmeli, sorun ve ihtiyaçları ele almalı, planlanan değişikliklerin yapılmasını sağlamalı, sağlık çalışanları arasında koordinasyonu sağlamalı ve olumlu davranışları teşvik etmelidir. Kriz yönetimini destekleyen bir anlayış geliştirilerek işgörenleri bu felsefeye hakkında bilgilendirmelidir. Ayrıca çevresel ve teknolojiye gelişmeleri devamlı takip etmeli ve tehlikeyi erken haber veren uyarı sistemleri oluşturmalarıdır. Değişimleri yakalayabilmek için yeni eğitim programları oluşturmaları ve çalışanlara Hizmetiçi eğitimlerle

eğitim verilmelidir. Daha önceki yıllarda yaşanan krizlerin takibini yaparak gerekli önlemleri almalıdır (Kahraman, 2009).

Hemşirelik hizmetleri yönetimi, hastane işlevleri konusunda personeli bilgilendirmeli, dış çevredeki gelişmeleri takip etmeli, kazanılan yeni bilgileri planlama aşamasında değerlendirmeli ve karar verme süreçlerinde profesyonelce kullanılmalıdır.

Yönetici hemşireler gelecek tehlike ve risklerden uzak kalma, daha güvenli bir ortam yaratma ve kayıplara yol açmamak için sürekli kendilerini geliştirmelidirler.

9. Kriz yönetimi konusunda hemşire yöneticilerle ilgili öneriler;

Hemşirelerin, bilgi ve becerilerinden üst düzeyde yararlanıldığında kurum ve çalışanların sağlıkta değişim ve dönüşümün gerçekleşmesinde güç ve potansiyele sahip olduğu bilinmelidir.

Kriz yönetimi planları oluşturulması ve güncellenmesi düzenli yapılmalıdır.

Sağlık kurumlarında hizmetlerin aksamaması için kurumun her türlü yetersizliklerini gidermeye çalışması gerekmektedir.

Yetkililerle sürekli bilgi akışı ve etkin iletişimin sağlanması gerekmektedir.

Kriz yönetimi için yönetici hemşirelerin eğitimleri sağlanmalıdır

Yöneticiler için düzenlenen kurslarla yetiştirme ve geliştirme eğitim programlarına katılmaya ve yeterli bilgi düzeyine ulaşmaları sağlanmalıdır

Hemşirelik öğrencilerinin derslerine Hemşirelike Kriz yönetimi”, ‘Kriz Yönetiminde Kapsamlı Çözüm geliştirme becerisi’ gibi dersler eklenmeli ve bu derslerde verilen eğitimler tatbikatlarla pekiştirilmelidir.

Eğitim planları yapılmalı ve çalışanlar eğitilmelidir.

Liderler yeni vizyonlarını devreye koymalı ve gelecekle ilgili tasarımlar yapmalıdır.

Toplantılarda krizin aşamalarıyla ilgili olarak detaylı değerlendirmeler yapılmalıdır.

10. Kaynakça

- [1] Adıgüzel, S. (2007). İlköğretim Okul Müdürlerinin Deprem İle İlgili Kriz Yönetimine İlişkin Yeterlilikleri. Yıldız Teknik Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim Yönetimi, Teftişi, Planlaması ve Ekonomisi Bilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

- [2] Aksu, A. (2009). Kriz Yönetimi ve Vizyoner Liderlik. Journal of Yasar University, 4(15): 2435-2450. Erişim 21.10.2010,
- [3] Alaağaçlı, S. (2006). Kriz ve Afet Yönetimi: Türkiye Örneği. Kocaeli Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yönetim Bilimleri Programı, Yüksek Lisans Tezi, Kocaeli
- [4] Aksoy, H.H. ve Aksoy, N. (2003). Okullarda Krize Müdahale Planlaması. Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Dergisi, 36(1-2): 37-49. Erişim 07.11.2010, <http://dergiler.ankara.edu.tr/dergiler/40/141/989.pdf>.
- [5] Aslan ve ark. (2009). Örgütsel Kriz Yönetim Tarzlarının ve Kriz Dönemlerindeki Yönetici Davranışlarının Araştırılması: Konya Örneği. Journal Of Azerbaijani Studies, 11(1-4): 72-94.
- [6] Augustine, N.R. (2008). Kriz Yönetimi. İstanbul: Optimist Yayınları
- [7] Avgan, S. (2010). Kriz Yönetimi ve Türkiye’de Krizlerin Tarihsel Gelişimi Bursa’daki İşletmelerde Kriz Yönetimi Üzerine Bir Araştırma, Uludağ Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Bursa
- [8] Briggance B.(2001) Understanding Californias Nursing Crisis. California Healthcare Foundation, March, s:1-8
- [9] Çetin, A. (2001). Örgüt ve Çevre Etkileşimi Açısından Kriz Yönetimi. Atatürk Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum.
- [10] Deniz, M., Sağlam, M. (2007). Kriz Dönemlerinde İşletme Stratejileri ve Malatya Organize Sanayi Bölgesinde Faaliyet Gösteren Tekstil İşletmelerinde Bir Uygulama. Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi, 6(20): 156-176.
- [11] Doğan, K. (2010). Örgütsel Öğrenme ve Kriz Yönetimi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Kadir Has Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- [12] Demir, Ö. (2008). İşletmelerde Kriz Yönetimi ve Ortadoğu Sanayi ve Ticaret Merkezindeki (OSTİM) Küçük ve Orta Ölçekli İşletmelerin Krize Hazır Olma Durumlarına İlişkin Bir Araştırma. Gazi Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- [13] Erkan S. (1996). Kriz Müdahale Planı. Eğitim Yönetimi Dergisi, 2 (4) :547-554.

- [14] Erten, Ş. (2011). Türk Kamu Yönetiminde Kriz Yönetimi Anlayışı. Süleyman Demirel Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Kamu Yönetimi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Isparta.
- [15] Filiz E.(2007) Türk Kamu Yönetiminde Kriz Yönetimi. Alfa Akademi Basım Yayım, İstanbul. s: 37
- [16] Filiz, E. (2006). Türk Kamu Yönetiminde Kriz Yönetimi. İnönü Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Kamu Yönetimi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Malatya.
- [17] Gül, A. (2010). İstanbul İlindeki Üç Farklı Statüdeki Hastanede Çalışan Hemşirelerin Kriz İle Karşılaşma Durumları, Kriz Yönetimine Bakışı ve Kişilik Özellikleri. Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Bölümü. Yüksek Lisans Tezi, 20(500). 12473/447. İstanbul. <http://hdl.handle.net/> İstanbul.
- [18] Gerçik, İ.Z. (2009). Yöneticiler İçin Gerçek Kriz Öyküleri Kriz Yönetimi ve Kurum Kültürü. Ankara: Küre Yayıncılık
- [19] Hagan, T.Y., Long, S.J. (2005). The Ethics Of Crisis Management: A Juxtaposition Of Examples In Cognitive-Decision Making And Framing In Corporate Crisis Management. Journal Of Business & Economics Research, 3(2): 49-60. Erişim 21.10.2010, <http://www.cluteinstitute-onlinejournals.com/PDFs/2005185.pdf>.
- [20] Kahraman N.(2009). İstanbul İlindeki Bir Özel Hastanede Çalışan Hemşirelerin Kriz Ve Kriz Yönetimi İle İlgili Düşünceleri. Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul
- [21] Kaplan Tosun, E. (2002). Kriz Durumunda İnsan Kaynakları Yönetimine İlişkin Stratejiler ve Bir Uygulama. T.C. Muğla Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Muğla.
- [22] Keskin, G., Madenoğlu Kıvanç, M. (2010). Kriz Yönetiminde Yöneticinin Önemi. İçinde VIII. Ulusal Sağlık Kuruluşları Yönetimi Kongresi Kitabı. Muğla; 9-13.
- [23] Köroğlu, A. (2004). Turizm İşletmelerinin Muhtemel Krizlere Yönelik Hazırlık Çalışmaları ve Seyahat Acentalarında Bir Uygulama. Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 7(12). Erişim 30.10.2010,
- [24] Kurtuluş, Y.İ. (2009). Kriz Yönetiminde Liderlik ve Liderlik Özelliklerinin Değerlendirilmesine Yönelik Bir Araştırma. Kocaeli Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Kocaeli

- [25] Luecke, R. (2009). Kriz Yönetimi (3. Baskı). İstanbul: Türkiye İş Bankası Yayınları
- [26] Madenoğlu Kıvanç, M. (1997). Hastanelerde Matris Organizasyon Uygulamaları ve Bir Üniversite Hastanesinde Matris Yapının İncelenmesine Yönelik Bir Araştırma. İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Hastane ve Sağlık Kuruluşları Yönetim Bilim Dalı. Doktora Tezi, İstanbul.
- [27] Murat, G., Mısırlı, K. (2005). Küçük ve Orta Ölçekli İşletmelerde Kriz Yönetimi: Çaycuma Örneği. ZKÜ Sosyal Bilimler Dergisi, 1(1)
- [28] Monterson D.W.(2006) Seattle Pacific University Emergency And Crisis Management Plan. September, s: 8-10
- [29] Özden, K. (2009). İşletme ve Örgütlerde Toplam Kriz Yönetimi. İstanbul: Beta Basım.
- [30] Özmaya, S. (2010). Kamu Güvenliği Alanında Kriz Yönetimi. Muğla Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Kamu Yönetimi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. Muğla.
- [31] Öztürk, B. (2010). Kriz Yönetimi ve Örnek Bir Uygulama. Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Endüstri Mühendisliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- [32] Öztürk, A. (2003). Kriz Yönetimi ve Tekstil Sektörüne Etkileri İle İlgili Bir Uygulama. Selçuk Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Konya.
- [33] Patan G.N.(2009) İşletmelerde Kriz Yönetimi ve Stratejisinin Önemi. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya, (Danışman: Doç. Dr. Abdullah Koçak)
- [34] Pira A., Sohodol Ç.(2004) Kriz Yönetimi. 1.Baskı. İletişim Yayıncılık, İstanbul. s:48-50 Savcı, S. (2008). Ortaöğretim Okullarında Çalışan Öğretmenlerin Kriz Yönetimine İlişkin Algıları. Pamukkale Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı, Eğitim Yönetimi Denetimi Planlaması ve Ekonomisi Bilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Denizli.
- [35] Sezgin, F. (2003). Kriz Yönetimi. Manas Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 8: 181-195. Erişim 21.10.2010,
- [36] Soysal ve ark. (2009). KOBİ’lerde Kriz Yönetimi: Kahramanmaraş’ta Tekstil Sektöründeki KOBİ’lerde Bir Uygulama. Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 21: 431-446
- [37] Söyük, S. (2011). Kriz Yönetimi. Hastane Dergisi 73: 100-102.

- [38] Sütütemiz ve ark. (2009). Küresel Kriz Algısının Küçük İşletme Sahiplerinin Psikolojik Sağlığına Etkisi. Central Bank Review, 1(2009): 29-43.
- [39] Tağraf Hasan ve N. Talat Arslan C.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi, Cilt 4, Sayı 1, 2003
- [40] Ungan, D. (2009). European Union's Quest For Autonomous Crisis Management Capacity. Marmara niversitesi, Avrupa Birliği Enstitüsü, Avrupa Birliği Siyaseti ve Uluslararası İlişkiler Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- [41] Tutar, H. (2010). Kriz ve Stres Ortamında Yönetim. İstanbul: Hayat Yayınları.
- [42] Yılmaz, G.A. (2010). Kriz Yönetiminde Liderin Rolü. Kocaeli Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Kocaeli.
- [43] Zerenler, M. ve İraz, R. (2006). Kriz Dönemlerinde Ürün ve Süreç Esnekliğinin İşletme Performansına Etkileri: Küçük ve Orta Ölçekli Tekstil İşletmelerinde Bir Araştırma. Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 21/2: 247-267.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 45

insac



**İleri Nörogörüntüleme Yöntemi Voksel Tabanlı Morfometri
(VBM-Voxel Based Morphometry)
(Fatma Yılmaz)**

İleri Nörogörüntüleme Yöntemi Voksel Tabanlı Morfometri (VBM-Voxel Based Morphometry)

Fatma Yılmaz

*Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı,
E-mail: fatma.yilmaz@florence.com.tr*

1. Giriş

Teknolojik gelişmelere paralel olarak sürekli yenilenen ileri nörogörüntüleme yöntemleri ile beyin yapısal ve mikrostriktürel özellikleri detaylı biçimde gösterilebilmekte ve bunların klinik verilerle ilişkisi değerlendirilebilmektedir.

Manyetik rezonans cihazlarının yenilenmesiyle sağlanan anatomik incelemelerdeki artan rezolüsyon ve buna uygun sofistike imaj işleme tekniklerinin geliştirilmesiyle birlikte, beyin dokuları arasında biçim ve nöroanatomik konfigürasyon farklılıklarının ortaya konmasına yönelik morfometrik çalışmalar hız kazanmıştır. Morfometrik yaklaşımlar, beyin dokusunun tamamının eşit olarak incelenmesini sağlar, popülasyonlar arasında anatomik farklılıkların karakterizasyonunu ve istatistiksel olarak varlığını tespit eder (1).

Morfometrik Yöntemler basitçe şu şekilde sınıflandırılabilir (1):

1. Beyin şekilleri arasındaki makroskobik farklılıkları inceleyen

- Şekil / deformasyon tabanlı: DBM-deformation based morphometry,
- Tensör tabanlı: TBM-tensor based morphometry

2. Makroskobik farklılıklar göz ardı edildiğinde beyin dokusunun lokal kompozisyonunu inceleyen

- Voksel tabanlı: VBM-Voxel based morphometry

Morfometrik uygulamadaki bu yöntemlerin kendine göre avantaj ve dezavantajları mevcuttur.

DBM, beyni standart referansa eşleştirilen şekil haritalarına (deformation fields) dayalı olarak inceler ve yüksek rezolüsyonlu şekil haritaları gerektiren pahalı bir yöntemdir. Çok değişkenli bir incelemedir ve genel-gross farklılıkları belirlemede daha etkilidir. (1) Örneğin farklı popülasyonlardaki beyin makroskobik anatomik farklılıklarını tespit eder.

Buna karşılık, tek değişkenli yaklaşım olan VBM, DBM'ye kıyasla daha genel şekil haritaları gerektirdiğinden nispeten basit, pratik ve daha ucuz bir yöntemdir. VBM'de, şekil haritaları kullanılarak yersel normalizasyonu yapılmış imajların Voksel bazında incelenmesi ile gri ve ak madde içindeki bölgesel farklılıklar daha sensitif olarak saptanabilir.

VBM'nin amacı, gross anatomi ve pozisyon gibi etkenleri göz ardı ederek beyin dokusunun lokal bileşimindeki farklılıkları (Voksel bazında karşılaştırarak) belirlemektir. Beyin dokusundaki hacim farklılıklarının iki grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmasını sağlar. İncelenecek tüm yapısal imajların aynı stereotaksik alana uzaysal normalizasyonu, gri ve ak madde şeklinde segmentasyonu, bu gri ve ak madde imajlarının düzenlenmesi, iki veya daha fazla denek grubu arasındaki anlamlı farklılıkları belirlemek üzere Voksel bazında istatistiksel analizleri içerir. Tüm bu işlemler sonrası gruplar arasında gri ve ak maddenin hangi bölgelerde anlamlı farklılık gösterdiğini belirten istatistiki parametrik haritalar (SPM-Statistical Parametric Mapping) (2) elde edilir.

Brodmann tarafından hücresel kompozisyon farklılıklarına göre ayrılan beyin korteksinin segmentlere bölünmesi oldukça zordur ve kortikal - subkortikal nöronal-aksonal yapıların hacimsel incelemesini gerektirir. VBM, MR görüntülerinden beyin yapılarının kantitatif olarak değerlendirildiği ilk tekniktir. Manuel veya yarı manuel uygulanabilen bu inceleme, intensite farklılıklarına göre MR görüntülerinin doku tiplerine segmentasyonuna dayanmaktadır (örn: gri cevher, beyaz cevher ve serebrospinal sıvı). Bu yöntemle, gri ve beyaz cevher, segmentler halinde belirlenebilir, kortikal ve subkortikal hacimlere ait ölçümler elde edilebilir, vaka grupları arasında, tek bir vaka ile bir grup arasında bölgesel ölçütler kullanılarak gri ve beyaz cevher dağılımları karşılaştırılabilir.

VBM çalışmalarından elde edilen sonuçların, manuel ve vizüel ölçümleriyle karşılaştırıldığı çalışmalarda teknikler arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (3). Bu sonuçlar VBM tekniğinin biyolojik geçerliliğini göstermektedir. VBM kullanıma girdiği günden itibaren uygulama kolaylığı ve biyolojik olarak anlamlı sonuçlar sağladığından popülaritesi gün geçtikçe artmaktadır.

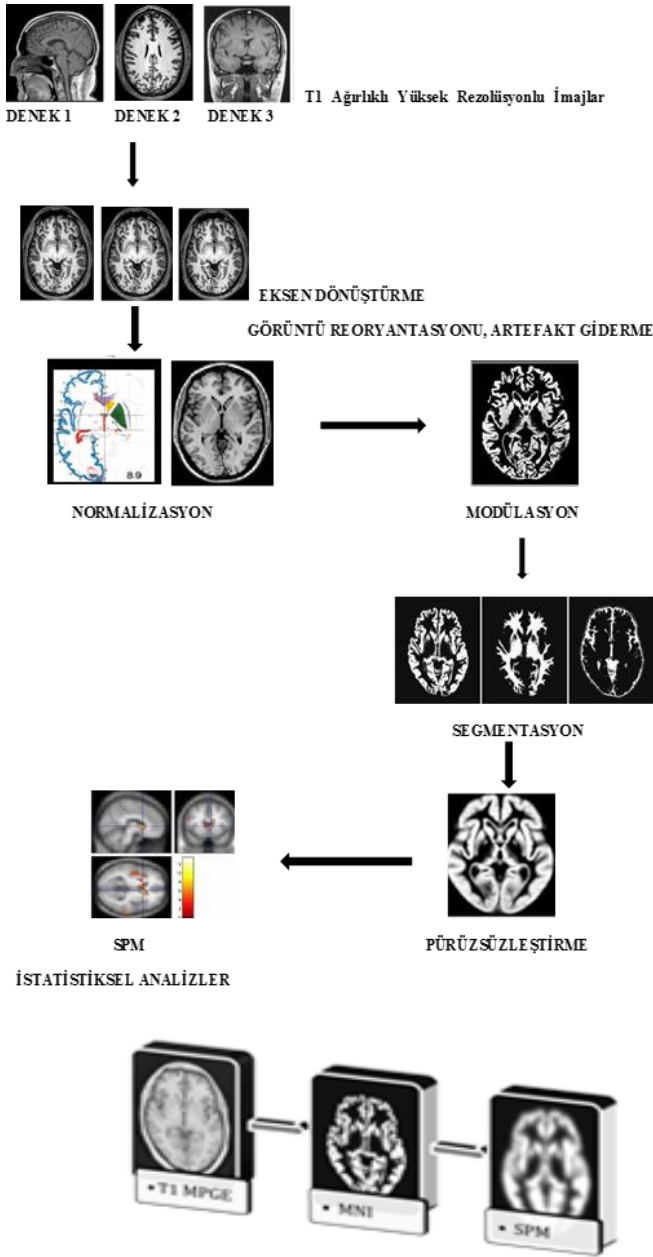
Beyinde görsel inceleme ile saptanması güç birçok morfolometrik varyasyon mevcuttur, bu da anlamlı yapısal farklılıkların gözden kaçmasına neden olur. VBM ile Voksel düzeyinde inceleme yapıldığından yapısal farklılıklar detaylı biçimde tanımlanabilir.

Kognitif bilim alanındaki lezyon çalışmaları, gelişen teknolojiyle yerini VBM tekniğinin kullanıldığı araştırmalara bırakmıştır. Hasarlı bölgenin incelenecek alanla sınırlı olmadığı ya da MRG ile normal kabul edilen alanın fonksiyonel açıdan sağlam olmadığı durumlarda lezyon çalışmalarının

fonksiyonel ve anatomik eşleme yapılmasında güvenilir sonuçlar vermeyeceği açıktır. VBM ile Voksel bazında inceleme sayesinde fonksiyonel ve anatomik eşleme güvenilir biçimde yapılabilir.

2. VBM Yönteminin Kullanım Alanları

VBM, aynı grup içinde veya gruplar arasında hacim analizi yaparak atrofi gelişimini kıyaslayabilmektedir. Gelişimsel-konjenital anomaliler, Kallman Sendromu, Klinefelter Sendromu, Down Sendromu, küme tipi baş ağrısı, bipolar bozukluk, temporal lob epilepsisi, Herpes simpleks ensefaliti, Parkinson, Alzheimer, Huntington hastalığı gibi birçok farklı nörolojik, psikiyatrik hastalıkta ve yapısal anomalilerin incelenmesinde kullanılmaktadır. Hasta popülasyonunda olduğu kadar normal bireylerde de bu yöntem kullanılarak birçok araştırma yapılmaktadır. Literatürde zekâ ile volümetrik ölçümler arasındaki korelasyonu belirlemek amacıyla VBM ile yapılan çalışmalar bulunmaktadır (4, 5, 6).



Şekil 1: VBM’de işlem basamakları (basitleştirilmiş şema), T1 ağırlıklı MRG imajlarından, gri madde hacim farklılıklarını gösteren SPM haritaları elde edilir.

3. VBM’de İşlem Basamakları

VBM tekniğinde, yüksek rezolüsyonlu T1 ağırlıklı volümetrik MRG sekansları ve kişiler arasındaki volüm farklılarını saptamak amacıyla her Voksel için istatistiksel testler kullanılır. Genel olarak kullanılan program farklı görüntülerin ön işleme ve analizine imkân sağlayan MATLAB tabanlı Statistical Parametric Mapping 8’dir (SPM 8).

3.1. Eksen Dönüştürme:

Yüksek rezolüsyonlu MR görüntüleri aksiyal, sagittal veya koronal olmak üzere her üç ekseninde alınabilmektedir. SPM8 programı içindeki şablonlar sıklıkla aksiyal ekseninde tanımlandığından görüntülerin aksiyal eksene dönüştürülmesi gerekmektedir. MRIcro programı (<https://people.cas.sc.edu/rorden/mricro/mricro.html>) ile görüntüler çekildiği eksenden aksiyal eksene dönüştürülebilir. Bu işlemle ham verilerde herhangi bir değişiklik oluşmadan görüntüye bakılan eksen değişmektedir (7).

3.2. Görüntü Reoryantasyonu

Görüntü alınırken hastanın kafa hareketlerinden kaynaklanan sapmaların düzeltilmesi gerekmektedir. SPM 8 yazılımı ile beynin merkez koordinatlarına uyumlanması , VBM8 kütüphanesindeki şablonlara uygun hale gelmesi sağlanır (7).

3.3. Gürültü (Noise) ve Artefakt Giderme

Yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilirken gelişebilecek artefakt veya gürültülerin, analizde kullanılacak anlamlı Voksel bilgilerini yok etmeden giderilmesi gerekmektedir. Bu işlem için SPM8 ve VBM8 kütüphanelerinde yer alan gürültü giderme algoritmaları kullanılır (7).

İşlem basamakları özetle yersel normalizasyon, modülasyon, segmentasyon, pürüzsüzleştirme ve istatistiksel testlerden oluşur (Şekil 1).

3.4. Uzaysal Normalizasyon (Spatial Normalization)

Her bir MRG imajının standart bir şablon imaja kaydını içerir. Farklı bireylerden elde edilen farklı anatomik özelliklere sahip MR görüntülerinin istatistiksel analizlerinin yapılabilmesi için bu görüntülerin uzamsal olarak denkleştirilmesi yani aynı koordinat düzlemine yerleştirilmesi gereklidir.

Bireyler arasındaki anatomik farklılık ve çekim esnasındaki pozisyonel farklılıklar nedeniyle elde edilen tüm MR görüntülerinin denkleştirilmesi basit değildir. Bunun üstesinden gelmek amacıyla tüm imajlar aynı şablon

imajla eşleştirilir. “Registration” olarak adlandırılan bu kayıt işlemi ile tüm görüntüler aynı koordinatlarda yer alır. Bu işlem için farklı algoritmalar kullanılır, ancak tipik olarak hepsi nonlinear transformasyon içerir (8). Statistical Parametric Mapping (SPM) yazılımında en sık kullanılan algoritmadır.

SPM 8 programı ile çalışan VBM8, Montreal Neurological Institute (MNI) normalizasyon işlemini referans almaktadır (7).

İdeal şablon imaj, aynı stereotaksik plana kaydedilen çok sayıdaki MR imajının ortalamasını içermelidir. Normalize edilmiş bu imajların yüksek rezolüsyonda (1 mm veya 1.5 mm’lik izotropik Vokseller) olması, bir sonraki basamak olan segmentasyon işleminde (özellikle Vokseller farklı doku tiplerini içerdiğinde) parsiyel volüm etkisini azaltacaktır. Uzaysal normalizasyon, her kortikal özelliği tam olarak eşleştirmeyi hedeflemez, sadece genel şekil farklılıklarını düzeltir. Çünkü VBM, genel şekil farklılıklarını göz ardı ederek gri ve ak maddenin lokal konsantrasyon ve volüm farklılıklarını belirlemeyi amaçlar. Dahası, eğer normalizasyon mükemmel olursa segmente edilen her imaj aynı olacağından lokal skalada hiçbir anlamlı fark tespit edilemeyecektir (2).

3.5. Modülasyon (Modulation)

Uzaysal normalizasyon işleminin kompanzasyonu olarak nitelendirilen bu basamak, normalize edilmiş gri veya ak maddenin, normalizasyon öncesi ve sonrası rölatif hacmi ile çarpımını içerir. Örneğin normalizasyonda kişinin temporal lobu olduğunun iki katı olarak tanımlanmışsa, modülasyon işlemi ile bu bölgeye ait sinyal intensitesi yarıya indirilir. Böylece kişiye ait temporal lobdaki total gri madde hacmi normalizasyon öncesinde ve sonrasında eşitlenmiş olur. Bu basamak uygulanmadığında gri ve ak madde yapılarının rölatif konsantrasyonu kıyaslanır ve non-modulated VBM olarak tanımlanır. Modulated VBM’de ise gri ve ak madde yapılarının mutlak hacmi kıyaslanır (2).

3.6. Segmentasyon (Segmentation)

Normalize imajlar gri madde, ak madde, serebrospinal sıvı ve beyin dışı dokular şeklinde doku kompartmanlarına ayrılır. Bu işlem daha önce hazırlanmış olan olasılık haritalarına (probability map) veya SPM’de olduğu gibi Voksel yoğunluğuna göre yapılabilir (2, 3). Bu basamakta beyin sapının çıkarılması ve sağ-sol hemisferlere yönelik subsegmentasyon işlemi de yapılmalıdır (1). Segmentasyon işleminden sonra imajlar doku sınıflaması için ikili sisteme uyarlanır. Burada her doku 0 ile 1 arasında olasılığa sahiptir, her Voksel en yüksek olasılıkla uygun olduğu doku tipine göre ayrılmalıdır

(2). Özetle her bir Voksel içindeki beyin dokusu, uygun olduğu stereotaksik uzaysal alana işlenmektedir.

3.7. Pürüzsüzleştirme (Smoothing)

Segmente edilmiş gri ve ak madde imajları Gauss eğrileri kullanılarak düzeltilmelidir. Gaussian Kernel ile düzeltilen imajlardaki her Voksel, etrafındaki gri maddenin ortalama konsantrasyonunu içerir. Yani her bir Voksel, o dokuya ait lokal konsantrasyonu temsil etmektedir. Pürüzsüzleştirme işlemi, normalizasyonun bir diğer kompanzasyonudur (2), kişiler arasındaki sapmaları azaltarak farklılıkları saptamadaki sensitivite ve parametrik testlerin geçerliliğini artırır (1, 3). Ancak aşırı düzleştirme, beyindeki değişikliklerin doğru lokalize edilmesini azaltır.

3.8. İstatistik Analizler

VBM incelemelerinde son basamak Voksel bazında istatistiksel analizdir. Düzleştirme ve segmentasyon işlemlerinden sonra veriler, genel lineer model veya Gaussian olasılıkları kullanılarak istatistiksel analizlere tabi tutulur. Burada kullanılan genel lineer model, gruplar arasında kıyaslama yapmaya olanak sağlayan farklı istatistik testleri içerir. Bu standart parametrik işlemlerin sonucunda, istatistikleri belirten skala içeren renkli haritalar veya beyin yüzeyine yönelik üç boyutlu olabilen SPM'ler elde edilir (2). SPM, MR görüntülerinin Voksel bazında analizini sağlayan, grup kıyaslaması veya beyin alanları arasında karşılaştırmada kullanılan istatistiksel bir tekniktir.

Tüm işlemlerin sonrasında, çok sayıda Voksel için istatistiksel test uygulandığından yanlış pozitifliği önlemek amacıyla Family-wise error (FEW) veya False discovery rate (FDR) ile düzeltme işlemi yapılmalıdır (3, 8)

4. VBM Yönteminin Yetersizlikleri

İnceleme yapılacak tüm imajların aynı makineden aynı çekim parametreleriyle sağlanması gerekir, aksi takdirde elde edilecek sonuçlar olguların farklılığından çok makine ve çekim parametre farklılıklarını yansıtabilir (2).

VBM ile gri ve ak madde üzerine çalışmak mümkün olmakla birlikte, bu yöntemin kullanıldığı çalışmaların çoğu gri maddeye yöneliktir. Ak maddeye yönelik çalışmalarda Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) daha faydalı olmaktadır.

5. Referanslar

- [1] Ashburner J, Friston KJ.(2000).Voksel-based morphometry-The methods.NeuroImage, 11:805– 821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
- [2] Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J.(2005).Voksel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications, Current Medical Imaging Reviews, 1: 1-9
- [3] Takao H, Abe O, Ohtomo K.(2010).Computational analysis of cerebral cortex, Neuroradiology,52:691–698
- [4] Colom R, Haier RJ, Head K, Alvarez-Linera J, Quiroga MA, Shih PC, et al..(2008).Gray matter correlates of fluid, crystallized, and spatial intelligence: Testing the P-FIT model. Intelligence , 37(2):124-135. doi:10.1016/j.intell.2008.07.007
- [5] Frangou S, Chitins X, Williams SCR.(2004). Mapping IQ and gray matter density in healthy young people, NeuroImage, 23: 800– 805. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.05.027
- [6] Haier, RJ, Jung RE, Yeo RA, Head K, Alkire MT.(2004).Structural brain variation and general intelligence. NeuroImage,23: 425–433
- [7] Öziç, M. Ü. & Özşen, S. (2020). Üç Boyutlu T1 Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülerinde Ön İşleme Yöntemleri. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi,19,227-240
- [8] Whitwell JL. (2009).Voksel-Based Morphometry: An Automated Technique for Assessing Structural Changes, The Journal of Neuroscience, 29(31):9661–9664

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 46

insac



**Hücrelerimiz Bizi Duyar mı? Epigenetik, Nöroplastisite ve
Genetik Determinizm
(Hale Köksoy)**

Hücrelerimiz Bizi Duyar mı? Epigenetik, Nöroplastisite ve Genetik Determinizm

Dr. Öğr. Üyesi Hale Köksoy

*Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji AD.*

E-mail: hkoksosy@kmu.edu.tr

ORCID: 0000-0001-5950-1449

1. Giriş

Yaşam hücrelerle başlar. Kendimiz gibi, vücudumuzdaki hücreler de büyüyebilir, çoğalabilir, bilgiyi işleyebilir, uyarıya cevap verebilir ve olağanüstü sayıdaki kimyasal reaksiyonu mümkün kılabilirler. Bu yetenekler yaşamı tanımlar. Biz ve diğer birçok hücreli organizma, organize olmuş trilyonlarca hücreye sahipken, birçok organizma ise tek bir hücreden oluşur. Basit tek hücreli bir organizmalar yaşamın tüm özelliklerini taşırlar. Hücrenin yaşamın en temel birimi olduğu kesindir.

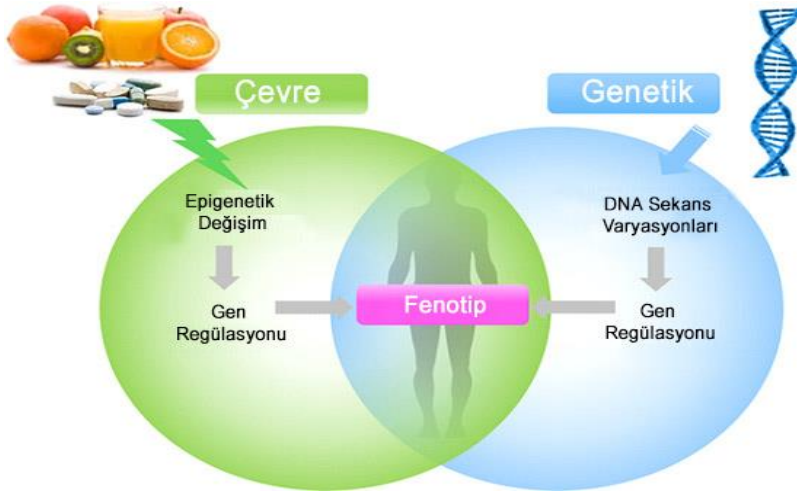
Moleküler hücre biyolojisi zengin ve birleştirici bir bilim olup biyokimya, anatomi, biyofizik, moleküler biyoloji, histoloji, farmakoloji, genetik, fizyoloji, bilgisayar bilimi ve gelişim biyolojisini bir araya getirir. Son yıllarda moleküler hücre biyolojisi alanında çığır açan gelişmelere tanıklık etmekteyiz. DNA tamir mekanizmaları, gen terapiler, tüm insan genomunun dizinlenmesi, biyolojik saat ve CRISPR-Cas9 vb. tüm çalışmalar son derece önemli bir geleceğe ışık tutuyor. Bilim baş döndürücü bir hızda devam ederken, görüntüleme ve girişimsel yöntemler gelişmişken bilgiler tazeleniyor (1).

Ökaryotik hücreler zarla çevrili çekirdek ve organellere sahiptir. Hücrenin içindeki sitoplazma iyon ve mineraller açısından da zengindir. Her bir organel farklı görev ve yetkilere sahip olarak birlikte veya ayrı çalışmaktadır. Hücre iskelet sistemleri sayesinde dışarıdan gelecek etkilere de dayanıklıdır. Çekirdeğin içinde son derece korunarak paketlenmiş DNA ve üstünde muazzam bir kod yazılımı var. DNA ve yapısı sayesinde tüm metabolizma faaliyetleri, sinyal iletimleri, protein yönetimleri, organların faaliyeti birbirine bağlı emirlerle yürütülüyor. Hücre bir virüsle mücadele edip kazanınca, DNA'nın kodlanmayan bölgelerinde yazılmış olan bilgiyle aynı virüs gelince nasıl savaşacağını biliyor. İlk CRISPR yöntemi de buradan bulunmuştur (1).

Tek gen de veya tek nükleotide veya tek kromozomda mutasyonlar var. Bu kişiler orak hücre anemisi olabiliyor, down sendromlu doğabiliyor ve daha birçok örnek verilebilir. Tüm insan genomu dizilenmesi, genomdaki kusurlar, tedaviler ve sağlık açısından çok harika bir gelişmedir. İnsan sadece DNA'dan aldığı genetik özelliklere göre gelişmiyor. Bir de çevreden aldığımız etkileşimler yani fenotip hayatının yapılanmasında önemli rol oynuyor. Çocukluktan ailede başlayan eğitimle beyinde nöron ağları ve bilişsel süreçlerde kayıt ediliyor. Mesela bisiklete binmesini, araç kullanmasını veya yüzmeyi unutmuyoruz. Bu bir süre sonra otomatik davranışlarımız içine giriyor.

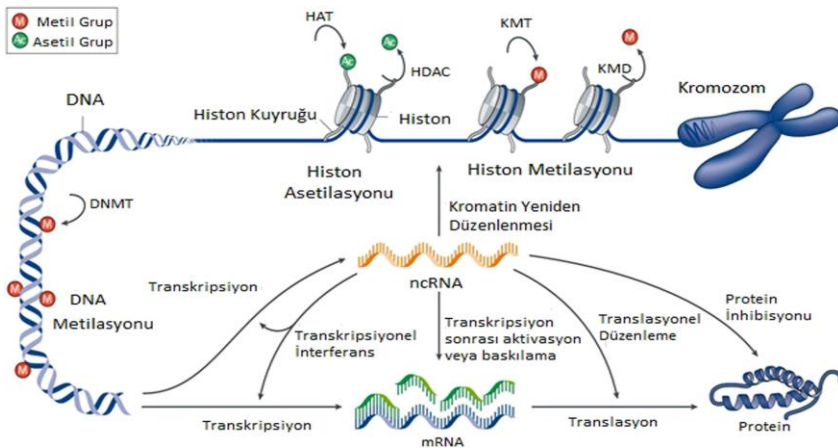
1.1. Epigenetik Nedir?

DNA kodlu olmayan mekanizmaların; gen ekspresyonundaki potansiyel olarak kalıtsal ve çevresel olarak değişken değişiklikleri epigenetik ile ifade edilir. DNA dizisinde değişikliğe neden olmayan ancak kalıtsal olarak aktarılan gen ifadesindeki değişiklikleri inceleyen bir bilim dalıdır. Başka bir deyişle, bu bilim dalı kalıtsal ve genetik olmayan fenotipik varyasyonları inceler. Son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte epigenetik alanındaki çalışmalarda büyük ilerlemeler kaydedilmiş ve epigenetik kavramı daha iyi anlaşılmıştır (2). Epigenetik terimi ilk olarak 1950'lerde Conrad Waddington tarafından önerildi (3). "Epi" öneki, eski Yunanca'da "üstünde", "üzerinde", "ötesinde" anlamına gelir. Epigenetik, "genler ötesinde genetik" anlamına gelir (4). Epigenetik gen ekspresyonundaki değişiklikleri araştırır. Epigenetik düzenleme, DNA'nın nükleotid yapısını değiştirmeden mitoz ve/veya mayoz bölünme ile aktarılabilen genlerin ne zaman, nerede ve kaç tane aktif olduğunu belirler (4-6). İnsanlarda ve hayvanlarda çeşitli doku ve organlar çok sayıda hücreden oluşur. Her hücrenin DNA dizisi (sekans) aynıdır (7,8). Ancak DNA'dan protein sentezi sırasında meydana gelen replikasyon, transkripsiyon ve translasyon aşamalarının zamanı, yeri ve süresi hücrelerde farklılık gösterebilir (4,9). Örneğin beyin, karaciğer veya kalp gibi organlardan alınan dokular aynı DNA dizisine sahiptir ancak şekil ve işlev bakımından farklılık gösterir. Hücre tipine bağlı olarak bazı genler çalışır, bazıları sessiz kalır. Epigenetik düzenlemeye bu hücrel farklılaşma bir örnek olarak gösterilebilir (8).



Şekil 1: Epigenetik Değişime Çevre ve Genetiğin Etkileri (11)
(<https://doi.org/10.1038/s41440-019-0248-0>).

DNA'da depolanan bilgiler organizmanın potansiyel fenotipini belirler. Epigenetik mekanizmalar ise çevresel etkilerin ve henüz tanımlanamayan bazı faktörlerin katkısıyla epigenotip adı verilen bir yapı oluşturur (4,7). En iyi bilinen epigenetik mekanizmalar, RNA, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu ile gen ekspresyonunun kontrolüdür (Şekil 1) (7, 9-11).



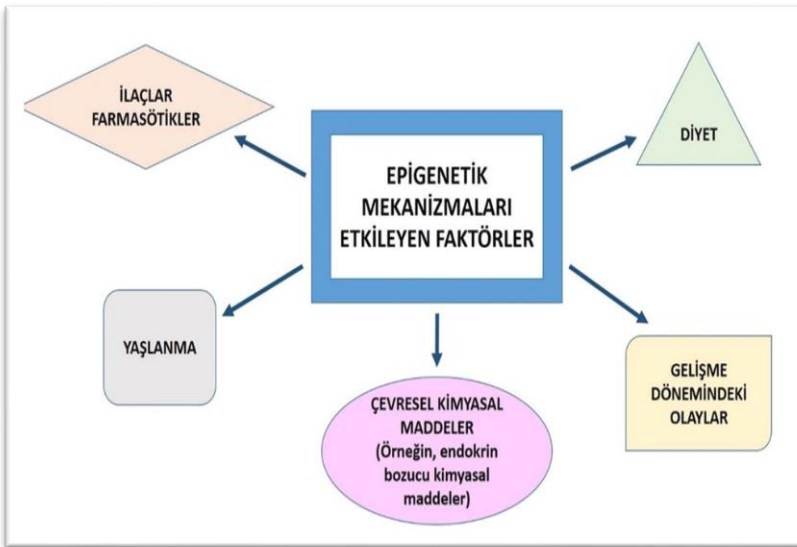
Şekil 2: Epigenetik Değişim Mekanizmaları ve Etkileri (12)
(<https://doi.org/10.1038/s41585-018-0023-z>)

Bu mekanizmalar sayesinde transkripsiyonu aktive eden ve baskılayan proteinlerin aktivitelerini çalışılmıştır. Böylece DNA ve kromatinde meydana gelen modifikasyonlar düzenlenmektedir (4). Epigenetik modifikasyonların iki yaygın örneği, DNA metilasyonu (DNAm) ve histon asetilasyonunu

içerir. DNA metilasyonu, DNA dizisini değiştirmeden DNA segmentinin transkripsiyonel aktivitesini değiştiren DNA molekülüne metil gruplarının eklendiği bir işlemdir. Bir gen promotöründe bulunduğu, DNAm tipik olarak gen transkripsiyonunu baskılamak üzere hareket eder (2). Histon asetilasyonu, nükleozomun histon çekirdeğinden çıkıntı yapan N-terminal kuyruğundaki lizin kalıntılarına asetil gruplarının eklendiği işlemdir. DNA'yı kompakt yapısal birimler halinde organize eden bu çekirdek proteinlerin asetilasyonu, asetillenmiş segmentin transkripsiyonel aktivitesini arttırmaya etki eder (2). RNA düzenlemesi hakkında diğer epigenetik mekanizmalardan daha az şey bilinmektedir. RNA sinyalinin, kromatin yapısını düzenleyerek epigenetikte rol oynadığı düşünülmektedir (Şekil 2)(12). Araştırmacılar, uzun kodlamayan RNA ve mikro RNA gibi mRNA'nın ve özellikle kodlamayan RNA'nın gen ekspresyonunu nasıl düzenlediğini araştırıyorlar. Ek olarak, RNA saflaştırma (ChIRP) veya RNA immünopresipitasyon (RIP) deneyleri ile kromatin izolasyonu, kromatin ve RNA arasındaki ilişkiyi ve RNA'nın epigenetikteki rolünü anlamak için kullanılabilir (13).

1.2. Epigenetik, Stres ve Depresyon İlişkisi

Klinik öncesi ve sonrası çalışma bulguları, stres ve depresyon (14,15), stres ve epigenetik değişiklikler (16,17), depresyon ve epigenetik değişiklikler (2,18) arasında önemli ilişkiler olduğunu göstermiştir. Dikkat çekici bir şekilde, stres ve depresyon, ağırlıklı olarak, strese tepki ile ilgili genler (17,18), nörotransmisyonunda yer alan genler (örneğin, SLC6A4) (19,20) ve nörotrofin genleri (örneğin, BDNF, GDNF) (21-23).



Şekil 3: Epigenom Değişiminde Anahtar Bazı Faktörler (24) (2016)

Çocuklukta kötü muamele (CM), kişilerarası çatışma ve travma gibi çevresel stres faktörlerinin, majör (temel) depresif bozukluk da (MDB) içerdiği, zihinsel bozuklukların gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunduğu kabul edilmiştir (14). Gerçekten de, uzun yıllardır çevresel stres ve depresyonun yüksek oranda ilişkili olduğu bilinmektedir (14,15). Biyolojik düzeyde bu ilişkiye aracılık eden mekanizmalar henüz belirlenmemiş olsa da, epigenetik değişimin stresin depresif semptomların gelişmesine yol açtığı anahtar bir mekanizma olduğunu gösteren artan kanıtlar var. Stresörlerin DNA yapısı ve ekspresyonunda kararlı değişiklikler üretmek için genomla etkileşime girdiği ve bu mekanizmaların depresif bireylerde gözlenen patolojik davranışların altında yatabileceği varsayılmıştır (Şekil 3) (24).

Hayvan modellerinde yapılan klinik öncesi çalışmalar, strese maruz kalmanın epigenomdaki değişikliklerle (örneğin, stresle ilişkili genlerin epigenetik modifikasyonu) yanı sıra depresif benzeri davranışların gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (25). Seo ve ark. (2016), erken yaşam stresine (yani, doğum sonrası anneden ayrılma) maruz kalan sıçanların, hipokampal BDNF genindeki epigenetik değişiklikler yoluyla yetişkin stresine karşı daha savunmasız olduğunu gösterdi. Spesifik olarak, doğumda annelerinden ayrılan sıçan yavruları, yetişkinlikte artan stres kaynaklı depresif benzeri davranışlar sergilediler (örneğin, zorunlu bir yüzme görevinde artan hareketsizlik süresi) (25).

Caroline ve ark., 2019, yılında insanlarda stres, epigenetik ve depresyon arasındaki üçlü ilişkiyi kapsamlı bir şekilde incelemiştir. Çok yönlü etkileşimleri anlamak ve depresyonun nörobiyolojisi hakkında önemli bir çalışma yapmışlardır. Bulgular, çevresel stresin ve çocuklukta kötü muamele gibi erken çocukluk dönemi sıkıntılarının biyolojik sistemleri epigenetik mekanizmalar yoluyla değiştirebileceğini ve uzun süreli sonuçlara sahip olabileceğini, majör depresif bozukluk dahil olmak üzere olumsuz zihinsel sağlık sonuçları riskini artırdığını göstermektedir (26).

Letourneau ve ark. (2021) gebe annelerde doğum öncesi ve sonrası yaşanan sıkıntılar ile ilgili epigenetik bir çalışma yapmışlardır. Depresif belirtiler, gebeliğe özgü kaygı ve stresli yaşam olaylarının etkileri annenin epigenetik sistemini etkilemekte ve yavruların bağışıklığı değişmektedir. Çalışma da 117 kadından oluşan bir örneklem (APrON kohortu) hamilelikten doğum sonrası döneme kadar takip edilmiştir. Annenin sıkıntıları gebeliğin ortasında, gebeliğin son döneminde ve doğumdan sonraki 3 ayda değerlendirilmiştir. Üç aylık kan örneklerinden DNA metilasyon profilleri elde edilmiştir. Temel bileşen analizi, gen ağı analizi yoluyla Bağışıklık Sinyali ve DNA Transkripsiyonu olarak karakterize edilen iki epigenetik bileşen tanımlamıştır. Çalışma sonuçlarında geç gebelikle ilgili stres, anksiyete ve annenin depresyonu bebeğin bağışıklık sinyal yollarının metilasyonunu üzerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Erken gebelik

depresyonu ise DNA transkripsiyon bileşenine işaret ederek, yavru DNA transkripsiyon metilasyonunda etkili olabileceği yine düşünülmüştür. Yeni doğmuş bebeklerin bağışıklık sistemi için bu çalışma yeni tedavilere ışık olacaktır (27).

Guarner-Lans ve ark., (2020) epigenetik ve hipertansiyon üzerinde çalışmışlardır. Kardiyovasküler hastalıklar, sağlık ve hastalığın gelişimsel kökenleri (DOHaD) çalışmasına dahil edilmektedir ve bu alana esansiyel sistemik hipertansiyon da eklenmiştir. Epigenetik modifikasyonlar, hastalığın erken programlanmasına yol açan ana mekanizmalardan biridir. Yaşamın erken evrelerinde kritik pencereler sırasında meydana gelen farklı çevresel faktörler, bireyler yetişkinliğe ulaştığında hipertansiyonun programlanmasında rol oynayabilecek epigenetik ipuçları bırakabilir. Bu tür çevresel faktörler, erken doğum, doğumda düşük ağırlık, kan damarları ve böbrek gibi farklı organların programlanmasının değişmesi ve hipertansiyonun programlanmasında dezavantajlı koşullarda yaşamayı içerir. Programlamayı etkileyen bu faktörlerin arkasındaki mekanizmalar yetersiz beslenme, oksidatif stres, iltihaplanma, duygusal stres ve mikrobiyotadaki değişiklikleri içerir. Bu makalede vasküler düzeyde etkili olan bu faktörler ve bunların altında yatan nedenler tartışılmıştır. Ayrıca DNA metilasyonu, histon modifikasyonları (metilasyon ve asetilasyon) gibi vasküler düzeyde hipertansiyona yol açabilecek epigenetik ipuçlarının oluşumunu ve hipertansiyona katılan endotelial hücreler ve kan damarı düz kasındaki mikroRNA'ların rolünü araştırılmıştır. Epigenetik değişiklikler tersine çevrilebilir olduğundan, bu tip belirteçlerin bilgisi, hipertansiyona terapötik bir yaklaşım olarak önleme, teşhis veya epigenetik ilaçlar alanında faydalı olabilir (28).

2. Nöroplastisite ve Beyin

Nöroplastisite, beynin uyarlanabilirliğidir. Çevremizle etkileşimimiz sonucunda, beyinde meydana gelen fizyolojik değişikliklerdir. Beynimizin anne karnında geliştiği andan öldüğümüz ana kadar, beyin hücrelerimiz arasındaki bağlantılar değişen ihtiyaçlarımıza göre yeniden tasarlanır. Bu dinamik işleyiş, deneyimlerimizden öğrenmemizi ve farklı durumlara uyum sağlamamızı sağlar (29).

Nöroplastisite, sinir sisteminin yapısını, işlevini ve bağlantılarını yeniden yapılandırarak iç veya dış uyaranlara yanıt verme yeteneğidir. Nöroplastisite moleküler yapıdan hücresel yapılara, sistemlere ve davranışlara kadar birçok düzeyde tanımlanabilir. Uyarılmış bir nöron, çevresindeki diğer nöronları uyatarak nöroplastik değişiklikler üretebilir. Son yıllarda nöroplastisite üzerine birçok faktörün etkisi, örneğin; yaşlanma, etki mekanizmaları ve

nöroplastisitenin terapötik etkileri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır (30).

Yaşamın erken döneminde strese maruz kalmanın, yalnızca beyin işlevi üzerinde değil, aynı zamanda bilişsel ve duygusal gelişim üzerinde de uzun süreli etkileri olabilir ve ileri yetişkinlik döneminde strese bağlı psikopatoloji geliştirme riskini artırabilir (31,32). İnsanlarda, en şiddetli erken yaşam olumsuzlukları üç türe ayrılabilir: Aksama, Yoksunluk ve İhmal ve/veya İstismar (33,34).

Bozulma, ölüm, terk edilme veya evden çıkarılmanın sonucu ana bakıcıdan uzun süre ayrılmayı içerir. Yoksunluk, bebeğin bir yetişkinle sınırlı veya varolmayan bir bağlılıkla büyütülmesi durumudur. Bu durum, çocukların ebeveyn ihmali ve/veya cinsel ve psikolojik istismar nedeniyle gönderildiği koruyucu evlerde iyi bir örnektir (35). Anne-bebek ilişkisinin bozulmasının sonuçlarını incelemek için geliştirilen çoğu hayvan modeli, insan bebeklerinin maruz kalabileceği çeşitli erken yaşam sıkıntılarını iyi bir yapı ve görünüş geçerliliği ile çoğaltmak için sıçanları kullandı. Bu modeller anne ihmali (36), anne istismarı (37), tekrarlanan ayrılıklar (38) ve anne bakımından yoksunluk (39) ile ilgilidir. Hepsi hipotalamus-hipofiz sisteminde ani ve/veya uzun vadeli değişikliklerle sonuçlanmıştır. Aslında, kemirgen ve primat modellerinde, yenidoğan dönemindeki olumsuz ortamlar, davranış ve strese bağlı yanıt vermenin nörobiyolojik düzenlemesinin kurulmasında kritik bir rol oynuyor gibi görünmektedir (39-41). Özellikle, normal anne-yavru etkileşimlerinin kesintiye uğramasının yetişkin hayvanlarda nörobiyoloji, fizyoloji ve duygusal davranışta kalıcı değişikliklere neden olduğu rapor edilmiştir, bu da HPA eksenini tepkisinin düzensiz programlanması ve kortikosteroidlerin adrenal bezlerden salınması nedeniyle ortaya çıkar (42,43).

Çocukluk çağı istismarı (cinsel ve/veya fiziksel istismar gibi) ve ihmal, psikiyatrik hastalıklar, alkolizm ve metabolizma da görülen sendromlar önemli sorunlara neden olabilir (44, 45). Bu nedenle, erken yaşam stresinin beyin plastisitesini etkileyip etkilemediğini, duygusal ve bilişsel işlevlerin değişmesine neden olup olmadığını ve nasıl etkilediğini ele almak önemlidir.

Nishi, 2020 yılında yaptığı çalışmada geçici erken yaşam stresinin beyin üzerindeki uzun süreli etkilerinin nöral temelini gözden geçirmiştir. Çalışmada erken yaşam stresinin tipik bir kemirgen modeli olan anneden ayrılığın ana etkilerine odaklanmışlardır. Yenidoğan ve doğum sonrası dönemlerde erken yaşam stresli olaylar hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninin programlamasını bozar ve beyin plastisitesi üzerinde uzun süreli etkilere neden olur ve bu da daha sonraki yaşamda çeşitli psikiyatrik hastalıklara neden olur. Kemirgenler üzerinde yapılan anneden ayırma deneyleri, bölgeye özgü beyin aktivasyonundaki değişiklikler, davranışsal

fenotipler ve gen ekspresyonu dahil olmak üzere, ayrılma koşullarına bağlı olarak belirgin bir çeşitlilikle (örneğin, testteki gelişim aşaması, tek örnek veya tekrarlayan) olabilir. Ayrıca, ayrılma koşulları (örn. süre, bir alt eşle veya alt eşiz izolasyon) da elde edilen sonuçları etkileyebilmektedir (46).

Çalışmalar, erken yaşam stresine ve daha spesifik olarak insanlarda çocuk istismarı ve / veya ihmaline eşdeğer tipik bir kemirgen modeli olan anneden ayrılığın, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini modüle edebileceğini ve sonraki nöronal fonksiyonu ve duygusal davranışı etkileyebileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, erken yaşam stresinin beyin fonksiyonu üzerindeki uzun süreli etkilerinin sinirsel temeli açıklığa kavuşturulmamıştır. Anneden ayırmanın kendini tekrar edip etmediği ve çocuk istismarı ve ihmalinin nesiller arası aktarımının mümkün olup olmadığı ilerideki çalışmalarda netleştirilmeli sonucuna ulaşmışlardır (46).

Dudek ve arkadaşları (2020) klinik öncesi ve klinik çalışmaların, inflamasyon ve vasküler disfonksiyonun majör depresif bozukluğun (MDB) patogeneze katkıda bulunduğunu gösteren bir çalışma yapmışlardır. Kronik sosyal stres, erkek farelerde sıkı bağlantı proteini claudin-5'in (cldn5) kaybı yoluyla kan-beyin bariyeri (BBB) bütünlüğünü değiştirir, dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin geçişini ve depresyon benzeri davranışları teşvik eder. Bu etki, duygudurum düzenlemesi ile ilişkili bir beyin bölgesi olan nukleus accumbens'te belirgindir; bununla birlikte, ilgili mekanizmalar belirsizdir. Ayrıca, uygun davranış stratejilerine ve aktif esnekliğe yol açan telafi edici tepkiler bilinmemektedir. Burada, nörovaskülatür için koruyucu bir rol oynayabilecek stres direnci ile ilişkili BBB içindeki aktif moleküller değişiklikleri çalışmışlardır. Ayrıca, bu tür değişikliklerin insan depresyonu ve antidepresan tedavisiyle ilişkisini de teyit etmişlerdir. Cldn5 ekspresyonunun izin verilen epigenetik düzenlemesinin ve baskıcı cldn5 ile ilişkili transkripsiyon faktörü foxo1'in düşük endotel ekspresyonunun stres direnci ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Proinflamatuvar TNF α /NF κ B sinyalini ve hdac1'i stres duyarlılığının araçları olarak tanımlanmıştır. Hdac1 aktivitesinde stres kaynaklı artışın farmakolojik inhibisyonu, NAc'de cldn5 ekspresyonunu kurtardı ve esnekliği artırmıştır. Önemli olarak, CLDN5 kaybı ile uyumlu olarak, antidepresan tedavisi olmayan depresif hastaların NAc'sindeki HDAC1 ekspresyonundaki değişiklikleri doğrulanmıştır. Tersine, CLDN5 ile ilgili bu zararlı moleküler değişikliklerin çoğu, antidepresanla tedavi edilen deneklerden ölüm sonrası NAc'de azalmıştır. Bu bulgular, depresyonda stres kaynaklı nörovasküler patolojiyi dikkate almanın önemini pekiştirmekte ve bu duygudurum bozukluğunu tedavi etmek ve dayanıklılığı artırmak için terapötik hedefler sağlamaktadır (47).

Beynin Prefrontal korteksi (PFC), en iyi şekilde bilişsel ve duygusal süreçleri kontrol ederek, beyin en üst düzey yöneticisi olarak hizmet eder. Glutamaterjik ana nöronlar ve GABAerjik internöronlar arasındaki yerel

devrelerinin yanı sıra diğer beyin bölgeleriyle olan uzun menzilli bağlantıları, işleyen bellekten ödül aramaya kadar değişen belirli davranışlarla işlevsel olarak bağlantılıdır. PFC ağındaki sinaptik sinyallemenin etkinliği, dopamin, adrenerjik veya serotonin reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla monoaminerjik girdilerden derinden etkilenir. Stres hormonları ve nöropeptitler ayrıca PFC nöronlarının sinaptik yapısı ve işlevi üzerinde karmaşık etkiler gösterir. PFC sinaptik iletiminin düzensizliği, otizm, şizofreni, depresyon ve Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere beyin bozukluklarında sosyal eksiklikler, duygusal rahatsızlık ve hafıza kaybı ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Bu akıl hastalıklarında ters giden kritik nöral devreler, biyolojik yollar ve moleküler oyuncular, PFC'nin entegre elektrofizyolojik, optogenetik, biyokimyasal ve transkriptomik çalışmaları ile ortaya çıkarılmıştır. Yeni epigenetik mekanizma temelli stratejiler, PFC ile ilgili hastalıklar için potansiyel terapötik müdahale yolları olarak önerilmektedir. Bu derleme, PFC ağ organizasyonu ve sinaptik modülasyonun yanı sıra PFC işlev bozukluğunu nöro gelişimsel, nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisine bağlayan mekanizmalara genel bir bakış sağlar. Klinik öncesi çalışmalarından alınan bulgular, bu beyin bozukluklarına sahip insan hastalar için yeni tıbbi tedaviler keşfetme potansiyeli sunuyor (48).

3. Genetik Determinizm

Determinizm, mevcut kararların geçmiş kararlardan etkilendiğini ve bu nedenle aralarında neden-sonuç ilişkisi olduğunu öngören görüştür (49). Genetik determinizm ise, özelliklerin oluşumu için genlere bilimsel fikir birliğinin önerdiğinden daha fazla nedensel güç atfedilmesidir. Biyolojik olarak mevcut genetik özelliklerin ve çevresel koşulların canlıların duygusal ve davranışsal farklılaşmasını ortaya çıkardığını savunur (50). Burada genetik determinizm, bir organizmanın genlerindeki tüm biyolojik gelişimin nedenini belirleyen bir inanç sistemini ifade eder (51).

Magwai ve ark. (2021) yılında şizofreni ile ilgili çalışma ve fikirlerini ortaya koymuşlardır. Şizofreni, düşünce, fikir, kimlik ve duyguların ayrışması ile karakterize bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Merkezi bir patofizyolojik mekanizmaya ve kesin tanısal belirteçlere sahip değildir. Kalıtsallığın yüksek olmasına rağmen, şizofreni gelişiminde rol oynayan çevresel faktörler de vardır. Epigenetik faktörlerin, bozukluğun gelişiminde çevresel faktörlerin etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir. DNA metilasyonu gibi epigenetik modifikasyonlar şizofreni için bir risk faktörüdür. Hedeflenen gen yaklaşımı çalışmaları, aday gen metilasyonunu bulmaya çalıştığı halde, sonuçlar çelişkilidir. Literatürde genom çapında metilasyon çalışmaları yetersizdir ve mevcut veriler Afrika popülasyonları gibi farklı popülasyonları kapsamamaktadır. Mevcut genom çapında çalışmaların, kullanılan örnek ve yöntemlerle ilgili sınırlamaları vardır. Bu

sınırlamaları kontrol etmek için çalışmalara ihtiyaç vardır. DNA metilasyonunun entegrasyonu, gen ekspresyonu ve etkileri, şizofreni gelişiminin anlaşılmasında ve biyobelirteçlerin araştırılmasında önemlidir. Şu anda bozukluk için kesin ve işlevsel bir biyobelirteç yoktur. Çeşitli epigenetik belirteçlerin fonksiyonel ve periferik dokuda yaygın olduğu bildirilmiştir. Bu, periferik doku epigenetik değişikliklerini fonksiyonel dokunun bir vekili yapar, bu da yaygın epigenetik değişikliğin periferik dokuda şizofreninin biyobelirteçleri olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (52).

Liester (2020) yılında; On yıldır rapor edilen kalp nakli sonrası kişilik değişiklikleri, alıcıların donörlerinin kişilik özelliklerini edinen hesaplarını içerir. Bu çalışmada dört kişilik değişikliği kategorisi tartışılmaktadır: [1] tercihlerdeki değişiklikler, [2] duygular/mizaçtaki değişiklikler, [3] kimlik değişiklikleri ve [4] donörün hayatından anılar. Kalp transplantasyonunu takiben alıcılar tarafından donör kişilik özelliklerinin kazanılmasının hücresel hafızanın transferi yoluyla gerçekleştiği varsayılır ve dört tip hücresel hafıza sunulur: [a] epigenetik hafıza, [b] DNA hafızası, [c] RNA hafızası ve [d] protein hafızası. Hafızanın intrakardiyak nörolojik hafıza ve enerjik hafıza yoluyla transferi gibi diğer olasılıklar da tartışılmaktadır. Mevcut ölüm tanımımızı yeniden gözden geçirmenin önemi, anıların transferinin bağışlanan bir kalbin entegrasyonunu nasıl etkileyebileceğinin araştırılması, anıların diğer organların transplantasyonu yoluyla aktarılıp aktarılamayacağını belirlenmesi ve araştırılması dahil olmak üzere kalp transplantasyonunun ilginç bir çalışma yapılmıştır (53).

Saw ve ark., 2020, yaptıkları çalışmada Hipokampus, radyasyon ve epigenetik değişiklikleri ele almışlardır. Hipokampus, öğrenme, hafıza ve duyu işlemede çok önemlidir ve farklı nörolojik ve nöropsikolojik bozuklukların gelişiminde rol oynar. DNA'da metilasyon, histon proteininde modifikasyonlar ve kodlayıcı olmayan RNA'da dahil olmak üzere çeşitli epigenetik faktörlerin, hipokampusun gelişimini ve işlevini düzenlediği gösterilmiştir ve epigenetik düzenlemenin değiştirilmesi, nörobilişsel ve nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli roller oynayabilir. Bu derleme, hipokampus içindeki çeşitli hücre tiplerinin ve süreçlerindeki epigenetik modifikasyonları ve bunların bilişsel, hafıza ve genel hipokampal fonksiyon üzerindeki sonuçlarını özetlemektedir. Ek olarak, hipokampusta sayısız epigenetik değişikliğe neden olabilecek radyasyona maruz kalmanın etkileri gözden geçirilmiştir (54).

Jang ve ark. 2020, Kronik ağrı ve DNA metilasyonunu epigenetik etkilerini çalışmışlardır. Kronik ağrı klinikte, yaşam kalitesini düşürür ve emosyonel ve bilinçte işlev bozukluğu ile ilişkili olan önemli bir problemdir. DNA metilasyonunun epigenetik düzenlenmesi, anormal davranışların indüklenmesinde ve patolojik gen ekspresyonunda rol oynar. Akupunkturun

kronik ağrının neden olduğu epigenetik değişiklikleri geri getirip getiremeyeceğini inceledik ve nöropatik ağrı farelerinde altta yatan mekanizmaları belirledik. 6 aylık (3 gün/hafta) akupunktur tedavisi mekanik/soğuk allodiniyi ve sol kısmi siyatik sinir ligasyonunun (PSNL) neden olduğu nöropatik ağrının neden olduğu duygusal/bilişsel işlev bozukluğunu iyileştirdi. Akupunkturun etkileri, prefrontal kortekste (PFC) global DNA metilasyon geri kazanımı ile ilişkilendirildi. PFC'deki DNA metilasyon paternlerinin analizi, PSNL'de sham ve PSNL'de akupunktur noktaları gruplarına karşı sırasıyla 4442 ve 4416 metillenmiş gen arasındaki 1364 örtüşen genin, DNA metilasyon süreci oldukça ilişkili olduğunu göstermiştir. Akupunktur, PFC'de PSNL tarafından indüklenen 5-metilsitozin, metil-sitozin-fosfo-guanin bağlayıcı protein 2 ve DNA metiltransferaz ailesi enzimlerinin azaltılmış ekspresyonunu restore etti. Mitokondriyal disfonksiyonla ilişkili Nr4a1 ve Chkb'nin metilasyon seviyeleri, PSNL farelerinin PFC'sinde azaldı ve akupunktur ile arttı. Buna karşılık, PSNL farelerinde Nr4a1 ve Chkb mRNA'nın yüksek ekspresyonu akupunkturdan sonra azaldı. Ayrıca akupunkturun Rasgrp1 ve Rassf1 gibi Ras yolu ile ilgili genlerin ekspresyonunu inhibe ettiğini bulduk. Son olarak, Mecp2 küçük enterferans yapan RNA ile tedavi edilen nöronal hücrelerde Nr4a1, Rasgrp1, Rassf1 ve Chkb mRNA'nın ekspresyonu arttı. Bu sonuçlar, akupunkturun PFC'deki Nr4a1, Rasgrp1, Rassf1 ve Chkb'nin DNA metilasyonunu değiştirerek kronik ağrıya bağlı komorbid durumları hafifletebileceğini düşündürmektedir (55).

Hong ve ark 2012, gıda alerjisi ve epigenetik değişiklik ilişkisini anlatan kapsamlı bir derleme yazmışlardır. Dünya çapında önemli sorun olan gıda alerjisi (FA), çevresel maruziyetlerin, genetik varyantların, gen-çevre etkileşimlerinin ve epigenetik değişikliklerin karmaşık etkileşiminden kaynaklanır. Klinik ve halk sağlığı sorununu ele alan bu derleme, FA gelişiminde epigenetiğin potansiyel rolüne özellikle odaklanarak, bu temel faktörleri çevreleyen son gelişmeleri özetlemektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, gıdaya giriş zamanlaması ve beslenme düzeni, diyet/beslenme, çevresel tütün kullanımına maruz kalma, erken ve düşük doğum ağırlığı, mikrobiyal maruziyet ve ırk/etnik köken gibi FA riskini etkileyebilecek bir dizi genetik olmayan faktör bildirmiştir. FA genetiği ile ilgili mevcut çalışmalar, temel olarak, 10'dan fazla geni FA'nın genetik duyarlılığına bağlayan aday gen yaklaşımları kullanılarak yürütülmektedir. FA'nın gen-çevre etkileşimleri üzerine yapılan çalışmalar çok sınırlıdır. Epigenetik değişiklik, yaşamın erken dönemlerinde çevresel maruziyetlerin ve gen-çevre etkileşimlerinin yaşamın sonraki dönemlerinde hastalıkların gelişimi üzerindeki etkisine aracılık eden mekanizmalardan biri olarak önerilmiştir. Bu derlemede epigenetiğin bağışıklık sisteminin düzenlenmesindeki rolü ve bazı FA ile ilişkili çevresel maruziyetlerin epigenetik etkileri tartışılmaktadır. Erken yaşam maruziyetleri, genetik yatkınlık, epigenomik değişiklikler ve

FA gelişiminin karşılıklı ilişkilerini aynı anda değerlendiren büyük ölçekli prospektif doğum kohort çalışmalarının özel bir eksikliği vardır. Bu kilit faktörlerin belirlenmesi ve bunların FA'ya bağımsız ve ortak katkıları, çevresel maruziyetlerin ve genetik duyarlılığın FA riskini etkilediği biyolojik mekanizmalar hakkında önemli bilgiler edinmemizi sağlayacak (FA'nın teşhisi, önlenmesi ve yönetimi) ve daha etkili yeni paradigmlar geliştirmek için gerekli bilgileri sağlayacaktır (56).

Heard ve ark 2014, epigenetik kavramına bambaşka bir bakış getirmişlerdir. İnsan genomu dizilendiğinden, “epigenetik” terimi, genlerimizin toplamından daha fazlası olduğumuz umuduyla giderek daha fazla ilişkilendiriliyor. Ne yediğimiz, soluduğumuz hava ve hatta hissettiğimiz duygular sadece genlerimizi değil, torunlarımızın genlerini de etkileyebilir mi? Çevre kesinlikle gen ifadesini etkileyebilir ve hastalığa yol açabilir, ancak nesiller arası sonuçlar başka bir konudur. Epigenetik karakterlerin kalıtımı - özellikle bitkilerde - kesinlikle meydana gelebilirken, ne kadarının çevreye bağlı olduğu ve insanlarda ne ölçüde gerçekleştiği belirsizliğini koruyor (57).

4. Sonuç ve Tartışma

Epigenetik, DNA ile kodlanmamış mekanizmalar aracılığıyla aracılık edilen gen ifadesinde potansiyel olarak kalıtsal ve çevresel olarak değiştirilebilir değişiklikleri ifade eder. Bu durumda şimdiye kadar genel kanı olarak bilinen tüm bilgilerin aksine; acaba dışardan gelen tesirler DNA'yı ne kadar değiştirebilir? Hücrelerimizin mecazi anlamda bile olsa, bu etkileri bir nevi duyarak; DNA üzerinde değişiklikler gerçekleştiği bu bölümde ele alınan birçok çalışmada görülmektedir. Öyleyse yaşam kalitemiz, beslenmemiz, yaşam içindeki değişimler ve çevreden aldığımız her uyarı; bir iletici görevini üstlenmektedir. Çok neşeyi geçirdiğimiz günün sonunda kendimizi daha harika hissederken, korkunç bir haber geldiğinde vücut farklı sağlık tepkisi vermektedir. Bebek ve anne üzerinde yapılan birçok çalışma, annenin yaşadığı hallerin, yeni doğan bebeğin bağışıklık sistemini etkilediğini gösteriyor.

Tüm bu literatürler ışığında ve yaşam içerisinde olumlu düşünmenin, kaliteli vakit geçirmenin, kendi merkezinde olmanın, hayatı olduğu gibi kabullenmenin ve akışta kalarak an'da olmanın DNA üzerinde epigenetik açıdan pozitif etkisi olacağına inanıyorum. Bazı iyi tesirler, edilen dualar, kalpten dilenen gerçek dilekler ışık hızıyla kabul olurken, bazıları olmazlar. Bunun için de kendimizi suçlarız çoğu zaman. Oysa tüm bu çalışmaların sonucunda değişim varsa; kişinin kendisinin yapabileceği ve sorumluluğun da kendine ait olduğunu görüyorum. Bu çalışmalar gibi örnekler arttıkça tıp eğitimi ve tedavilerde çok büyük katkılar sağlanacaktır. Belki de nedeni

bilinmeyen hiç açıklanamamış konular açıklığa kavuşturulacaktır. Çoğu hasta ve hastalıkta tedavi ile birlikte pozitif uyaran ve telkinler harika bir katkı vermektedir. Hangi annenin alından öptüğü çocuk iyileşmez. Tam tatlı isterken, komşudan gelen kek ne güzel yenir. Neşeyle kan vermeye gelen birinin kan sonuçlarıyla, sonrasında korkunç bir haber aldığında kişi verdiği kan sonuçları neden farklılaşır. Bu çalışmalar benim en çok ilgimi çeken konular arasındadır. Bu bölümün, hücre bilimci gözüyle tıp ve diğer yaklaşımlara katkı olacağına inanmaktayım.

5. Referanslar

- [1] Lodish, Harvey et al. (2011). *Molecular Hücre Biyolojisi*, Çeviri Editörleri: Geçkil H. 6. Baskıdan Çeviri, Palme Yayıncılık.
- [2] Sun, H., Kennedy, P. & Nestler, E. (2013). Epigenetics of the Depressed Brain: Role of Histone Acetylation and Methylation. *Neuropsychopharmacol* 38, 124–137 <https://doi.org/10.1038/npp.2012.73>
- [3] Orcan S (2006): Epigenetik ve Epigenomik. http://yunus.hacettepe.edu.tr/~mergen/derleme/d_epigenetik.pdf. Erişim Tarihi: 16.09.2013
- [4] Güneş S, Kulaç T. (2013). Epigenetiğin Spermatogenezdeki Rolü. *Turkish Journal of Urology*, 39(3): 181-187.
- [5] İzmirli M, Tufan T, Alptekin D. (2012). DNA Methylation. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal)*, 21(4): 274-282.
- [6] Kürtüncü M, Eraksoy M. (2008). Multipl Skleroz: Epigenetik Bir Hastalık Olabilir mi? *Nöropsikiyatri Arşivi*, 45: 15-20.
- [7] Bora G, Yurter HE. (2007). Epigenetik Hastalıklar ve Tedavi Yaklaşımları, *Hacettepe Tıp Dergisi*. 38: 48-54.
- [8] Karaçay B. (2009). Kalıtımın Yeni Boyutu: Epigenetik. *Bilim Teknik Aralık*: 32-37.
- [9] İzmirli M, Tufan T, Alptekin D. (2012). DNA Methylation. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal)*, 21(4): 274-282.
- [10] Çelik S. (2007). Kronik Myeloid Lösemili Hastalarda DAP Kinaz Geninin Metilasyon analizleri. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara.

- [11] Arif, M., Sadayappan, S., Becker, R.C. et al. (2019). Epigenetic modification: a regulatory mechanism in essential hypertension. *Hypertens Res* 42, 1099–1113. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0248-0>
- [12] Joosten, S.C., Smits, K.M., Aarts, M.J. et al. (2018). Epigenetics in renal cell cancer: mechanisms and clinical applications. *Nat Rev Urol* 15, 430–451. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0023-z>
- [13] Butler, A. A., Webb, W. M., & Lubin, F. D. (2016). Regulatory RNAs and control of epigenetic mechanisms: expectations for cognition and cognitive dysfunction. *Epigenomics*, 8(1), 135–151. <https://doi.org/10.2217/epi.15.79>
- [14] Heim C., Newport D.J., Mletzko T., Miller A.H, Nemeroff C.B. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33 (6), pp. 693-710.
- [15] Slavich G.M., Irwin M.R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol. Bull.*, 140 (3), p. 774.
- [16] Johnstone S.E., Baylin S.B. (2010). Stress and the epigenetic landscape: a link to the pathobiology of human diseases? *Nat. Rev. Genet.*, 11 (11), pp. 806-812.
- [17] Turecki G., Meaney M.J. (2016). Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: a systematic review. *Biol. Psychiatry*, 79 (2), pp. 87-96.
- [18] Elliott E., Ezra-Nevo G., Regev L., Neufeld-Cohen A., Chen A. (2010). Resilience to social stress coincides with functional DNA methylation of the Crf gene in adult mice. *Nat. Neurosci.*, 13 (11), pp. 1351-1353.
- [19] Alexander N., Wankerl M., Hennig J., Miller R., Zänkert S., Steudte-Schmiedgen S., et al. (2014). DNA methylation profiles within the serotonin transporter gene moderate the association of 5-HTTLPR and cortisol stress reactivity. *Transl. Psychiatry*, 4, p. e443.
- [20] Duman E.A., Canli T.. (2015). Influence of life stress, 5-HTTLPR genotype, and SLC6A4 methylation on gene expression and stress response in healthy Caucasian males. *Biol. Mood Anxiety Disord.*, 5.
- [21] Chen D., Meng L., Pei F., Zheng Y., Leng J. (2017). A review of DNA methylation in depression. *J. Clin. Neurosci.*, 43, pp. 39-46.

- [22] Uchida S., Hara K., Kobayashi A, K. Otsuki, H. Yamagata, T. Hobara, et al. (2011). Epigenetic status of Gdnf in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron*, 69 (2), pp. 359-372.
- [23] Zheng Y., Fan W., Zhang X., Dong E. (2016). Gestational stress induces depressive-like and anxiety-like phenotypes through epigenetic regulation of BDNF expression in offspring hippocampus. *Epigenetics*, 11 (2), pp. 150-162.
- [24] Oral, D., Erkekoglu, P., Kocer-Gumusel, B., & Chao, M. W. (2016). Epithelial-mesenchymal transition: a special focus on phthalates and bisphenol A. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 35(1).
- [25] M.K. Seo, N.N. Ly, C.H. Lee, H.Y. Cho, C.M. Choi, J.G. Lee, et al. (2016). Early life stress increases stress vulnerability through BDNF gene epigenetic changes in the rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 105, pp. 388-397.
- [26] Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, Lee Y, Cao B, Zuckerman H, Kalantarova A, McIntyre RS. (2019). Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav.*, Jul;102:139-152. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.010. Epub 2019 Apr 18. PMID: 31005627.
- [27] Letourneau N, Ntanda H, Jong VL, Mahinpey N, Giesbrecht G, Ross KM; APrON Team. (2021). Prenatal maternal distress and immune cell epigenetic profiles at 3-months of age. *Dev Psychobiol.* Jul;63(5):973-984. doi: 10.1002/dev.22103. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33569773.
- [28] Guarner-Lans V, Ramírez-Higuera A, Rubio-Ruiz ME, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Pérez-Torres I. (2020). Early Programming of Adult Systemic Essential Hypertension. *Int J Mol Sci.*, Feb 11;21(4):1203. doi: 10.3390/ijms21041203. PMID: 32054074; PMCID: PMC7072742.
- [29] Livingston RB. (1996). Brain Mechanisms in Conditioning and Learning. *Neurosciences Research Program Bulletin*; 4(3): 349-54.
- [30] Özocak, O., Gündüz Başçıl, S. & Gölgeli, A. (2019). Egzersiz ve Nöroplastisite . *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* , 9 (1) , 31-38 . DOI: 10.33631/duzcesbed.446500
- [31] Benmhammed H., El Hayek S., Berkik I., Elmostafi H., Bousalham R., Mesfioui A., Ouichou A., El Hessni A. (2019). Animal Models of Early-Life Adversity. *Psychiatric Disorders*. Volume 2011. Humana; New York, NY, USA, pp. 143–161.

- [32] Van Bodegom M., Homberg J.R., Henckens M.J.A.G. (2017). Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Early Life Stress Exposure. *Front. Cell. Neurosci*;11:87. doi: 10.3389/fncel.2017.00087.
- [33] Suchecki D. (2018). Maternal regulation of the infant's hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress response: Seymour 'Gig' Levine's legacy to neuroendocrinology. *J. Neuroendocrinol.*;30:e12610. doi: 10.1111/jne.12610.
- [34] Nemeroff C.B. (2016). Paradise Lost: The Neurobiological and Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect. *Neuron*;89:892–909. doi: 10.1016/j.neuron.2016.01.019.
- [35] Levine S. (2005). Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. *Psychoneuroendocrinology*; 30:939–946. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.03.013.
- [36] Ivy A.S., Brunson K.L., Sandman C., Baram T.Z. (2008). Dysfunctional nurturing behavior in rat dams with limited access to nesting material: A clinically relevant model for early-life stress. *Neuroscience*;154:1132–1142. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.04.019.
- [37] Raineke C., Moriceau S., Sullivan R.M. (2010). Developing a Neurobehavioral Animal Model of Infant Attachment to an Abusive Caregiver. *Biol. Psychiatry*;67:1137–1145. doi: 10.1016/j.Biopsych.2009.12.019.
- [38] Plotsky P.M., Meaney M.J.(1993). Early postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Mol. Brain Res.* 1993;18:195–200. doi: 10.1016/0169-328X(93)90189-V.
- [39] A Ellenbroek B., Kroonenberg P.T.V.D., Cools A.R. (1998). The effects of an early stressful life event on sensorimotor gating in adult rats. *Schizophr. Res*;30:251–260. doi: 10.1016/S0920-9964(97)00149-7.
- [40] Enthoven L., Oitzl M.S., Koning N., Van Der Mark M., De Kloet E.R. (2008). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity of Newborn Mice Rapidly Desensitizes to Repeated Maternal Absence but Becomes Highly Responsive to Novelty. *Endocrinology*;149:6366–6377. doi: 10.1210/en.2008-0238.
- [41] Pryce C.R., Rüedi-Bettschen D., Dettling A.C., Weston A., Russig H., Ferger B., Feldon J. (2005). Long-term effects of early-life environmental manipulations in rodents and primates: Potential animal models in depression research. *Neurosci. Biobehav.*;29:649–674. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.011.

- [42] Trujillo V., Durando P.E., Suárez M.M. (2015). Maternal separation in early life modifies anxious behavior and Fos and glucocorticoid receptor expression in limbic neurons after chronic stress in rats: Effects of tianeptine. *Stress*; 19:91–103. doi: 10.3109/ 10253890.2015.1105958.
- [43] Rajan K.E., Soundarya S., Karen C., Shanmugapriya V., Radhakrishnan K. (2019). Presence of Mother Reduces Early-Life Social Stress: Linking the Alteration in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Serotonergic System. *Dev. Neurosci.*; 41:212–222. doi: 10.1159/000504508.
- [44] Heim C.M., Binder E.B. (2012). Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics. *Exp. Neurol.*;233: 102–111. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.10.032.
- [45] Teicher M.H., Tomoda A., Andersen S.L. (2006). Neurobiological Consequences of Early Stress and Childhood Maltreatment: Are Results from Human and Animal Studies Comparable? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*;1071:313–323. doi: 10.1196/annals.1364.024.
- [46] Nishi M. (2020). Effects of Early-Life Stress on the Brain and Behaviors: Implications of Early Maternal Separation in Rodents. *International journal of molecular sciences*, 21(19), 7212. <https://doi.org/10.3390/ijms21197212>.
- [47] Dudek KA, Dion-Albert L, Lebel M, LeClair K, Labrecque S, Tuck E, Ferrer Perez C, Golden SA, Tamminga C, Turecki G, Mechawar N, Russo SJ, Menard C. (2020). Molecular adaptations of the blood-brain barrier promote stress resilience vs. depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Feb 11;117(6):3326–3336. doi: 10.1073/pnas.1914655117. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31974313; PMCID: PMC7022213.
- [48] Yan, Z., Rein, B. (2022). Mechanisms of synaptic transmission dysregulation in the prefrontal cortex: pathophysiological implications. *Mol Psychiatry* 27, 445–465. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01092-3>.
- [49] Ozansoy, M. (2014). Genetik determinism. *Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi*, 29, 2223.
- [50] Gericke, N., Carver, R., Castéra, J., Evangelista, N. A. M., Marre, C. C. ve El-Hani, C. N. (2017). Exploring relationships among belief in genetic determinism. *Genetics Knowledge, and Social Factors, Science & Education*, 26(10), 1223-1259.
- [51] Keller, F. E. (1993). Rethinking the meaning of genetic determinism. *Researchgate*, 1-28.

- [52] Magwai T, Shangase KB, Oginga FO, Chiliza B, Mpofana T, Xulu KR. (2021). DNA Methylation and Schizophrenia: Current Literature and Future Perspective. *Cells*, Oct 26;10(11):2890. doi: 10.3390/cells10112890. PMID: 34831111; PMCID: PMC8616184.
- [53] Liester MB. (2020). Personality changes following heart transplantation: The role of cellular memory. *Med Hypotheses.*, Feb;135:109468. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109468. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31739081.
- [54] Saw G, Tang FR. (2020). Epigenetic Regulation of the Hippocampus, with Special Reference to Radiation Exposure. *Int J Mol Sci.*, Dec 14;21(24):9514. doi: 10.3390/ijms21249514. PMID: 33327654; PMCID: PMC7765140.
- [55] Jang, J. H., Song, E. M., Do, Y. H., Ahn, S., Oh, J. Y., Hwang, T. Y., Ryu, Y., Jeon, S., Song, M. Y., & Park, H. J. (2021). Acupuncture alleviates chronic pain and comorbid conditions in a mouse model of neuropathic pain: the involvement of DNA methylation in the prefrontal cortex. *Pain*, 162(2), 514–530. <https://doi.org/10.1097/j.pain>.
- [56] Hong X, Wang X. (2012). Early life precursors, epigenetics, and the development of food allergy. *Semin Immunopathol.*, Sep;34(5):655-69. doi: 10.1007/s00281-012-0323-y. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22777545; PMCID: PMC3439840.
- [57] Heard, E., & Martienssen, R. A. (2014). Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. *Cell*, 157(1), 95–109. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.045>.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 47

insac



**Covid-19 & Koku Alma, Tat Duyusu ve Ağz Sağlığı
(Hilal Şahin)**

Covid-19 & Koku Alma, Tat Duyusu ve Ağız Sağlığı

Hilal Şahin

*Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Erzincan, Türkiye.
E-mail: hilalsahin2016@gmail.com*

1. Giriş

Çin'in Wuhan eyaletinde 2019 yılının Aralık ayında ortaya çıkan SARS-CoV-2, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilen ve COVID-19'a neden olan enfeksiyonun etkenidir (WHO, 2022). Ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde görülmüş olup ilk ölüm 17 Mart tarihinde 89 yaşında bir hastanın kaybedilmesiyle gerçekleşmiştir. Salgın zamanla İtalya ile Fransa'ya daha sonra Amerika, Brezilya ve Hindistan başta olmak üzere tüm dünyaya yayılmış ve küresel vaka sayısı 12 milyonu geçmiştir. COVID-19 nedeni ile ölenlerin sayısı tüm dünyada 6,28 milyon olurken, ülkemizde bugüne kadar yaklaşık 98 bin kişi hayatını kaybetmiştir (WHO, 2022; Sağlık Bakanlığı, 2022). Bireylerin bir kısmı hastalığı asemptomatik geçirmekle birlikte ciddi vakalarda, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gerçekleşebilmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2022).

Koku ve tat alma uyarıları, bir besinin tüketilmesinde en çok ihtiyaç duyulan uyarılardır. (Coppin, 2020). Yemek yerken tadın iyi alınabilmesi koku, tat ve kimyaya bağlıdır. (Mastrangelo, Bonato, & Cinque, 2021). Örneğin koku alma duyusu kaybolur veya bozulursa, birey bozulan gıdaları tespit edemez ve tüketirse mikrobiyal risklere veya gıda zehirlenmelerine yol açabilir. Ayrıca sosyal ortamlarda mahcubiyete neden olarak ruh hali ve depresyonda değişikliklere neden olabilir. Aynı zamanda COVID-19'un hastalarının iyileşmesi ve hayat kalitesinin artması için koku ve tat duyularının korunması ve yeterli beslenme gereklidir. (Høier, Chaaban, & Andersen, 2021).

2. Koku Alma ve Tat Duyusu

Kokunun tamamen kaybolması anosmi, koku alma ve kokuları algılaya yeteneğinin kısmi veya azalması hiposmi olarak tanımlanmaktadır. (Desai & Oppenheimer, 2021). Anosmi genellikle soğuk algınlığı, influenza virüsü,

parainfluenza ve rinovirüs gibi üst solunum yollarının viral enfeksiyonları durumunda görülmektedir (Soler et al., 2020).

Literatürde yer alan epidemiyolojik bir çalışmada, Covid-19'lu 417 hastanın %85,6'sının koku alma bozukluklarına sahip olduğunu saptanmıştır. (Lechien et al., 2020). Yan ve ark. Covid -19'lu 858 hastadan oluşan daha büyük bir grubun %68'inde semptom olarak anosmi olduğunu tespit etmiştir. (Yan et al., 2020)

Sağlıklı insanlarda koku alma kemosenstasyonuna koku alma siniri ve trigeminal sinir aracılık etmektedir (Thomas, Baddireddy & Kohli, 2020). Kısaca, kokunun tespiti, üst burun boşluğundaki olfaktör reseptör hücreleri, koku veren moleküllere bağlandığında meydana gelir ve daha sonra birincil afferent nöronlardan koku soğancığına ulaşana kadar bir sinyal taşınır (Novaleski et al., 2021; Thomas, Baddireddy & Kohli, 2020). Koku soğancığında, alınan uyarımları kokunun tespit edildiği serebral kortekse götürmekten sorumlu ikinci sıra nöronlarla yapılan bir sinaps vardır. (Desai & Oppenheimer, 2021; Negoias et al., 2010; Thomas, Baddireddy & Kohli, 2020). SARS-CoV-2 ile kontaminasyonla ilgili olarak, nazal kavitede kokunun olfaktör reseptör nöronlarına ulaşmasını geçici olarak engelleyen inflamatuvar yanıtta bir alevlenme mevcuttur. (Soler et al., 2020).

Araştırmalar, SARS-CoV-2 RNA'sının, olfaktör bulbus, uvula, trigeminal ganglion ve medulla gibi diğer koku alma bölgelerinin yanı sıra esas olarak koku alma mukozasında bulunduğunu göstermektedir. (Lemprière, 2021; Meinhardt et al., 2021). Anosminin iyileşmesi etkilenen bölgeye bağlı olarak değişebilir. Epitel dokunun koku alma nöronlarından daha hızlı iyileşmesi nedeniyle koku alma soğancığı ile etkili sinapslar yapmak için ihtiyaç duyulan akson rejenerasyonu için gereken zamanın bireylere göre değişmesi bu duruma örnek olarak gösterilebilir.. (Soler et al., 2020). Ayrıca koku alma algısının bozulması (örneğin, parosmi ve kazozi) ve ortamda mevcut olmayan kokuların tespiti (örneğin, fantosmi veya koku halüsinasyonları) da Covid-19 hastalarında disozmi (koku alma bozukluğu) bildirilmiştir. (Doty & Bromley, 2007; Parma et al., 2020). Olfaktör nöronlardaki eksik rejenerasyon veya beyindeki birincil koku merkezlerinin hasarlanması disozmiye neden olabilir. (Yousefi-Koma, et al., 2021). Yapılan bir çalışmada Covid-19 teşhisi konan hastaların %35,9'unun disozmiye sahip olduğunu ve iyileşmenin bir aya kadar sürebileceğini saptanmıştır. (Sheng, et al., 2021). Literatürde yer alan bir çalışmada Covid-19 hastalarının %10,2'sinde kalıcı disozmi olduğunu bildirilmiştir. Toplam 145 Covid-19 hastasıyla yapılan başka bir prospektif çok merkezli kohort çalışmasında ise disozminin en az 95 gün sürdüğünü belirlenmiştir. (Li et al., 2020).

Tat bozuklukları ile ilgili olarak, son zamanlarda Covid 19'un ana semptomlarından biri olarak kabul edilen ağuzi (tat alamama), kronik ağız

kuruluşu gibi tat vericilerin tat tomurcuklarına taşınma sorunlarından veya enfeksiyon, yanık gibi tat gözeneklerindeki hasarlanmalardan kaynaklanabilmektedir. (Desai & Oppenheimer, 2021; Doty, 2014). Yapılan bir çalışmada, 141 genç hastanın %24,1'inin Covid-19 ile enfekte olduklarında tat alma duyularını kaybettiği belirlenmiştir. (Kumar et al., 2021). SARS-CoV-2 ile enfekte olan yaşlı hastalarda daha yüksek agüzi yüzdeleri (%71-%88) bildirilmektedir. (Lechien et al., 2020; Yan et al., 2020). Tat duyumu, fasiyal sinir, glossofaringeal sinir ve vagus siniri yoluyla iletilir ve lezzetin birincil duyuşal niteliklerinin (tatlı, tuzlu, acı, ekşi ve umami) algılanmasına izin verir. (Mastrangelo, Bonato, & Cinque, 2021; Novaleski et al., 2021). Tat tomurcuklarının epitelinde ve tükürük bezlerinde bulunan Anjiyotensin Dönüştürücü 2 (ACE 2) enzimi SARS-CoV-2 tarafından reseptör olarak kullanılmaktadır (Xu et al., 2020). Bu nedenle, insan tükürük bezleri SARS-CoV-2 enfeksiyonundan erken etkilenir, bu da onların işlev bozukluğuna ve ardından tükürük akışının bozulmasına neden olur. (Lozada-Nur et al., 2020). Tat tomurcuklarındaki ve periferik nörosensör kemoreseptörlerindeki ACE2 hücrelerine ya da tat almadan sorumlu olan herhangi bir sinire doğrudan zarar verilmesi Covid-19 sırasında tat algısında hasara neden olur. (Finsterer & Stollberger, 2020).

Covid-19 ile de ilişkilendirilen tat kalitesinde bozulma ya da hoş olmayan başka bir tadın çoğunlukla algılanması bozukluğu paraguzi (tat alma bozukluğu) olarak tanımlanmaktadır (Desai & Oppenheimer, 2021; Frank & Barry, 2016; Lozada-Nur et al., 2020). SARS-CoV-2'nin oral mukozadaki ACE2 reseptörlerine bağlanarak inflamatuvar bir yanıtı tetiklemesine (Lozada-Nur et al., 2020; Xu et al., 2020) karşılık olarak, tat hücrelerinin inflamatuvar yanıtı, interferon gibi inflamatuvar sitokinlerin sinyal vermesiyle başlatılır. (Wang, et al., 2009). Interferon, apoptozu tetikleyebilir ve tat tomurcuklarında anormal yenilenmeye neden olarak tat disfonksiyonunun gelişmesine yol açabilir. (Lozada-Nur et al., 2020). Bu duyularda görülen bozuklukların nörolojik sekellerle ilişkisi olması nedeniyle Covid-19'dan sonra gecikmiş tat alma bozukluğu meydana geldiği raporlanmıştır. (Lozada-Nur et al., 2020; Santos et al., 2021; Soler et al., 2020; Yasuda, 2021).

Covid-19'dan kaynaklanan anosmi ve agüzi, duyuşal duyuların kaybı konusunda küresel bir farkındalık oluşturmuştur (Coppin, 2020). Koku ve tat almanın kimyasal uyarıları değerlendirerek merkezi sinir sistemi tarafından algılanması için elektrik enerjisine dönüştürdüğü bilinmektedir. Ayrıca tam bir tat hissine katkıda bulunurlar. (Thomas, Baddireddy & Kohli, 2020).

Koku alma sistemi, burun boşluğundaki koku alma duyu nöronları aracılığıyla, uçucu kimyasal bileşikler dış ortamdan gelen kokuyu algılama (koku) ve yiyecek veya içeceklerin lezzet boyutlarını algılama (retronazal koku) olmak üzere iki farklı yolağı kullanmaktadır. (Croy et al., 2014; Kang, et al., 2020). Tatlı, tuzlu, acı, ekşi, umaminin tatlarını ve yanma, soğuma

veya karıncalanma gibi kimyasal duyumları tat alma sistemi algılamaktadır. (Kang et al., 2020; Parma et al., 2020). Retronazal koku kaybı olan kişilerde, yiyeceklerin hedonik değeri büyük ölçüde azalır. Örneğin, çilek yerken, anozmisi olan bir kişi tat girdisi olması nedeniyle tatlı/ekşi tadı algılayabilir, fakat çileğin tam ve doğal aroması retronazal koku duyusu olmaması nedeni ile algılanmayacaktır. (Coppin, 2020). Covid-19 hastalarına uygulanan tat testlerinde en kötü algılanan tatların tatlı ve acı tat olduğu bildirilmektedir. (Desai & Oppenheimer, 2021; Soler et al., 2020). Tat algısı, ACE2 ve APN (amino ve karboksipeptidazlar) gibi peptidazların metabolik etkisi ile de yakından ilişkilidir. (Ard˙o, 2006; Luchiari, et al., 2020; Wang et al., 2008). ACE2 ve APN, proteinlerin proteolitik bölünmesini teşvik ederek farklı amino asitlerin oluşumuna yol açar. Glutamatın acı tadı tetikleyen umami aromasına ve L-amino asitlere sahip olması gibi her birinin kendine özgü lezzetleri vardır. (Choudhuri, Delay, & Delay, 2015). SARS-CoV-2 ACE2'ye bağlandığından, virüs hücreye girerek hücre zarında ACE2'nin azalmasına ve tat reseptörlerinin inaktivasyonu neden olur. SARS-CoV-2, nazal ve oral epiteli enfekte ettiğinden, tat işleme ve sinyal iletiminde yer alan diğer moleküller, enfekte hücrelerde bozulabilir ve bu da Covid-19 hastalarında aguziye yol açabilir (Luchiari et al., 2020).

Tat veya koku kaybı yaşam kalitesini, beslenmeyi ve besin güvenliği etkileyebilir (Desai & Oppenheimer, 2021). Yiyeceklerin hedonik algısı için duyuşal özelliklerin önemi, çok çeşitli çalışmalar tarafından kanıtlanmıştır (Jürkenbeck & Spiller, 2021; Yang et al., 2021). Örneğin, anılar ve duygular kokuyla yakından bağlantılıdır. Ayrıca yaşam kalitesinde önemli bir rol oynarlar, stres ve depresyonu azaltırlar.(Coppin, 2020). Duyusal işlev bozukluğu, iştahta ve Covid-19'un hızlı iyileşmesi için gerekli besin maddelerinin alımında azalmaya neden olarak kilo kaybına, yetersiz beslenmeye ve aşırı tuz veya şeker alımına neden olabilir. (Høier, Chaaban, & Andersen, 2021; Soler et al., 2020; Thomas, Baddireddy & Kohli, 2020). Covid-19 sonrası anosmi ve parozmi hastalarında yaşam kalitesini iyileştirmek için beyni eğitmek ve kokuları tanımlama yeteneğini tetiklemek için aynı kokuları aktif olarak koklamayı içeren koku alma eğitimi gibi bazı çözümler önerilmiştir. (Walsh-Messinger, 2021). Sorokowska ve ark. tarafından yapılan bir derlemede koku eğitiminin genel koku alma işlevini geliştirmek için yararlı olduğunu öne sürülmüştür. (Sorokowska et al., 2017). Ayrıca bu yöntem parosminin iyileşmesi için umut vericidir. (Liu et al., 2021). Bununla birlikte, koku ve tat bozukluğu olan hastalara yönelik gıda sektörleri tarafından özel olarak önerilen çok az ürün ve girişim bulunmaktadır.

3. Ağız Sağlığı

Tat ve koku değişiklikleri, Covid-19'u hafif geçiren vakalarda tek semptom veya şiddetli solunum yetmezliği ile başvuran hastalarda ilk semptom olabilir. Covid-19'a bağlı gelişen tat değişiklikleri hipoguzi, tat alma duyusu bozukluğu ve yaşlanmadır. (Carreras-Presas et al., 2020)

Covid-19'a bağlı gelişen koku alma ve tat alma bozukluklarının kesin patogenezi bilinmemektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) hücre reseptörlerinin solunum epitelinde ve ağız mukozasında, özellikle dilde bol miktarda eksprese edildiği bildirilmektedir. (Hjeltnes & Skaare, 2020) SARS-CoV-2, bu reseptörler için büyük bir afinitye sahiptir (Lozada-Nur et al, 2020). Nazal ve oral epitele doğrudan hasar ve SARS-CoV-2'nin nöroinvasif doğası, koku alma ve tat alma bozukluklarına neden olabilir. Tat bozukluğu olan olguların %95'inin ikincil olarak olfaktör disfonksiyona sahip olduğu bildirilmektedir. (Malaty & Malaty, 2013).

Hastada hem koku hem de tat bozuklukları mevcut ise, olfaktör disfonksiyon birincil neden olarak düşünülmelidir. Literatürde yer alan araştırmaların büyük çoğunluğunda koku ve tat bozuklukları birlikte değerlendirilmiştir (Kaye, 2020). Aslında, hastanın tat ve koku bozukluklarını ayırt etmesi genellikle çok zordur. Koku değişikliklerinin yokluğunda tat alma bozukluğu ile başvuran Covid-19 vakaları da literatürde yer almaktadır. (Farid et al., 2022).

Tüm ağız ve uzamsal tat testleri, tat alma bozukluklarının varlığının yanı sıra tat duyusunun bozulduğu alanı ve belirli bir tada karşı eşik hassasiyetini belirlemek için kullanılabilir. (Ambalghage et al., 2014). Amerikan Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Akademisi, Covid-19 pozitif ve şüpheli hastalarda bu semptomların sık görülmesine dayanarak, asemptomatik bireylerde Covid-19 tarama araçları listesine anosmi, hipozmi ve tat alma bozukluğunun eklenmesini önermektedir. (Otolaryngol Head Neck Surg, 2020)

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, resmi olarak koku alma ve tat alma bozukluklarını önemli bir Covid-19 semptomu olarak eklerken, DSÖ bunları Covid-19'un daha az yaygın semptomları olarak belirlemiştir. (CDC, 2020; WHO, 2020).

Covid-19 pozitif vakalarda ve şüpheli bireylerde birçok oral mukozal lezyon bildirilmektedir. Bunlar arasında ülserler, erozyonlar, kabarcıklar, plak benzeri lezyonlar, herpes simplex virüs 1 (HSV1)'in yeniden aktivasyonu ve coğrafi dil bulunur. (Carreras-Presas et al., 2020). Oral mukozal lezyonlar, Covid-19'un yaygın semptomları veya diğer kutanöz belirtilerle birlikte görülmektedir. Lezyonlar, Covid-19'un sistemik belirtilerinden önce veya birlikte ortaya çıkar. Bununla beraber literatürde Covid-19 ile oral mukozal lezyonlar arasında net bir ilişki henüz

kurulmamıştır. Covid-19 ile ilişkili tek oral semptomun tat bozukluğu olduğu ve diğer oral lezyonların viral enfeksiyon, fırsatçı veya sekonder enfeksiyon veya Covid-19 tedavisi nedeniyle bağışıklığın azalması sonucu ortaya çıktığı birkaç yayında belirtilmektedir (Marzano et al, 2020; Riad et al., 2020). Oral mukoza lezyonlarının bir veya 2 hafta içerisinde kaybolduğu veya boyutlarının gerilediği bildirilmektedir (Santos et al., 2020).

Covid-19 pozitif vakalarda ve şüpheli bireylerle ilişkili en yaygın oral komplikasyonlardan biri ağız boşluğunun ülseratif lezyonlarıdır. (Bodard et al., 2020). Ülseratif lezyonların en sık ortaya çıktığı bölge dil olup bunu sert damak ve bukkal mukoza izler. Düzensiz ve ağrılı ülserler ya tek başına derin ülser ya da çok sayıda küçük ülser şeklinde ortaya çıkar. (Favia et al., 2021).

Vezikobüllöz lezyonlar ise çoğunlukla kutanöz belirtilerle birlikte ortaya çıkar ve kabarcıklar, peteşi, eritematöz lezyonlar ve eritema multiform benzeri lezyonlar gibi çeşitli şekillerde oluşabilmektedir. (Santos et al., 2020). Dil ve damak, bu lezyonların en sık bildirilen yeridir.

Covid-19 ile ilişkili olarak dil ve damak sırtında kandidal plak benzeri kırmızı ve beyaz lezyonlar da görülebilmektedir. Ayrıca çok sayıda küçük ülserin, tat değişiklikleri, dil ve çiğneme kasları ağrısına eşlik ettiği bildirilmektedir. (Santos et al., 2020). Antibiyotik tedavisi sonucu bağışıklık sisteminin baskılanması, genel sağlığın bozulması ve ağız hijyeninin ihmal edilmesi bu plakların oluşmasının muhtemel nedenleri arasında yer almaktadır.

Hedou ve ark. 103 hastada Covid-19'un kutanöz belirtilerini bildirirken, yoğun bakımda entübe edilmiş bir hastada Herpes Simplex'in yeniden aktivelediğini gözlemlemiştir. Tedavinin başlanmasını takiben 48 saat sonunda kutanöz belirtiler ortadan kalksa da, Herpes simpleksinin çözülmesine ilişkin hiçbir bilgi sağlanmamıştır. (Hedou et al., 2020).

Anjina Bülloza adı verilen kan dolu kabarcıklar yumuşak damak, dil ve yanakta görülür. Kahverengi-siyah tek veya çoklu lezyonlardır ve Covid-19 tedavisine başlandıktan sonra ortaya çıkabilirler. (Favia et al., 2021).

Literatürde Covid-19 ile ilişkili olarak jeneralize eritematöz ve ödemli dişeti, gingivo-paradontal kanama, nekrotik interdental papilla ve deskuamatif diş eti iltihabı gibi dişeti değişikliklerinin meydana geldiği bildirilmektedir. (Patel & Woolley, 2020). Özellikle yoğun bakım hastalarında ağız bakımının ihmal edildiği saptanmıştır. Şüpheli bir hastada, antibiyotik ve topikal antiseptik gargara kullanımından sonraki 10 gün içinde dişetinde meydana gelen semptomların kaybolduğu rapor edilmiştir. (Favia et al., 2021).

Covid-19 ile ilişkili olarak hastalarda ağız kuruluğu da rapor edilmektedir. (Zarch, 2021). Freni ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada 16

hastanın diğer semptomlarla birlikte ağız kuruluğu şikayeti olduğu ve hastalık süreci atlatıldıktan sonra sadece bir hastanın ağız kuruluğunun devam ettiği bildirilmiştir. (Freni et al., 2021).

Sonuç olarak koku alma değişiklikleriyle birlikte tat alma bozukluğu artık DSÖ tarafından Covid-19'un bir belirtisi olarak tanımlanmaktadır. Covid-19 hastaları ülseratif, eroziv, vezikobüllöz ve plak benzeri ağız lezyonları ile başvurulabilir. Lezyonlar hastalığın ilk belirtisi olabileceği gibi ilaçlara, bağışıklığın azalmasına, vasküler bozulmaya, lokalize veya genelleştirilmiş inflamasyona ve ihmal edilmiş ağız hijyeni nedeniyle de gelişmiş olabilirler.

Sağlık profesyonelleri, gıda bilimi ve teknolojisi, tatma ve somatosensoriyel alanlar, sadece Covid-19 ile enfekte bireylerde değil, Alzheimer, parkinson, travmatik beyin hasarı, beyin tümörleri, multipl skleroz gibi koku ve tat bozukluğu olan diğer hastalarda da yemek yeme zevkini yeniden kazanmak için fırsatlar yaratmada ve spesifik yiyecekler tasarlamada önemli bir rol oynamaktadır. Yemek yemek basit gibi görünse de gıda mühendisliği, fizyoloji, nöroloji, kimya, diş hekimliği ve psikoloji farklı alanlarda bütüncül bir anlayışı içinde barındırmaktadır. Koku ve tat alma bozuklukları olan hastalarda duyuusal zevki uyarmak için mevcut ve endüstriyel olarak uygulanabilir yaklaşımları birleştirecek yeni araştırmaların önü açılmalıdır. Covid-19 sonrası hastaların bu tür rahatsızlıklardan tamamen kurtulacağını söylemek için henüz erken olmakla beraber gıda sanayisindeki gelişmelerin bu konuda umut verici olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu durum, bireylerin yemek yeme zevkini yeniden kazanmalarına yardımcı olacak çözümler geliştirmeye yönelik multidisipliner tartışmalara öncülük etmenin başlangıcı olarak değerlendirilebilir.

4. Kaynakça

- Ambaldhage, V., Puttabuddi, J., Nunsavath, P., Tummuru, Y. (2014). Taste disorders: a review. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 26, (1), 69-76.
- Ard'o, Y. (2006). Flavour formation by amino acid catabolism. *Biotechnology Advances.*
- Bodard, C., Gaëlle, A., Deneuve, S., Desoutter, A. (2020). Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom? *J Oral Med Oral Surg.* 26,(2), 18.
- Carreras-Presas, C.M., Sánchez, J.A., López-Sánchez, A.F., Jané-Salas, E., Somacarrera Pérez, M.L. (2020). Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis,* (4), 1-3.

- Center for Disease Control and Prevention. Symptoms of Coronavirus. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptomstesting/symptoms.html>. Accessed July 19, 2020.
- Choudhuri, S. P., Delay, R. J., & Delay, E. R. (2015). L-amino acids elicit diverse response patterns in taste sensory cells: A role for multiple receptors. *PLoS One*.
- Coppin, G. (2020). The COVID-19 may help enlightening how emotional food is. *Npj Science of Food*.
- Croy, I., Schulz, M., Blumrich, A., Hummel, C., Gerber, J., & Hummel, T. (2014). Human olfactory lateralization requires trigeminal activation. *NeuroImage*.
- de Oliveira, W. Q., De Sousa, P. H. M., & Pastore, G. M. (2022). Olfactory and gustatory disorders caused by COVID-19: How to regain the pleasure of eating?. *Trends in food science & technology*.
- Desai, M., & Oppenheimer, J. (2021). The importance of considering olfactory dysfunction during the COVID-19 pandemic and in clinical practice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*.
- Dos Santos, J. A., Normando, A. G. C., da Silva, R. L. C., De Paula, R. M., Cembranel, A. C., Santos-Silva, A. R., & Guerra, E. N. S. (2020). Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations?. *International Journal of Infectious Diseases*, 97, 326-328.
- Doty, R. L. (2014). Ageusia. In *Encyclopedia of the neurological sciences*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385157-4.01112-X>
- Doty, R. L., & Bromley, S. M. (2007). Cranial nerve I: Olfactory nerve. In *Textbook of clinical neurology* (3rd ed.).
- Farid, H., Khan, M., Jamal, S., Ghafoor, R. (2022). Oral manifestations of Covid-19-A literature review. *Rev Med Virol*, 32,(1),e2248.
- Favia, G., Tempesta, A., Barile, G., et al. (2021). Covid-19 symptomatic patients with oral lesions: clinical and histopathological study on 123 cases of the university hospital policlinic of bari with a purpose of a new classification. *J Clin Med*,10,(4),757.
- Finsterer, J., & Stollberger, C. (2020). Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *Journal of Medical Virology*.
- Frank, M. E., & Barry, M. A. (2016). Taste. In *The curated reference collection in neuroscience and biobehavioral psychology*.

- Freni, F., Meduri, A., Gazia, F., Nicastro, V., Galletti, C., Aragona, P., Galletti, F. (2020). Symptomatology in head and neck district in coronavirus disease (COVID-19): a possible neuroinvasive action of SARS-CoV-2. *American journal of otolaryngology*, 41(5), 102612.
- Hedou, M., Carsuzaa, F., Chary, E., Hainaut, E., Cazenave-Roblot, F., Masson, Regnault, M. (2020). Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcatti S. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 34:0-2.
- Hjelmesæth, J., Skaare, D. (2020). Loss of smell or taste as the only symptom of COVID-19. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 140(7).
- Høier, A.T.Z.B., Chaaban, N., & Andersen, B. V. (2021). Possibilities for maintaining appetite in recovering COVID-19 patients. *Foods*.
- Julie Walsh-Messinger. (2021). Anosmia, the loss of smell caused by COVID-19, doesn't always go away quickly – but smell training may help. <https://theconversation.com/anosmia-the-loss-of-smell-caused-by-covid-19-doesnt-always-go-away-quickly-but-s-mell-training-may-help-154140>.
- Jürkenbeck, K., & Spiller, A. (2021). Importance of sensory quality signals in consumers' food choice. *Food Quality and Preference*.
- Kang, Y. J., Cho, J. H., Lee, M. H., Kim, Y. J., & Park, C. S. (2020). The diagnostic value of detecting sudden smell loss among asymptomatic COVID-19 patients in early stage: The possible early sign of COVID-19. *Auris Nasus Larynx*.
- Kaye, R., Chang, C. D., Kazahaya, K., Brereton, J., & Denny III, J. C. (2020). COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 163(1), 132-134.
- Kumar, L., Kahlon, N., Jain, A., Kaur, J., Singh, M., & Pandey, A. K. (2021). Loss of smell and taste in COVID-19 infection in adolescents. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 142, 110626.
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Place, S., Van Laethem, Y., Cabaraux, P., Mat, Q., Cantarella, G. (2020). Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *Journal of internal medicine*, 288(3), 335-344.
- Lemprière, S. (2021). SARS-CoV-2 detected in olfactory neurons. *Nature Reviews Neurology*, 17(2), 63-63.

- Li, J., Long, X., Zhu, C., Wang, H., Wang, T., Lin, Z., ... & Xiong, N. (2020). Olfactory dysfunction in recovered coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Movement Disorders*, 35(7), 1100-1101.
- Liu, D. T., Sabha, M., Damm, M., Philpott, C., Oleszkiewicz, A., Hähner, A., & Hummel, T. (2021). Parosmia is associated with relevant olfactory recovery after olfactory training. *The Laryngoscope*, 131(3), 618-623.
- Lozada-Nur, F., Chainani-Wu, N., Fortuna, G., & Sroussi, H. (2020). Dysgeusia in COVID-19: possible mechanisms and implications. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 130(3), 344-346.
- Luchiari, H. R., Giordano, R. J., Sidman, R. L., Pasqualini, R., & Arap, W. (2021). Does the RAAS play a role in loss of taste and smell during COVID-19 infections?. *The pharmacogenomics journal*, 21(2), 109-115.
- Malaty, J., & Malaty, I. A. (2013). Smell and taste disorders in primary care. *American family physician*, 88(12), 852-859.
- Marzano, A. V., Cassano, N., Genovese, G., Moltrasio, C., & Vena, G. A. (2020). Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *British Journal of Dermatology*, 183(3), 431-442.
- Mastrangelo, A., Bonato, M., & Cinque, P. (2021). Smell and taste disorders in COVID-19: from pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neuroscience Letters*, 748, 135694.
- Meinhardt, J., Radke, J., Dittmayer, C., Franz, J., Thomas, C., Mothes, R., & Heppner, F. L. (2021). Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature neuroscience*, 24(2), 168-175.
- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., & Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, 169(1), 415-421.
- Novalleski, C. K., Doty, R. L., Nolden, A. A., Wise, P. M., Mainland, J. D., & Dalton, P. H. (2021). Examining the influence of chemosensation on laryngeal health and disorders. *Journal of Voice*.
- Parma, V., Ohla, K., Veldhuizen, M. G., Niv, M. Y., Kelly, C. E., Bakke, A. J., & Hayes, J. E. (2020). More than smell—COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chemical senses*, 45(7), 609-622.

- Patel, J., & Woolley, J. (2020). Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. *Oral diseases*.
- Riad, A., Kassem, I., Hockova, B., Badrah, M., & Klugar, M. (2020). Tongue ulcers associated with SARS-CoV-2 infection: A case series. *Oral diseases*.
- Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Bilgilendirme Platformu, Sağlık Bakanlığı, <https://Covid19.saglik.gov.tr/> Erişim: 29.05.2022.
- Santos, R. E. A., da Silva, M. G., do Monte Silva, M. C. B., Barbosa, D. A. M., do Vale Gomes, A. L., Galindo, L. C. M., & Ferraz-Pereira, K. N. (2021). Onset and duration of symptoms of loss of smell/taste in patients with COVID-19: A systematic review. *American Journal of Otolaryngology*, 42(2), 102889.
- Sheng, W. H., Liu, W. D., Wang, J. T., Chang, S. Y., & Chang, S. C. (2021). Dysosmia and dysgeusia in patients with COVID-19 in northern Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*, 120(1), 311-317.
- Soler, Z. M., Patel, Z. M., Turner, J. H., & Holbrook, E. H. (2020, July). A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. In *International forum of allergy & rhinology* (Vol. 10, No. 7, pp. 814-820).
- Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017). Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*, 55(1), 17-26.
- Thomas, D. C., Baddireddy, S. M., & Kohli, D. (2020). Anosmia: A review in the context of coronavirus disease 2019 and orofacial pain. *The Journal of the American Dental Association*, 151(9), 696-702.
- Wang, H., Yang, P., Liu, K., Guo, F., Zhang, Y., Zhang, G., & Jiang, C. (2008). SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin-and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell research*, 18(2), 290-301.
- Wang, H., Zhou, M., Brand, J., & Huang, L. (2009). Inflammation and taste disorders: mechanisms in taste buds. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170(1), 596-603.
- World Health Organization. Coronavirus Disease (Pandemic. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019>. Accessed July 19, 2020.

- World Health Organization. Director-General's closing remarks 75th World Health Assembly – 28 May 2022 <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-closing-remarks-at-the-75th-world-health-assembly---28-may-2022> (Accessed on May, 28, 2022).
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., & Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International journal of oral science*, 12(1), 1-5.
- Yan, C. H., Faraji, F., Prajapati, D. P., Boone, C. E., & DeConde, A. S. (2020, July). Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. In *International forum of allergy & rhinology* (Vol. 10, No. 7, pp. 806-813).
- Yang, F., Guo, H., Gao, P., Yu, D., Xu, Y., Jiang, Q., ... & Xia, W. (2021). Comparison of methodological proposal in sensory evaluation for Chinese mitten crab (*Eriocheir sinensis*) by data mining and sensory panel. *Food Chemistry*, 356, 129698.
- Yoshida, R., Takai, S., Sanematsu, K., Margolskee, R. F., Shigemura, N., & Ninomiya, Y. (2018). Bitter taste responses of gustducin-positive taste cells in mouse fungiform and circumvallate papillae. *Neuroscience*, 369, 29-39.
- Yousefi-Koma, A., Haseli, S., Bakhshayeshkaram, M., Raad, N., & Karimi-Galougahi, M. (2021). Multimodality imaging with PET/CT and MRI reveals hypometabolism in tertiary olfactory cortex in parosmia of COVID-19. *Academic Radiology*, 28(5), 749-751.
- Zarch, E.R., & Hosseinzadeh, P. (2021). COVID-19 from the perspective of dentists: a case report and brief review of more than 170 cases. *Dermatologic Therapy*, 34(1), e14717.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 48

insac



**Çölyak'ta Toplu Beslenme Sistemlerine Yönelik Glutensiz
Mutfak Uygulamaları
(Gökhan Esmer, M. Ali Cebirbay)**

Çölyak'ta Toplu Beslenme Sistemlerine Yönelik Glutensiz Mutfak Uygulamaları

Gökhan Esmer¹, M. Ali Cebirbay²

¹*Selçuk Üniversitesi, Silifke Taşucu Meslek Yüksekokulu, Otel, Lokanta ve İkram Hizmetleri Bölümü, Silifke, Mersin. E-mail: g_esmer@hotmail.com*

²*Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Alâeddin Keykubad Kampüsü, Selçuklu, Konya. E-mail: acebirbay@selcuk.edu.tr*

1. Giriş

Çölyak, genetik yatkınlığı olan kişilerde gluten alımıyla tetiklenen immün sistem aracılı, ince bağırsaklarda villus yapılarının bozulmasına ve hasarına neden olan bir sindirim sistemi enteropatisi olarak tanımlanmaktadır. Olası villus deformasyonu yatkınlığı olan bireylerde tahıllarda bulunan gluten proteini tüketimi nedeniyle (buğday, çavdar, arpa, yulaf) tetiklenmektedir. Dünya genelinde çölyak hastalığı görülme sıklığının, serolojik test sonuçlarında %1.4, biyopsi sonuçlarında ise %0.7 olduğu tahmin edilmektedir (Singh ve ark 2018). Ülkemizdeyse görülme sıklığının %0.3 ile %1.0 arasında olduğu belirtilmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2019).

Sağlıklı ve glutensiz yemek hazırlama konusunda beslenme bilgisinin eksikliği, yüksek gıda maliyeti, sağlık desteği ve beslenme bilgisinin kazanımında yer alan araçlar gibi çeşitli faktörler glutensiz diyetin izlenmesi, sürdürülmesi ve yönetiminde süreci zorlaştırmaktadır. Bileşiminde gluten bulunan ve buğday unu ile hazırlanan besinleri tüketmeye yönelik köklü alışkanlıkların yeni bir diyet tarzına uyarlanması pişirme becerilerindeki eksikliklerle birleşmesi sonucunda çölyaklı hastaların ve ailelerinin sağlığını ve yaşam kalitelerini bozan unsurların ortaya çıkışı desteklenmektedir (Hauser ve ark 2007).

Glutensiz besinlerin diğer besinlere kıyasla daha yüksek bir maliyete sahip olması, çölyak hastalarının besin güvencesine yönelik olanaklarını maddi açıdan kısıtlamakta, bunun sonucunda bireylerde tedavinin güçleşmesi, yaşam kalitesinin düşmesine, tedaviye uyumsuzluğa ve sosyalleşme sorunlarına neden olabilmektedir. Dünya çapında, çölyak hastalarını hedef alan bazı kamu politikaları bulunmaktadır. Bunlar arasında endüstriyel gıda ürünleri ve yemekleri, sağlık hizmeti desteği, gıda yardımı, mali teşvik, üretilmiş ürünler için glutensiz sertifikasyon programları ve

Çölyak dernekleri ile ilgili düzenlemeler bulunmaktadır (Falcomer ve ark 2020).

Çölyak hastalarında besinlerin glutensiz olarak üretilmesi vazgeçilmez bir unsurdur. Besin üretim zinciri boyunca glutenle oluşabilecek çapraz kontaminasyon en büyük risk faktörlerinden birisidir. Falcomer ve ark. (2018) glutensiz olarak etiketlenen endüstriyel ürünlerin, endüstriyel olmayan ürünlere göre daha düşük kontaminasyonun gerçekleştiğini (endüstriyel gıda ürünlerinde %13.2 ve endüstriyel olmayan ürünlerde %41.5 çapraz kontaminasyon oluşumu) bildirmektedirler. Bu amaçla üretilen tüm besinler için glutensiz sertifikasyonu ile ilgili düzenlemeler, çapraz kontaminasyonu asgari düzeye indirmek, besin güvenliğine ve çölyak sağlığına katkıda bulunmak için önemlidir.

Çölyak hastalarında tedavi, sağlığın korunması ve sürdürülmesi, yaşam kalitesinin artırılması amacıyla ev dışında toplu beslenme hizmetlerinin gerçekleştiği merkezlerde glutensiz besin veya yemekleri üreten güvenilir işletme ve kurumların varlığı büyük bir önem taşımaktadır. Çölyak hastalarının güvenli besin veya yemeğe ulaşımının önündeki engellerin kaldırılması, bireylerin sosyal gruplara katılımını (beslenme düzeni nedeniyle farklı hissetme, seyahat kısıtlılığı, tatil planlarını değiştirme, kutlamalara katılmama vb.) teşvik edebilmesi ve bu sayede tedaviye uyumda ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlanabilmesi büyük önem taşımaktadır.

Çölyak hastalığının etkin yönetimi, ülke çapında bir altyapının varlığına sahip olmayı gerektirmektedir. Etkili yönetim stratejilerinin uygulanmasının önünde birtakım engeller bulunmaktadır. Bunlar arasında güvenli ve uygun fiyatlı glutensiz besinlerin mevcudiyeti, bireylerin gerek fiziksel gerekse ekonomik anlamda bu besinlere güvenilir işletmeler kanalıyla ulaşabilmeleri; kafeler, restoranlar, fastfood işletmeleri, okullar, öğrenci yurtları, pansiyonlar, toplu beslenme hizmeti veren resmi veya gayri resmi kurum ve kuruluşların glutensiz mutfak uygulamaları konusundaki sayısal yetersizliği veya glutensiz konaklama ve seyahat imkanlarının sınırlılığı gibi pek çok noktada altyapı eksikliği bulunmaktadır. Bunların yanı sıra çölyak hastalığının yönetimi konusunda eğitim almış diyetisyen eksikliğinden; glutensiz etiketlemeyi zorunlu kılan mevzuat eksikliğinden ve genel anlamda bir farkındalık eksikliğinin varlığından söz etmek mümkündür (Kaukinen ve ark 2015). Farkındalığın yüksek olduğu Avrupa başta olmak üzere bazı gelişmiş ülkelerde ilgili mevzuatların yürürlüğe girmesini takiben son yıllarda önceden paketlenmiş gıdalar için gıda alerjen etiketlemesinde önemli gelişmeler olmuştur. Ancak besin alerjisi olan tüketiciler dışarıda yemek yerken hala önemli sorunlarla karşı karşıya kalmaktadır. Besin alerjisi olan birçok tüketicinin, güvenli besin seçimleri yapmak için ihtiyaç duydukları bilgileri catering işletmelerinden almakta zorluk çekmesinin nedenleri ve mevcut yasal bağlam, Avrupa'da etiketleme gerekliliklerinde

beklenen yasal değişikliklerle birlikte açıklanmaktadır. Catering işletmelerinin, gıda alerjisi olan tüketicilerinin ihtiyaç duydukları bilgileri elde etmelerine yardımcı olmak için göz önünde bulundurmaları gereken üç temel konu vurgulanmaktadır. Bunlardan birincisi, işletme ile tüketici arasındaki iletişimin yanı sıra işletme içindeki iletişimi, ikincisi personel eğitimini ve üçüncü olarak da müşterilerin içerik bilgilerine erişimini kapsamaktadır (Hattersley ve King 2014).

Glutenle ilişkilendirilmiş hastalıklara sahip kişiler için ev dışındaki alanlarda yemek tüketimi ciddi sağlık riskleri taşımaktadır. Avrupa Parlamentosu ve Konseyi tarafından yayınlanan “Tüketicilere Yönelik Besin Bilgi Yönetmeliği” ne göre toplu beslenme hizmeti veren işletmeler tüketicilere yönelik her türlü faaliyetlerinde besin alerjenleri ve olası oluşabilecek riskleri yönetmek ve gerekli önlemleri almak mecburiyetindedirler. Alerjenlerin çapraz kontaminasyonu toplu beslenme hizmeti veren işletmelerde özen gösterilmesi gereken önemli bir konudur. Hizmet verdikleri kişilere, satış veya hizmet amaçlı hazırlanan besinlere ilişkin alerjen bilgisini yazılı veya sözlü bir şekilde sunmakla mükelleftirler. Yürütülen birçok araştırma, piyasada mevcut olan, doğal bir biçimde glutensiz veya glutensiz etiketine sahip besin ürünlerinin büyük bir çoğunluğunda gluten kontaminasyonu varlığını ortaya koymaktadır (Parlak 2018).

Bu çalışmada, çölyak hastalarının beslenme programlarında glutenin yerine ikame edilebilecek yeni besinler ve ilgili toplu beslenme hizmetlerinin sunulduğu merkezlerdeki yemek üretim sürecinde, glutensiz mutfak uygulamalarının derlenmesi amaçlanmıştır.

2. Çölyak'ın Tanımı ve Sınıflandırması

Çölyak, arpa, buğday, çavdar ve yulaf kaynaklı glutenin besinlerle alımı sonrası, genetik açıdan duyarlı insanlarda ince bağırsak (duodenum, jejunum) mukozal yapısının zarar gördüğü inflamatuvar bir hastalık şeklinde tanımlanır (Scherf ve ark 2016). Hastalık immün aracılı enteropati olup, genellikle belirtiler aşamalı bir şekilde, gluten tüketilmesinden haftalar ve hatta yıllar sonra ortaya çıkabilir (Sapone ve ark 2012). Çölyak hastalığında sorumlu olan besin antijenin gluten olması nedeniyle kısmen besin hassasiyeti bozukluğu şeklinde, kısmen ise doku transglutaminazlara ve diğer transglutaminazlara (TG3 ve TG6) ve endomizyuma karşı serum otoantikörleri varlığı nedeniyle otoimmün bir durum şeklinde kabul edilmektedir. Bu durumdan dolayı hastalık otoimmün bileşenli, immün aracılığı olan bir besin hassasiyeti olarak açıklanabilmektedir (Scherf ve ark 2016). Ayrıca hastalık sprue ya da glutene duyarlı enteropati şeklinde de adlandırılmaktadır. Çölyak glutenin alınmasıyla başlamakta ve sıralı bir

immünolojik süreç sonrası, mukoza zararına ve ince bağırsaklarda villus yapılarında atrofiye sebep olarak en son malabsorbsiyonla sonuçlanmaktadır (Parlak 2018, Demirçeken 2011).

Çölyak genetik açıdan yatkınlık olan insanlarda glutenli besinlerin tüketilmesi sonucunda oluşan otoimmün bir enteropatidir. Glutende bulunan ve alkolde çözülebilen glutenin, prolamin bölümü hastalığa yol açmaktadır. Temel açıdan gluten fraksiyonlarından bir tanesi olan ve prolinlerden ve glutaminlerden zengin gliadin grubu, glutenin toksik etkisinden sorumludur. Gliadinler immünojenik peptitleri içermekte ve aynı zamanda hücrelerde doğrudan sitotoksik etkiye neden olabilmektedir. Gliadinler, gluteninlere kıyasla daha fazla toksiktir ve gliadinler içerisinde ise en fazla toksik gruplar α -gliadinlerdir. γ ve ω -gliadinler ise daha düşük toksisiteye sahip yapıdadır. Kronik malabsorbsiyonun tespit edilen en sık nedenlerinden biri çölyak hastalığı normal popülasyona kıyasla artan mortalite riskine sahip olmasıdır. Tip 1 diyabet, lenfoproliferatif özellikteki hastalıklarla ilişkilidir (Ermış ve Koç 2014).

Çölyakta en sık görülen semptomlar; steatore, diyare, karın ağrısı, kusma, yorgunluk, karında şişkinlik, iştahsızlık, huzursuzluk, ödem, kilo kaybı, hipokalemi, hipoproteinemi ve özellikle çocuklar için büyüme gelişmede gerilik olarak gösterilmektedir. Hastalıkta, kabızlık, gastroözofajeal reflü, vücut ağırlık artışı gibi durumlar da görülebilmektedir (Scherf ve ark 2016). Çölyak klinikte 5 tipte sınıflandırılmaktadır. Bunlar; tipik (klasik) çölyak, atipik çölyak, sessiz çölyak, potansiyel çölyak ve latent çölyak olarak gösterilebilir.

Çölyakta gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlar çok geniş bir yelpaze içinde görülmektedir. Klinik belirtilere baktığımızda; polimorfizim nedeniyle çocukluk döneminde, ishal, gelişme geriliği, boy kısalığı ön planda yer almaktadır. Anoreksia, kas erimesi, apati, abdominal distansiyon, irritabilite ve kusma ile de hasta başvurabilmektedir. Erişkin dönemde ise inatçı ishal, halsizlik ve ağırlık kaybı ön plandadır (Yönel ve Özdi1 2014).

Gastrointestinal semptomlar; genellikle hastalarda malabsorbsiyon ile devam eden vücut ağırlık kaybı, karın şişliği ve ishal klasik başvuru şeklidir (Harris ve ark 2012). Atrofik glossit, refrakter gastroözofageal reflü hastalığı, tekrarlayan aftöz ülserler, eozinofilik özofajit, transaminaz yüksekliği, rekürren pankreatit, primer bilier siroz, otoimmün hepatit, steatohepatit, inflamatuvar barsak hastalığı, primer sklerozan kolanjit vb. diğer gastrointestinal semptomlar çölyak hastalığı ile ilişkilendirilmektedir (Yönel ve Özdi1 2014).

Ekstraintestinal semptomlar; D vitamini eksikliği, Demir eksikliği anemisi kalsiyum eksikliğine bağlı olarak metabolik kemik hastalıkları en sık

görülen ekstraintestinal semptomlardır (Harris ve ark 2012, Yönel ve Özgül 2014).

3. Çölyak'ın Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi

Hastalığın patogeneğinde peptidaz eksikliği, toksik etki, aktin hipotezi ve bazı viral enfeksiyonların üzerinde ayrıntılı bir şekilde durulmuş, fakat bu etkenlerin patogeneinde herhangi bir rolünün bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Günümüzde çölyak hastalığının patogeneinde immünolojik mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Çölyak hastalığına genetik olarak yatkın olan bireylerde glutenin alımıyla tetiklenen immünolojik reaksiyonların neticesinde ortaya çıktığı görüşü hakimdir (Moore ve ark 2011, Dewar ve ark 2004).

Glutene maruz kalma ve genetik yatkınlık yanında, bağırsak bariyerindeki fonksiyon kaybı, glutenle tetiklenen pro-enflamatuarlar, konjenital uygunsuz bir bağışık yanıt ve bağırsak mikrobiyomundaki dengesizliklerin tamamı, çölyak hastalığının otoimmünitesindeki önemli bileşenleridir (Caio ve ark 2019). Glutenin yapısında var olan gliadin, sindirim sistemi enzimleri karşısında oldukça dirençli bir özelliğe sahiptir. Doku transglutaminaz enzimiyle deamidasyon neticesinde T hücreleri aktive edilirler ve inflamatuvar stokin salgılanır. İnce barsak yüzeyinde oluşan kronik inflamasyonlar villuslarda yıkıma neden olarak, emilim yüzeyinde azalma ve sindirim enzimlerinde yetersizliğe neden olarak klasik malabsorpsiyon semptomlarının ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Akkelle ve Ertem 2017).

Çölyak hastalığının belirlenmesinde kazanılmış immün yanıt ve doğal immün yanıt olarak iki immün yanıt rol oynamaktadır (Soya ve Ün 2014). Hasta tarafından alınan gluten, kazanılmış immün yanıtta, intestinal enzimler ve pankreas tarafından tamamen aminoasitlerine parçalanamazlar ve bu durumda 33 aminoasitli gliadin türevi olan toksik peptitler açığa çıkmaktadır. Bu peptitler antijeniktirler ve bütün pankreatik, gastrik ve intestinal enzimlere karşı direnç göstermektedirler (Rallabhandi 2012). Ayrıca intestinal membrandan kolayca içeri alınarak doku transglutaminazı tarafından transamidasyon ve deamidasyon sonucunda glutamik asit molekülleri oluşmaktadır. Oluşan parçalar HLA molekülü üzerinde olan pozitif yüklü antijen bağlama alanlarına yerleştirilmektedir. Sonuçta HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 kompleksleri ile gliadin peptit bağları oluşmaktadır (Demirçeken 2011). Bunlar glutene duyarlı CD⁺ T hücrelerinde antijenik olarak görev almaktadır (Scherf ve ark 2016). Böylece lenfositler aktive olmakta ve sitokin salınımına sebep olarak şiddetli bir immün reaksiyonunu tetiklenmekte ve süreçte intestinal hücre hasarı oluşarak incebağırsak mukozasında kronik inflamasyon başlamaktadır ve villus atrofişi şekillenmektedir (Demirçeken 2011). Doğal immün yanıtta ise CD⁺T

hücreleriyle kazanılmış immün mekanizması ile intraepitelyal CD8+ sitotoksik T lenfositlerle ilişkili doğal bir yanıt da rol oynamaktadır (Soya ve Ün 2014). Bununla birlikte hastalarda gluten, intraepitelyal lenfositlerden (IEL) IL-15 sitokininin aşırı üretimine neden olarak CD8+ T hücrelerinin yüzeyinde aktive olan doğal öldürücü hücre reseptörlerinin ekspresyonunu artırmaktadır. Bu durum ise T hücrelerine doğal öldürücü hücre benzeri özellikler kazandırıp bu hücrelerin bağırsak yüzeyine saldırması sonucunda bağırsaklarda atrofiye sebep olmaktadır (Soya ve Ün 2014).

Çölyak hastalığının patogeneğinde genetik faktörlerin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Greco ve arkadaşlarınca 2002 yılında yapılan bir araştırmada monozigot olan ikizlerde %75 çift yumurta ikizlerinde ise %11 gibi yüksek oranda çölyak hastalığının, birlikte görölme sıklığına sahip olduğu belirtilmektedir. Çölyaklı hastaların akrabalarında yaklaşık %8-18, kardeşlerinde %30, tek yumurta ikizlerinde de %70 oranlarında hastalığının saptanması, bu hastalığın oluşmasında genetik faktörlerin rolünün önemli olduğuna dikkat çekmektedir (Özçiftçi-Ertuğral 2019). Bu nedenle yakın akrabaların genetik özelliklerinden nedeniyle risk altında olabilecekleri göz ardı edilmemelidir (Caio ve ark 2019, Guandalini ve Assiri 2014). Down sendromlu hastalarda çölyak hastalığı oranı %5-10; otoimmün troid de ise çölyak hastalığı riski genel popölasyona kıyasla yaklaşık 6-7 kat daha fazladır. Çölyak hastalığı prevalansı, selektif IgA eksikliği ve Williams sendromunda %8 Turner sendromunda ise %4-8 arttığı bildirilmektedir (Özçiftçi-Ertuğral 2019).

Çölyak hastalığının oluşmasında çevresel faktörlerin de önemi oldukça büyüktür. Anne sütü alınan dönemde çocukları ek besinlere başlamak, anne sütünün uzun süre çocuklara verilmesinin faydalı olabileceği belirtilirken, gıda katkılarının, viral enfeksiyonların, sigara vb. olumsuz çevreye bağlı unsurların hastalık açısından olumsuz etkilere neden olabileceği belirtilmektedir (Dewar ve ark 2004). Bebeklerde glutene, emzirme devam ederken 17-26. haftalar arasında gluten içeren besinlere küçük miktarlarda başlanması tavsiye edilmektedir (Metin 2016, Çölyak Rehberi 2019). Ayrıca prospektif çalışmalar, emzirme süresinin ve gluten alımına başlama zamanının çölyak hastalığı gelişimini herhangi bir şekilde etkilemediğini göstermektedir (Tye-Din ve ark 2018).

Çölyak toplumlarda yaygın olarak görölabilen otoimmün sağlık sorunlarından bir tanesidir (Catassi ve ark 2010). Aynı zamanda tanı koyulan hasta sayısında meydana gelen artışa rağmen, tanı konulamayan birçok hastada bulunmaktadır (Caio ve ark 2019). Tanı konulmamış çölyak hastalarının tanı konulmuş çölyak hastalarına göre oranlarının 7-10/1 olduğu düşünülmektedir. Hastalığın dünya nüfusunun %0.6'sı ile %1'ini etkilediği bilinmektedir (Biagi ve ark 2010). Hastalık özellikle Kuzey Avrupa'da yaşayan beyaz ırktan insanlarda görölmesine rağmen Kuzey Afrika ve

Ortadoğu gibi gelişmekte olan ülkelerde de sık görülmeye başladığı saptanmıştır (Alarida ve ark 2011).

Hastalığın prevalansı batılı toplumlarda her geçen gün artmaktadır. 1974'ten 1989'e kadar 15 yıllık süreçte Amerika'da prevalans yaklaşık iki katına çıkmıştır (Catassi ve ark 2010). Türkiye'de çölyak hastalığının görülme sıklığı ise 2-18 yaş arası çocuk ve genç grupta %0.9 (1:111) olarak saptanmıştır (Demirçeken ve ark 2008). Prevalans, İsrail'de %0.7, Hindistan'da %0.6, Asya'da %0.5, İran'da %0.3, İsveç'te % 0.2-2.9, Almanya ve Finlandiya'da % 0.2'dir (Singh ve ark 2016, Sağlık Bakanlığı Çölyak Rehberi 2019).

Türkiye'de sağlıklı kan vericilerde doku transglutaminaza karşı saptanan antikor sıklığının %1.3 olduğu bulunmuştur. Türkiye'nin farklı bölgelerinde 6-17 yaş arası 20.190 öğrencide yürütülen önemli bir tarama çalışmasında antikor pozitifliği ve biyopsi sonucunda tanı koyulan Çölyak prevalansının %0.47 olduğu saptanmıştır (Dalgic ve ark 2011).

Hastalığın kızlarda erkeklerden daha sık görülmesinin nedeni bilinmemektedir. Çölyak hastalığının görülme sıklığı hızlı ve kolay tanı yöntemlerinin gelişimi sayesinde giderek tüm dünyada artış göstermektedir. Görülme sıklığı bölgeden bölgeye farklılıklar göstermektedir. Bir başka çalışmada da dünya genelinde çölyak hastalığı görülme sıklığı %0.05-0.1 olduğu bildirilmiştir (Lionetti ve Catassi 2011). Ülkemizde ise 2-18 yaş grubunda 1000 sağlıklı çocukla yürütülen bir çalışmada Çölyak hastalığı sıklığı, %0.9 olarak saptanmıştır (Demirçeken ve ark 2008).

4. Çölyak'ta Beslenme Tedavisi ve Önerileri

Çölyak tedavisi yaşam boyunca devam eden glutensiz diyet uygulaması ile sağlanabilmektedir. Hastalığın prognozu açısından sıkı bir glutensiz diyet uygulaması büyük bir önem taşımaktadır. Buğday, arpa, çavdar ve yulaf içeren ürünleri çölyaklı hastaların diyetlerinden çıkarması gerekmektedir. En düşük toksik prolamin düzeyine sahip olan yulafın diyetinde bulunmaması gerektiğine dair çalışmalar bulunmakla birlikte bu konuda henüz kesinleşmiş bir fikir birliği bulunmamaktadır (Kaukinen ve ark 2010). Türkiye'de hastalarda dört aşamalı beslenme tedavisi yaklaşımı uygulanmaktadır (Sağlık Bakanlığı Çölyak Rehberi 2019). Bunlar;

1. Hastanın çölyak tanısı aldıktan sonra; durumunu kabullenmesi, gluten içeren ve içermeyen besinlerle ilgili bilgiler ve çölyak hastalığına yönelik hem hastaya hem de hasta yakınlarına eğitimler verilmesi.

2. İçeriğinde gluten bulunmayan gıdalar ve porsiyon ölçüleri, temel besin grupları ve sağlıklı beslenmenin kendisi için nasıl olması gerektiği bilgisi.
3. Ev ortamında glutensiz yiyeceklerin pişirilmesi ve hazırlanması, ev dışı tüketimde güvenli beslenmede dikkat edilecek hususlar, çapraz kontaminasyon vb. konularda kişisel veya grup katılımlı eğitimlerin verilmesi.
4. Doğru besin tercihi, düzenli kilo kontrolü, hastalıkla ilişkili olası komplikasyonlar vb. konu başlıklarına ilişkin eğitimlerin verilmesi olarak gösterilebilir.

Glutensiz bir beslenme düzeninde gluten ve diğer toksik prolamınlerin bulunmadığı ana tahıl grubunda pirinç ve mısır bulunmaktadır. Hastalarda glutenin diyetten çıkarılması ile eksikliği saptanan vitamin ve diğer besin öğelerinin de tedavi takviyesi olarak eklenmesi gerekmektedir. Bağırsaktaki epitel doku hasarına bağlı olarak gelişebilecek sekonder disakkaridaz yetersizliği nedeniyle bağırsak mukozasında düzelmeye yardımcı olmak için özellikle diyetin başlangıç aşamasında meyve, meyve suları, süt ve süt ürünlerinden kaçınmak gerekmektedir (Green ve Cellier 2007). Glutensiz diyetle başlangıç sonrasında yaklaşık 1-2 haftalık sürede klinik bulgulara düzelmeye görülmektedir. Mukozal histolojideki iyileşme süresi ise yaklaşık 6 ayı bulmaktadır. Tanı koymada belirleyici olan özgün antikorlardaki pozitiflik glutensiz diyetin uygulanmaya başlanmasından yaklaşık 6 ay-1 yıl arasında negatifleşmektedir (Lionetti ve Catassi 2011). Glutensiz diyetlere uyum oranı hastalarda %42-91 olarak bildirilmektedir (Fric ve ark 2011).

Hastaların yaşam tarzı ve alışkanlıklarına göre öğün sayısı 3-6 öğün olacak biçimde planlanmalıdır (García-Manzanares ve Lucendo 2011). Günlük kalori gereksinimi yaş, cinsiyet ve fiziksel aktivite gibi bireysel özellikler göz önünde bulundurularak saptanmalıdır. Günlük kalorisinin %45-65'i karbonhidrat, %10-35'i proteinden karşılanmalıdır. Enerjinin yağlardan karşılanma oranı %20-35 arasında dengelenmeli, trans yağ tüketimi ise mümkün olan en asgari (%1'in altında) düzeyde tutulmalıdır. Doymuş yağ tüketimi sınırlı tutulmalı, tekli ve çoklu doymamış yağların tüketimi tercih edilmelidir. Protein tüketiminde kaynak olarak yağlı tohumlar, kuru baklagiller, balık, kanatlı hayvan etleri, yumurta, yağsız veya az yağlı süt, kırmızı et, amaranth ve kinoa gibi tahıllar kullanılabilir (García-Manzanares ve Lucendo 2011, Theethira ve Dennis 2015, Penagini ve ark 2013). Yapılan çalışmalarda (Öhlund ve ark 2010, Grehn ve ark 2001) çölyak hastası ergenlerin, çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin gıdaları tükettikleri saptanmıştır.

Glutensiz diyetle 50 mg ve altında gluten tüketilse bile mukozal hasara yol açtığı belirtilmektedir. Ömür boyu yapılacak olan diyetten, arpa, buğday

ve çavdarın diyetten tamamen çıkarılması zorunluluktur. Yulaftan yapılan un bile glutenle kontamine olabileceği için kesinlikle yasaklanmaktadır. Yapılan yayınların bazılarında, içeriğinde az miktarda toksik prolamin bulunan yulafı (50-60 g/gün) hastalığı hafif olan bireylerin tüketilebileceği fakat hastalığı ciddi olan bireylerde tamamen yasaklanmasının zorunluluk olduğu belirtilmektedir. (Maki ve Lohi 2004). Mısır, pirinç, baklagiller, balık, et, yumurta, soya fasulyesi, patates, sebze ve meyve gluten içermez (Hazır besinlerin bazıları ilaç taşıyıcıları ve katkı maddeleri gluten içerebilir). Hastaların birçoğunda tedaviye başlanması ile ilk iki hafta içerisinde semptomlarda iyiye doğru gidiş olur, nadiren bu durum 6 aya kadar uzayabilir. Hastalarda histolojik iyileşme durumu ise genel olarak 6-24 ay içerisinde gerçekleşir. Folik asit, demir, vitamin D ve kalsiyum sıklıkla rastlanan besinsel eksikliklerdir. Bu eksiklikler giderilmelidir. Ayrıca diğer vitaminler ile eser element destekleri de gerekmektedir (Yönel ve Özdil 2014).

Tahıl bazlı glutensiz ticari ürünlerin çoğunluğu, gluten, içeren muadillerine oranla daha az lif içermektedir. Ticari glutensiz ürünlerin birçoğu nişasta ve/veya rafine un bazlıdır. Bu durum ise hastaların daha düşük lifli beslenmelerine neden olmaktadır. Çölyakta yabani pirinç, kahverengi pirinç, amaranth, darı, kinoa, yulaf, sorgum ve teff vb. lif açısından daha zengin tahıllar önerilebilir. Günlük olarak tahıl porsiyonlarının en az yarısı tam tahıl içerikli kaynaklardan oluşmalıdır. Çölyak hastaları genel popülasyona önerilen lif miktarı kadar lif almaları sağlanmalıdır. Diyet lifi tüketimi için Recommended Dietary Allowance (RDA) 1-3 yaş 19 g/gün, 4-8 yaş 25 g/ gün, 9-18 yaş 26-38g/gün referans olarak alınmalıdır (Theethira ve Dennis 2015).

Demir açısından zengin olan besinler glutensiz diyetlerde yer almalıdır. Bu diyetler; demirle zenginleştirilen deniz ürünleri, hayvansal protein kaynakları, kinoa, amaranth, koyu yeşil yapraklı sebzeler, teff, glutensiz makarna, fındık ile yağlı tohumlar, tahıllar ve glutensiz ekmeklerdir (Saturni ve ark 2010). Çölyak hastalarında anemisi görülmesi durumunda demir takviyesi tavsiye edilmektedir. Ayrıca, Villus atrofisine veya D vitamini desteğine bağlı olarak sekonder laktoz intoleransı gelişen hastalarda bir müddet süt ve süt ürünlerinin hasta diyetlerinden elimine edilmesi tavsiye edilmektedir (Aydar ve ark 2019).

Günümüzde, glutensiz diyet tedavisi sırasında çölyak hastaları tarafından saf yulafın tüketilip tüketilmemesi araştırmalara konu olmaktadır. Çölyak hastaları için immün yanıt oluşturan ve glutenin bir fraksiyonu olan prolamin tehlikeli bir durumdur. Yulafta bulunan avenin isimli prolamin diğer tahıl türlerine kıyasla daha düşük düzeydedir. Ayrıca, yulafın, toplam protein bileşiminin içeriğinin %10-15'ini avenin oluştururken, çavdar, buğday, arpadaki prolamin yapısı toplam protein bileşiminin %30-50'sini teşkil

etmektedir. Yulafın sınırlı miktarlarda alınmasında diğer gluten içeriği olan tahıllarla kontaminasyonu bulunmayan yulafların, çölyak hastası bireylerde güvenli kabul edilebilmektedir. Kuru, saf, kuru olarak haddelenmiş yulafların çocuklardaki güvenli alınabilir seviyeleri 20-25 g/gün, yetişkinler için ise 50-70 g/gün 'dür. Yulaf dünyanın tüm ülkelerinde saf bir şekilde üretilmemektedir (Rashid ve ark 2007). Bir araştırmada (Yıldırım 2019) aynı paket içerisinde bulunan yulaflardan alınan numunelerde 1.5-400 ppm arasında gluten kontaminasyonunun olduğu saptanmıştır.

Doğal olarak yapısında gluten bulunmayan ancak dışardan ilave edilen veya besinlere yanlışlıkla çapraz kontaminasyon yoluyla karışan besinlerin gluten riski nedeniyle çölyak hastalarında tüketilmemesi gerekir (Köfte harcına ekmek veya buğday unu ilavesi, tahıllı yoğurtlar gibi). Ticari ürünlerde kıvamı arttırma ve yapı geliştirme amaçlı pek çok üründe gluten kullanılabilir. İlaçlar, kozmetik ürünler, diş macunları gibi ürünlerde de buğday orjinli nişasta kullanılabilir. Bu tür ürünleri satın alınmadan önce ürün etiket bilgilerinin mutlaka gluten bulma riski göz önünde bulundurularak kontrol edilmesi gerekmektedir (Çölyak Rehberi 2019, Akkelle ve Ertem 2017).

Yasaklanan tahıllar dışında, glutensiz bir diyetin içinde mısır, pirinç, darı gibi tüm tahıllar serbesttir. Sakıncalı besinler grubunda yer alan tahıllarla hazırlanan bütün ürünler, ekmek, makarna, irmik, nişasta, bulgur, kuskus, kamut, erişte, kahvaltılık gevrekler, pasta, simit, börek vb. fırın ürünleri, dondurma külahı ve pek çok ürün yasaklı tahıllardan (buğday, arpa, çavdar, yulaf) üretilmektedir (Çölyak Rehberi 2019).

5. Toplu Beslenme Sistemlerinde Glutensiz Mutfak Uygulamaları

Günümüzde gelişmiş toplumlarda işgücüne katılan insan sayısının artmasına bağlı olarak bu grupta yer alan insanların çok büyük bir çoğunluğu günlük gıda tüketimlerinin en az bir öğününü toplu beslenme hizmeti vermekte olan kurumlar veya işletmelerde gerçekleştirmektedirler. Çapraz kontaminasyon genel olarak besine bakteri veya virüs kontaminasyonu olarak ifade edilmekle birlikte besinde bulunması istenmeyen her çeşit madde kontaminasyonunu tanımlamak amacıyla da kullanılabilir. Besinlerde alerjen etkenlerin bulunması önemli sağlık sorunlarını da beraberinde getirmektedir. Yapısında alerjen etkili bileşene sahip besinler bu alerjenlere hassasiyeti olan bireylerde birçok immün ve alerjik yanıt tetikleyebilmektedir. Besinlerin yapısında bulunan çeşitli proteinlere karşı IgE antikorları üretebilen duyarlı kişiler bu nedenle risk altındadırlar. Birçok besin alerjisinin henüz tıbbi tedavisi bulunmamakta ve bu nedenle besin alerjisine karşı duyarlılığı bulunan kişilerin bu alerjen etkenleri içeren besinlere diyetlerinde yer vermemeleri gerekmektedir. (Aydar ve ark 2019).

Çölyak hastalarında glutensiz diyet, yaşam boyu uygulanması gereken bir tedavi şeklidir. Fakat glutensiz ürünlere ulaşma ve temininde karşılaşılan zorluklar, gluten içerikli besinlerden oluşabilecek kontaminasyon riski ve bu tür ürünlerin normal ürünlere göre daha pahalı olmasına bağlı olarak; glutensiz diyetlerin uygulanmasında çeşitli zorluklar yaşanabilmektedir. Çölyaklı hastaların ve günlük diyetinde bu tarz beslenmeyi tercih eden bireylerin artan besin taleplerini karşılamak amacıyla her geçen gün glutensiz ürün çeşitliliği artmaktadır. Ekmek, un, makarna türü besinlerden; atıştırmalık ürünlere kadar çok geniş bir yelpazede geliştirilmiş yeni ürünler piyasaya sürülmektedir. Glutensiz diyetlerde çölyak hastalarının diyetle uyum sağlayamama durumları ve diyetle ilişkin olası dezavantajlar dikkate alındığında bireylerin yaşam kalitesini artıracak alternatif yöntemler üzerinde yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir (Yıldırım 2020).

5.1. Ürünlerin üretiminde kullanılan glutensiz hammadde ve besinler

Günümüzde çölyak görülme sıklığının artması, diyetlerine glutensiz ürünleri dahil etmek isteyen tüketici sayılarının her geçen gün artmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle yeni ürünlere ihtiyaç duyulmaktadır. Teknolojilerin gelişmesi ile ürünlerin çeşitliliği artırmakta ve birçok gıda firması bu alanda çalışmaya başlamaktadır. Çalışmalar, yalnız makarna, ekmek ve atıştırmalık ürünlerle sınırlı kalmamaktadır. Dünyanın birçok ülkesinde glutensiz restoranlar ile artan talebi karşılayabilmek amacıyla çeşitli organizasyonlar kurulmaya başlamaktadır. Konuyla ilgili yapılan araştırmalara göre, glutensiz ürün pazarın gün geçtikçe genişleyeceği ve bu konuda çalışmaların artacağı, mevcut ürün yelpazesinin de daha da zenginleşeceği öngörülmektedir.

Her geçen gün çölyak hastalarının artan taleplerini karşılamak üzere glutensiz ürün çeşitliliği artmakta aynı zamanda glutensiz diyetle farklı tahıl alternatifleri kullanılmaya başlanmaktadır. Glutensiz ekmek yapımı için bitkisel ve hayvansal protein kaynakları, nişasta ve hidrokolloidlerin kullanılması üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Esmer pirinç unu, nohut unu ve patates nişastası vb. alternatif ürün bileşenleri glutensiz ürünler olarak kullanılmaktadır (Barışık ve Tavman 2018). Glutensiz ürünlerin üretiminde, kinao, amarant, yulaf ve karabuğday gibi besinlerde bulunmaktadır (Barışık ve Tavman 2018, Ulusoy ve Rakıcıoğlu 2019).

Glutensiz ürün üretiminde, glutenin eksikliğinden meydana gelen besinsel ve teknolojik kayıpların önlenmesi için çok farklı protein kaynakları kullanılabilir. Gluten firmacılık ürünleri için önemli bir yere sahiptir ve diğer protein kaynaklarının ikamesi yoluyla aynı teknolojik özelliklerde ürün meydana getirilmesi de oldukça zordur. Son dönemlerde konu hakkında yapılan çalışmalar artmış, farklı protein kaynakları kullanımı sonucu

içeriğinde gluten bulunan ürünlerin yerine ikame ürünler üretilmeye başlanmıştır. Aynı zamanda, fırın ürünlerinde istenilen reaksiyon olan Maillard reaksiyonlarının gelişmesi ve ayrıca aroma, tat gibi unsurların iyileştirilmesi için proteinlere ihtiyaç duyulmaktadır (Deora ve ark 2015). Gluten proteininin diğer bir katkısı ise ürünlerin bayatlamasını geciktirmesidir. Bu nedenle zengin içeriğe sahip bir protein kaynağına ihtiyaç vardır (Özuğur ve Hayta 2011). Protein kaynağının özelliklerine bağlı olarak glutensiz ürünlerin reolojik ve özellikleri de farklılıklar göstermektedir (Matos ve ark 2014).

Glutensiz ürünlerde amino asit kompozisyonu ve protein miktarını arttırmak ve iyileştirmek amaçlı, yumurta ve süt proteinleri, hayvansal proteinler en çok tercih edilen protein kaynaklarıdır. Glutensiz ürünlerde peynir endüstrisinden elde edilen peynir altı suyu çok sık kullanılmaktadır. Hayvansal kaynaklı proteinler, sıkı emülsiyon oluşturmaları, iyi çözünebilme, köpük yapma yetenek ve kapasitelerinin yüksek olmaları ve yüksek stabilitelere sahip olmaları nedeniyle teknolojik açıdan birçok faydalar sağlamaktadır (Skendi ve ark 2021).

Glutensiz fırıncılık ürünlerinde, süttten temin edilen protein kullanımı ile, renk ve doku iyileştirilebilir ayrıca bayatlama da geciktirilebilir (Arendt ve Dal Bello 2008). Glutensiz ürünlere süt proteinleri karıştırılarak zenginleştirilmesi hem teknolojik fayda sağlamak hem de ürünler lizin, kalsiyum, triptofan ve metiyonin vb. amino asitler (esansiyel) bakımından da zenginleştirilmektedir (Krupa-Kozak ve ark 2013). Ayrıca, süt kaynaklı proteinlerin kullanılması ile ilgili birtakım kısıtlamalar da bulunmaktadır. Çölyak hastalığı ve gluten intoleransı nedeniyle bağırsaklarında emilim bozukluğu yaşayan kişilerde süt kaynaklı proteinlerin kullanılması durumunda laktoz intoleransı gelişme riski de söz konusu olabilir (Deora ve ark 2015). Ayrıca konuyla ilgili yapılan bir araştırmada glutensiz makarnalara peynir altı suyu proteinlerinin eklenmesi sonucu örneklerin parlaklık değerlerinde düşmeler belirlenmiştir (Dedeoğlu 2020). Bu nedenle, yüksek protein ve düşük laktoz içeriğine sahip hayvansal protein kaynakları (süt proteini izolatu ve sodyum kazeinat vb.) kullanımı durumunda laktoz intoleransı oluşma riski azalabilmektedir (Gallagher ve ark 2004).

Günümüzde kaliteli protein kaynaklarından biri olan yumurta proteinleri hamurlara kolaylıkla dahil edilebilmekte ve bu nedenle glutensiz ürün üretiminde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Yumurta, fırın ürünlerinin imalatında glutenin sağlamış olduğu esnek ağıs yapıyı ve hacim artışını sağlayabilmesi açısından önemli bir protein kaynağı konumundadır (Deora ve ark 2015). Glutensiz bir pirinç makarnasına ilave edilen (yaklaşık %7.5) kurutulan yumurta proteinleri ile elde edilen son ürünün, sertlik, çiğnenebilirlik ve viskoelastik özelliklerinde iyileşmeler görülmüştür (Witek ve ark 2020).

Baklagiller, bitkisel bir protein kaynağı olması açısından son derece önemli bir konuma sahiptir. Baklagiller, sindirilemeyen nişasta, diyet posası, mineral ve vitamin içeriği bakımından da iyi bir kaynaktır (Türksoy 2018). Baklagiller içerisinde mercimek, bezelye, nohut unu ve soya protein içeriği yönünden çok zengin olması nedeniyle genellikle tercih edilmektedir. Glutensiz ürünler olarak kullanılmakta olan tahıllar lizin amino asidi yönünden yetersizdir. Bu tahılların, baklagil unu eklenmesiyle besin içeriği artmakta ve aynı zamanda da esansiyel aminoasit oranlarında artış sağlanmaktadır (Marco ve Rosell 2008). Bu durum esansiyel aminoasitler bakımından ürünleri zenginleştirmek için bazı çalışmalarda ek protein unsuru olarak chia tohumu kullanılması ile sistein, metiyonin amino asitlerini dengeli düzeyde içeren ürünleri üretebilmek mümkün olmaktadır (Menga ve ark 2017).

Yağlı tohumlar genellikle yüksek protein oranına sahip oldukları için glutensiz ürün zenginleştirilmesinde kullanılmaktadır. Özellikle de yüksek proteine sahip olmaları nedeniyle pamuk tohumu (%55-60 protein), susam (%50 protein), yer fıstığı (%47-55 protein), keten tohumu (%18-25 protein), chia tohumu (%19-23 protein) sıklıkla kullanılmasına (Çetiner ve Bilek 2018) rağmen kullanılmasını kısıtlayan önemli faktörler besin değeri bulunmayan bazı bileşenler (okzalal, fitik asit, amilaz ve tripsin inhibitörleri) içermeleridir (Berikten ve Kıvanç 2018). Bu bileşenler çoğunlukla protein çözünürlüğünü etkilemekte ve protein elde edilmesini zorlaştırmaktadır. Fitik asitin sindirimi için ihtiyaç duyulan fitaz enzimi insanlarda olmadığı için çözünmeyen karmaşık yapılar oluşturmakta ve fizyolojik faydaları engellemektedir. Ayrıca güçlü bir şelatördür bundan dolayı besinlerin bağırsaktan absorbe olmalarını engeller ve bu durumun sonucu olarak proteinlerin sindirilebilirliği etkilenmektedir (Şat ve Keleş 2004).

Tahıllar, yalancı tahıl veya tahılımsı olarak adlandırılırlar. Psödotahılların vitamin, mineral, yağ asitleri ve esansiyel amino asit bileşimleri bakımından zengin olmaları, ayrıca gluten içermemeleri, pirinç veya nişasta bazlı düşük besin özelliğine sahip olmaları, bu ürünlerin glutensiz ürünlere karşı alternatif bir olmalarını sağlamaktadır (Baykut 2021). Bu ürünler, yüksek oranda proteine sahip, ucuz ve bulunmasının kolay olmakta, eklendikleri ürün gruplarına fonksiyonel nitelikler ilave etmektedirler. Hayvansal protein kaynakları alerjenik karakterdedir, bu nedenle bitkisel protein kaynaklarına talep giderek artmaktadır (Skendi ve ark 2021).

Glutensiz yapılan ekmeklerde duyuşal, fiziksel ve besinsel kalitenin artırılması için yapılan çalışmada ürün formülasyonuna yağ ve protein içeren pirinç kepeği ile diyet lif eklenmiş, ekmek hamuruna duyuşal ve tekstürel yapı kazandırabilmek amacıyla %2 oranında yumurta akı, %3 oranında hidroksipropil metil selüloz eklenmiştir. Sonuç olarak, yüksek hacim, iyi

ekmek rengi, yumuşak ekmek içi ile iyi bir gözenek yapı elde edilmiştir (Aydar ve ark 2019).

Dünyadaki önemli tahıllardan bir tanesi de pirinçtir. Pirinç, yüksek oranda nişastaya sahiptir ve gluten içermemektedir. Pirinç insanlar tarafından genellikle direk tüketir. Bazen de farklı ürünlerde kullanılmak amacıyla irmik veya un haline dönüştürülür (Mert, 2014). Pirinç, ayrıca yüksek oranda lizin içeriğine sahiptir, bu nedenle yetersiz triptofan ve lizin içeren buğdaya göre dengeli bir aminoasit özelliğine sahiptir. Pirinç unu karbonhidrat (%80.1), protein (%5.9), besinsel lif (%2.4), yağ (%1.4), kül (%0.6), kalsiyum, magnezyum, demir, vitamin E, fosfor, potasyum, piridoksin, tiamin, niasin, folat ve pantotenik asit vb. bileşenlerden oluşmaktadır (Yarpuz 2011). Mısır nişastası, pirinç unu ve hurma unu kullanarak glutensiz bisküvi üretiminin yapıldığı bir araştırmada farklı oranlarda hurma unu eklenmiş ve hurma unu eklenerek ürünün besin değeri yönünden zenginleştirildiği belirtilmiştir. Araştırma sonucunda hurma unu (%20) içeren bisküvilerde en iyi sonuca ulaşılmıştır (De Simas ve ark 2009).

Psyllium, dünyanın ılıman iklime sahip farklı bölgelerinde yaklaşık 200 türü bulunan *Plantago* cinsi bitki tohumlarında bulunur. Psyllium, geleneksel açıdan insanlar tarafından yöresel iyileştirme amacı ile kullanılan bir bitkidir. Biyobozunabilirlik, sindirilebilirlik, kolay kullanılabilirlik gibi kendine özgü özellikleri, çevresel ve biyomedikal açıdan birçok alanda kullanılmasını sağlamaktadır (Aydar ve ark 2019).

Yapılan bir çalışmada makarnada psylliumun kullanımı test edilmiş, değiştirilmiş örneklerde, çölyak hastalığı olan bireyler için %100 ve çölyak hastalığı olmayan bireylerin de %94'ünün büyük ilgi gösterdiği gözlenmiştir. En çok etkilenen özellikler koku ve doku olmuştur; fakat standartlaştırılmış ürünlere göre değiştirilmiş ürünlerin tercihi veya kabul edilebilirliği değişmemiştir. Kimyasal bileşimlerinde ise enerji değerinde %26.5 ve yağ oranında %85.4 azalma gözlenmiştir (Zandonadi ve ark 2014).

Patates dünya üzerindeki üretimde en çok üretilen 4. ürün (buğday, pirinç ve mısırdan sonra) olarak yer almaktadır. Diyet lifi ve protein açısından zengindir. İz elementler ile hayati öneme sahip vitaminler içerir. Yağ açısından çok düşük oranda yağ içeriğine sahiptir. Patatesin %75.5'i su, %19.4'ü karbonhidrat, %2'si protein, %1'i kül ve %0.1'i ise yağ içermektedir. Patates unu ise fırın ürünlerinde çok önemli hamur geliştiricisi şeklinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Patates unu aynı zamanda su kaldırma kapasitesini etkilemektedir. Patates ununun katkı olarak kullanılması, bayatlamayı oda şartlarında iki gün, buzdolabı şartlarında üç gün geciktirmektedir. (Hatipoğlu 2016).

Nohut dünyada ve Türkiye'de baklagiller içerisinde en önemli bitkisel protein kaynağı olarak beslenmede kullanılmaktadır. Nohut *Fabaceae*

familyasındandır. 100 gram nohut bileşiminde yaklaşık; 38.1-73.3 g karbonhidrat, 16.4-31.2 g protein, 1.6-9.0 g selüloz, 1.5-6.8 g yağ ve 2.1-11.4 g kül bulunmaktadır. Nohut'ta ortalama %42-45 oranında nişasta, %17 protein bulunmakta bu nedenle nohut unu tortilla, ekmek gibi yüksek karbonhidratlı besinlerin zenginleştirilmesinde kullanılmaktadır (Ulukut 2010).

Glutensiz ekmek için yapılan diğer bir çalışmada nohut unu eklenmesinin pirinç bazlı yapılan glutensiz ekmeklerin kalitesine etkisi incelenmiştir. Glutensiz ekmeklerde yapılan analizlerde nohut unu miktarının artırılması ekmekte pişme kaybı ve özgül hacmi azaltmış, sertlik ve depolama süresini de arttırmıştır. Yapılan duyu analizi sonrasında %40 nohut unu eklenen ekmek en beğenilen ekmek olmuştur (Barışık ve Tavman 2018).

Kinoa'nun bileşimi yaklaşık protein (%10-18), yağ (%4.50-8.75), karbonhidrat (%54.1-64.2), kül (%2.40-3.65) ve liften (%2.1-4.9) oluşmaktadır. B vitamini, E vitamini, esansiyel yağ asitleri, lizin yönünden zengin olan kinoa'dan üretilen ürünlerin besin değerleri de oldukça yüksektir. Ekmek yapımında nişasta kaynağı olarak da kullanılabilir (özellikle çölyak hastaları için) (Keskin ve Evlice 2015).

Kinoa, pirinç unu ve amaranth kullanılarak kaliteli glutensiz makarna yapılmasının amaçlandığı bir çalışmada elde edilen makarnalar ticari amaçlı üretilen glutensiz makarnalarla karşılaştırılmıştır. Araştırmada, %50 oranında pirinç unu, %40 oranında kinoa unu, %10 oranında amaranth unu ve kullanılmış, analiz sonucunda tüketicilerin %80'i bu makarnayı tekrar tüketebileceklerini, belirtmişlerdir (Makdoud ve Rosentrater 2017).

Lüpen (*Lupinus albus L.*) Türkiye'de bakla, delice, termiye, gavur baklası gibi farklı isimlerle bilinmektedir. Besin içeriği açısından; vitamin, mineraller, proteinler ve lifler açısından zengin bir baklagildir. Lüpen, gluten içermez, dengeli esansiyel aminoasit kaynağıdır ve yüksek besinsel değere sahiptir. Bu özellikleri ile son yıllarda lüpen glutensiz ürünlere alternatif hammadde haline gelmiştir (Beğen 2012).

Dünyanın birçok ülkesinde tarımı yapılan karabuğdayın Türkiye'de tarımı yapılmamaktadır. Karabuğday yüksek miktarda diyet lifi, protein, vitamin, mineral madde, antioksidanlar, temel çoklu doymamış yağ asitlerini içeriğinde barındıran yüksek kaliteli önemli gıda hammaddesidir. Besin sanayii açısından son derece önemli potansiyele sahip, gluten içermeyen bir üründür. Karabuğday proteininde biyolojik değer, yumurtadaki biyolojik değer yaklaşık olarak %93'ünü karşılık gelmektedir (Yaver ve Bilgiçli, 2020). Karabuğday %13.9 protein içeriğiyle, glutensiz ürün sektöründe sıkça kullanılan pirinç ve mısır ununa oranla çok daha yüksek protein oranına sahip bulunmaktadır (Yağdı ve Konuşkan 2021). Karabuğday çölyak hastaları ile

glutensiz beslenen insanlar için üretilmiş gıdaların besin içeriklerinin zenginleştirilmesi açısından önemli rol üstlenmektedir (Aydar ve ark 2019).

Teff unu, doğal haliyle glutensiz olması nedeniyle diğer tahıl unlarının yerini alabilecek özelliktedir. Teff içerik olarak oldukça zengin, tanesinin boyutu oldukça küçük (ortalama 0.61-1.17 mm uzunluğunda), besin değerleri açısından oldukça üstün bir tane olarak kabul edilen bir besindir. Diğer tahıllardan daha çok kalsiyum, demir ve çinko içerir. Aynı zamanda esansiyel amino asitlerin en yüksek dengesine sahiptir. (Aydar ve ark 2019). Teff unu kullanılarak glutensiz yer fıstığı ve şekerli kurabiyelerin üretildiği bir araştırmada kurabiyelerin dokusal, fiziksel ve duyuşsal özellikleri incelenmiş, katılımcıların şeker kurabiyesi yerine teff kurabiyesini tercih ettikleri sonucuna ulaşılmıştır. Fıstık ezmesi ile yapılan kurabiyelerde ise böylesi bir sonuca ulaşılammıştır. Sonuçlar, teff ununun glutensiz çerezlerin lezzet ve tadını artırabileceği sonucunu doğurmaktadır (Nascimento ve Augusta 2018).

Soya, diğer baklagil ve hububatlarla göre yüksek oranda (%38-40) protein içeren yaklaşık %18-20 oranında yağ oranı ile insanların protein ihtiyaçlarının karşılanmasında son derece önemli bir yere sahip yağlı bir tohumdur. Soya unu; bisküvinin yayılmasına, hamur yapısına, gevrekliğine ve sertliğine, elastikiyetine ve istenmeyen esmerleşme tepkisine en az etki eden unsur olması nedeniyle çok sık kullanılmaktadır (Alp 2006). Pirinç, mısır, soya, patates nişastası, darı, karabuğday ve farklı oranlarda yağ eklenmesi sonucu üretilen bisküvi formülasyonlarının kullanıldığı araştırmada krema tozları ve yüksek oranda yağ içeren süt kullanımı sonucu kolay şekil alan kaliteli bisküvi hamuru oluşturduğu gözlemlenmiştir (İşleroğlu ve ark 2009).

Algler, yağ, protein, vitamin, antioksidan, mineral ve doğal renk pigmentleri bakımından zengin bir kaynak olması nedeniyle ürün geliştirme ve zenginleştirme de kullanılmaktadırlar. Yapılan bir araştırmada, kahverengi renkli alg (*Ascophyllum nodosum*) eklenen glutensiz ekmeklerde duyuşsal, fiziksel ve antioksidan nitelikleri incelenmiş; alg (%4) kullanılarak elde edilen ekmeklerde normale göre daha büyük hacimler elde edilebilmiştir. Kahverengi alg miktarının artırılması ile doku ve ekmekte olumlu renk değişimleri gözlemlenmiştir (Rózyło ve ark 2017).

Besin endüstrisinde protein kaynakları değerlendirildiğinde hammadde yetersizliği sorunu olduğu gözlemlenmekte ve alternatif protein kaynaklarına doğru eğilim artmaktadır. Özellikle son yıllarda protein yönünden zengin çiftlik hayvanlarına oranla daha az atık oluşturan yenilebilir böcekler (tırtıllar, sinekler, kınkanatlılar, kriketler, karıncalar, vb.) daha çok ilgi çekici hale gelmektedir. Günümüzde yaklaşık olarak 1600 böcek türü insanlar tarafından dünyanın farklı yerlerinde tüketilmektedir (Yağdı ve Konuşkan 2021).

Kabak çekirdeği iyi miktarda lif içermekte olup besin üretiminde kullanılabilir. Kabak çekirdeği unu kullanımı Brezilya’da yapılan bir çalışmada kek üretiminde mısır nişastası ile kombinasyon halinde test edilmiştir. Deneysel keklerin standart keklere göre tatmin edici makroskopik ve kimyasal özellikler gösterdiği, daha yüksek çözünür posa içerdiği ve daha düşük kalorili olduğu belirtilmiştir. Bu yeni formülasyon teknolojik fizibiliteyi kanıtlamakta ve aynı zamanda hazırlanan besinin kalitesini artırması açısından iyi bir strateji olarak görülmektedir. Bu durum kabak çekirdeğinin demir, protein ve doymamış yağ içermesiyle bağdaştırılmaktadır (Gorgonio ve ark 2011).

Yapılan çalışmada buğday gluteninin yerine badem ve yer fıstığı unu kullanılmıştır. Çalışmanın amacı fıstık unu ve badem unuyla glutensiz iki tür kurabiye formüle etmek ve bunların fizikokimyasal ve duyu özelliklerini analiz etmektir. Her iki formülasyonda da fıstık ve bademli kurabiyeler için duyu yönden sırasıyla %80 ve %85’lik kabul endeksleri gözlenmiştir. Bunun yanı sıra fizikokimyasal analizlerde fıstık ve bademin demir kaynağı olarak da kullanılabileceği belirtilmiştir (Granato ve Ellendersen 2009).

Elde edilen farklı protein kaynakları glutensiz besinlere üç değişik şekilde ilave edilebilmekte ve protein konsantrasyonuna bağlı olarak, protein izolatları (%80), protein konsantreleri (%55-60), protein unları (%10-20) şeklinde kategorize edilmektedir. Bitkisel kaynaklarda bulunan proteinlerin amino asit kompozisyonu, hayvansal kaynaklarda bulunanlara oranla daha az lizin ve metionin içeriğine sahiptir. Bu nedenle değişik protein kaynaklarının birleştirilerek kullanılması proteinin kalitesini de arttırmaktadır. Glutensiz ürünlerde protein kalitesi ve içeriğini yükseltmek amacıyla, bitkisel ve hayvansal proteinlerin yanı sıra yenilebilir böcekler ve algler de kullanılabilmektedir (Yağdı ve Konuşkan 2021).

5.2. Glutensiz mutfak uygulamaları

Glutensiz besinlere artan ilgi, restoranları menülerinde glutensiz seçenekler sunmaya yöneltmektedir. Ancak, birçok müşteri genel olarak glutensiz ürün tüketimini tercih ettiğinden, restoran personeli besin işlemenin ve glutenle ilgili diğer potansiyel temas kaynaklarının önemini gözden kaçırabilmektedir. Bu nedenle çölyak hastalarının dışarıda yemek yerken kendilerini bu durumdaki biri olarak işletme çalışanlarına gerekli netlikte tanımlamaları tavsiye edilir. Birçok seyahat web sitesi ve mobil uygulama, kişilerin seyahat hedeflerine yakın gluten dostu restoranları, otelleri, gemi seyahatlerini ve bakkalları tanımlarlar. Birçok havayolu şirketi, önceden talep edilmesi halinde kıtalararası uçuşlarda glutensiz yemek temin etmektedir. Çeşitli dillerde hazırlanmış glutensiz yemek kartları, yurtdışına seyahat etmeyi sevenler için kullanışlı dokümanlardır. Katı bir glutensiz diyet

gereksinimi genellikle sosyal etkileşimleri olumsuz şekilde etkiler. Dışarıda yemek tüketmek veya seyahat etmek, glutensiz yemeklere erişim zorluğu veya olası gluten kontaminasyonu konusunda korku yaratması nedeniyle oldukça kaygı verici bir durumdur (See ve ark 2015).

Çölyaklı hastalarda gluten içeriği nedeniyle yasak olan besinler dışında, çok geniş bir yelpazede, yemeklerin hazırlanması, servisi ve servis sonrası hizmetlerin bir düzen içerisinde yerine getirilmesi mümkündür. Kontaminasyon riski açısından gerekli önlemlerin sıkı sıkıya uygulandığı mutfaklarda, deneyimli ve bilgi sahibi personeller, farkındalığı yüksek işletmeciler ve bu işletmelerde gerek hastalar gerekse işletmeler açısından çölyak ve glutensiz mutfak uygulamaları konusunda deneyimli diyetisyenlerin danışman ve sorumlu yönetici olarak istihdamı yoluyla mutfak uygulamaları düzenli bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Çölyak hastalarının glutensiz diyetle uyumlarına rağmen, karmaşık beslenme zorluklarıyla karşı karşıya kaldıkları bir gerçektir. Diyetisyenler, hastaların glutensiz diyetle ulaşmasına yardımcı olma konusunda anahtar konumundadır. Glutensiz diyet uygulamaları hakkında yetersiz eğitim, devam eden semptomlar ve/veya komplikasyonlar için tıbbi bakım arayan hastalar nedeniyle diyetle zayıf uyum, hayal kırıklığı ve artan sağlık bakım maliyetleri ile sonuçlanabilmektedir. Hastaların çölyak hastalığı konusunda deneyimli bir diyetisyenle görüşmesinin sağlanması hastalığın seyrinde, iyileşme sürecinde, diyetle uyumda genel sağlık tablosunun her geçen gün daha iyiye gidişin sağlanmasında büyük bir önem taşımaktadır (Kaukinen ve ark 2015).

Diyetisyenlerin çölyak hastalığında beslenme ve glutensiz mutfak uygulamaları hakkında aşağıda yer alan konu başlıklarında hastalara ve işletmelere önemli katkılar sağlayabilirler (Özkaya ve Özkaya 2018). Düzenli diyetisyen kontrolün sağlanabildiği glutensiz mutfak uygulamalarında;

- Hasta ve hasta yakınlarına glutensiz diyetin ayrıntılı olarak anlatılması,
- Hastalarda büyüme gelişme veya genel hastalık tablosunun izlenmesi,
- Glutensiz doğal yiyecekler ve riskli besinler konusunda hastaların bilgilendirilmeleri ve yönlendirilmeleri,
- Olası kontaminasyon riskleri ve kaynakları konusunda hastaların ve işletme çalışanlarının eğitimi,
- Hazır gıdalar/etiketsiz gıdalar ile ilgili risklerin hastalara, ailelerine ve işletme personeline örneklerle anlatılması,
- Hazırlanacak menüler yoluyla hastalarda aşırı enerji ve yağ alımının önüne geçilmesi,

- Pişirme ve hazırlama sırasında oluşabilecek risklerin anlatılmasıyla hastalarda diyetle uyumun sağlanması, işletmelerde ise olası olumsuzlukların meydana gelmesinin engellenmesi,
- Vitamin-mineral takviyeleri konusunda hastaların bilgilendirilmesi, işletme içi uygulamalarda bu öğelerce zengin besinlerin hazırlanması ve servisinin sağlanması,
- Geri bildirimlerle belirlenen konu başlıklarında düzeltici ve önleyici faaliyetlerin gerçekleştirilmesi ve bu sayede hastalarda glutensiz diyetle uyumda sorun yaratan konuların gözden geçirilmesi sağlanabilmektedir.

Yukarıda belirtilen başlıkların dışında daha birçok noktada diyetisyenlerin gerek glutensiz mutfak uygulaması veren işletmelerde gerekse bu hizmetleri alan müşterilerde sağlıklı bir beslenme hizmetinin sunulmasında önemli katkılar verebilmektedirler.

Glutensiz bir menü sunmak değerli bir hizmet olabilir, ancak menüye ilişkin uygulamaları başlatmadan önce, yiyeceklerin güvenli bir şekilde hazırlanmasını ve mutfağın kontaminasyondan arındırılmasını ve gluten intoleransını barındırabilecek şekilde düzenlenmesini sağlayacak prosedürlerin mevcut olduğundan emin olmak hastalar açısından çok büyük önem taşımaktadır. Glutensiz mutfak uygulamaları temelde altı uygulama altında incelenebilmektedir (Sullivan 2013).

1. Glutensiz hammadde üretici ve tedarikçileriyle iş birliği sağlamak.
2. Glutensiz standart yemek tarifeleri oluşturmak, menü hazırlamak ve geliştirmek.
3. Yemek üretiminde kullanılacak hammaddelerde gluten içerenleri belirlemek ve üretim aşamasında hammaddeleri kontaminasyondan izole etmek.
4. Yemek üretiminde kullanılacak ekipmanları kontaminasyondan uzak tutmak ve standart üretimden ayırtmak.
5. Glutensiz menüyü üretecek mutfak personelinin gluten ve çölyak hakkında bilgilendirmek ve eğitim vermek.
6. Tüketicilerden glutensiz menü hakkında geri bildirim toplamak

Glutensiz hammadde üretici ve tedarikçileriyle iş birliği sağlanması toplu beslenme hizmeti veren kurumlar açısından temel unsurların başında gelmektedir. Gluten içermeyen tedarik başta olmak üzere gıda güvenliği standartlarını karşılar bir politikaya sahip bir kurum, diğer paydaşlar açısından da farkındalığın artmasına neden olmaktadır. Burada temel amaç, toplu beslenme hizmeti veren kurumun tüm yiyecek üretim faaliyetlerinin

riske dayalı bir değerlendirme yoluyla gereksinimleri karşılama yeteneklerini değerlendirebilmesi, ayrıca yemek üretimi için uygun bir çalışma ortamı sağlama yeteneğini ön plana çıkarmayı hedeflemesi olmaktadır.

Glutensiz standart yemek tarifeleri oluşturmak, menü hazırlamak ve geliştirmek toplu beslenme hizmetlerinde müşteri memnuniyetinin sağlanmasında önemli başlıklar arasında yer alır. Standart yemek tarifeleri bir yemekte kullanılacak malzeme çeşitleri, miktarı, porsiyon ve maliyetinin belirlenmesinde kullanılan ve bu sayede hızlı bir biçimde aynı kalite ve lezzette, aynı standartta yemek üretilmesini sağlayan reçeteler olarak tanımlanmaktadır. Standart yemek tarifelerinin oluşturulması sayesinde üretim kontrolü sağlanmakta ve son ürün kalitesi ve maliyeti bu sayede önceden güvence altına alınabilmektedir. Ayrıca personel bağımlılığını azaltan ve personel değişikliğinde yiyeceğin kalitesi ve maliyetini etkilemeyecek biçimde süreci düzenleyen bir belge olmasıyla da ön plana çıkmaktadır. Bir işletmede standart yemek tarifelerinin uygulanması sayesinde, personel değişimlerinde yeni başlayan personelin, doğru bir biçimde hazırlanmış tarifeleri kullanarak istenen lezzet ve görünümdeki yemeğin hazırlanıp servis edilmesine olanak sağlamaktadır (Aksoy ve Sezgi 2018).

Toplu beslenme sistemlerinde tüm proseslerin başlangıç ve kontrol noktaları menü planlama sayesinde gerçekleşmektedir. Hizmet sürecinde kalite ve devamlılığın gerçekleşmesi, yönetim ve denetim faaliyetlerinin etkin bir biçimde yapılabilmesi doğru bir menü planlaması yapabilmekle mümkün olabilir. Menülerin planlanması toplu beslenmede tüm yönetsel faaliyetler ile etkileşim içerisinde. Hizmet alıcılarının gereksinimlerini karşılayacak yeterlilikte menülerin planlanması bu nedenle büyük bir önem arz etmektedir. Doğru planlanmış bir menü; tüketici beklentilerini karşılamının yanı sıra, aynı zamanda günlük kalori ve besin ögesi ihtiyaçlarının karşılanmasına da olumlu katkılar sağlayacak kalitede; subjektif kriterler açısından nitelikli, güvenilir, sağlıklı ve ekonomik unsurları da dengeleyecek standartlarda olmalıdır (Toplu Beslenme Sistemleri (Toplu Tüketim Yerleri) İçin Ulusal Menü Planlama ve Uygulama Rehberi 2020).

Tüketici açısından bakıldığında ise iyi planlanmış bir menüde; tüketicilerin fizyolojik, psikolojik, sosyal ihtiyaçlarının karşılanması; sağlığın sürdürülmesi ve devamlılığının sağlanması için son derece hayati önem taşımaktadır. Aynı zamanda tüketicilerin doğru ve sağlıklı beslenme ilkeleri hakkında kişisel gelişimleri açısından eğitici ve yön verici bir etkiye de sahiptir (Toplu Beslenme Sistemleri (Toplu Tüketim Yerleri) İçin Ulusal Menü Planlama ve Uygulama Rehberi 2020).

Seçmeli, kısmi seçmeli ve set-seçimsiz olmak üzere üç çeşit menü uygulaması bulunmaktadır. Seçmeli menüler daha çok ticari işletmelerde

kullanılan menülerdir. Müşterilerine çeşitli yemekler arasından seçim yapma şansı verebilmektedir. Alakart hizmet veren restoran menüleri bu gruptadır. Kısmi seçmeli menüler, çeşitli yemek gruplarında hazırlanmış ve bir veya birden fazla gruba ait olanların içinden birini seçme şansının tanındığı menülerdir. Tabldot bu çeşit menüler için bir örnektir. Hem ticari hem de ticari olmayan kurumlarda başarıyla kullanılabilir. Set-seçimsiz menüler ise yemeklerin 3-4 kapla sınırlandırıldığı ve ülkemizde özellikle kamusal alanda yürütülen yemek hizmetlerinde yaygın olarak kullanılan menülerdir. Menüler oluşturulurken; hazırlık, pişirme yöntemi, ürünlerin servis ısıları, besin değerleri, rengi, yapısı ve şekli, akışkanlığı, kıvamı, tadı, lezzeti vb. pek çok unsurun göz önünde bulundurulması gerekmektedir (Toplu Beslenme Sistemleri (Toplu Tüketim Yerleri) İçin Ulusal Menü Planlama ve Uygulama Rehberi 2020).

Yemek üretiminde kullanılacak hammaddelerde gluten içerenleri belirlemek ve üretim aşamasında hammaddeleri kontaminasyondan izole etmek amacıyla dünya genelinde farklı yasal düzenlemeler ve sertifikasyon programları uygulamaları gerçekleştirilmektedir.

Başarılı bir şekilde glutensiz yemek hazırlamanın başlangıç noktası, doğru gıda malzemelerini seçmek ve yemekleri yapmak için kullanılan malzemelerin temin edilmesini sağlamaktır. Doğru malzemenin seçiminde kullanılabilecek gıda ve malzemelerini tanımlamak için bir sistem dahilinde seçenekler oluşturulmalıdır. Doğal olarak glutensiz malzemeler, yemek yapımında ve menü geliştirmede iyi bir temel teşkil ederler ve tüm müşteriler için iyi bir seçenekler sunarlar. Doğal glutensiz malzemelerden yapılan çorbalar veya örneğin mısır unu gibi bir glutensiz koyulaştırıcı madde ile koyulaştırılmış, herkese servis edilebilir niteliktedir. Glutensiz mutfak uygulamalarında gıdalar, kullanımdan önce gluten yönünden ürün özellikleri veya etiketteki içerik listesi mutlaka kontrol edilmelidir (Sullivan 2013).

İçerik kontrollerinde, gelen ürünlerde herhangi bir değişikliği saptamak ve bu ürünleri izlemek için bir kontrol sistemi mevcut olmalıdır. Tedarikçilerin seçilmiş ürünlerde olası içerik değişikliklerini bildirmeme risklerine karşı, oluşturulmuş kayıt sistemi sayesinde ürünlerin gluten içeriği belirlenebilir. Bu süreci yerinde ve zamanında yönetmek için bir ürün kartı kayıt sistemi olmalıdır. İlgili kayıtlardan, gelen ürünlerin gluten içerikleri görevli personel tarafından her partide kontrol edilmelidir. Paketin hasarlı olduğu bir teslimat geldiğinde bileşen veya gıda ürünlerinin gluten ile kontamine olma riski nedeniyle bu tür ürünler iade edilmelidir. Acil durumlar için alternatif tedarikçiler sistemi oluşturulmuş olmalı ve personelin acil satın alma sürecinden haberdar edilmesi gerekmektedir (Gulino ve ark 2016).

Glutensiz etiketli ürünler seçilmelidir. Glutensiz ekmek, makarna gibi glutensiz ikame gıdalar ve unlar, çoğu gıda hizmet tedarikçilerinden ve tüm ana perakendecilerden temin edilebilmektedir. Glutensiz etiketli ürünlerde çölyak hastaları için uygun terimini de yer alabilmektedir. Glutensiz etiketli gıda ürünleri, kullandığı ibareye ait yasal gereklilikleri karşılamak zorundadır (Gulino ve ark 2016).

Besin ambalajları üzerinde bulunan ürün etiketleri, besin alerjen bilgisini yerel dilde, tüketici tarafından kolayca anlaşılabilir ve basit nitelikte anlaşılabilmesini sağlayan önemli araçlardır. Besinlerdeki alerjenler için besinin ürün etiketi üzerinde bildirimi zorunlu kılan kanun, yönetmelik ve standartlar bazı ülkeler ve uluslararası kuruluşlar tarafından belirlenmiştir. Ülkemizde Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği'nde belirli alerji veya intoleranslara sebep olabilecek maddeler veya ürünlerin ürün etiketinde belirtilmesi zorunludur. Gluten içerikli tahıllar veya bunların hibrit türleri de ürün etiketlerinde bildirilmek zorundadır (Tarım ve Orman Bakanlığı 2017).

Ülkemizde Tarım ve Orman Bakanlığı'na yayınlanmış olan, Türk Gıda Kodeksi, Gluten İntoleransı Olan Bireylere Uygun Gıdalar Tebliği'ne göre gluten intoleransı olan kişiler için nihai tüketiciye satışa sunulan ürünlerde gluten miktarı 100 mg/kg'ı aşamaz ve ürün etiketlenmesinde, "çok düşük glutenli" ibaresi kullanılabilir. Gluten seviyesi 20 mg/kg'ı aşmayan ürünlerde ise "glutensiz" ibaresi kullanılabileceği ifade edilmektedir (Tarım ve Orman Bakanlığı 2012).

Çölyak veya buğday alerjisi bulunan kişilerin bir kısmında glutene karşı aşırı duyarlılık olsa bile birçoğunun, sağlıkları üzerinde olumsuz etki ve sonuçlara neden olmadan, besinlerdeki glutenin iz miktarlarını tolere edebildiklerini göstermektedir. Bu miktarlar göz önünde bulundurularak uluslararası kuruluşlar ve ülkeler de besinlerin glutensiz ibaresiyle etiketlenebileceği en yüksek gluten miktarlarını belirlemişlerdir. Gluten tüketimi nedeniyle sorun yaşayan kişiler için özel formüle edilmiş, işlenmiş veya besin gereksinimlerini karşılamak üzere hazırlanmış özel beslenme amaçlı besin maddeleri için "çok düşük gluten" veya "glutensiz" olarak etiketlenmesi Avrupa Komisyonu tarafından bir yönetmelikle düzenlenmiştir. Bu yönetmelikte gluten içeriği 100 mg / kg olanlar "çok düşük gluten" ve gluten içeriği 20 mg/kg olanlar ise "glutensiz" olarak etiketlenecek besinler olarak belirlenmiştir (Parlak 2018).

Kodeks Alimentarius'da gluten İntoleransı olan bireyler için "Özel Diyet Kullanımı Besin Standardında" bir besinin "Glutensiz" olarak etiketlenebilmesi için gluten seviyesinin 20 mg/kg'ı geçemeyeceği belirtilmektedir (Codex Alimentarius 2015).

ABD Gıda ve İlaç İdaresi ise herhangi bir ürüne ilişkin glutensiz olarak etiketleme yapılabilmesi için gluten içeriğinde üst limitin 20 ppm (mg/L) olması gerektiğini belirlemiştir. Kanada, etiketlerde glutensiz ibaresi kullanımı için herhangi bir limit belirtmemekle beraber, 20 ppm den daha az gluten içeriği olan besinlerin glutene karşı intoleransa sahip kişiler tarafından tüketilmesinde sağlık riski bulunmadığı görüşündedir. İngiltere etiketlenecek besinlerin gluten içeriği konusunda “çok düşük gluten” ürün içeriği için 100 ppm “glutensiz” ürün içeriği için ise 20 ppm olarak belirleyen ülkeler arasındadır. Arjantin, glutensiz ürünlerin etiketlenmesi hakkında daha katı bir tutum sergilemektedir. Arjantin gıda kodeksinde 10 mg/kg’ dan daha az gluten içeriğine sahip besinleri glutensiz besinleri olarak kabul etmektedir. Avustralya ve Yeni Zelanda en katı etiketleme yasasına sahip ülkelerdir. Avustralya Yeni Zelanda gıda standartları kanununda bir besinin glutensiz olarak kabul edilebilmesi için tespit edilebilir gluten içeriğinin bulunmaması gerekmektedir (Parlak 2018).

Restoranlar ve toplu beslenme hizmeti veren kuruluşlar için glutensiz sertifikası Gluten Free Food Program (GFFP), glutensiz menü öğelerinin güvenli bir şekilde geliştirilmesi ve sunulması için dünya çapında kabul görmüş, önleyici glutensiz güvenlik yaklaşımları üzerine kurulmuş standartlara sahip endüstri uzmanları tarafından geliştirilen gönüllü bir programdır. GFFP, glutensiz standartlar, sınıfının en iyisi uygunluk spesifikasyonları ve özellikle yemek servisi endüstrisi için tasarlanmış GF-Smart™ Eğitimi sağlamaktadır. GFFP; restoranlar, fastfood satış yerleri, kafeler, okullar ve üniversiteler, yaşlı bakım evleri ve hastanelerin yanı sıra yemekhaneler, uzak kamplar, yönetici yemek odaları, oteller ve kongre merkezleri dahil olmak üzere çok çeşitli işletmelere fayda sağlamaktadır. GFFP standartlarının uygulanması, glutensiz gıda işleme prosedürlerinin tarafsız bir denetimle gözden geçirildiğine dair tüketici güvenini arttırmakta ve glutensiz lokantaya samimi bir bağlılığı teyit etmektedir. Bu sertifika, çölyak dernekleri ve diğer sağlık nedenleriyle glutensiz besine ihtiyaç duyanlar arasında en yüksek güvenlik standardını, güveni ve marka sadakatini teşvik etmektedir. Bu kuruluşlar GFFP standartlarında belirtilen gereksinimlere uyduğu sürece hem özel hem de özel olmayan glutensiz restoran ve yemek hizmeti kuruluşlarını onaylamaktadır. Belgelendirildikten sonra, bir kuruluş bir lisans sözleşmesi yapabilmekte ve güvenilir bir glutensiz yemek deneyimi için kuruluşu GFFP Onaylı Güven İşareti logosunu alabilmekte ve kullanabilmektedir (Thompson ve Simpson 2015).

Ürünler için GFFP standartlarına yönelik ilkelerin yerine getirilmesi gerekmektedir. Ürünlerde GFFP glutensiz sertifikası, küresel olarak kabul edilen glutensiz güvenlik prosedürlerine ve kalite kontrollerine dayanmaktadır.

- GFFP sertifikası için, bir tesiste üretilen tüm glutensiz ürünler, Ulusal Çölyak Derneği tarafından önerilen ve FDA gerekliliklerinden önemli ölçüde düşük oranda gluten içermelidir.
- GFFP standartları, çapraz kontaminasyonu ve tedarik zinciri veya üretim süreçleri yoluyla ürünlere gluten girmesini önlemek için eğitim, en iyi uygulamalar ve önleyici tedbirleri ele almaktadır.
- Ürünler, glutensiz özel tesislerde veya özel olmayan tesislerde üretilsin, GFFP standartlarına uygun oldukları sürece GFFP sertifikalı olabilmektedir.
- GFFP Certified Mark of Trust™, GFFP glutensiz sertifikalı bir tesiste glutensiz ürünler üreten marka sahiplerine sunulmaktadır.
- Yıllık yeniden değerlendirmeler yoluyla GFFP programı kapsamında sürekli sertifikasyon sağlanmaktadır.
- GFFP'nin denetim ve güvence süreçleri aracılığıyla, deneyimli ekip üyelerinin rehberliğinde, işletmeler glutensiz güvenilirliğini kanıtlayabilmekte ve GFFP glutensiz sertifikasına sahip olabilmektedirler (Thompson ve Simpson 2015).

Restoranlar ve diğer toplu beslenme hizmeti veren işletmelerde besin hazırlama, pişirme, servis vb. üniteler ortak kullanılan alanlardır. Çalışma yüzeyleri ve mutfak ekipmanları da birer kontaminasyon kaynağıdır. Besin alerjenleri toplumda her geçen gün artan bir endişe haline gelmesi sebebiyle, gizli alerjenler konusu, sadece gıda endüstrisi için değil; diğer toplu beslenme yapan işletme ve kurumlarda da ciddi bir sorundur. Ülkeler arasında farklı uygulamalar olmakla birlikte paketlenmiş besinlerde, ürün etiketi üzerinde alerjen unsurların bildirilmesi zorunlu olmasına rağmen, toplu yemek hizmeti veren işletmelerde böyle bir mecburiyet bulunmamaktadır (Taylor ve Baumert 2010).

Glutenin çapraz kontaminasyona neden olabilecek uygulamalara baktığımızda; fritözler, ızgaralar vb. ekipmanlarda kullanılan kızartma yağlarının ortak kullanımı, alerjen bileşenleri içeren besinleri hazırlamak ve sunmak için ortak çalışma yüzeyleri, mikser, tava vb. mutfak alet-equipmanlarının kullanılması sıralanabilir. Uygulamalarda yiyecekler süslenirken aynı eller veya eldivenlerin kullanımı da işletme mutfaklarındaki çapraz kontaminasyonun temel kaynaklarını oluşturmaktadır. (Furlong ve ark 2001).

Genellikle gluten içeren yiyeceklerin yapıldığı bir mutfakta glutensiz bir yemek hazırlanırken veya pişirme işlemi sırasında gluten ile çapraz kontaminasyon oluşum riski gelişebilmektedir (Studerus ve ark 2018). Yapılan çalışmalarda, mutfak alanında glutenin çapraz temasının oluşumunda

ortak kullanılan ekmek bıçakları, tahta kaşıklar, tost makinaları veya süzgeçlerin kullanımlarının başlıca nedenler arasında olduğu, bunlarla birlikte gluten çapraz temasın oluşumunda pişirme tekniklerinden kaynaklı hataların da etkili olduğu belirtilmektedir (Studerus ve ark 2018, Fritz ve Chen 2018).

İşletmeler, işletmenin önü ve arkası arasında hataya yol açmayacak nitelikte etkili bir iletişim sistemine sahip olmalıdır. Müşteri glutensiz yemek sipariş ettiğinde kesin bir biçimde mutfakta glutensiz yemeklerin hazırlanarak servis edilmesi gerekmektedir. Glutensiz yemek sipariş edildiğinde, bu siparişin mutfığa iletiliminde doğru ve hataya meydan vermeyecek bir sürecin olması gerekmektedir. Basılı bir menüden şefe sipariş, elle yazılmış adisyon veya sunucudan sözlü talimatlar veya ilgili glutensiz ürün tanımlamak için kasa sisteminde bir kod olabilmektedir. İşletmede çevrimiçi sipariş mevcutsa online sipariş ve mutfak üretim alanı arasında bir iletişim sistemi bulunmalıdır (Gulino ve ark 2016).

Depolama koşulları, ürün kimliğini saptayabilmek ve çapraz bulaşmayı önlemek için uygun şartlara sahip olmalıdır. Glutensiz içerikler, belirgin şekilde işaretlenmiş kaplarda veya rafların üst kısımlarındaki özel bölmelerde depolanmalıdır. Bu sayede glutensiz bileşenler ile gluten içeren bileşenler arasında oluşabilecek çapraz kontaminasyon riski ortadan kaldırılmalıdır. Açıldıktan sonra, tüm ürünler açıkça etiketlenmiş kapaklı kaplara boşaltılmalıdır. Saklama kaplarının kullanım öncesi ve kullanım sonrası temizliklerine dikkat edilmelidir. İşletmeler, depolama alanlarında gluten bileşenlerinin kazara dökülmesine karşı etkin bir kontrol sistemine yerine getirebilmelidir. Örneğin; depolama alanlarında oluşabilecek buğday unu döküntüleri derhal ve herhangi bir dağılıma izin vermeden tek kullanımlık bezler kullanılarak hemen temizlenmelidir (Thompson ve ark 2010).

Glutensiz besinlerin depolanması sırasında kontamine olmamasını sağlamak için etkili temizlik şarttır. İşletme içi temizlik programları, glutensiz içerikler ve yemeklerin bulunduğu hazırlık üniteleri ve depo alanları dahil diğer tüm alanları düşünerek planlanmalıdır. Temizlikte ya açıkça etiketlenmiş özel mutfak eşya ve ekipmanı ya da gluten için özel temiz mutfak eşyaları kullanılmalıdır. Alet ekipman temizliğinde ticari veya ev tipi bulaşık makineleri ya da gluteni çıkarmak için elle yıkama uygulamalarında etkili bir yıkama işleminin sağlanması gerekmektedir. Mutfak eşyaları ve ekipmanı kurulumak için tek kullanımlık bezler kullanılmalıdır. Glutensiz mutfak uygulamalarında tüm işlemler için temiz yüzeyler kullanılmalıdır (Vukman ve ark 2021).

Bulaşıkların yıkanmasında iki aşamalı temizlik önerilmektedir. İlk aşama, yüzeyin veya ekipmanın genel temizliğidir. Görünür kiri, yiyecek parçacıklarını, yağı ve kalıntıları temizlemek için uygun bir deterjan

kullanarak, ardından durulama ile bu kalıntıların giderilmesini sağlamak. İkinci aşama olan yüzey temizliğindeyse, herhangi bir bakteri varlığının mevcut kabul edilebilir bir düzeye indirildiğinden emin olmak için dezenfeksiyonu ve sonrasında da durulama işlemi takip edilmesi gerekmektedir. Glutenin yayılmasını önlemek için yüzey temizliğinde de tek kullanımlık bezler tercih edilmelidir (Vukman ve ark 2021).

Personel hijyeninde, yiyeceklerle uğraşanlar, yiyecekleri hazırlamadan önce ve hazırlama ile kullanım arasında ellerini mutlaka yıkamalıdır. Standart el yıkama prosedürlerine dikkat edilmelidir. El yıkama lavaboları uygun noktalarda yeterli sayıda ve kullanımı rahat olmalıdır. Personel kıyafetleri glutensiz yiyeceklerin hazırlanmasına uygun nitelikte olmalıdır. Koruyucu giysiler temiz ve ulaşılabilir olmalı ayrıca personel bu tür kişisel koruyucu ekipmanları nerede bulacağını bilmelidir. Temiz olmayan personel kıyafetleri her alanda yüksek kontaminasyon riskine sahiptir. Örneğin unla kaplı giysiler glutensiz yemekler hazırlanırken yüksek kontaminasyon riski taşımaktadır (Vukman ve ark 2021).

Hazırlama alanları, glutensiz yiyecekler için mevcut olan hazırlama alanları bulaşmada çapraz geçişi en aza indirecek şekilde tasarlanmalıdır. Mümkünse glutensiz hazırlama alanları, gluten içeren yüksek riskli bileşenlerin kullanıldığı diğer yemek hazırlama alanlarından ayrı olmalıdır. Tüm faktörler göz önüne alınarak potansiyel çapraz bulaşma risklerinden kaçınarak iş akışları tanımlanmalıdır (zaman, mesafe, personel, ekipman ve mutfak eşyaları gibi) (Gulino ve ark 2016).

Çapraz kontaminasyon, hazırlamanın çeşitli aşamalarında meydana gelebilmektedir. Glutensiz ekmek için kullanılan ekmek tahtaları, gluten içeren ekmekler için kullanılanlardan ekmek kırıntıları ile oluşabilecek çapraz kontaminasyonu önlemek için ayrı olmalıdır. Kullanılmamış glutensiz ürünler ve önceden hazırlanmış glutensiz içerikler bir sonraki vardiya için tanımlamaya izin verebilmesi için açıkça etiketlenmiş ve güvenli bir şekilde kaplanmış olarak bırakılmalıdır. Glutensiz hazırlık için kullanılan mutfak eşyaları, bıçaklar ve ekipmanların uygun şartlarda temiz veya yalnızca glutensiz kullanım için ayrılmış olduğundan emin olunması gerekir. Glutensiz ürünlerin çapraz kontaminasyonunu önlemek için özellikle prob termometresinin kullanımına dikkat edilmelidir. Gluten içeren gıdalar için ya açıkça etiketlenmiş ayrı bir prob kullanılmalı veya da ortak bir prob termometre kullanılıyor ise kullanımlar arasında prob uç mendil ve/veya deterjan kullanılarak yemek artıkları çıkarılmaya zorlanarak temizlenmelidir (Wieser ve ark 2021).

Pişirme sırasında çapraz bulaşma riski pişirme yöntemi sırasında kontrol edilmelidir. Sığ kızartmada, glutensiz yiyecekleri kızartmak için kullanılan yağ, diğer gluten içeren yiyecekleri pişirmek için kullanılmamış olmalıdır.

Derin yağda kızartma işlemi, temiz bir tavada gluten bulaşması olmayan temiz bir yağ ve ayrı bir fritöz kullanılarak yapılmalıdır. Ekmek kızartma işleminde, glutensiz ekmek, standart ekmekten ayrı olarak kızartılmalıdır. Glutensiz için ayrı bir ekmek kızartma makinesi kullanarak, temiz bir ızgara kullanarak veya glutensiz ekmek kızartma makinesi torbaları kullanarak bunun gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Izgarada, glutensiz gıdaları ızgara yapmak için temiz bir ızgara kullanılmalıdır. Ayrı bir ızgara veya ızgaranın özel olarak ayrılmış bir alanı bu amaçla kullanılmalı ve glutensiz alan net bir şekilde tanımlamaya izin verecek şekilde belirgin olmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, bunun yerine temiz bir tava kullanılarak pişirme işlemi gerçekleştirilmelidir. Fırında pişirme, fansız fırınlarda glutensiz yiyecekler, gluten içeren yiyeceklerin üzerinde olmak şartıyla aynı anda pişirilebilmektedir. Glutensiz pizza ve ekmek gibi yiyecekler temiz fırın tepsilerine yerleştirilmiş olmalı doğrudan fırın yüzeylerine konulmamalıdır. Konveksiyonlu fırınlarda hava sirkülasyonu yoluyla pişirilmekte olan yiyeceklerin çapraz bulaşmayla kontaminasyonunu önlemek için glutensiz ve glutenli yiyecekler ayrı ayrı pişirilmelidir. Basting pişirme yönteminde glutensiz yemek hazırlığında ayrı teyeller ve teyel fırçaları kullanılmalıdır.

Yaygın çapraz kontaminasyon hataları;

- Glutensiz hazırlık öncesinde temizlenmeyen yüzeyler
- Gluten için kullanmadan önce mutfak eşyaları, ekipman ve doğrama tahtalarını temizlemeden paylaşmak
- Daha önce kullanılan yağ ve suyu glutensiz gıdaları pişirmek için kullanmak
- Glutensiz ve gluten içeren gıdalar için aynı ekmek tahtalarını, tost makinelerini ve ızgaraları kullanmak
- Personelin glutensiz uygulama öncesinde ellerini yıkamaması
- Personelin uygun koruyucu giysi kullanmaması, örneğin plastik önlük gösterilebilir (Vincentini ve ark 2016).

Yemek servisinde, renk kodlu kaplar, glutensiz yemekleri sunmak için kullanılabilirler. Kolayca tanımlanabilen bir servis tabağı kullanımı sayesinde glutensiz öğünleri tanımlamak kolaylaşabilmektedir. Örneğin kare bir tabakta veya renkli bir tabakta glutensiz servis yapılması, makarna servisinde glutensiz ürün için farklı bir porsiyonlama şekli kullanılması veya pizza servisinde glutensiz pizza için farklı bir taban şekli kullanılması ayırt edici olması bakımından önemli uygulamalardır (Wieser ve ark 2021).

Glutensiz menüyü üretecek mutfak personeli gluten ve çölyak hakkında bilgilendirmek ve eğitim vermek ve bu sayede çalışan personel üzerinde farkındalık yaratarak daha sağlıklı bir glutensiz mutfak uygulamasını hayata

geçirebilmek hayati önem taşımaktadır. Personele verilecek eğitimler bunlarla sınırlı kalmamalıdır. Temel hijyen eğitimlerinin yanı sıra glutensiz mutfak uygulama prosedürleri konusunda da personel sürekli hizmet içi eğitimler yoluyla bilgilendirilmelidir. Yeni geliştirilen tarifeler veya geri bildirimler yoluyla gelen ve düzeltici faaliyetleri gerektiren olası değişiklikler konusunda da personele ilgili eğitimler verilmelidir. Personel değişimleri veya ilave personel alımlarında bu tür eğitimlerin verilmesi sonrasında personele ünitelerde görev verilmelidir (Vukman ve ark 2021).

Gluten ve çölyak hakkında personele verilecek eğitimler aşağıda belirtilen konu başlıklarına odaklanmalıdır. Bunlar arasında;

- Çölyak Hastalığı ve Diğer Glutenle İlgili Durumlar (Belirtiler, komplikasyonlar, tanı, tedavi)
- Glutensiz Diyet (İzin verilen/izin verilmeyen gıdalar, yulaf, gizli kaynaklar gluten, etiket okuma ve ürün araştırması)
- Yaşam Tarzı Değişiklikleri (Duygusal zorluklar, mutfak paylaşmak, dışarıda yemek yemek, seyahat vb.)
- Destek ve Kaynaklar (Ulusal Çölyak Dernekleri kaynakları, web bağlantıları)

Glutensiz mutfak uygulama prosedürleri konusunda verilecek eğitimlerde de personelin aşağıda yer verilen konularda bilgi sahibi olması sağlanmalıdır.

- Hizmetin ifasında buğday, arpa, çavdar ve kirletici maddelerden kaçınmanın yanı sıra gluten içeren besinlerle direk temastan kaçınmanın gerekliliği.
- Tüm personelin glutensiz yemek üretimi prosedürleri konusunda eğitimi ve personel davranışlarında bir değişiklik olduğunda yeniden eğitimin sağlanması.
- Her vardiyada glutensiz yemekleri hazırlamak için bir personelin bulundurulması.
- Mutfak alanı içinde özel bir bölgede glutensiz ürün istasyonunun kurulması.
- Tezgahlar ve pişirme yüzeyleri dahil tüm yüzeylerin temizliğine dikkat edilmesi.
- Personelin, bir glutensiz siparişine başlamadan önce ellerini yıkaması ve tekrar eldiven ve temiz bir önlük giymesinin sağlanması.

- Kullanılan tüm bileşenlerin glutensiz durumunu belirlemek için etiket okuma alışkanlığının yerleştirilmesi yer almalıdır (Vukman ve ark 2021).

Tüketicilerden glutensiz menü hakkında geri bildirimleri ve olası şikayetleri toplamak müşteri memnuniyeti, hizmetin devamlılığı ve iyileştirme süreçlerinde önemli bilgiler sağlaması nedeniyle dikkate alınmalıdır. Herhangi bir müşteri şikâyeti kaydedilmeli ve araştırılmalı ve süreçler gözden geçirilmeli ve gerektiği takdirde de güncellenmelidir (Demirkesen ve Özkaya 2022).

6. Referanslar

- Akkelle, B. Ş., & Ertem, D. (2017). Çölyak hastalığı. Klinik Tıp Pediatri Dergisi, 9(1), 1-10.
- Aksoy, M., & Sezgi, G. (2018). Moleküler mutfakta standart reçetelerin geliştirilmesi. Journal of Tourism and Gastronomy Studies, 240, 88-94.
- Alarida, K., Harown, J., Ahmida, A., Marinelli, L., Venturini, C., Kodermaz, G, ... & Catassi, C. (2011). Coeliac disease in Libyan children: a screening study based on the rapid determination of anti-transglutaminase antibodies. Digestive and Liver Disease, 43(9), 688-691.
- Alp, H. (2006). Yağsız süt tozu ve soya ürünleri ile zenginleştirilmiş kek özelliklerine transglutaminaz enziminin etkisi üzerine bir araştırma. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 65 s.
- Arendt, E. K., & Dal Bello, F. (2008). Functional cereal products for those with gluten intolerance. In Technology of Functional Cereal Products, 446-475.
- Aydar, A. Y., Akgün, A., & Dengiz, İ. T. (2019). Glutensiz Diyetde Kullanılan Alternatif Hammaddeler. Geleceğin Dünyasında, 20-34.
- Barışık, D., & Tavman, Ş. (2018). Glutensiz ekmek formülasyonlarında nohut unu kullanımının ekmeğin kalitesi üzerine etkisi. Gıda, 16(1), 33-41.
- Baykut, E. D. (2021). Bazı tahıl benzeri ürünlerin besin içeriği ve gıda endüstrisinde kullanımı. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, (23), 89-98.

- Beğen, F. (2012). Yüksek lif içerikli bisküvi üretiminde lüpen (*Lupinus albus* L.) kepeği kullanımı üzerine bir araştırma. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 101 s.
- Berikten, D., & Kıvanç, M. (2018). Fitazlar: Çevreye etkisi, beslenme ve biyoteknolojideki önemi. Akademik Gıda, 16(1), 109-119.
- Biagi, F., Klersy, C., Balduzzi, D., & Corazza, G. R. (2010). Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population. Annals of Medicine, 42(8), 557-561.
- Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., De Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Medicine, 17(142), 1-20.
- Catassi, C., Kryszak, D., Bhatti, B., Sturgeon, C., Helzlsouer, K., Clipp, S. L., Gelfond, D., Puppa, E., Sferruzza, A., & Fasano, A. (2010). Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. Ann Med., 42(7), 530-538.
- Codex Alimentarius Commission. (2015). General standard for the labelling of prepackaged foods. United Nations Food and Agriculture Organization, Rome.
- Çetiner, M., & Bilek, S. E. (2018). Bitkisel protein kaynakları. Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi, 33(2), 111-126.
- Çölyak Hastalığında Aile Hekimleri İçin Tanı, Tedavi ve İzlem Rehberi (2019). ISBN: 978-975-590-706-2. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1111. Baskı, Ankara.
- Dalgic, B., Sâri, S., Basturk, B., Ensari, A., Egritas, O., Bukulmez, A., ..., & Turkish Celiac Study Group (2011). Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. Official Journal of the American College of Gastroenterology ACG, 106(8), 1512-1517.
- De Simas, K. N., Vieira, L. N., Podesta, R., Müller, C. M. O., Veira, M. A., Beber, R. C., Reis, M. S., Barreto, P. L. M., Amante, E. R., & Amboni, R. D. M. C. (2009). Effects of king palm flour incorporation on physicochemical and textural characteristics of gluten-free cookies. International Journal of Food Properties, 44, 531-538.
- Dedeoğlu, M. (2020). Glutensiz makarna üretim parametrelerinin optimizasyonu. Yüksek lisans tezi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Karaman, 145 s.
- Demirçeken, F. G. (2011). Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. Güncel Gastroenteroloji, 15(1), 58-72.

- Demirçeken, F. G., Kansu, A., Kuloğlu, Z., Girgin, N., Grız, H., & Ensari, A. (2008). Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk Gastroenterol.*, 19, 14-21
- Demirkesen, İ., & zkaya, B. (2022). Glutensiz diyet ve ürünlerdeki sorunların üstesinden gelmek için son stratejiler. *Gıda Bilimi ve Beslenmede Eleştirel İncelemeler*, 62(3), 571-597.
- Deora, N. S., Deswal, A., & Mishra, H. N. (2015). Functionality of alternative protein in gluten-free product development. *Food Science and Technology International*, 21(5), 364-379.
- Dewar, D., Pereira, S. P., & Ciclitira, P. J. (2004). The pathogenesis of celiac disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 36, 17-24.
- Ermiş, F., & Ko, A. (2014). lyak dışı gluten duyarlılığı. *Güncel Gastroenteroloji*, 18(4), 450-453.
- Falcomer, A. L., Arau'jo, L. S., Farage, P., Monteiro, J. S., Nakano, E. Y., & Zandonadi, R. P. (2018). Gluten contamination in food services and industry: a systematic review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 60, 479-493.
- Falcomer, A. L., Luchine, B. A., Gadelha, H. R., Szelmenczi, J. R., Nakano, E. Y., Farage, P., & Zandonadi, R. P. (2020). Worldwide public policies for celiac disease: are patients well assisted?. *International Journal of Public Health*, 65(6), 937-945.
- Fric, P., Gabrovská, D., & Nevoral, J. (2011). Celiac disease, gluten-free diet, and oats. *Nutrition Reviews*, 69(2), 107-115.
- Fritz, R. D., & Chen, Y. (2018). Oat safety for celiac disease patients: Theoretical analysis correlates adverse symptoms in clinical studies to contaminated study oats. *Nutr. Res.*, 60(2018), 54-67.
- Furlong, T. J., DeSimonea, J., & Sicherer, S. H. (2001). Peanut and tree nut allergic reactions in restaurants and other food establishments. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(5), 867-870.
- Gallagher, E., Gormley, T. R., & Arendt, E. K. (2004). Recent advances in the formulation of glten free cerealbased products. *Trends Food Sci. & Tech.*, 15, 143-152.
- García-Manzanares, Á., & Lucendo, A. J. (2011). Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutrition in Clinical Practice*, 26(2), 163-173.

- Gorgônio, C. M. D. S., Pumar, M., & Mothé, C. G. (2011). Macroscopic and physiochemical characterization of a sugarless and gluten-free cake enriched with fibers made from pumpkin seed (*Cucurbita maxima*, L.) flour and cornstarch. *Food Science and Technology*, 31(1), 109-118.
- Granato, D., & Ellendersen, L. S. N. (2009). Almond and peanut flours supplemented with iron as potential ingredients to develop gluten-free cookies. *Cienc. Tecnol. Aliment.*, 29(2), 395-400.
- Greco, L., Romino, R., Coto, I., Di Cosmo, N., Percopo, S., Maglio, M., ..., & Stazi, M. A. (2002). The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*, 50(5), 624-628.
- Green, P. H. & Cellier, C. (2007). Celiac disease. *New England Journal of Medicine*, 357(17), 1731-1743.
- Grehn, S., Fridell, K., Lilliecreutz, M., & Hallert, C. (2001). Dietary habits of Swedish adult coeliac patients treated by a gluten-free diet for 10 years. *Näringsforskning*, 45(1), 178-182.
- Guandalini, S., & Assiri, A. (2014). Celiac disease: a review. *JAMA Pediatr.*, 168, 272-278.
- Gulino, M., Maggi, C., Strumia, C., Caputo, M., Costa, A., Mortara, M., ... & Zicari, G. (2016). The celiac disease: risk management in food service. *Progress in Nutrition*, 18, 385-395.
- Harris, L. A., Park, J. Y., Voltaggio, L., & Lam-Himlin, D. (2012). Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointestinal Endoscopy*, 76(3), 625-640.
- Hatipoğlu, S. (2016). Patates unu ve gam ilavesinin glutensiz ekmek kalitesi üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli 96s.
- Hattersley, S., & King, R. (2014). Catering—how to keep allergic consumers happy and safe. *Risk Management for Food Allergy*, 189-200.
- Hauser, W., Stallmach, A., Caspary, W. F., & Stein, J. (2007). Predictors of reduced health-related quality of life in adults with coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 25, 569-578.
- İşleroğlu, H., Dirim, S. D., & Ertekin, F. (2009). Gluten içermeyen, hububat esaslı alternatif ürün formülasyonları ve üretim teknolojileri. *Gıda*, 3(1), 29-36

- Kaukinen, K., Lindfors, K., Collin, P., Koskinen, O., & Mäki, M. (2010). Coeliac disease—a diagnostic and therapeutic challenge. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 48(9), 1205-1216.
- Kaukinen, K., Makharia, G. K., Gibson, P. R., & Murray, J. A. (2015). Practical insights into gluten-free diets. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12(10), 580-591.
- Keskin, Ş, & Evlice, A. (2015). Fırın ürünlerinde kinoa kullanımı. *Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 24(2), 150-156.
- Krupa-Kozak, U., Bączek, N., & Rosell, C. M. (2013). Application of dairy proteins as technological and nutritional improvers of calcium-supplemented gluten-free bread. *Nutrients*, 5(11), 4503-4520.
- Lionetti, E., & Catassi, C. (2011). New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *International Reviews of Immunology*, 30(4), 219-231.
- Makdoud, S., & Rosentrater, K. A. (2017). Development and testing of gluten-free pasta based on rice, quinoa and amaranth flours. Iowa State University, Agricultural and Biosystems Engineering, Food Science and Human Nutrition, *Journal of Food Research*, 6(4), 1927-0887
- Maki, M., & Lohi, O. (2004). Celiac disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Schneider BL, Sanderson IR (eds), *Pediatric Gastrointestinal Disease, Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 4th edition, Ontario, BC Decker Inc, 932-943.
- Marco, C., & Rosell, C. M. (2008). Functional and rheological properties of protein enriched gluten free composite flours. *Journal of Food Engineering*, 88(1), 94-103.
- Matos, M. E., Sanz, T., & Rosell, C. M. (2014). Establishing the function of proteins on the rheological and quality properties of rice based gluten free muffins. *Food Hydrocolloids*, 35, 150-158.
- Menga, V., Amato, M., Phillips, T. D., Angelino, D., Morreale, F., & Fares, C. (2017). Gluten-free pasta incorporating chia (*Salvia hispanica* L.) as thickening agent: An approach to naturally improve the nutritional profile and the in vitro carbohydrate digestibility. *Food Chemistry*, 221, 1954-1961.
- Mert, S. (2014). Effect of different flours on quality of gluten-free wafer sheets. In *Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science, A Thesis Submitted to The Graduate School of Natural and Applied Sciences of Middle East Technical University, Ankara 85s*.

- Metin, S. (2016). Çölyak hastalığında nutrisyon. *Güncel Gastroenteroloji*, 20(3), 259-262.
- Moore, J. K., West, S. R., & Robins, G. (2011). Advances in celiac disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 27(2), 112-118.
- Nascimento, K., & Augusta, I. M. (2018). Teff: Suitability for different food applications and as a raw material of gluten-free, a literature review. *Journal of Food and Nutrition Research*, 6(2), 74-81.
- Öhlund, K., Olsson, C., Hernell, O., & Öhlund, I. (2010). Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 23(3), 294-300.
- Özçiftçi-Ertuğral, N. (2019). Çölyak tanılı çocuklarda serum NGAL ve zonulin düzeylerinin belirlenmesi ve bu belirteçlerin glutensiz diyetle uyum ile ilişkisinin incelenmesi. *Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli*, 50s.
- Özkaya, V., & Özkaya, Ş. Ö. (2018). Çölyak hastalığına diyetetik yaklaşım. *Selçuk Tıp Dergisi*, 34(4), 186-193.
- Özüğür, G., & Hayta, M. (2011). Tahıl esaslı glutensiz ürünlerin besinsel ve teknolojik özelliklerinin iyileştirilmesi. *Gıda*, 36(5), 287-294.
- Parlak, L. (2018). Besin hazırlamada çapraz bulaş nedeniyle oluşan gluten kontaminasyonu üzerine çalışma. *Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara*, 81s.
- Penagini, F., Dillio, D., Meneghin, F., Mameli, C., Fabiano, V., & Zuccotti, G. V. (2013). Gluten-free diet in children: an approach to a nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients*, 5(11), 4553-4565.
- Rallabhandi, P. (2012). Gluten and celiac disease-an immunological perspective. *Journal of AOAC International*, 95(2), 349-355.
- Rashid, M., Butzner, D., Burrows, V., Zarkadas, M., Case, S., Molloy, M., Warren, R., Pulido, O., & Switzer, C. (2007). Review, consumption of pure oats by individuals with celiac disease: A position statement by the Canadian celiac association. *Can. J. Gastroenterol.*, 21(10), 649-651
- Rózyło, R., Hameed Hassoon, W., Gawlik-Dziki, U., Siastała, M., & Dziki, D. (2017). Study on the physical and antioxidant properties of gluten-free bread with brown algae. *CYTA-Journal of Food*, 15(2), 196-203.

- Sapone, A., Bai, J. C., Ciacci, C., Dolinsek, J., Green, P. H., Hadjivassiliou, M., ..., & Fasano, A. (2012). Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*, 10(1), 1-12.
- Saturni, L., Ferretti, G., & Bacchetti, T. (2010). The gluten-free diet: Safety and nutritional quality. *Nutrients*, 2(1), 16-34.
- Scherf, K. A., Koehler, P., & Wieser, H. (2016). Gluten and wheat sensitivities—an overview. *Journal of Cereal Science*, 67, 2-11.
- See, J. A., Kaukinen, K., Makharia, G. K., Gibson, P. R., & Murray, J. A. (2015). Practical insights into gluten-free diets. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12(10), 580-591.
- Singh, P., Arora, A., Strand, T.A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., ..., & Makharia, G. K. (2018). Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(6), 823- 836.
- Singh, P., Arora, S., Singh, A., Strand, T. A., & Makharia, G. K. (2016). Prevalence of celiac disease in Asia: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 31(6), 1095-1010.
- Skendi, A., Papageorgiou, M., & Varzakas, T. (2021). High protein substitutes for gluten in gluten-free bread. *Foods*, 10(9), 1997.
- Soya, S., & Ün, C. (2014). Çölyak hastalığındaki moleküler ve genetik gelişmeler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 57, 274-282.
- Studerus, D., Hampe, E. I., Fahrer, D., Wilhelmi, M., & Vavricka, S. R. (2018). Cross-contamination with gluten by using kitchen utensils: fact or fiction?. *Journal of Food Protection*, 81(10), 1679-1684.
- Sullivan, D. (2013). Avustralya ve Yeni Zelanda için glutensiz düzenlemenin gözden geçirilmesini desteklemek için. *Gıda Avustralya*, 65(5), 5-6.
- Şat, İ. G., & Keleş, F. (2004). Fitik asit ve beslenmeye etkisi. *Gıda*, 29(6), 405-409.
- Tarım ve Orman Bakanlığı (2012). Türk Gıda Kodeksi Gluten İntoleransı Olan Bireylere Uygun Gıdalar Tebliği. Tebliğ No: 2012/4
- Tarım ve Orman Bakanlığı (2017). Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği. Sayı: 29960

- Taylor, S. L., & Baumert, J. L. (2010). Cross-contamination of foods and implications for food-allergic patients. *Current Allergy and Asthma Reports*, 10(4), 265-270.
- Theethira, T. G., & Dennis, M. (2015). Celiac disease and the gluten-free diet: consequences and recommendations for improvement. *Digestive Diseases*, 33(2), 175-182.
- Thompson, T., & Simpson, S. (2015). A comparison of gluten levels in labeled gluten-free and certified gluten-free foods sold in the United States. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(2), 143-146.
- Thompson, T., Lee, A. R., & Grace, T. (2010). Gluten contamination of grains, seeds, and flours in the United States: a pilot study. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(6), 937-940.
- Toplu Beslenme Sistemleri (Toplu Tüketim Yerleri) İçin Ulusal Menü Planlama ve Uygulama Rehberi (2020). ISBN: 978-975-590-776-5. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1184. Baskı, Ankara.
- Türksoy, S. (2018). Tam tane baklagil unlarının kimyasal, fonksiyonel ve reolojik özelliklerinin belirlenmesi. *Gıda*, 43(1), 78-89.
- Tye-Din, J. A., Galipeau, H. J., & Agardh, D. (2018). Celiac disease: A review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. *Front. Pediatr.*, 6, 350.
- Ulukut, A. (2010). Çerezlik mısır hamuruna nohut unu, yer fıstığı unu ve kırmızıbiber tohumu unu eklenmesi sonucu ısıl ve reolojik özelliklerde meydana gelen değişimin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 111s.
- Ulusoy, H. G., & Rakıcıoğlu, N. (2019). Glutensiz diyetin sağlık üzerine etkileri. *Bes. Diy. Derg.*, 47(2), 87-92.
- Vincentini, O., Izzo, M., Maiale, F., Gonnelli, E., Neuhold, S., & Silano, M. (2016). Risk of cross-contact for gluten-free pizzas in shared-production restaurants in relation to oven cooking procedures. *Journal of Food Protection*, 79(9), 1642-1646.
- Vukman, D., Viličnik, P., Vahčić, N., Lasić, D., Niseteo, T., Krbavčić, I. P., ... & Bituh, M. (2021). Design and evaluation of an HACCP gluten-free protocol in a children's hospital. *Food Control*, 120, 107527.
- Wieser, H., Segura, V., Ruiz-Carnicer, Á., Sousa, C., & Comino, I. (2021). Food safety and cross-contamination of gluten-free products: A narrative review. *Nutrients*, 13(7), 2244.

- Witek, M., Maciejaszek, I., & Surówka, K. (2020). Impact of enrichment with egg constituents on water status in glutenfree rice pasta—nuclear magnetic resonance and thermogravimetric approach. *Food Chemistry*, 304, 125417.
- Yağdı, S. D., & Konuşkan, Z. G. (2021). Glutensiz ürünlerde kullanılan alternatif protein kaynakları. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (32), 32-39.
- Yarpuz, D. (2011). Glutensiz ekmek üretimi üzerine araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya 113s.
- Yaver, E., & Bilgiçli, N. (2020). Tahıl benzeri ürünler: bileşimi, beslenme-sağlık üzerine etkileri ve tahıl ürünlerinde kullanımı. *Food and Health*, 6(1), 41-56.
- Yıldırım, D. (2019). Çölyak hastalığı olan çocuklarda beslenme durumunun değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 131s.
- Yıldırım, E. (2020). Çölyak hastalığı ve glutensiz besleme. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 175-187.
- Yönel, O., & Özdil, S. (2014). Çölyak hastalığı. *Güncel Gastroentoloji*, 18(1), 93-100.
- Zandonadi, R. P., Botelho, R. B. A., & Araújo, W. M. C. (2014). Psyllium as a substitute for gluten in pastas. *Journal of Culinary Science & Technology*, 12(2), 181-190.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 49

insac



**Veteriner Cerrahi Uygulamalarında Güncel Yaklaşımlar
(Ozmen İstek)**

Veteriner Cerrahi Uygulamalarında Güncel Yaklaşımlar

Ozmen İstek

*Muş Alparslan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
E-mail: o.istek@alparslan.edu.tr*

1. Giriş

1.1. Dijital Çıkarma Anjiyografisi

Veteriner hekimlikte klinik alanda tanısal ve tedavi yöntemleri açısından yapılan araştırma ve uygulamalarda kullanılan microPET, manyetik rezonans mikroskopisi, microSPECT, optik görüntüleme ve microCT gibi görüntüleme sistemlerine yönelik yeni yaklaşımlar büyük ilgi yaratmıştır. Uygulanan bu fonksiyonel görüntülemelerin, kullanım kolaylığı ve kan akışındaki hızlı fizyolojik değişiklikleri yakalama yeteneği göz önüne alındığında, dijital çıkarma anjiyografisi de (DSA) bu alanda yapılan uygulamalara büyük katma değer sağlamıştır (Shpilfoyl vd., 2000:2008–2023). İlk olarak 1970'lerde Mistretta ve arkadaşları tarafından köpek, domuz ve insanlarda yaptıkları çalışmalarla klinik tanıda dijital çıkarma anjiyografisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Daha sonraları erken prototip ünitelerinin mükemmel kontrast duyarlılığı, Robb ve Steinberg tarafından tanımlanması ile intravenöz anjiyografi tekniklerine olan ilginin artmasına yol açmıştır. 1980'lerin başında, intravenöz DSA güçlü bir nörodiagnostik araç olarak kabul edilmiş ve arteriyel enjeksiyonları kullanan dijital teknolojin uygulamalarına da bir genişleme gözlenmiştir (Bhargava vd., 1992:191–194, Leonardo ve Ryan 2019:93-121).

DSA, dijital görüntüleme açısından ilk olarak tanıtıldığında intravenöz enjeksiyon yetenekleri üzerinde durulan uygulamalardı ve halen geçerli olmalarına rağmen daha sonra ilerleyen dönemlerde klinik uygulamalar açısından başlangıçtaki popülitesi azalmıştır. İntravenöz DSA'nın, konvansiyonel anjiyografiye göre; hasta açısından daha düşük risk taşıması, hastalara muayenenin kolay yapılabilmesi ve çalışma maliyetinin düşük olması gibi avantajları iyi bilinmektedir; Dezavantajları yönüyle değerlendirildiğinde ise, uzaysal çözünürlüğün azalması ve yanlış kayıt insidansının yüksek oranlarda olması şeklinde sıralana bilinir (Leonardo ve Ryan 2019:93-121).

Klinik açısından dijital çıkarma anjiyografisi (DSA), serebral trombozlar, koroner kalp hastalıkları ve vaskülit gibi kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde sürekli baş vurulan bir sistem olmuştur. DSA görüntüleri, X-ray

görüntü dizisindeki maske görüntüsünden ve canlı görüntülerden çıkarılarak elde edilmiştir. İki sinyal yoğunluğu arasındaki fark, kontrast madde içeren damarları gösterir. Ancak, hasta hareketlerinin neden olduğu iki görüntü arasındaki uzamsal tutarsızlık nedeniyle, çıkarma anjiyografisi genellikle hareket artefaktları içerir ve taramalar arası hareket olarak adlandırılan bu durum ise damar görüntüleri bulanık çıkasına sebep olur. DSA görüntülerinde şekillenen hareket artefaktlarını azaltmak için çok sayıda görüntü kayıt algoritması önerilmiştir. Bu nedenle oluşan artefaktları ortadan kaldırmak için pivotal ve non-pivotal gibi kontrol noktalarına dayalı kayıt yöntemlerinin uygulanmasının gerekliliği vurgulanmıştır (Gao vd., 2019:1775–1784, Litjens vd., 2017:60–88, Shen vd., 2017: 221–248).

Ekstrakraniyal hastalıklar yönünde DSA'nın klinik amaçlı ilk kullanımı asemptomatik karotis üfürümleri ve endarterektomi gibi olgularda boyundaki karotis arter hastalıklarının semptomatik açıdan araştırılmasını amaçlamıştır. Karotis hastalıkları açısından spesifik olmayan semptomları olan ve postoperatif endarterektomi hastaları sıklıkla incelenmiştir. Birçok araştırmacı tarafından geleneksel intravenöz anjiyografi yöntemiyle kıyaslandığında, DSA'nın karotis bifurkasyonlarındaki aterosklerotik hastalık teşhisinde, mükemmel kalitede görüntüler elde edildiğinde bildirmişlerdir (Shaban vd., 2021).

İntrakraniyal intravenöz DSA için en popüler iki uygulama, transfenoidal hipofiz tümörü cerrahisinden önce parasellar karotid arterlerin değerlendirilmesini ve venooklüzif bozukluklarda veya tümör istilasında venöz sinüs açıklığının değerlendirilmesini içerir. Hipofiz tümörleri BT ile iyi bir şekilde gösterilse de ancak bazı durumlarda dev anevrizmaları veya parasellar internal karotid arterlerin ektazisini yatsıması zor olabilir. İntravenöz DSA görüntüleri, bir hipofiz neoplazmını simüle edebilen vasküler bozuklukları etkili bir şekilde ekarte edebilmektedir (Guo vd., 2018:472-475).

1.2. Robotik Cerrahi

Robotik sistemlere dayalı ilk kavramlardan yüzyıllar önce bahsedilmesine rağmen, robotların üretim, araştırma, ulaşım gibi birçok alanla tanışması son birkaç on yıla dayanır. İlerleyen bu sürece bağlı olarak cerrahi alanda robotların tasarlanmaları ise bununla ilintili ilerleyen bir süreçtir. Teknolojik yeniliklerin bu kadar hızlı gelişimi, robotik sistemlere yeni nitelikler getirmekte ve bu tekniklerde giderek daha fazla cerrahin eğitimi ile birleştiğinde, robotik cerrahinin avantajları, dezavantajları ve olası kullanımları hakkındaki verileri kalıcı olarak değiştirmektedir (Lane 2018: 5-7, Vito 2018:291-296).

Robotik cerrahi sistemleri cerrahın uygulamadaki etkisi dikkate alındığında üçe ayrılabilir. Bunlar; Denetleyici kontrollü (robotik kollar prosedürü önceden belirlenmiş bir programa göre yürütür), Telecerrahi (uzaktan cerrahi yani uzman bir cerrah tarafından uzaktan manipüle edilen robotik kollar tarafından gerçekleştirilir) ve paylaşımlı kontrol (Cerrah, aletleri doğru bir şekilde manipüle etme özelliklerinden dolayı, yardımcı olarak robotik kolları kullanarak prosedürü gerçekleştirir) olarak ifade edilebilir. Uygulama açısından bu robotlar, belirli bir prosedür türünde beyin cerrahisi, üroloji, jinekoloji gibi belirli bir alana yönelik kullanılırken her cihaz, cerrahların becerilerini geliştirip hatalarını telafi etmek için tasarlanmıştır. Robotik sistemleri sınıflandırılmasında kullanılan bir başka yöntem de onların prosedürel rollüleridir. Bunlar ise; pasif rol, kısıtlı rol ve aktif roldür. Bu sistemlerden cerrahların destekleyip yüklerini azaltarak, sorumluluğu daha çok makinelerle taşıdığı için aktif role sahip robotlar tercih edilmektedir (Sheetz vd., 2020:1-9, Shabat vd., 2018:291-296).

Gelişimleri yönüyle bakıldığında günümüze kadar kullanılan başlıca robotik sistemler;

Cyberknife; önceden yüklenmiş bilgisayarlı tomografi görüntüleriyle yönlendirilen, bir tümöre radyasyon tedavisini doğru bir şekilde konumlandırıp ve uygulayan otonom cihazlardır. Ezop; endoskoplara kullanılan, ses kontrollü robotik bir sistemdir. Sadece görsel destek için kullanıldığı için kısıtlı bir rolü sahiptir. Robodoc; ortopedik alanında özellikle de kalça protezi için tasarlanmış bir robottur. Acrobat; ortopedik cerrahide robotik kullanımına bir başka örnektir. Robodoc'a benzese de total diz artroplastisi uygulamalarında kullanılır. NeuroMate; cerrahide kullanılan ilk tıbbi robotlardan biridir olan, ameliyat öncesi görüntülerle yönlendirilen ve ana özelliği olarak aletleri hassas bir şekilde konumlandırıp insan kaynaklı hataları ortadan kaldırma yeteneğine sahip bir sistemdir. ZEUS; laparoskopik ve torakoskopik cerrahi işlemlerde kullanılan bir robottur. Biri kesinlikle endoskop için kullanılan, ses kontrollü AESOP kolu, diğer ikisi ise cerrahi laparoskopik aletleri manipüle etmek için kullanılan üç robotik kola sahiptir. Burada kullanılan telecerrahi teknolojisi geliştirilerek yerini da Vinci robotunda kullanılabilmektedir. Da Vinci robotu; en yeni ve karmaşık robotik sistemdir ve son güncellemeleri ile giderek daha minimal invaziv cerrahi işlemler için en çok arzu edilen teknoloji haline gelmiştir. Ayrıca genel laparoskopik uygulamalarda kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanan ilk üründür. (Davies 2015:54, Camarillo vd., 2004:2-15, Carlton 2019: 819–820, Robert vd., 2021:137-146).

Veteriner cerrahi alanında robotik cerrahi, minimal invaziv cerrahinin en yeni uygulama formlarından biri olarak tanımlanabilir. İnsan tıbbında minimal invaziv cerrahinin (MIS) modern çağı 1980'lerin sonlarına doğru patlama göstermiştir. Buna karşılık, veteriner cerrahi açısından, minimal

invaziv bir yaklaşıma aynı paradigmayla kaymasını henüz tam olarak gerçekleşmemiştir. Veterinerlik yönünden hastalarda, laparoskopi gibi MIS yaklaşımlarının, açık cerrahiye kıyasla belirli cerrahi morbiditelerin şiddetini veya insidansını azalttığı hipotezini destekleyen bazı kanıtların varlığından söz etmek mümkündür (Davidson vd., 2004: 62–69, Devitt vd., 2005:921–927, Culp vd., 2009:811–817). Bununla birlikte, veteriner cerrahi açısından, MIS alanındaki gelişmeler hızlı bir şekilde olmakla birlikte hala emekleme aşamasındadır ve robotik cerrahinin veteriner cerrahi alanına uyarlanabilmesi için daha fazla kanıta dayalı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır (Mayhew 2011:177–8).

1.3. Veteriner Cerrahide Yapay Zekâ

Sürekli gelişerek değişim gösteren teknolojilerde önemli ilgi odakları olan öğrenme ve analiz etme gibi akıllı davranışlar sergileyen bilgisayar donanım ve yazılımların yansıması olarak tanımlanan yapay zekâ (Artificial Intelligence (AI)) modern yaşamda birçok çalışma alanına girmesine ilham vermiştir. Bilgisayarlarda bu özelliklerin hayat bulması için farklı biçimde çalışmasını sağlayan ve çağdaş mantıksal akıl yürütmenin kurulmasına yardımcı olan akıllı yazılımlar ve sistemler yaratmıştır (Büyükgöze ve Dereli 2019:7-10, Ramesh vd., 2004:334-338).

İlk olarak terimsel anlamda John McCarthy tarafından “akıllı makineler ve akıllı bilgisayar programları yapma bilimi ve mühendisliği” olarak tanımlanmıştır (McCarthy, 2007). Günümüzde özellikle sağlık alanında AI klinik teşhisleri ve tedavileri tahmin etmek için tasarlanmış bir bilgisayar yazılımı olarak ifade edilebilir. AI sayesinde tespit ettiği veri kümesi sayesinde küme içinde anlamlı ilişkiler kurarak birçok klinik vakada tanı, tedavi ve sonuçları tahmin edebilme yetisine sahiptir (Chan vd., 2018).

Yapay zekaya muhtemel en umut verici yaklaşımı, robotların asistan olarak kullanılmasıdır. Bilişsel gerileme veya sınırlı hareket kabiliyeti olan yaşlı yetişkinler için özel olarak geliştirilmiş sağlıklı bir robot buna iyi bir örnektir. Yine Japonların ürettiği sağlık robotları bu teknolojilerin en gelişmişleri olarak gösterilebilirler. Bu robotlar cerrahide asistan cerrah hatta baş cerrah olarak kullanılabilmektedir. (Hamet ve Tremblay 2017:36-40).

Yapay zekanın veterinerlik sahasında kullanılan yöntem, terminoloji ve nasıl uygulanacağı ile ilgili kurallar, kullanılan genel kavram ve terimleri anlamaktan geçer. Bu kalıpları öğrenmenin yolu ise makine öğrenimidir (ML). Makine öğrenimi modelleri denetimli, denetimsiz ve yarı denetimli öğrenme şeklinde sıralanabilir. Denetimli öğrenmede; verileri sınıflandırmak veya bir sayıyı tahmin etmek için algoritmaları eğitmek için etiketli veri kümeleri kullanılır. Denetimli öğrenme, ML modelini görev için eğitmeden önce tıbbi verilerin sonuçlarının (yani tanı veya sınıflandırmanın) bilinmesini

gerektirir. Bu tür ML'de algoritmanın çok sayıda veri ve ilgili etiketlere ihtiyacı vardır. Klinik olarak en ilgili verileri sağladıkları için cerrahi uygulamalarda ML algoritmaları için en yaygın öğrenme şekli olduğunu söylemek mümkündür. Denetimsiz öğrenmenin amacı ise, verileri ayrıntılı olarak inceleyerek klinik olarak yararlı olabilecek ilişkiler veya korelasyonlar olup olmadığını görüp verileri anlamlandırmaya yardımcı olmaktır. Yarı denetimli öğrenmede ise, kombinasyon yaklaşımı kullanır ve bazı verilerde sonucun eksik olduğu algoritmaları geliştirmek için değerli olabilir (Chand vd., 2018:1-4, Aruni vd., 2018:221, Borstelmann 2020:13-25).

Cerrahi açıdan dijital veriler mevcutsa ve düzenlenebiliyorsa, AI teknolojilerinden yararlanılabilir. Yapılan çalışmalara bakıldığında bu yararlanım tanısal tıbbi görüntüleme ile sınırlı görünmektedir. Büyük ölçüde verilerin çoğu (radyografiler, ultrason, CT, MRI ve nükleer tıp) ve bunlara karşılık gelen raporlar dijital formdadır. Pelvik radyograflardaki görüntü özelliklerini sınıflandırmak için görüntü tabanlı bir sinir ağı geliştirildi (McEvoy ve Amigo 2013:122-126). Evrişimli sinir ağlarının (Convolutional Neural Network-CNN's) ortaya çıkmasıyla, AI ait birçok araştırma makalesinde, köpek BT'sinden göğüs radyografilerine (Banzato vd., 2021:3964, Li vd., 2020:611-618), kedilerde göğüs radyografilerine (Banzato vd. 2021), köpek ultrason görüntülerinden (Banzato vd., 2018:35-40) köpek MRI görüntülerine (Banzato vd., 2021:3964-28), köpeklerde optik koherens tomografiye kadar tıbbi görüntülerde hastalıkları ve anormallikleri tespit etmek için CNN'lerin kullanımı bildirilmiştir. Yine yapılan bazı çalışmalarda görüntüleme için yapılan AI uygulamalarının, köpeklerde toraks anomalilerinin doğru şekilde tespit edebildiğini vurgulanmıştır (Miller 2018:8-21, Camarillo vd., 2004:2-15). Ayrıca yakın zamanda köpeklerin radyoterapi planlamasında otosegmentasyonda (CT taramalarında normal dokuların otomatik olarak şekillendirilmesi) uygulanmıştır (Park vd., 2021) İyi yetiştirilmiş yarış atlarında ultrason görüntülerinde (Basran vd., 2020) ve proksimal sesamoid kemiklerin mikro-CT görüntülerinde radyomik analizleri de araştırılmıştır (Basran vd., 2021:277-286).

Yapay zekâ sistemleri dijital sağlık bilişimi ve hasta kayıt sistemlerine bağlandığında, veteriner hekimlerin iş yüklerini azaltıp süreçleri kısaltıp kolaylaştırmak için kullanılabilirler ya da teşhis ekipmanı ile kullanıldıklarında, hastalığın tespiti veya sınıflandırılması noktasında doğru teşhis koymada yardımcı olabilirler. Son yıllarda geliştirilen yapay zekâ teknolojilerinin sağlık hizmetlerinde kullanılması önemli bir gelişme olmuş fakat beraberinde gelecekte yapay zekâ uygulamalarının hekimlerin yerini alıp almayacağı tartışmalarının artmasına da neden olmuştur. Şüphesiz makinelerin klinisyenlerin yerini tamamen alması imkansızdır ancak AI'nın klinisyenlerin doğru klinik kararlar almasına yardımcı olması veya sağlık

hizmetinin belirli işlevsel alanlarında (örneğin radyoloji) insan kararlarını değiştirmesi mümkün olabilecektir (Jiang vd., 2017).

1.4. Veteriner Cerrahi Alanında Baskı Uygulamaları

Veteriner cerrahi alanında bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi gelişmiş görüntüleme, yüksek çözünürlüklü ve 3 boyutlu (3D) görüntüler tanı koymada, yapılacak cerrahik operasyonları planlamada ve tedavi sonuçlarını gözlemleme açısından vazgeçilmez hale gelmiştir (Rengier vd., 2010:335-341, Chae vd., 2015:25). Bilgisayar destekli tasarım (CAD) yazılımı, gelişmiş 3D görüntüleme çalışmalarının yeniden yapılandırılmasına olanak sağlar. Bu 3D görüntüler, komplike yaralanmalar, malformasyonlar, tümörler veya diğer lezyonların mevcut olduğunda uzamsal hizalamanın 4 doğru bir şekilde değerlendirilmesine izin vererek 2 boyutlu (2D) radyograflara kıyasla birçok avantajlar sunar. 3D baskı, dijital bir görüntü dosyasından katı bir nesnenin üretilmesidir. Hızlı prototipleme olarak da bilinen 3D baskı, ilk olarak 1986 yılında Charles Hull tarafından patenti alınmış ve “sterolitografi” olarak adlandırılmıştır. Veteriner cerrahi açısından ise ilk olarak 2003 yılında bir köpekte bir osteotomi operasyonunu planlamak ve uygulamak üzere 3D baskının kullanıldığını bildirmişlerdir (Harrysson vd., 2003:37-42).

Mevcut dijital görüntülerin fiziksel, 3D baskılara dönüştürülmesi birkaç adımı içermektedir. CT, MRI veya 4D ultrasonografi gibi aktarıcılardan elde edilen veriler, Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (DICOM) görüntüleri olarak depolanır. Bu tür veriler, iç kulak veya nazotrakeal tüp gibi nesnel iç ve dış yapıların yeniden üretilmesine izin verir (Oberoi vd., 2020, Mcmenamin vd., 2014:479-486). Alternatif olarak CAD prototipleri oluştururken, işleme kusurlarını giderip düzenleyerek modeller şekillendirilir veya anatomik modeller yeniden oluşturmak üzere kopyaları tasarlanır. Görüntülerin 3D bilgisayar prototiplerine dönüştürülmesi (Wilhite ve Wölfel 2019: 609-620, Harrysson vd., 2015:647-654) kısaca aşağıdaki adımları içerir. Bunlar;

(1) canlı veya kadavra modellerinden veya CAD'lerden prototip bileşenlerin (görüntüler gibi) elde edilmesi;

(2) orijinal verileri, tipik olarak stereolitografi dosyasından (STL) veya diğer dosya türlerinden (OBJ, 3DM gibi) oluşan "ağlardan" meydana gelen 3D yüzey modellerine dönüştürülmesi;

(3) görüntüyü ve yapaylıkları azaltmak için modeli yazılımla işlemek,

(4) model dosyasını yazıcı tarafından tanınan bir dosya türüne dönüştürmek şeklinde sıralanabilir.

Dijital prototipler, tek polimerlerin biriktirilmesiyle ya da birkaç farklı malzemenin katmanlanmasıyla oluşturulan üretim süreci aracılığıyla 3D olarak yazdırılır (Huang vd., 2015, Haleem ve Javaid 2020:215-223). Veteriner cerrahide kullanılan yazıcılar baskı teknolojilerine sınıflandırıldığında;

- (1) Termoplastik malzemelerin ekstrüzyonu,
- (2) Ultraviyole ışık-stereolitografi aparatı (SLA), polijet (PJ), colorjet/multijet (CJ/MJM) kullanılarak sıvı reçine polimerizasyonu,
- (3) Termoplastiklerin veya metallerin toz parçacıklarının lazer tarama veya elektron ışını eritme (EBM) ile füzyonu;
- (4) Vaks, kompozitler, metaller, polimerler veya seramikler gibi püskürtmeli malzemeleri katmanlarla (inkjet/ IJ) bağlanması olarak sıralanabilir. Ayrıca kullanılacak yazıcı belirlenirken uygulama türü, doğruluk, baskı hızı, teknik gereksinimler, alt tabakaları veya renkleri karıştırma yeteneği, boyut, maliyet ve malzemeler dahil olmak üzere çok sayıda kriter dikkate alınır (Wilhite ve Wölfel 2019:609- 620, Harrysson vd., 2015:647-654).

Son yıllarda 3D baskı üzerine yapılan çalışmalar çok hızlı bir şekilde artmaya devam etmektedir. Veteriner cerrahi alanında 3D baskının kullanımı, teşhisten tedaviye kadar birçok aşamada farklı amaçlarla gelişmeye ve buna bağlı olarak da kullanılmaya devam etmektedir. 3D baskı ürünlerinin uygulama açısından sahada sağladığı avantajları;

- (1) Teşhis prosedürlerinde detaylı ve gerçekçi bir anlayış sağlaması, 3D modeller üzerinde sağlanan eğitim uygulamalarının ekonomik olarak gerçekleştirilmesini sağlamak,
- (2) Hasta sahiplerine tanı ve uygulanacak tedavi ile ilgili olarak daha etkin ve doğru bilgilerin aktarımını sağlamak,
- (3) 3D model üzerinde daha ayrıntılı, gelişmiş ve gerçeğe yakın cerrahi planlama ve danışmanlık, hastaya özel cerrahi prosedürün 3D model üzerinde denenmesi,
- (4) Ameliyat ve anestezi süresinin kısaltılması, bu sayede uzadığında ortaya çıkabilecek diğer risklerin azaltılması,
- (5) Yapılan cerrahi uygulamalarda iyatrojenik hasar, kan kaybı gibi risklerin en aza indirilmesi,
- (6) 3D baskılı hastaya özel cerrahi delme ve kesme kılavuzları sayesinde planlanan yöntemin en az hata payıyla uygulanması ve tüm bunlara bağlı olarak cerrahi tedavilerin başarısını ve etkinliğini arttırarak komplikasyonla

buna bağı riskleri azaltmak şeklinde sıralamak mümkündür (Deveci 2022:130-142).

Veteriner ortopedi uygulamaları açısından 3D baskı esas olarak kemik modelleri, karmaşık hastaya özel implantlar ve cerrahi kılavuzların oluşturulması için kullanılır. 3D baskılı veteriner modelleri, karmaşık mandibula rekonstrüktif ameliyatları, oral/maksillofasiyal kırıklar, açısız uzuv ve kafatası deformitelerinin tedavisi sırasında cerrahi planlamada etkin olarak önemli faydalar sağlar (Vaughan 2018, Toni vd., 2020:53-58). Kraniyofasiyal cerrahide, 3D basılmış kafatasları, cerrahların kraniyal sinirler, damarlar ve kafatası mimarisi arasındaki belirsiz ilişkilerde gezinmesine, (Strøm vd., 2016:409-415) sanal osteotomiler gerçekleştirmesine (Arzi vd., 2015) ve kemik plakalarını konturlama öncesi yapmasına yardımcı olmuştur (Southerden ve Barnes 2018). Kırık fragmanları naylonlu SLS kullanılarak baskıları yapıp ardından kırığın anatomik redüksiyonunu planlayarak postoperatif maloklüzyonu önlemek için bir dental kompozit ile birleştirilmiştir (Southerden 2018). İleri ağız ve çene cerrahisi geçiren küçük hayvanların 3D baskıları üzerinde implantları konturlama ve ameliyatı prova etme yeteneği sağladığı ayrıca ameliyat süresini de yaklaşık 15 dakika azalttığı tespit edilmiştir. (Winer 2017:942-951). Bu etkinin, bu prosedürlerle ilişkili morbiditeyi etkilemesi olası değildir. Benzer şekilde, daha kısa bir anesteziden kaynaklanan maliyet tasarrufu, 3D baskının üretilmesiyle ilişkili maliyete karşı kıyaslanmalıdır.

Yumuşak doku cerrahisinde, kardiyovasküler sistem operasyonlarında, transplantasyon ameliyatlarında veya önemli hayati fonksiyonlara sahip organlarda şekillenen tümöral kitlelerin çıkarılmasında 3D baskı ürünlerinin avantajlarından başarıyla yararlanılmaktadır. Göz alanında; 3D türü ürünler, yaygın oküler koşulların erken tespitine yardımcı olan aletler, terapötik tanı amaçlı olarak hastalar için özel olarak yapılmış cihazlar, 3D baskılı kontakt lensler ve göz içi implantlar, cerrahi planlamaya yardımcı olan, hasta ve tıbbi durumu iyileştiren modeller şeklinde sıralanabilir (Dorbandt vd., 2017:58-64, Sommer ve Blumenthal 2019: 1815-1822).

Veteriner cerrahi uygulamaları için yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar sonrasında başarılı sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Bugüne kadar 3D baskı ile hayvan üzerinde kardiyovasküler, kırık, kemik, kornea ve nöral yapılar üretilmiştir. Ayrıca, beşerî hekimlik alanında yapılan araştırmalarda hayvandan üretilen hücrelerin veya modellerin kullanılması, veterinerlik sahasında kullanılmaları açısından büyük bir katma değer sağlamıştır (Jamieson vd., 2021).

2. Referanslar

- Aruni G., Amit G., Dasgupta P. (2018). New Surgical Robots on the Horizon and the Potential Role of Artificial Intelligence. *Investig Clin Urol.* 59: 221.
- Arzi B., Cissell DD., Pollard RE., Verstraete FJM. (2015). Regenerative approach to bilateral rostral mandibular reconstruction in a case series of dogs. *Front Vet Sci.* 2:4. doi:10.3389/fvets.2015.00004.
- Banzato T., Bonsembiante F., Aresu L., Gelain ME., Burti S., Zotti A. (2018). Use of transfer learning to detect diffuse degenerative hepatic diseases from ultrasound images in dogs: a methodological study. *Vet J.* 233:35–40. doi:10.1016/j.tvjl.2017.12.026
- Banzato T., Wodzinski M., Burti S., et al. (2021). Automatic Classification of Canine Thoracic Radiographs Using Deep Learning. *Sci Rep.* 11(1):3964. doi:10.1038/s41598-021- 83515-3.
- Banzato T., Wodzinski M., Tauceri F., et al. (2021). An AI-Based Algorithm for the Automatic Classification of Thoracic Radiographs in Cats. *Front Vet Sci.*;8:731936. doi:10.3389/ fvets.2021.731936.
- Basran PS., Gao J., Palmer S., Reesink HL. (2021). A Radiomics Platform for Computing Imaging Features from μ CT Images of Thoroughbred Racehorse Proximal Sesamoid Bones: Benchmark Performance and Evaluation. *Equine Vet J.* 53(2):277–286. doi:10.1111/evj.13321.
- Basran PS., Porter I., Forman M. (2020). Machine Learning of Feline GI Disorders Using Abdominal Ultrasound Images. Published online. doi:10.17605/OSF.IO/AUF5C.
- Bhargava V., Hagan G., Miyamoto MI., Ono S., Rockman H. and Ross JJ. (1992). “Systolic and Diastolic Global Right and Left Ventricular Function Assessment in Small Animals Using an Automated Angiographic Technique,” in *Proc. IEEE Comput. Cardiol.*, pp. 191–194.
- Borstelmann SM. (2020). Machine Learning Principles for Radiology Investigators. *Acad Radiol.* 27(1):13–25. doi:10.1016/j. acra.2019. 07.030
- Büyükgöze S. & Dereli E. (2019). Dijital Sağlık Uygulamalarında Yapay Zekâ. VI. Uluslararası Bilimsel ve Mesleki Çalışmalar Kongresi-Fen ve Sağlık,07-10.
- Camarillo DB., Krummel TB., Salisbury JK. (2004). Robotic Technology in Surgery: Past, Present and Future. *The American Journal of Surgery*, 188(4): 2-15.

- Campos LA., Schenning RC. (2019). Digital Subtraction Angiography. Imaging in Peripheral Arterial Disease pp 93–121.
- Chae MP., Rozen WM., McMenamin PG., Findlay MW., Spychal RT., Hunter-Smith DJ. (2015). Emerging Applications of Bedside 3D Printing in Plastic Surgery. *Front Surg.* 2:25. doi:10.3389/fsurg.2015.00025.
- Chan YK., Chen YF., Pham T., Chang W., Hsieh MY. (2018). Artificial Intelligence in Medical Applications. *J Healthc Eng.* 4827875. doi: 10.1155/2018/4827875. PMID: 30123442; PMCID: PMC6079562.
- Chand M., Ramachandran N., Stoyanov D., Lovat L. (2018). Robotics, Artificial Intelligence and Distributed Ledgers in Surgery: Data is Key! *Tech Coloproctol*; 1-4.
- Culp WT., Mayhew PD., Brown DC. (2009). The Effect of Laparoscopic Versus Open Ovariectomy on Postsurgical Activity in Small Dogs. *Vet Surg.* 38: 811–17.
- Davidson EB., Moll HD., Payton M. (2004) Comparison of Laparoscopic Ovariohysterectomy and Ovariohysterectomy in Dogs. *Vet Surg* 33: 62–9. doi: 10.1111/j.1532-950X.2009.00572.x.
- Davies B. (2015). Robotic Surgery – A Personal View of the Past, Present and Future. *International Journal of Advanced Robotic Systems*, 12(5): 54.
- Deveci MZY., Altuğ ME., İŞLER CT., Alakuş H., Kırgız Ö., Alakuş İ. (2022). Three-Dimensional Printing Applications in Veterinary Surgery. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*.7(1), 130 – 142. <https://doi.org/10.31797/vetbio.983275>.
- Devitt CM., Cox RE., Hailey JJ. (2005). Duration, Complications, Stress, and Pain of Open Ovariohysterectomy Versus a Simple Method of Laparoscopic-Assisted Ovariohysterectomy in Dogs. *J Am Vet Med Assoc* 227: 921–7.
- Dorbandt DM., Joslyn SK. & Hamor RE. (2017). Three-Dimensional Printing of Orbital and Peri-Orbital Masses in Three Dogs and Its Potential Applications in Veterinary Ophthalmology. *Veterinary Ophthalmology*, 20(1), 58-64. doi:10.1111/vop.12352,
- Gao Yufeng, Song Yu, Yin Xiangrui, Wu Weiwen, Zhang Lu, Chen Yang , Shi Wanyin (2019). Deep Learning-Based Digital Subtraction Angiography Image Generation. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 14(10):1775-1784. DOI: 10.1007/s11548-019-02040-x.

- Guo C., Shi X., Ding X., Zhou Z. (2018). Analysis of Radiation Effects in Digital Subtraction Angiography of Intracranial Artery Stenosis. *World Neurosurg.* 115:472-475. doi: 10.1016/j.wneu. 2018.04.072.
- Gyles C. (2019). Robots in Medicine. *Can Vet J.* 60(8): 819–820.
- Haleem A., Javaid M. (2020). 3D Printed Medical Parts with Different Materials Using Additive Manufacturing. *Clin Epidemiol Global Health.* 8(1):215-223. doi:10.1016/j.cegh. 2019.08.002.
- Hamet P., & Tremblay J. (2017). Artificial intelligence in medicine. *Metabolism*, 69, S36-S40.
- Huang Y., Leu MC., Mazumder J., Donmez A. (2015). Additive Manufacturing: Current State, Future Potential, Gaps and Need, and Recommendations. *J Manuf Sci Eng Trans ASME.* 137(1):014001. doi:10.1115/1.4028725.
- Jamieson CD., Keenan P., Kirkwood DA., Oji S., Webster C., Russell KA. & Koch TG. (2021). A Review of Recent Advances in 3D Bioprinting with An Eye on Future Regenerative Therapies in Veterinary Medicine. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 947. doi:10.3389/fvets. 2020.584193.
- Jiang, F., Jiang, Y., Zhi, H., Dong, Y., Li, H., Ma, S., ... & Wang, Y. (2017). Artificial Intelligence in Healthcare: Past, Present and Future. *Stroke and Vascular Neurology*, 2(4).
- Lane T. (2018). A Short History of Robotic Surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 100(6): 5-7. DOI: 10.1308/rcsann.suppl.5.
- Li S., Wang Z., Visser LC., Wisner ER., Cheng H. (2020). Pilot Study: Application of Artificial Intelligence for Detecting Left Atrial Enlargement on Canine Thoracic Radiographs. *Vet Radiol Ultrasound.* 61(6):611–618. doi:10.1111/ vru.12901
- Litjens G., Kooi T., Bejnordi BE., Setio AAA., Ciompi F., Ghafoorian M., van der Laak JAWM., van Ginneken B., Sánchez CI. (2017). A Survey on Deep Learning in Medical Image Analysis. *Med Image Anal.* 42:60-88. doi: 10.1016/j.media.2017.07.005.
- Mayhew P. (2011a). Developing Minimally Invasive Surgery in Companion Animals. *Vet Rec.* 169: 177–8. doi: 10.1136/vr.d5125.
- McCarthy J. (2007). What is Artificial Intelligence. Available from: <http://www-formal.stanford.edu/jmc/whatisai/whatisai.html>.

- McEvoy FJ., Amigo JM. (2013). Using Machine Learning to Classify Image Features from Canine Pelvic Radiographs: Evaluation of Partial Least Squares Discriminant Analysis and Artificial Neural Network Models. *Vet Radiol Ultrasound*. 54(2):122–126. doi:10.1111/vru.12003.
- Mcmenamin PG., Quayle MR., Mchenry CR., Adams JW. (2014). The Production of Anatomical Teaching Resources Using Three Dimensional (3D) Printing Technology. *Anat Sci Educ*. 7(6):479-486. doi:10.1002/ase.1475.
- Miller RA. (2018). Medical Diagnostic Decision Support Systems-Past, Present, And Future: A Threaded Bibliography and Brief Commentary. *J Am Med Informatics Assoc*.1: 8-27.
- Oberoi G., Eberspächer-Schweda MC., Hatamikia S., et al. (2020). 3D Printed Biomimetic Rabbit Airway Simulation Model for Nasotracheal Intubation Training. *Front Vet Sci*. 7:587524. doi:10.3389/fvets.2020.587524.
- Ola H., Cormier DR., Marcellin-Little DF., Fajal K. (2003). Rapid Prototyping for Treatment of Canine Limb Deformities. *Rapid Prototyping J.*;9(1):37-42. doi:10.1108/ 13552540310455647.
- Ola H., Marcellin-Little DJ., Horn TJ. (2015). Applications of Metal Additive Manufacturing in Veterinary Orthopedic Surgery. *J Miner Met Mater Soc*. 67(3):647-654. doi:10.1007/s11837-015-1295-x.
- Park J., Choi B., Ko J., et al. (2021). Deep-Learning-Based Automatic Segmentation of Head and Neck Organs for Radiation Therapy in Dogs. *Front Vet Sci*. 8:721612. doi:10.3389/ fvets.2021.721612.
- Ramesh AN., Kambhampati C., Monson, JR. & Drew, PJ. (2004). Artificial Intelligence in Medicine. *Annals of the Royal. College of Surgeons of England*. 86(5):334–338. [https://doi.org/ 10.1308 /147870804290](https://doi.org/10.1308/147870804290).
- Rengier F., Mehndiratta A., von Tengg-Kobligh H., et al. (2010). 3D Printing Based on Imaging Data: Review of Medical Applications. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 5(4):335-341. doi: 10.1007/s11548-010-0476-x.
- Shaban S., Huasen B., Haridas A., Killingsworth M., Worthington J., Jabbour P., Bhaskar SMM. (2021). Digital Subtraction Angiography in Cerebrovascular Disease: Current Practice and Perspectives on Diagnosis, Acute Treatment and Prognosis. *Acta Neurologica Belgica*. <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01805-z>.

- Sheetz KH., Claflin J., Dimick JB. (2020). Trends in the Adoption of Robotic Surgery for Common Surgical Procedures. *JAMA Network Open*. 3(1):1-9. doi:10.1001/jamanetworkopen.
- Shen Dinggang, Wu Guorong, Suk Heung-Il. (2017). Deep Learning in Medical Image Analysis. *Annu Rev Biomed Eng*. 19:221-248. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044442.
- Shpilfoygel SD., Close RA., Valentino DJ. and Duckwiler GR. (2000). "X-ray Video Densitometric Methods for Blood Flow and Velocity Measurement: A Critical Review of Literature," *Med. Phys.*, vol. 27, pp. 2008–2023.
- Sommer AC., Blumenthal EZ. (2019). Implementations of 3D printing in Ophthalmology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 257(9):1815-1822. doi: 10.1007/s00417-019-04312-3.
- Southerden P., Barnes DM. (2018). Caudal Mandibular Fracture Repair Using Three-Dimensional Printing, Presurgical Plate Contouring and A Preformed Template to Aid Anatomical Fracture Reduction. *J Feline Med Surg Open Rep*. 4(2):205511691879887. doi:10.1177/2055116918798875.
- Strøm PC., Arzi B., Cissell DD., Verstraete FJM. (2016). Ankylosis and Pseudoankylosis of The Temporomandibular Joint in 10 Dogs (1993-2015). *Vet Comp Orthopedics Traumatol*. 29(5): 409-415. doi:10.3415/VCOT-15-11-0189.
- Toni C., Oxley B., Clarke S., & Behr S. (2020). Accuracy of Placement of Pedicle Screws in the Lumbosacral Region of Dogs Using 3D-Printed Patient Specific Drill Guides. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*. 34(01), 053-058. doi:10.1055/s-0040-1716840.
- Vaughan D. (2018). 3-Dimensional Printing in Veterinary Medicine. *American Veterinarian*.; <https://www.americanveterinarian.com/journals/amvet/2018/february2018/3dimensional-printing-in-veterinary-medicine>,
- Vito MM., Shabat G., Gulotta G., Komorowski AL. (2018). From Illusion to Reality: A Brief History of Robotic Surgery. *Surg Innov*. 25(3):291-296. doi: 10.1177/1553350618771417.
- Wang RS., Ambani SN. (2021). Robotic Surgery Training Current Trends and Future Directions. *Urologic Clinics*. 48(1):137-146. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ucl>.

- Wilhite R., Wölfel I. (2019). 3D Printing for Veterinary Anatomy: An Overview. *J Vet Med Ser C Anat Histol Embryol.*;48:609- 620. doi:10.1111/ahe.12502.
- Winer JN., Verstraete FJM., Cissell DD., Lucero S., Athanasiou KA., Arzi B. (2017). The Application of 3-Dimensional Printing for Preoperative Planning in Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats. *Vet Surg.* 46(7):942-951. doi:10. 1111/vsu.12683.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 50

insac



**Halitozis
(Şerif Şamil Kahraman)**

Halitozis

Şerif Şamil Kahraman

*Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Karaman, Türkiye.
E-mail: drserifsamil@gmail.com*

1. Giriş

Halitozis, oral kavite ya da oral kavite dışından rahatsız ve hoş olmayan kokunun gelmesi durumu olarak tanımlanır. Halitozis, Latince’de solunan hava anlamına gelen “Halitus” kelimesi ile Yunanca’da patolojik durum anlamına gelen “osis” kelimesinin birleşmesi sonucunda oluşmuştur (1). Halitozis çoğunlukla dilin dorsumunda yaşayan yemek artıklarından VSCs (volatile sulphur compounds) salınımı yapan kokuşmuş bakterilerden kaynaklı ortaya çıkmaktadır. Halitozise neden olduğu düşünülen ana bileşenlerin hidrojen sülfid, metil merkaptan ve dimetil sülfid olduğu düşünülmektedir (2-4). Sadece VSCs salınımı halitoziste rol oynamaz aynı zamanda da indol, skatol, asetik asit, propiyonik asit gibi volatil aromatik bileşenler ve kadaverin, pütresin gibi aminler de halitozis oluşmasında ayrıca etkilidir. Oral kavitede tükürük içerisinde oksijen konsantrasyonunun azalması, bakteriyel üretimin artması ve oral kavitede VSCs üretiminin artması halitozis oluşmasında etkilidir (5).

Halitozisin prevalansı ve cinsiyet arası farklılığı konusunda literatürde çok farklı değerler bildirilmiş olup ortak bir konsensus oluşmamıştır (6,7). Halitozisin ileri yaşta daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (4). Ülkemizde 60 yaş üstü bireylerde insidans %28 civarında bildirilmiştir (8).

2. Halitozis İçin Risk Faktörleri

Ağız kuruluğu, sigara içilmesi, diyet alışkanlıkları ve alkol tüketimi halitozis için risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Uyku esnasında azalan tükürük salgısı sabahları olan ağız kokusunun esas nedenidir. Ağız kuruluğunda ağız kokusunun tükürük salgısının azlığından dolayı yemek sonrası oral kavitedeki yemek artıklarının anaerobik bakterilerce parçalanması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (9,10). Ayrıca ağız kuruluğunda ağız kokusunun ana sebebi olduğu düşünülen VSCs oluşumuna neden olan gram negatif bakteri yükünün arttığı da bildirilmiştir (11).

Sigara hem ağız kuruluğuna neden olarak hem de mikrobiyal popülasyonda değişikliğe neden olarak ve ayrıca da sublingual plak oluşumuna neden olarak görece olarak VSCs üreten bakterilerin oluşumunu artırarak ağız kokusuna neden olduğu bildirilmiştir (12,13).

Soğan, sarımsak ve baharatlar geçici ağız kokusuna neden olmaktadır (14). Alkol tüketimi tükürük salgısında azlığa dolayısıyla ağız kuruluğuna neden olarak ağız kokusuna neden olabilmektedir (15).

3. Halitozisin Sınıflandırılması

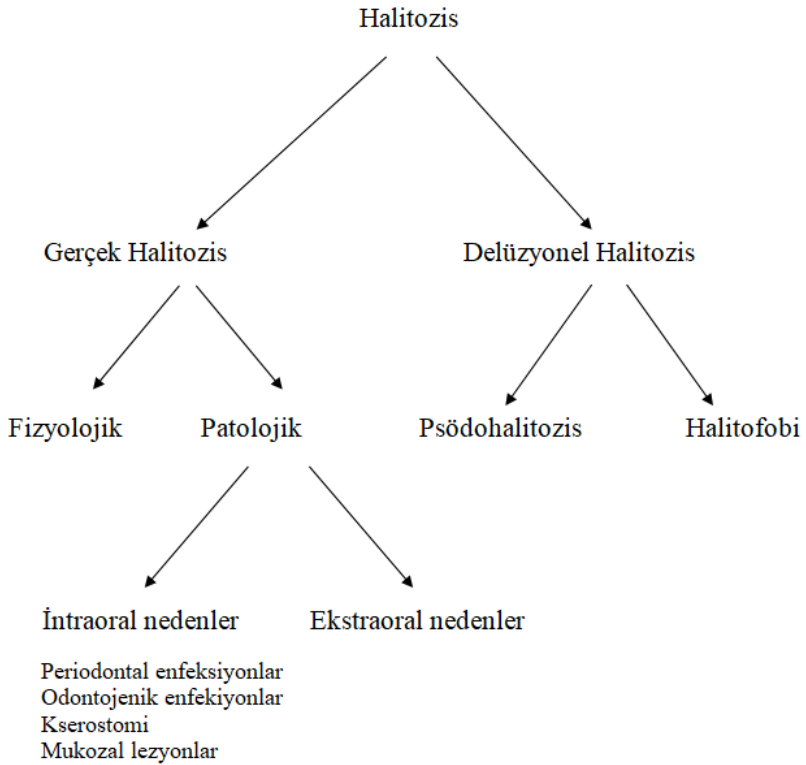
Halitozis delüzyonel (psödohalitozis, halitofobi) ve genuine (gerçek) halitozis olarak 2'ye ayrılır. Genuine (gerçek) halitozis de fizyolojik ve patolojik halitozis diye alt gruplara ayrılır. Patolojik halitozis de oral ve ekstraoral diye 2' ye ayrılır.

3.1 Fizyolojik Nedenler

Fizyolojik halitozis sabahleyin uyku durumunda gece olan hiposalivasyon ile ilişkili geçici kötü ağız kokusudur. Herhangi bir sistemik hastalık ya da patolojik durum yoktur. Geceleyin uyku esnasında bakteri aktivasyonuna bağlı oluşmaktadır (16,17). Fizyolojik halitozis doğru ağız hijyeni ile ortadan kaldırılabilir (18). Sigara ağız içerisindeki VSCs konsantrasyonunu artırır, hiposalivasyona yol açar ve periodontal hastalığa neden olabilir tüm bu durumlar da halitozise yol açabilmektedir. Sarımsak ve soğan yüksek sülfür içeriğine sahiptir. Sülfür bağırsak yolu ile kan dolaşımına geçer ve akciğerlerden salınan havada kötü koku oluşmasına yol açar (15,19). Sarımsak ya da fast food gibi içeriğinde VSCs olan besinler alındığında da yalnızca birkaç saat geçici halitozis görülebilmektedir (20). Bu durumun aksine yüksek lifli içeriklere sahipörneğin meyve ve sebzeler ya da yeşil çay alınması mide boşalmasını hızlandırarak bir süreliğine VSCs seviyelerini etkili bir şekilde azaltmaktadır (21,22).

3.2. Ekstraoral Nedenler

Halitozisin %90'ı intraoral nedenlerden kaynaklı olmasına rağmen yine de sistemik sebeplerden kaynaklı ekstraoral kaynaklı halitozis görülmektedir. Karaciğer kaynaklı nedenler, ekstraoral halitozisin en önemli nedenlerinden biridir. Ayrıca gastrointestinal, endokrin, hematolojik hastalıklar da ekstraoral halitozise neden olmaktadır (23).



Şekil 1: Halitozisin sınıflandırılmasının sistematik şeması

Solunum sistemi kaynaklı enfeksiyonların nazal ve paranazal sinüs içeriklerinin farinkse ulaşması yoluyla, ekstraoral halitozis oluşmaktadır. Kokunun kaynağı burun, paranazal sinüs, yabancı cisimler, farinks, tonsiller ve akciğer kaynaklı olabilmektedir. Solunum sistemi kaynaklı halitoziste hem burun hem de ağızdan kötü koku yayılabilir. Gastrointestinal sistem hastalıklarından gastroözofagial reflü (GÖR), gastrik karsinom ve özofagus divertikülünde halitozis görülebilir. *Enterococcus faecalis* ve *Helicobacter pylori* oral kavitede periodontal ceplerde tespit edilebilir ve halitozise yol açabilir (16). Yapılan bir çalışmada GÖR ve halitozis şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (24). Yapılan başka bir çalışmada da gaz kromatografide *H.pylori* olan grupta hidrojen sülfid ve dimetil sülfidin daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir (25). *H.pylori* enfeksiyonlarının halitozisin patolojik mekanizmasında önemli olabileceği ve *H. pylori* eradikasyonu tedavisinin etkili olacağı bildirilmiştir (26). Metabolik hastalıklardan diyabet, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, hipernatremi ve sistinozis gibi hastalıklar da halitozie neden olmaktadır (16). Ekstraoral halitoziste VSCs oluşumu ile ilişkili ana sebep dimetil sülfoksit iken,

intraoral halitozis oluşumuna ana katkısı olanlar metil merkaptan ve hidrojen sülfittir (23).

Kemoterapötik ilaç kullanımı, asetominofen, disülfiram, dimetil sülfoksit, nitrat ve nitritler ve fenotiyazinlerin kullanımı da halitozise neden olabilmektedir (16).

3.3. İntraoral Nedenler

İntraoral sebepler halitozisin %80-85'inin oluşturmaktadır (27). Oral nedenlerin maksimum %10'u kulak burun boğaz bölgesi kaynaklıdır. Oral nedenlerin %3'ü tonsil bölgesinden kaynaklanmaktadır (28). Akut ya da kronik tonsillit, tonsil taşı oluşumu olan hastalar, derin tonsiller kript oluşumundan dolayı anormal VSCs seviyeleri açısından 10 kat artmış risk taşımaktadır (29). Dilin dorsumu tek epitelyum hücresi yapısı ile oral kavitede başka bölgelerdekinden daha fazla sayıda aşağı yukarı 100 bakteri barındırmaktadır ve bu yüzden dilin dorsumu bakteri rezervuarı olarak görülmektedir (30,31). Dilin kraterli yüzeyi ve kompleks papiller yapısı, bakterilerin bu bölgeye yerleşmesine zemin hazırlamakta ve tükrüğün temizleme etkisini önlemektedir. Gram negatif ve proteolitik nitrat üreten anaeroplara örneğin Veillonella ve Aktinomiçesler yemek artıkları ve epitelyal hücre debrislerinden koku oluşumuna neden olmaktadır (32,33).

Halitozisle güçlü ilişkisi olduğu düşünülen dilin sirkümvallat papillalarının arkasındaki kısım olduğu düşünülmektedir ve burası yüksek miktarda Gram negatif bakteri barındırmaktadır. Ayrıca bu bölge rutin oral hijyen prosedürleri ile ulaşımı zor olan bir bölge olması da ağız kokusuna neden olmaktadır (34).

Halitozis, diş çürükleri ve periodontal hastalıklardan sonra diş hekimine başvuru en yaygın sebeptir. Periodontal cepler, periodontitler, dental plaklar halitozise neden olmaktadır. Sağlıksız dişler, diş çürükleri, fiks ortodontik aparatlar da bakterilerin aminoasit pütrifikasyonuna neden olarak halitozise neden olmaktadır (35). Ayrıca perikoronar infeksiyonlar, oral ülserasyonlar, akut nekrotizan ülseratif gingivitis gibi nedenler de dilin dorsumunda bakteri aktivasyonuna neden olarak periodontal hastalıklarla ilişkili halitozise neden olmaktadır (13).

3.4. Delüzyonel Halitozis

Bu kısım vakaların %5'lik kısmını oluşturmaktadır. Bu durumda hasta devamlı bir halitozisi olduğundan şikayetçidir fakat muayenede ve ileri incelemelerde subjektif ya da objektif bir belirtiye rastlanılamamaktadır (14). Bu hastalara dikkatli bir şekilde oral hijyen tavsiyelerinde bulunulması

önerilmekte ve eğer mümkünse bu hastalara psikolojik ya da psikiyatrik destek verilmesi önerilmektedir (36).

4. Halitoziste Tanı

Halitozisle ilgili hastalığın tespitinin doğru olarak değerlendirilmesi için hastalar sabah aç karnına ve oral hijyen prosedürü uygulamadan değerlendirilmelidir (37). Ayrıca hastaların koku yapıcı gıda ya da içeceklerden en az 48 saat uzak kalmaları tavsiye edilir (38).

Organoleptik ölçüm, basit ve yaygın kullanılan bir metottur ve tanıda altın standarttır. Bu teknikte bir plastik tüp hastanın ağızına yerleştirilir ve hasta tüp içerisine nefesini yavaşça salıverir. Bu esnada tüpün öbür tarafından kokuyu araştırmacı kokuyu değerlendirir. 1-5 arası derecelendirme olan bir ölçüm yöntemidir (39).

Objektif olarak halitozis tespiti için gaz kromatografisi ve elektrokimyasal metre kullanılmaktadır. Elektrokimyasal metrede (halitometre) direk olarak nefes örneğinde VSCs seviyeleri ölçülmektedir (9,40). Bu testin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %92.2 ve % 91.7 olarak bildirilmiştir (41). Bu test yönteminin dezavantajı; alkol tüketimi, fenil içerikleri ve poliaminlerin varlığı ölçüm değerleri ile etkileşime girebilmektedir (40). Son yıllarda teknolojik ilerlemeler VSCs ölçümünde gaz kromatografisiyi daha popüler hale getirmiştir. Bu testte halitozise neden olan farklı içeriklerin ayrımı yapılabilmektedir. Düşük konsantrasyondaki molekülleri saptamadaki sensitivitesi ve objektivesinden dolayı bu test en doğru ölçüm yapan testlerden biri olarak görülmektedir fakat pahalı bir yöntemdir ve deneyimli eleman ihtiyacı vardır (40).

Halitozisi saptayan ayrıca indirekt (dolaylı) testler de vardır. İndirekt testlerden biri olan BANA (Benzoyl-DL-arginine-a-naphtylamide) testinde periodontal hastalık aktivitesi ile güçlü bir pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Fakat bu test bakterilerin farklı çeşitlerinin spesifik rollerini saptamada yetersiz kalmaktadır (42).

5. Halitoziste Tedavi

Halitozisin majör sebebi olarak diş ile ilgili problemler düşünüldüğünde uygun tedavi ile genellikle tam iyileşme gözlenmektedir (9). Hatalı onarım, açık kavite lezyon ya da perikoronit gibi enfeksiyonlara bağlı herhangi bir plak oluşumu ve bu bölgelerde besin artıkları birikimi olup olmadığına bakılmalıdır. Halitoziste tedavi planlamasında kritik bir durum da hastaların diyetlerinin düzenlenmesidir. Sigara kullanımının bırakılması, uygun diş macunlarının kullanılması tavsiyelerinde bulunulmalıdır (11). Ayrıca spesifik dil kazıyıcı dil fırçalarının kullanımı literatürde evde uygulanacak tavsiye

işlemlerindendir (43). Bu spesifik dil kazıyıcıların dilin dorsumunda oluşan biyofilm tabakası oluşumunu basit diş fırçaları ile kıyasla daha etkili bir şekilde azalttığı düşünülmektedir (44). Dil kazıyıcıların VSCs miktarını %75, diş fırçalarının ise %45 azalttığı bildirilmiştir. Bununla beraber dilin fırçalanmasının en iyi tedavi yöntemi olduğu görülse de uzun dönemdeki etkisi hakkında literatürde çok az kanıt mevcuttur (45).

Nane aromalı gargaraların 1 haftalık kullanım sürecinde halitozis ölçüm değerlerinde düzelme sağladığı gösterilmiştir (46,47). Çinko içerikli ağız çalkalama sularının bakterilerin protein yıkımını inhibe edip böylece VSCs oluşumunu engelleyerek halitozisi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (48). Klorheksidinin bir antiseptik ajan olarak mikropların büyük bir kısmını inhibe ederek plak akümüasyonunu engellediği ve böylece halitozisi azalttığı bildirilmiştir (49). Klorheksidinin ve setilpridinyum kloridinin her ikisi de halitozisi azaltmada etkilidir. Her iki bileşeni içeren ağız çalkalama solüsyonlarının dışarı verilen havada ve tükrükteki bakteri sayısında VSCs konsantrasyonunu azaltmada en iyi sonuçları elde ettiği gösterilmiştir (50).

Halitoziste; nedene yönelik tedaviler planlanabilir. Farenjit kaynaklı ise geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, GÖR var ise proton pompa inhibitörü tedavisi, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde ise transplantasyon operasyonları önerilmektedir (51). Tonsiller bölgede kript olan hastalarda son yıllarda lazer, koblasyon ve radyofrekans kriptomolizis operasyonları ile halitoziste tatmin edici sonuçlar alındığı bildirilmiştir (52,53,54).

Sonuç olarak, hastada yemek artıklarının birikimine neden olacak diş problemleri (diş çürüğü, eksik diş, hatalı diş dizilimi v.b.), tonsiller bölgede kript ve taş oluşumunun varlığı, dilin dorsumunun durumu muayenede dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Halitoziste multifaktöryel kompleks durumdan dolayı tedavi kişiye yönelik olmalıdır (55). Teşhis ve tedavide aile hekimi, diş hekimi, KBB hekimi, gastroenterolog, klinik psikolog ve beslenme uzmanını içerecek şekilde multidisipliner yaklaşım önerilmektedir (56).

6. Kaynaklar

- [1] Loesche WJ, Kazor C. Microbiology and treatment of halitosis. *Periodontology* 2000;28:256–279. doi: 10.1034/j.1600-0757.2002.280111.x.
- [2] Calil C, Liberato FL, Pereira AC, de Castro Meneghim M, Goodson JM, Groppo FC (2009). The relationship between volatile sulphur compounds, tongue coating and periodontal disease. *Int J Dent Hyg* 7:251–255. doi: 10.1111/j.1601-5037.2009.00366.x.

- [3] Coli JM, Tonzetich J (1992). Characterization of volatile sulphur compounds production at individual gingival crevicular sites in humans. *J Clin Dent* 3:97–103.
- [4] Miyazaki H, Sakao S, Katoh Y, Takehara T (1995). Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. *J Periodontol* 66:679–684. doi: 10.1902/jop.1995.66.8.679.
- [5] McDowell JD, Kassebaum DK (1993). Diagnosing and treating halitosis. *J Am Dent Assoc* 124:55-64. doi: 10.14219/jada.archive.1993.0263.
- [6] Apatzidou AD, Bakirtzoglou E, Vouros I, Karagiannis V, Konstantinidis A (2013). Association between oral malodour and periodontal disease-related parameters in the general population. *Acta Odontol Scand* 71:189–195. doi: 10.3109/00016357.2011.654259.
- [7] Nadanovsky P, Carvalho LBM, Leon A (2007). Oral Malodour and its association with age and sex in a general population in Brazil. *Oral Dis* 13:105–109. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01257.x.
- [8] Avcu N, Ozbek M, Kurtoglu D, Kurtoglu E, Kansu O, Kansu H (2005). Oral findings and health status among hospitalized patients with physical disabilities, aged 60 or above. *Arch Gerontol Geriatr* 41:69-79. doi: 10.1016/j.archger.2004.11.005
- [9] Setia S, Pannu P, Gambhir R, Galhotra V, Ahluwalia P, Sofat A (2014). Correlation of oral hygiene practices, smoking and oral health conditions with self-perceived halitosis amongst undergraduate dental students. *J Nat Sci Biol Med* 5:67–75. doi: 10.4103/0976-9668.127291.
- [10] Alamoudi N, Farsi N, Faris J, Masoud I, Merdad K, Meisha D (2004). Salivary characteristics of children and its relation to oral microorganism and lip mucosa dryness. *J Clin Pediatr Dent* 28:239–248. doi:10.17796/jcpd.28.3.h247745070061550.
- [11] Kapoor U, Sharma G, Juneja M, Nagpal A (2016). Halitosis: current concepts on etiology, diagnosis and management. *European J Dent* 10:292–300. doi: 10.4103/1305-7456.178294.
- [12] Hammad MM, Darwazeh AM, Al-Waeli H, Tarakji B, Alhadithy TT (2014). Prevalence and awareness of halitosis in a sample of Jordanian population. *J Int Soc Prev Community Dent* 3:178–186. doi: 10.4103/2231-0762.149033.

- [13] Hughes FJ, McNab R (2008). Oral Malodour – a review. *Arch Oral Biol* 53:1–7. doi: 10.1016/S0003-9969(08)70002-5.
- [14] Porter SR (2011). Diet and halitosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 14:463–468. doi: 10.1097/MCO.0b013e328348c054.
- [15] Rosenberg M, Knaan T, Cohen D (2007). Association among bad breath, body mass index, and alcohol intake. *J Dent Res* 86:997–1000. doi: 10.1177/154405910708601015.
- [16] Scully C, Greenman J (2012). Halitology (breath odour: Aetiopathogenesis and management). *Oral Dis* 18: 333-345. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01890.x.
- [17] Murata T, Yamaga T, Iida T, Miyazaki H, Yaegaki K (2002). Classification and examination of halitosis. *Int Dent J* 52: 181-186. doi: 10.1002/j.1875-595x.2002.tb00921.x.
- [18] Faveri M, Hayacibara MF, Pupio GC, Cury JA, Tsuzuki CO, Hayacibara RM (2006). A cross-over study on the effect of various therapeutic approaches to morning breath odour. *J Clin Periodontol* 33: 555-560. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00955.x.
- [19] Lee PP, Mak WY, Newsome P (2004). The aetiology and treatment of oral halitosis: An update. *Hong Kong Med J* 10:414-418.
- [20] Haghgoo R, Abbasi F (2013). Evaluation of the use of a peppermint mouth rinse for halitosis by girls studying in Tehran high schools. *J Int Soc Prev Community Dent* 3:29–35. doi: 10.4103/2231-0762.115702.
- [21] Lodhia P, Yaegaki K, Khakbaznejad A, et al (2008). Effect of green tea on volatile sulfur compound in mouth air. *J Nutr Sci Vitaminol* 54:89–94. doi: 10.3177/jnsv.54.89.
- [22] Zeng QC, Wu AZ, Pika J (2010). The effect of green tea extract on the removal of sulfur-containing oral malodour volatiles in vitro and its potential application in chewing gum. *J Breath Res* 4:036005. doi: 10.1088/1752-7155/4/3/036005.
- [23] Aylikci BU, Colak H (2013). Halitosis: from diagnosis to management *J Nat Sc Biol Med* 4:14–21. doi:10.4103/0976-9668.107255.
- [24] Moshkowitz M, Horowitz N, Leshno M, Halpern Z (2007). Halitosis and gastroesophageal reflux disease: A possible association. *Oral Dis* 13:581-585. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01341.x.

- [25] Hoshi K, Yamano Y, Mitsunaga A, Shimizu S, Kagawa J, Ogiuchi H (2002). Isolation of Enterobacteriaceae from the mouth and potential association with malodor. *J Dent* 76:1770-1775. doi:10.1177/00220345970760110801.
- [26] Dou W, Li J, Xu L, et al (2016). Halitosis and *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 95: e4223. doi: 10.1097/MD.0000000000004223
- [27] Wilhelm D, Himmelfmann A, Axmann EM, Wilhelm KP (2012). Clinical efficacy of a new tooth and tongue gel applied with a tongue cleaner in reducing oral halitosis. *Quintessence Int* 43:709-718.
- [28] Bollen CM, Beikler T (2012). Halitosis: The multidisciplinary approach. *Int J Oral Sci* 4:55-63. doi: 10.1038/ijos.2012.39.
- [29] Fletcher SM, Blair PA (1988). Chronic halitosis from tonsilloliths: A common etiology. *J La State Med Soc* 140:7-9.
- [30] Doel JJ, Benjamin N, Hector MP, Rogers M, Allaker RP (2005). Evaluation of bacterial nitrate reduction in the human oral cavity. *Eur J Oral Sci* 113:14–19. doi: 10.1111/j.1600-0722.2004.00184.x.
- [31] Haraszthy VI, Zambon JJ, Sreenivasan PK, et al (2007). Identification of oral bacterial species associated with halitosis. *J Am Dent Assoc* 138:1113–1120. doi: 10.14219/jada.archive.2007.0325
- [32] Monea A, Monea M, Pop D, Beresescu G (2014). Tongue microflora and periodontal disease. *Euro Sci J* 10:12–17.
- [33] Donaldson AC, McKenzie D, Riggio MP, et al (2005). Microbiological culture analysis of the tongue anaerobic microflora in subjects with and without halitosis. *Oral Dis* 11:61–63. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01094.x.
- [34] Allaker RP, Waite RD, Hickling J, et al (2008). Topographic distribution of bacteria associated with oral malodour on the tongue. *Arch Oral Biol* 53:8–12. doi: 10.1016/S0003-9969(08)70003-7.
- [35] Sukontapatipark W, El-Agroudi MA, Selliseth NJ, Thunold K, Selvig KA (2001). Bacterial colonization associated with fixed orthodontic appliances. A scanning electron microscopy study. *Eur J Orthod* 23:475–484. doi: 10.1093/ejo/23.5.475.
- [36] Delanghe G, Ghyselen J, Feenstra L, van Steenberghe D (1997). Experiences of a Belgian multidisciplinary breath odour clinic. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 51:43–48.

- [37] Van der Broek A, Feenstra L, de Baat C (2007). A review of the current literature on aetiology and measurements methods of halitosis. *J Dent* 35:627–635. doi: 10.1016/j.jdent.2007.04.009.
- [38] Rosenberg M, McCulloch CA (1992). Measurement of oral malodour: current methods and future prospects. *J Periodontol* 63:776–782.
- [39] Akcan A, Boz A, Oygucu S, Turhan M (2008). Halitozis. *Yeni Tip Dergisi* 25:134-137.
- [40] Armstrong B, Michelle L, Stoltenberg JL. Halitosis: a review of current literature. *J Dent Hyg* 2010;84:65–75.
- [41] Morita M, Wang HL (2001). Relationship between sulcular sulfide level and oral malodour in subjects with periodontal disease. *J Periodontol* 72:79–84. doi: 10.1902/jop.2001.72.1.79.
- [42] Kozlovsky A, Gordon D, Gelernter I, Loesche WJ, Rosenberg M (1994). Correlation between the BANA test and oral malodour parameters. *J Dent Res* 73:1036–1042. doi: 10.1177/00220345940730050401.
- [43] Van der Sleen MI, Slot DE, Van Trijffel E, Winkel EG, Van der Weijden GA (2010). Effectiveness of mechanical tongue cleaning on breath odour and tongue coating: a systematic review. *Int J Dent Hyg* 8:258–268. doi: 10.1111/j.1601-5037.2010.00479.x.
- [44] Casemiro LA, Martins CH, de Carvalho TC, Panzeri H, Lavrador MA, Pires de Souza C (2008). Effectiveness of a new toothbrush design versus a conventional tongue scraper in improving breath odour and reducing tongue microbiota. *J Appl Oral Sci* 16:271–274. doi: 10.1590/s1678-77572008000400008.
- [45] Pedrazzi V, Sato S, de Mattos Mda G, Lara EH, Panzeri H (2004). Tongue cleaning methods: A comparative clinical trial employing a toothbrush and a tongue scraper. *J Periodontol* 75:1009-1012. doi: 10.1902/jop.2004.75.7.1009.
- [46] Hur MH (2007). Reduction of mouth rinse and volatile sulfur compound in intensive care patients using an essential oil mouthwash. *Phytother Res* 21:641–643. doi: 10.1002/ptr.2127.
- [47] Nachnani S (1997). The effects of oral rinses on halitosis. *J Calif Dent Assoc* 25:145–150.

- [48] Winkel EG, Roldan S, Van Winkelhoff AJ, Herrera D, Sanz M (2003). Clinical effects of a new mouthrinse containing chlorhexidine, cetylpyridinium chloride and zinc-lactate on oral halitosis. A dual-center, double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 30:300–306. doi: 10.1034/j.1600-051x.2003.00342.x.
- [49] Kim SE, Shim KM, Yoo KH, et al (2008). The effect of Cetylpyridinium chloride on halitosis and periodontal disease-related parameters in dogs. *Biotechnol Bioprocess Eng* 13:252–255.
- [50] Federowicz Z, Aljufairi H, Nasser M, Outhouse TL, Pedrazzi V (2008). Mouthrinses for the treatment of halitosis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:6701–6712. doi: 10.1002/14651858.CD006701.pub2.
- [51] Bunzen DL, Campos A, Leão FS, Morais A, Sperandio F, Caldas Neto S (2006). Efficacy of functional endoscopic sinus surgery for symptoms in chronic rhinosinusitis with or without polyposis. *Braz J Otorhinolaryngol* 72:242–246. doi: 10.1016/s1808-8694(15) 300 62-8.
- [52] Ata N, Ovet G, Alatas, N (2014). Effectiveness of radiofrequency cryptolysis for the treatment of halitosis due to caseums. *Am J Otolaryngol* 35:93–98. doi: 10.1016/j.amjoto.2013.11.010.
- [53] Tanyeri HM, Polat S (2011). Temperature-controlled radiofrequency tonsil ablation for the treatment of halitosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 268:267–272. doi: 10.1007/s00405-010-1356-2.
- [54] Erdur Ö, Çelik T, Gül O, Koca ÇF, Yaşar Ş. (2021) Coblation cryptolysis method in treatment of tonsil caseum-induced halitosis. *Am J Otolaryngol* 42:103075. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103075.
- [55] Rayman S, Almas K (2008). Halitosis among racially diverse populations: An update. *Int J Dent Hyg* 6:2–7. doi: 10.1111/j.1601-5037.2007.00274.x.
- [56] Akpata O, Omoregie OF, Akhigbe K, Ehikhamenor EE (2009). Evaluation of oral and extraoral factors predisposing to delusional halitosis. *Ghana Med J* 43:61–64. doi: 10.4314/gmj.v43i2.55314

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 51

insac



**Flor-18 Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon
Tomografisinin Nedeni Bilinmeyen Ateşte Hasta Yönetimine
Katkısı
(Sertaç Asa)**

Flor-18 Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisinin Nedeni Bilinmeyen Ateşte Hasta Yönetimine Katkısı

Dr. Öğr. Üyesi Sertaç Asa

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Nükleer Tıp Anabilim Dalı, E-mail: asa@iuc.edu.tr*

1. Giriş

Nedeni bilinmeyen ateş(NBA)'in klasik tanımı en az 3 hafta boyunca vücut ısısı $>38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ olan bağışıklık sistemi baskılanmamış hastalarda detaylı araştırmalara rağmen net bir şekilde etiyolojisi aydınlatılamayan ateşli hastalığı ifade eder. Altta yatan 200'e yakın hastalık NBA sebebi olabileceğinden esas etiyolojiyi tanımlamak klinik açıdan zordur(1, 2). NBA'ya başlıca maligniteler, enfeksiyonlar, ve nonenfektif inflamatuvar hastalıklar neden olabilir.

Nükleer tıp görüntülemeleri dokulardaki patolojik değişiklikler hakkında moleküler düzeyde fonksiyonel bilgi sağlayan non-invaziv yöntemlerdir. Bu görüntülemeler pozitron emisyon tomografisi(PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi(SPECT) ile yapılmaktadır. Günümüzde fonksiyonel verinin yanında morfolojik bilginin de elde edildiği ve füzyon görüntüleme imkanı sağlayan PET/BT, PET/MR ve SPECT/BT cihazları kullanılmaktadır.

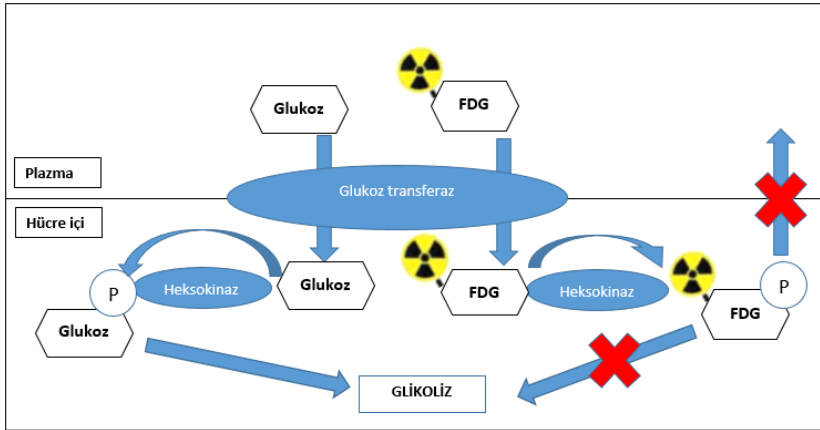
Flor-18 Fluorodeoksiglukoz (FDG) glukoz analogu olarak PET cihazlarında yaygın olarak kullanılan bir radyofarmasötiktir(Şekil 1). Malign hücrelerin glukozu normal hücrelere kıyasla daha çok kullanması nedeniyle glukoz metabolizması hızlı olan tümörlerin görüntülenmesi FDG ile yapılır. Bunun dışında enfeksiyon veya enflamasyon durumunda da ilişkili hücrelerde glukoz metabolizması artar. Böylece FDG ile enfektif veya nonenfektif inflamatuvar durumlar da görüntülenebilir. Bu bölümde FDG PET'in maligniteler, enfektif ve inflamatuvar süreçlerde hastalığı gösterebilme potansiyelinin NBA'da kullanımı tartışılacaktır.

2. Nedeni Bilinmeyen Ateşin Etiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde NBA etiyolojisinde nonenfektif inflamatuvar hastalıklar ilk sıra saptanırken, gelişmekte olan ülkelerde ise enfeksiyon ve

maligniteler önde gelir(3). NBA'ya neden yaklaşık 200 çeşit hastalık olduğu bildirilmiştir. Bunlar 4 ana başlık altında sınıflandırılmaktadır:

- **Enfeksiyonlar(%30-40):** Tüberküloz (Şekil 2), abdominopelvik apse, dental apse, ostemyelit, sinüzit, infektif endokardit, prostatit, viral enfeksiyonlar (CMV, EBV, HHV), fungal enfeksiyonlar (histoplazmoz, blastomikozis, koksidioidomikozis)(4-9)
- **Maligniteler(%20-25):** Renal hücreli karsinoma, lenfoma, hepatoselüler karsinoma, Castleman hastalığı, metastazlar, sarkomlar(10, 11)
- **Nonenfektif enflamatuvar hastalıklar(%11-32):** Yetişkin Still hastalığı, büyük damar vaskülitleri(Şekil 3), polimyaljia romatika, sarkoidozis, inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus(12, 13)
- **İlaç ilişkili ve diğer nedenler(%3-7):** Antibiyotik (sıklıkla beta-laktam), hipertermi sendromuna yol açan ilaçlar(örneğin: SSRI, MAO inhibitörleri, antikonvülzanlar), kemoterapi ilişkili reaksiyon, derin ven trombozu, tirotoksikozis, siroz, pankreatit(6, 14, 15).



Şekil 1: Glukoz ve FDG'nin hücre içine transferi ve FDG'nin hücre içinde birikimi

3. Nedeni Bilinmeyen Ateşte Tanı Basamakları

İlk değerlendirmede hasta anamnezi alınır, detaylı fizik muayene yapılır, hastanın kullandığı ilaçlar, seyahat bilgisi ve diyet içeriği sorgulanır. Ateşin varlığı doğrulanır.

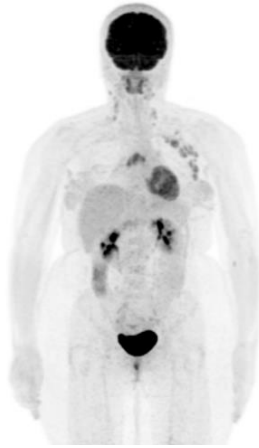
Hastaneye yatış sonrasında tam kan sayımı, metabolik panel, kan kültürü, serolojik testler(HIV), ultrasonografi, ekokardiyografi, toraks/abdomen/pelvis BT, sedimentasyon ve CRP yapılır. İleri değerlendirmede tüberküloz, tiroit stimulan hormon, romatoid faktör, antinükleer antikor, zoonotik testleri(örneğin: kene) testleri yapılır. Odak belirlenmiş ise biyopsi yapılır. Geçmişte tanının netleşmediği vakalarda Ga-67 sitrat ve lökosit işaretli sintigrafiler planlanırken, günümüzde FDG PET/BT görüntüleme önerilmektedir(6). Ayrıca metagenomik testler yapılabilir. Tanı hala aydınlatılamamışsa ve kontraendikasyon yoksa ampirik anti-inflamatuvar tedaviler düşünülebilir(6). Diğer taraftan persiste NBA hastalarında FDG PET görüntülemesinin negatif olması halinde ileri tanısal yöntemleri uygulamaktansa tanıya götürecek yeni bulguları beklemenin daha avantajlı olabileceği de belirtilmektedir(16).

Gelişen tanı yöntemlerine rağmen NBA hastalarının %12-35'inde mortalite izlenmektedir(17). Bu nedenle ateş odağının zamanında ve doğru bir şekilde saptanması önemlidir.

4. FDG PET Görüntüleme

FDG, pozitron yayan bir glukoz analogudur. Glukozdan farklı olarak bir oksijeni eksik(deoksiglukoz) olan bu moleküle pozitron yayıcısı olan F-18 eklenmiştir. FDG hücrelerdeki glukoz metabolizmasını gösterir. Hücre içine glukoz transporterlar aracılığı ile glukozu benzer şekilde alınır. Sonrasında fosforlanır. Ancak moleküler yapısı değiştiği için glukozun katıldığı diğer reaksiyonlara katılmaz. Defosforilasyon reaksiyonu da yavaş gerçekleştiğinden zamanla hücre içinde birikim gösterir(metabolik trapping)(Şekil 3).

Genellikle malign hücrelerde anaerobik glikoliz ile normal hücrelere göre daha fazla glukoz tüketimi gerçekleşir(18). Ayrıca aktive edilmiş inflamatuvar hücrelerde (nötrofil, makrofaj ve lenfosit) glukoz transporter sayısı ile glukoz metabolizması artar. Böylece aktive edilmiş inflamatuvar hücrelerde de FDG tutulumu izlenir(19).



Şekil 2: Daha önce bilinen hastalığı olmayan, yeni gelişen kilo kaybı, gece terlemesi ve NBA nedeniyle takip edilen 37 yaşında kadın hastaya yapılan FDG PET görüntülemesinde sol aksilla, alt bilateral servikal lenfatik istasyonlar ile mediastende subkarinal lenfatik bölgede artmış aktivite gösteren lenf nodları saptandı. PET görüntüleri rehberliğinde sol aksilladan yapılan eksizyonel biyopsi sonucu tüberküloz tanısı aldı.

4.1. FDG PET Görüntülemeye Hasta Hazırlığı

Nükleer tıpta yapılan diğer görüntülemelerde olduğu gibi FDG PET görüntülemeye de detaylı hasta anamnezi önemli yer tutar. Özellikle hastaların açlık süresinin ve kullanılan ilaçların sorgulanması gerekmektedir.

İdeal bir FDG PET çekimi için hastaların öncesinde en az 4 saat aç olmalarına dikkat edilmelidir. Yatan hastalarda ise intravenöz dekstroz içerikli sıvıların veya parenteral beslenme sıvılarının en az 4-6 öncesinde kesilmesi gerekmektedir. Ayrıca radyofarmasötik enjeksiyonu sırasında hipergliseminin varlığı da görüntü kalitesini etkilemektedir. Bunların dışında özellikle zayıf-genç kadın hastalarda enjeksiyon öncesinde anksiyete veya üşüme nedeni ile özellikle boyun ve toraksta fizyolojik kahverengi yağ dokusu aktivitesi görülebilir. Bu durumda lezyonların PET’de değerlendirilmesi güçleşir.

Kardiak kaynaklı enfeksiyon şüphesi olan vakalarda fizyolojik kalp aktivitesini önlemek amacıyla en az 12 saat açlık ve öncesinde karbonhidrattan fakir diyet önerilmektedir. Ayrıca fizyolojik çizgili kas aktivitesini önlemek amacıyla görüntülemeye en az 24 saat önce fiziksel aktivite kısıtlanmalıdır.

Kolon kaynaklı malignite ya da enflamatuar hastalık şüphesi var ise oral antidiyabetik ilaçların çekimden iki gün öncesinde bırakılması gerekmektedir. İnsülin kullanılıyorsa FDG enjeksiyonundan 4 saat önce

yapılmalıdır. NBA nedeni vaskülit düşünülen ve acil steroid başlanmak zorunda kalan hastalarda FDG PET görüntülemesinin steroide başladıktan sonra mümkünse en yakın zamanda(1-3 gün içinde) planlanması önerilmektedir(20). Ayrıca vaskülit şüpheli NBA hastalarının damar yapılarını daha iyi değerlendirmek amacıyla kontrendikasyon yoksa çekim sırasında intravenöz kontrast kullanılabilir.



Şekil 3: NBA nedeniyle tetkik edilen 64 yaşında kadın hasta. İlk başvuruda eklem ağrısı ve yorgunluk şikayetleri mevcut. Ayrıca rutin tetkiklerinde sedimentasyon ve CRP yüksekliği saptanmış. Konvansiyonel görüntülemelerde tanıya ulaştıran net bulgu izlenmemiş. Bunun üzerine yapılan FDG PET görüntülemesinin maksimum intensite projeksiyon imajlarında bilateral subklavyen arterler, arkus aorta ve abdominal aorta çeperlerinde segmenter aktivite tutulumları izlenmiş olup büyük damar vaskülitine lehine değerlendirildi. Ayrıca mide çeperlerinde öncelikle gastrit lehine değerlendirilen diffüz artmış aktivite tutulumu saptandı.

4.2. FDG PET Görüntülerinin Yorumlanması

FDG serebral ve serebellar alanlarda yüksek uptake(tutulum) gösterir. Bu nedenle muhtemel patolojik tutulumlar fizyolojik beyin parankimal aktivitesinden ayırt edilemeyebilir. Ayrıca FDG böbrek yolu ile atıldığından renal pelvisler, üreterler ve mesanede fizyolojik aktivite tutulumları

görülmekte olup bu bölgelerde muhtemel patolojik lezyonların ayırt edilmesi zordur(21).

Fizyolojik dağılımın dışında normal mediastinal kan havuzu/karaciğer aktivitesinden fazla olan ve çevre parankimden ayırt edilebilen fokal ya da segmental tutulumlar patolojik olarak değerlendirilebilir. Malign lezyonlar genellikle fizyolojik karaciğer aktivitesinden fazla fokal tutulum paterni gösterir. Büyük damarların çeper yapılarında karaciğer aktivitesinden belirgin düzeyde segmental tutulum görüldüğünde aktif vaskülit düşünülebilir.

Kolon yapılarında fokal artmış aktivite izlenmesi malign veya premalign polipler ile ilişkili olabilir. Ayrıca kolonda segmental paternde aktivite tutulumunun varlığı fizyolojik bir durum olabileceği gibi, malign, enflamatuvar ve enfektif barsak hastalıklarında da gözlenebilir.

4.3. FDG PET'in NBA'da kullanımı

NBA etiyolojisini aydınlatmada kullanılan bir tanı testinin hasta yönetimine katkısını saptayabilmek için, o tetkikin hastaların kaçında faydalı olduğunun, duyarlılığının, özgüllüğünün, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin bilinmesi gerekmektedir(22).

Takeuchi ve ark.'nın NBA'da FDG PET/BT ile FDG PET'in etkinliğinin karşılaştırıldığı meta-analizinde FDG PET/BT'nin duyarlılığı FDG PET'e üstün olarak saptanmıştır(%86 ile %76). Ancak bu analizde her iki modalite benzer özgüllük göstermiştir(%52 ile %50)(23). Ayrıca Bleeker-Rovers ve ark.'ın FDG PET ile yaptığı bir çalışmada pozitif ve negatif prediktif değerler sırası ile %85 ve %95 olarak saptanmıştır(24).

Schönau ve ark.'nın NBA tanılı 72 hastada yaptığı prospektif çalışmasında FDG PET/BT'nin tanıya ulaşmadaki katkısı 50 yaşından büyük hastalarda C-reaktif protein(CRP) değerinden bağımsız olarak %66 olarak saptandı. Elli yaşından küçük ve CRP>30 mg/L olan hasta grubunda katkısı %42,1 iken, Elli yaşından küçük ve CRP<30 mg/L olan grupta ise sadece %8,3'dü(25).

Nihai tanıya göre hastaların gruplandırıldığı Kubota ve ark.'ın çalışmasında FDG PET, tümör ve granülomlar grubunda en yüksek duyarlılığa(%100) sahipti. Ayrıca enfeksiyon hastalıkları grubu ve otoimmün hastalık/vaskülit gruplarında ise duyarlılık sırasıyla %89 ve %65 saptandı(26). Bunların dışında FDG PET'in sistemik lupus eritematozus, sitomegalovirüs enfeksiyonu, üriner enfeksiyon ve Crohn hastalıklarında yalancı negatif olduğu vakalar bulunmaktadır(27-29).

NBA nedeniyle takip edilen pediatrik hastaların %20'sinde rutin tetkikler ile tanı konamamaktadır. Ancak pediatrik NBA grubunda yapılan bir FDG

PET çalışmasında vakaların %43'ünde klinik yönetime katkıda bulunduğu gösterilmiştir(30).

Güncel bir kost-efektivite çalışmasında FDG PET/BT'nin NBA hastalarında erken kullanımının hastanede kalış süresinin azaltılmasına ve tıbbi maliyetlerin düşürülmesine katkısının olabileceği vurgulanmıştır(31).

4.4. NBA'da kullanılan diğer Radyonüklid Görüntüleme Yöntemlerinin FDG PET ile karşılaştırılması

Ga-67 sitrat uzun yarılanma süresine sahip(78 saat), yüksek radyasyon maruziyetine neden olan ve enjeksiyon sonrası geç çekim ile görüntülenebilen(72 saat) bir radyofarmasötiktir. Bir çalışmada hastaların sadece %30'unun NBA tanısında yardımcı olduğu gösterilmiştir(32). FDG PET ile Ga-67 sitratın karşılaştırıldığı çalışmalarda ise FDG PET'in NBA tanısındaki katkısı Ga-67 sitrata göre daha başarılı bulunmuştur(33, 34).

Lökosit işaretli sintigrafi akut yada kronik enfeksiyon hastalıklarında yaygın olarak kullanılmakla birlikte NBA hastalarında kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır. İndium işaretli lökosit sintigrafisinin kullanıldığı bir retrospektif çalışmada NBA tanısını saptamada hastaların yalnızca %19'una yardımcı olduğu bildirilmiştir(35).

FDG PET yukarıda bahsedilen radyofarmasötikler ile karşılaştırıldığında kısa süreli yarı ömre sahip olup radyasyon maruziyeti daha azdır. FDG PET çekim prosedürü yaklaşık iki saat içinde tamamlanır. Diğer radyonüklid görüntülemeler ise daha uzun sürmektedir. Bunların dışında FDG PET SPECT'e kıyasla üstün uzaysal rezolüsyona sahiptir.

5. Sonuç ve Gelecek Beklentiler

FDG PET/BT görüntüleme NBA tanılı hasta grubunda etiyolojiyi belirlemekte başarılı bir modalite olarak görünmektedir. Gerekli hasta hazırlığı ile optimal şartlarda çekim yapıldığında biyopsi odağını belirlemede etkin rol oynayabilir. Görüntülemenin negatif sonuçlanması bile kötü prognoza sahip muhtemel tanıların dışlanması açısından değerlidir.

Günümüzde eş zamanlı çekim imkanı sağlayan PET/MR cihazları geliştirilmiştir. MR'ın yumuşak doku rezolüsyonu BT'ye göre üstündür. Ayrıca BT gibi iyonize radyasyon maruziyeti yoktur. Bu potansiyel avantajlar sayesinde yumuşak doku ve vertebral lezyonları değerlendirmede kullanılabilir. Ayrıca PET/BT'ye daha düşük radyasyon maruziyetine sahip olduğundan pediatrik hastalarda tercih edilebilir. PET/MR'ın potansiyel avantajlarını değerlendirmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. Referanslar

- [1] Petersdorf rg, beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine*. 1961;40(1):1-30.
- [2] Durack D. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *Current Clinical Topics in Infectious Disease*. 1991;11:35-51.
- [3] Palestro CJ, Love C. Nuclear medicine imaging in fever of unknown origin: the new paradigm. *Current Pharmaceutical Design*. 2018;24(7):814-20.
- [4] Sepkowitz KA. Tuberculosis as the cause of fever of unknown origin: a review. *International Journal of Infectious Diseases*. 1997;2(1):47-51.
- [5] de Kleijn EM, van den Broucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO): I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. 1997.
- [6] Haidar G, Singh N. Fever of unknown origin. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(5):463-77.
- [7] Zhou W, Tan X, Li Y, Tan W. Human herpes viruses are associated with classic fever of unknown origin (FUO) in Beijing patients. *PloS one*. 2014;9(7):e101619.
- [8] Lortholary O, Denning DW, Dupont B. Endemic mycoses: a treatment update. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1999;43(3):321-31.
- [9] Budak ES, Aydın F. Nedeni Bilinmeyen Ateşte F-18 Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografinin Rolü. 2016.
- [10] Loizidou A, Aoun M, Klastersky J. Fever of unknown origin in cancer patients. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016;101:125-30.
- [11] Barbado F, Vazquez J, Pena J, al, Seoane J, Arnalich F, et al. Fever of unknown origin: a survey on 133 patients. *Journal of medicine*. 1984;15(3):185-92.
- [12] Yenilmez E, Kakalicoglu D, Bozkurt F, Filiz M, Akkol Camurcu A, Damar Midik EO, et al. Fever of unknown origin (FUO) on a land on cross-roads between Asia and Europa; a multicentre study from Turkey. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(6):e14138.
- [13] Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995–2004. *Nuclear medicine communications*. 2006;27(3):205-11.

- [14] Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2010;30(1):57-69.
- [15] McAllen KJ, Schwartz DR. Adverse drug reactions resulting in hyperthermia in the intensive care unit. *Critical care medicine*. 2010;38:S244-S52.
- [16] Kouijzer IJ, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ, editors. Fever of unknown origin: the value of FDG-PET/CT. *Seminars in Nuclear Medicine*; 2018: Elsevier.
- [17] Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Archives of internal medicine*. 2003;163(5):545-51.
- [18] Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA. Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(Suppl 2):24S-42S.
- [19] Meller J, Sahlmann C-O, Scheel AK. 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(1):35-45.
- [20] Taimen K, Salomäki SP, Hohenthal U, Mali M, Kajander S, Seppänen M, et al. The clinical impact of using 18F-FDG-PET/CT in the diagnosis of suspected vasculitis: The effect of dose and timing of glucocorticoid treatment. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2019;2019.
- [21] Kouijzer IJ, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ, editors. FDG-PET in fever of unknown origin. *Seminars in nuclear medicine*; 2013: Elsevier.
- [22] Qiu L, Chen Y. The role of 18F-FDG PET or PET/CT in the detection of fever of unknown origin. *European Journal of Radiology*. 2012;81(11):3524-9.
- [23] Takeuchi M, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear imaging for classic fever of unknown origin: meta-analysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(12):1913-9.
- [24] Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WJ. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2004;31(1):29-37.

- [25] Schönau V, Vogel K, Englbrecht M, Wacker J, Schmidt D, Manger B, et al. The value of 18F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(1):70-7.
- [26] Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, Kanegae K, Fukuda H, Kaneda T, et al. FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study. *Annals of nuclear medicine*. 2011;25(5):355-64.
- [27] Gafter-Gvili A, Raibman S, Grossman A, Avni T, Paul M, Leibovici L, et al. [18F] FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2015;108(4):289-98.
- [28] Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget J, Kotzki P, Collombier L, et al. Place of 18F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2012;31(8):1727-33.
- [29] Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilia J, Pasquali JL, Pflumio F, et al. Value of 18F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. *International journal of clinical practice*. 2010;64(1):55-60.
- [30] Jasper N, Däbritz J, Frosch M, Loeffler M, Weckesser M, Foell D. Diagnostic value of [18F]-FDG PET/CT in children with fever of unknown origin or unexplained signs of inflammation. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(1):136-45.
- [31] Chen J-C, Wang Q, Li Y, Zhao Y-Y, Gao P, Qiu L-H, et al. Current situation and cost-effectiveness of 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: A single-center, large-sample study from China. *European Journal of Radiology*. 2022;148:110184.
- [32] Knockaert D, Mortelmans L, De Roo M, Bobbaers H. Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. *Clinical Infectious Diseases*. 1994;18(4):601-5.
- [33] Blockmans D, Knockaert D, Maes A, De Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H, et al. Clinical value of [18F] fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(2):191-6.

- [34] Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe M, Gratz S, et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F] FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. *European journal of nuclear medicine*. 2000;27(11):1617-25.
- [35] Kjaer A, Lebech A-M. Diagnostic value of 111In-granulocyte scintigraphy in patients with fever of unknown origin. *journal of Nuclear Medicine*. 2002;43(2):140-4.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 52

insac



**General Information about Obesity and Obesity Surgery
(Şükrü Salih Toprak)**

General Information about Obesity and Obesity Surgery

Şükrü Salih Toprak

*K.M.Ü. Karaman Eğitim Araştırma Hastanesi,
Genel Cerrahi Dr. Öğretim Üyesi,
E-mail: drsstbir@gmail.com*

1. Introduction

Obesity has become the most common and serious health problem in our world. In general, obesity leads to excessive accumulation of fat in different parts of the body. This abnormal accumulation of fat leads to many problems. Obesity is a disease that causes social, cultural and health problems as well as the body. The changing lifestyle and eating habits of our age combine with environmental factors and increase obesity significantly. Diseases that cause obesity, emerging health problems, decrease in quality of life, high treatment costs force physicians to constantly develop new treatments. In this section, general information about obesity and bariatric surgery is described.

2. Obesity in the World and In Our Country

Obesity, which occurs due to excess fat tissue accumulation and continuous excess energy intake and metabolism imbalance, causes abnormal fat accumulation in different parts of the body. Obesity is known to increase the risk of chronic diseases. (1) Obesity, which is associated with an increase in diseases of the cardiovascular system as well as all systems, is the second main risk factor for premature death after smoking in Europe and North America. The increase in the prevalence of overweight and obesity is not only a problem of countries with economic wealth. It is also a problem of economically poor and middle-class countries that are malnourished. (2) It occurs especially in urbanized societies due to lack of physical activity and high-calorie eating habits caused by impossibilities. In these countries, the problem of being overweight and obesity begins in childhood and increases with age. The World Health Organization (WHO) estimates that more than 650 million people worldwide are obese ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) and 1.9 billion people are overweight ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$). (1,3)

Unfortunately, obesity in our country has reached increasingly frightening dimensions by ranking 1st in Europe and 4th in the world. (1,4,5) When we look only at women on the basis of women, more than 50% of women in our

country are obese. Performing more than 25 thousand obesity surgeries per year shows the need and seriousness of obesity surgery in our country. According to the Turkey Health Survey 2019 data, the ratio of individuals with obesity to the population in our country is determined as 21%. In other words, one out of every 5 people is obese. It was determined that 24.8% of women and 17.3% of men were obese (BMI>30 kg/m²). . According to the Turkey Nutrition and Health Survey (TBSA) 2017 data conducted in our country, the rate of being overweight in individuals aged 15 and over was 34 percent (Male; 39.9, Female; 27.6) and the obesity rate was 31.5 percent (Male; 24.6, Female; 39.1). If the energy taken with daily food is more than the energy spent with activity, the excess of fat storage in the tissues causes obesity. Insufficient or excessive intake causes different health problems. Among the causes of obesity, which is a multifactorial disease; excessive and incorrect eating habits, insufficient physical activity, technology and modern living conditions, hormonal and metabolic factors are also included. Obesity is not only a serious disease that should be treated with the accumulation of fat in tissues, but also cardiovascular diseases, sleep apnea, diseases of the joint and ischlelet system, high cholesterol, diabetes (type 2 diabetes), cancer, depression, reproductive and fertility problems in women and men with excess adipose tissue. (4,5,6)

3.Problems Caused By Obesity

The factors that cause obesity have not been fully explained. There is no single factor that is held responsible in the studies carried out. The most important causes of obesity are considered to be lack of physical activity and a sedentary lifestyle, unconscious overeating and improper nutrition. (1,3) In addition to these factors, neurological, genetic, environmental, physiological, socio-cultural, biochemical and psychological factors cause obesity in relation to each other. (6,7) Studies have shown that the increase in childhood obesity all over the world cannot be explained by genetic structure alone. Due to the abundance of childhood obesity, it is accepted that environmental factors play a role in the formation of obesity. (6,7,8)

Today's studies shorten the average life expectancy of being overweight or obese by about 9 years in women and 12 years in men. There is almost no organ system in our body that does not directly or indirectly affect the property. Development of insulin resistance, High blood insulin levels, Type 2 Diabetes Mellitus, high arterial blood pressure, Coronary artery disease, blood lipid metabolism disorders, Metabolic syndrome, Some types of cancer, especially breast and ovarian cancers in women, prostate cancers in men, gallbladder diseases, Osteoarthritis, Paralysis, hyperphagia, obstructive sleep apnea , Fatty liver, Asthma, Difficulty breathing, Problems conceiving and various vital complications in pregnancy, Menstrual irregularities,

polycystic ovary syndrome, Excessive hair growth, increased risks in case of possible surgery, Psychiatric problems, Social incompatibilities, Skin infections due to excessive subcutaneous fat tissue, Fungal infections in the groin and feet, , Decreased effort and exercise capacity, hormonal disorders, Musculoskeletal problems are the most important of these. (1,2,3)

4. Evaluation of Obesity and Treatment Options

BMI is the most commonly used evaluation scale in the diagnosis of obesity. There are different methods to determine obesity, but the most commonly used measurement method recommended by WHO (World Health Organization) is body mass index (BMI). BMI is calculated by dividing the body weight in kilograms by the square of height in square meters. Only body mass index should be considered to evaluate a patient as obese. Because it can cause erroneous results in very muscular people. Body mass index, which is evaluated together with low fat ratio, gives much healthier results. The ideal fat ratio, which is generally accepted in terms of health life, is 18%-26% in men and 25%-31% in women.(1,2,3) Ideal fat ratio measurements are revealed by determining the ratios of height length, weight weight, neck circumference, waist circumference and hip circumference in the body and dividing them by each other. (8,9,10)

Standardization of obesity according to the World Health Organization (WHO)

Body mass index value	Classification
Under 18.5 kg/m ²	Slim
Between 18.5 – 24.9 kg/m ²	Normal weight
Between 25 – 29,9 kg/m ²	Overweight
Between 30 – 39,9 kg/m ²	Obese
Between 40 and 50 kg/m ²	Morbid Obese
Between 50 and 60 kg/m ²	Super Obese
Over 60 kg/m ²	Super Super Obese

Although many new drugs are being developed for medical treatment, there is also debate about the side effects and costs of drugs and the effectiveness of treatment. International scientific associations and experts around the world, while discussing drugs, accept that surgical methods in obesity are the most effective treatment method in the world until a better treatment method is found. In this context, surgical treatment for obesity is currently the most effective method. (1,3,4,9)

5.Surgical Treatment

More than 50 different surgeries have been developed by bariatric surgeons. Metabolic surgery, which is often on the agenda, constitutes the original of obesity surgery. Bariatric surgery is the most important use of metabolic surgery. (1,3,11)

Metabolic surgery in its historical form and was first described by Drs. Buchwald and Varco in 1978 as " surgically changing the functioning system of a properly functioning organ or organ system to achieve a health gain and a biological outcome that may occur" Recently, bariatric surgery is the most applied field of metabolic surgery. (10,11,12) Along with obesity, type 2 Diabetes mellitus is also used effectively in lipid metabolism disorders. According to the Swedish Obesity Study (SOS) data, a 30% reduction in all-cause mortality was achieved in follow-ups exceeding 10 years from bariatric surgery. In addition, a decrease in the incidence of cancer after bariatric surgery has been reported. In other bariatric surgery studies, a reduction of approximately 40% in all-cause mortality data was reported compared to age, sex, and BMI matched population samples. This rate was found to be 56% in coronary artery patients who underwent bariatric surgery and 92% in type 2 diabetics. (1,8,13)

5.1. The Surgical Methods Used Are Grouped Under 4 Main Headings

5.1.1. Methods of Disrupting Absorption

They are surgeries that lead to weight loss by surgically shortening the length of the small intestine, bypassing the most absorbing area, affecting exocrine and endocrine secretions activated from various digestive systems and/or preventing the encounter with bile and pancreatic secretions that play a role in absorption. Methods of disrupting absorption are as follows:

RYGBP Roux-en-Y gastric bypass

OAGB/MGB One-anastomosis gastric bypass or mini gastric bypass

D-OAGB/D-MGB Diverted one-anastomosis gastric bypass or mini gastric bypass

SAG-I Single-anastomosis gastroileal bypass

BPD Biliopancreatic diversion

BPD/DS Biliopancreatic diversion with duodenal switch

5.1.2. Methods of Restricting Food Intake (volume reduction)

These are surgeries that reduce stomach volume and reduce food intake and provide weight loss. There are no changes in the absorption function of the small intestine. The restrictive methods are as follows:

Standard sleeve gastrectomy (SG)

Banded sleeve gastrectomy (BSG)

Endoscopic sleeve gastropasty (E-SG)

Laparoscopic adjustable gastric band (LAGB)

Intragastric balloon (IGB)

Vertical band gastropasty

Gastric plication (GP)

Adjustable banded gastric plication (BGP)

5.1.3. Combined Methods

These are methods developed by combining absorption disruptive and intake restrictive methods. Both effects are used.

SG-JJEB Sleeve gastrectomy with jejunojejunostomy/enteral bypass

SG-LDJB Sleeve gastrectomy with loop duodenojejunal bypass

SAS-I Single-anastomosis sleeve with ileal bypass

SAD-I Single-anastomosis duodenoileal bypass with sleeve gastrectomy

SG-JIA Sleeve gastrectomy with jejunoileostomy anastomosis

SG-JII Sleeve gastrectomy with jejunoileal interposition

SG-DJB Sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass

SG-DII Sleeve gastrectomy with duodenal ileal interposition

SG-TB Sleeve gastrectomy with transit bipartition

5.1.4. Experimental methods

Are still in use but there is not enough data..Experimental methods are as follows:

AspireAssist

EndoBarrier

V-Bloc

Laparoscopic sleeve gastrectomy is the most commonly performed surgical intervention in the world. The rate of all obesity attempts is approximately 45%. Roux-en-Y gastric bypass Sleeve is the second only one after gastric ectomy and is preferred in approximately 40% of cases. The rate of L aparoscopic adjustable gastric band application in all surgical techniques is approximately 8% and 3rd. 4. The most commonly used method is biliopancreatic diversion/duodenal switch and the approximate administration rate is 1,2%. Each of these methods has been practiced for a long time. (1,8,14,15) Long-term application has also produced many clinical and laboratory results and proven the effectiveness of these methods. In addition to the effectiveness in the treatment of obesity, mortality, morbidity, protein, vitamin and mineral deficiencies and postoperative weight gain have led surgeons to constantly find more ideal surgical methods. It has become imperative to develop techniques that are simpler, less harmful to the patient and able to smoothly return to other surgical procedures. Surgeons dealing with obesity think that bariatric surgery is not an excellent surgical operation effective in healing patients. 16,17)

Patients with a body mass index (BMI), 40 and above, and without concomitant diseases. If the BMI is over 40 kg/m², there is no additional condition for obesity-related comorbidity. When making the decision to operate, the risks of surgical treatment should be evaluated by the chest diseases specialist, cardiologist and anesthesiologist and the risks of surgical treatment should be revealed. Bariatric surgery should not cause an increased risk for the patient. (6,8)

For patients with a body mass index (BMI) between 35-39, additional disease or comorbidity should be required. If the BMI $\geq$ 35 kg/m², it should be accompanied by at least 1 obesity-related comorbidity. In this case, the risks of surgical treatment should be determined by the chest diseases specialist, cardiologist and anesthesiologist again. (6,8,16)

Comorbidities related to obesity: 1-T2 Diabetes Mellitus, 2- High blood pressure, 3- Blood lipid metabolism disorders, 4- Sleep-apnea syndrome, 5- Hypoventilation syndrome, 6- Pickwick syndrome (combination of apnea syndrome and hypoventilation syndrome), 6- Non-alcoholic fatty liver disease or "Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH)", 7- Pseudotumor cerebri, 8- Gastroesophageal reflux disease, 9- Asthma, 10- Venous stasis disease, 11- Advanced urinary incontinence, 12- Arthritis affecting daily life. (1,2,8,18)

Errors with a BMI between 30-34 and insufficient sugar regulation despite insulin therapy are considered candidates for obesity-metabolic surgery. (18,19)

5. Contraindications to Bariatric Surgery

Obesity surgery should not be performed in the following cases; (2,17,18)

1. Being older than 65 years and younger than 18 years; if there is a serious comorbidity in addition to obesity, Bariatric Cerrahi may still be considered.
2. The presence of an untreated endocrine disease that leads to obesity (such as Cushing's, hypothyroidism, insulinoma)
3. Having severe coagulologic disorder.
4. Having a systemic disease serious enough to prevent anesthesia .
5. The presence of an untreated eating disorder.
6. The presence of untreated major depression or psychosis.
7. Alcohol or substance abuse
8. Ability to adapt to nutritional recommendations, such as lifelong vitamin replacement or calorie-restrictive diet.
9. Still be pregnant or have a pregnancy plan within 12-18 months
10. Having a known cancer disease
11. Severe gastroesophageal reflux disease (GERD) (especially for sleeve gastrectomy)
12. Portal hypertension
13. Gastric bypass surgery in patients with Crohn's disease

6. Definitive Treatment of Obesity

Obesity causes serious problems in many respects both individually and socially. While the physical and psychological problems that occur affect people on a personal basis, they also affect countries financially. In many observations and researches, obese people have higher health expenditures than normal people. Although there are drug treatments, diet and exercise treatments, surgical treatment methods, there is still no method that gives definite results and does not have side effects. Although surgery is the most definitive treatment method today, surgical methods are not perfect on their own. There is no adequate surgical method alone and revisional surgeries need to be performed over the years. Patients receive vitamins and food supplements from outside and dietary treatments continue. Obesity treatment is carried out multidisciplinarily and by covering many branches of medicine. Neither medication nor surgery alone is sufficient. Along with surgeons, endocrinologists, dieticians, psychiatrists, physical therapists, gastroentero-

logists, cardiologists and chest diseases specialists should work together when necessary. In addition to all these treatment methods, the most definitive obesity treatment is to prevent obesity. Obesity is a disease that can be prevented. This is achieved by raising awareness in education, sociocultural responsibility, exercise and eating habits starting in childhood.

7. References

- [1] World Health Organization. Obesity and overweight key facts. Accessed July 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed 20 June 2018
- [2] Kim J, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery statement on single-anastomosis duodenal switch. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(5):944–5.
- [3] American Medical Association. House of Delegates Resolution 420: recognition of obesity as a disease. Presented at: House of Delegates Annual Meeting, 2013. <http://www.ama-assn.org/assets/meeting/2013a/a13-addendum-refcomm-d.pdf>. Accessed June 2018
- [4] Sabuncu T, Kıyıcı S, Eren MA, et al. Summary of bariatric surgery guideline of the Society of Endocrinology and metabolism of Turkey. *Türk J Endocrinol Metab* 2017; 21: 140-147.
- [5] Alıç N, Ayaz A. (2020). *Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular-9*, 1. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2020; s151-210.
- [6] Obezite T, Metabolizması L, Grubu HÇ. *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2017;11-9.
- [7] American Medical Association. House of Delegates Resolution 420: recognition of obesity as a disease. Presented at: House of Delegates Annual Meeting, 2013. <http://www.ama-assn.org/assets/meeting/2013a/a13-addendum-refcomm-d.pdf>. Accessed June 2018
- [8] T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı *Obezite ve Metabolik Cerrahi Klinik Protokolü 2021*; ISBN:978-975-590-807-6:1-6,18-24,32-41Web:www.shgm.saglik.gov.tr, <https://shgmargestddb.saglik.gov.tr>, hta.gov.tr

- [9] WHO Consultation on Obesity (1997: Geneva, Switzerland), World Health Organization. Division of Noncommunicable Diseases & World Health Organization. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3–5 June 1997. Geneva: World Health Organization; 1998.
- [10] Buchwald H, Varco R. Metabolic surgery. New York: Grune & Stratton; 1978.
- [11] Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014;24:1126–35.
- [12] Buchwald H, Buchwald JN. Review: Metabolic (bariatric and non-bariatric) surgery for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(2):331–40.
- [13] Ribaric G, Buchwald JN, McGlennon TW. Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2014;24(3):437–55.
- [14] Gagner M, Hutchinson C, Rosenthal R. Fifth International Consensus Conference: current status of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(4):750–6.
- [15] Angrisani L, Santonicola A, Iovino A, et al. Bariatric surgery and endoluminal procedures: IFSO worldwide survey 2014. *Obes Surg*. 2017;27(9):2279–89.
- [16] Mohit Bhandari¹ & M. A. L. Fobi¹ & Jane N. Buchwald² & the Bariatric Metabolic Surgery Standardization (BMSS) Working Group: *Obes Surg*. 2019;29(4): 309 - 345
- [17] Reges O, Greenland P, Dicker D, et al. Association of bariatric surgery using laparoscopic banding, Roux-en-Y gastric bypass, or laparoscopic sleeve gastrectomy vs usual care obesity management with all-cause mortality. *JAMA*. 2018;319(3):279–90.
- [18] Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surgical endoscopy*. 2020:1-27.
- [19] Sherf Dagan S, Goldenshluger A, Globus I, Schweiger C, Kessler Y, Kowen Sandbank G, et al. Nutritional recommendations for adult bariatric surgery patients: clinical practice. *Advances in Nutrition*. 2017;8(2):382-94.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 53

insac



**Bel Ağrılarına Yaklaşım
(Yurdagül Bahran Muştı)**

Bel Ağrılarına Yaklaşım

Dr. Yurdağül Bahran Muştı

Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-mail: yurdağulbahran@gmail.com.tr

1. Giriş

Bel ağrısı, doktora başvuru nedeni olarak üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra 2.sırayı alan,tanı ve tedavi prosedürlerinin giderleri ve sebebiyet verdiği iş gücü kaybı dolayısı ile toplumlara önemli ekonomik yük getiren bir sağlık problemidir (1, 2, 3). Hayatları süresince bir veya daha çok kez bel ağrısı yaşayanların ortalama oranı %70-85 dir.Yaşam boyu görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde %59-80 iken ,ülkemizde ise %44-79 oranında tespit edilmiştir (4, 5, 6). Bel ağrısının tedavisi için yılda yaklaşık 200 milyar dolar harcanmaktadır (7). Ülkemizde yapılan bir çalışmada bel ağrılı bir hastanın ortalama yıllık doğrudan maliyeti 1080 TL iken, iş gücü kaybı ile açıklanan dolaylı maliyeti bundan 5 kat daha fazla bulunmuştur (8).

Bel ağrıları başlangıcından bu yana geçen süre itibari iledeğerlendirildiğinde 6 haftadan daha kısa süredir var olan bel ağrıları akut, 12 haftadan daha fazla süredir devam eden bel ağrısı ise kronik bel ağrısı şeklinde değerlendirilir (9).

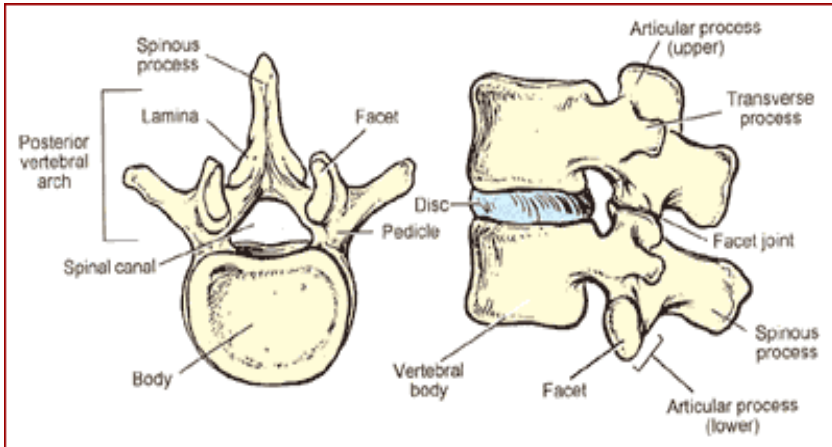
2. Risk Faktörleri

Yaş, cinsiyet, obezite, uzun boy, sedanter yaşam-fiziksel kondüsyon zayıflığı , mesleki yatkınlık, sigara, gebelik, düşük sosyoekonomik düzey ,psikososyal ve emosyonel durum ve genetik risk faktörleri arasında sayılabilir (3, 10). İleri yaşta ortaya çıkan deneneratif omurga ,osteoporoza bağlı gelişebilen fraktürler, maligniteler veya diğer sebeplere bağlı yansıyan ağrılar yaşla birlikte bel ağrısı görülme sıklığını artırmaktadır. Sigara nikotin kaynaklı vazokonstrüksiyona, aterosklerotik değişikliğe ve diskin beslenmesinin bozulmasına neden olmaktadır (3). Gebelikte; hormonların etkisiyle ligamanlarda oluşan laksiite,hamileliğin son dönemlerinde pelvik ligamanlara binen mekanik yük sebebiyle bel ağrısı daha sık görülebilmektedir.Ağır kaldırma ,itme ve çekme gibi hareketlerin daha çok yapıldığı boyacılık, inşaat işçiliği gibi yoğun fiziksel performans gerektiren mesleklerde bel ağrısı daha fazla oranda görülmektedir (11-13). Yine

vibrasyonlu alet kullanımı ,uzun süre oturma ve ayakta durmayı gerektiren işlerde çalışanlarda risk daha fazladır.Alt sosyoekonomik statüdeki kişilerin daha fazla fiziki dayanıklılık gerektiren iş gruplarında çalışmaları sebebi ile bel ağrısı bu grupta daha fazla oranda görülmektedir. Emosyonel stres, anksiyete, depresyon, işte memnuniyetsizlik gibi durumlar bel ağrısına sebebiyet verebilecek psikososyal risk faktörleri arasındadır. Stres kaynaklı kas gerginliği gelişmekte ve buna bağlı ağrı meydana gelmektedir.

3. Lumbosakral Omurga Anatomisi ve Biyomekaniği

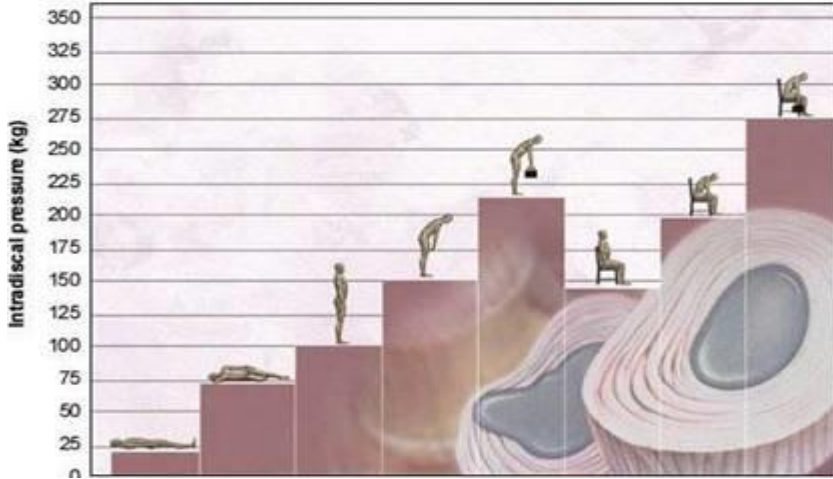
Lomber omurga fonksiyonel olarak üzerinde yer aldığı sakrum ile yakın ilişkilidir ve ikisi birden lumbosakral omurga olarak değerlendirilmektedir (14). Omurganın 3 önemli fonksiyonu vardır; hareket, yükün transferi ve spinal kordun korunması. Anterior elemanlar şok absorpsiyonu ve vücut ağırlığını taşımakla görevli iken posterior elemanlar ise omurga hareketinin kontrolünden sorumludur. Omurga işlevsel birimlerden oluşan bir yapıdır ve her bir işlevsel birim ardarda gelen iki vertebra ve onları ayıran intervertebral diskten oluşmuştur. Vertebraların arka bölümünde yer alan önemli yapılardan biri faseteklemlerdir ki, bunlar üst vertebraanın alt kısmı ile alt vertebraanın üst kısmı arasında yer alan sinovyal eklemlerdir. Bağlar, omurganın desteklenmesi ve hareketin kısıtlanması işlevini üstlenirken, kaslar ise omurga statığının devamlılığında yaşamsal bir rol oynayarak omurga kinetiğine de katılır. Kinetik omurga bozukluğu bel ağrılarının en yaygın sebebi olarak bildirilmektedir (15, 16, 13).



Şekil 1.Vertebra anatomisi

Bel bölgesi vücudun ağırlık merkezi konumundadır,bu sebeple neredeyse bütün vücut hareketlerinden etkilenir ve tekrarlayıcı zorlanmalara maruz kalabilir. Belli vücut hareketleri sırasında bele yansıyan yük çok daha fazla olmaktadır. Örneğin, dizleri kırmadan öne doğru yapılan eğilmelerde bele

,belden yukarı kısmın ağırlığının 5 katından fazla yük binmektedir.İntradiskalbasınç, oturma ve eğilme pozisyonları sırasında ayakta durma veya yaslanma pozisyonlarına kıyasla çok daha fazladır (17)(Şekil 2).



Şekil 2: Pozisyonlara göre intradiskal basınç ölçümleri

Omurlar arasında bulunan ve disk adını verdiğimiz yapılar omurganın esnekliğine destek olmanın yanı sıra yükün dağıtılmasında görevlidir. İlerleyen yaş ile birlikte disklerde ve çevresindeki yapılarda gelişen dejenerasyon bu yapıların yüklenmeye daha hassas hale gelmesine yol açar. Yaşlanma ile ortaya çıkan bu olumsuz sonuçlara fiziksel kondüsyon zayıflığı ve esneklik kaybı da eklendiğinde zaman zaman karşılaşılabilen olası aşırı yüklenmeler belde daha ciddi hasarlara yol açabilir.

4. Bel Ağrısı Nedenleri

Bel ağrıları çoğunlukla mekanik vasıflı olup omurga ve omurgayı çevreleyen yapıların travmatize olması veya gerilme-zorlanması neticesinde gelişir (18). Mekanik bel ağrısı istirahatle azalan, fiziksel aktivite ile artan ve büyük oranda bölgesel mekanik bir probleme işaret eden bel ağrısı demektir. İnflamatuvar, enfeksiyöz, metabolik, neoplastik nedenler ve iç organlardan yansıyan ağrılar mekanik bel ağrısı tanımı dışında kalır (19).

Bel ağrılarının altta yatan patolojiye göre nedenleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (20).

Tablo 1. Bel ağrısı nedenleri ve sınıflaması

Kas iskelet sistemi ilişkili bel ağrıları	Yansıyan ağrılar	Psikonörotik bozukluklar
<i>Dejenereatif</i> (lomber spondiloz,lomber disk hernisi ,lomber spinal stenoz,spondilolistezis,faset eklem patolojileri gibi)	<i>Visseral kökenli patolojiler</i> (Genitoüriner sistem hastalıkları – nefrolitiazis gibi ,gastrointestinal sistem hastalıkları)	
<i>İnflamatuvar</i> (Spondilartropatiler...)	<i>Vasküler patolojiler</i> (anevrizma,emboli vs),	
<i>Enfeksiyöz</i> (vertebral osteomyelit,diskitis)	<i>Retroperitoneal kökenli patolojiler</i>	
<i>Neoplastik</i> Kemiksel ,spinal(ekstradural ve intradural)		
<i>Metabolik</i> (Osteomalazi,osteoporoz,Paget hastalığı)		
<i>Konjenital</i> (skolyoz,spondilolizis,spondilolistezis gibi)		
<i>Travmatik</i> (Fraktürler,dislokasyonlar ,sprain,strain vs)		

Bel ağrısı, yukarda bahsettiğimiz gibi altta yatan patoloji bakımından kas gerginliğinden maliginiteye kadar uzanım gösterebilen geniş bir yelpazede değerlendirilmesi gereken bir şikâyettir. Bu nedenle bel ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda öykü ve fizik muayene oldukça büyük bir önem arzeder. Anamnez alırken ağrının başlangıç zamanı, şiddeti, yayılım gösterip göstermediği, hareket ve istirahatle ilişkisi, travma öyküsü, ağrıya eşlik eden bulgular (uyuşma karıncalanma, kuvvetsizlik, ateş, gece terlemesi, sabah katılığı, kilo kaybı, idrar ve dışkılama ile ilişkili problemler vs)ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır. Hastanın mesleği, özgeçmişi(bilinen ek hastalık öyküsü, osteoporozvarlığı, maliginite öyküsü, immunsupresif ya da kortikosteroid kullanımı vs) de değerlendirilmelidir (3).

Bu aşamada, en önemli nokta kırmızı bayraklar olarak isimlendirilen altta yatabilecek malignite, enfeksiyon, travma gibi durumlara işaret edebilecek semptomları iyi değerlendirmek ve gerekirse ayrıntılı tetkik etmektir.

Tablo 2. Bel ağrılarında kırmızı bayraklar

Bel ağrılarında kırmızı bayraklar (21);
*50 yaş üzeri olma *İdrar gaita inkontinansı varlığı *Hareket ilişkisiz ,istirahatle azalmayan ,gece uykudan uyandıran ağrı *İmmunsupresyon *Kanser öyküsü *Travma öyküsü *Alt ekstremitelerde güçsüzlük *Eyer tarzı anestezi *Üşüme titreme ,gece terlemesi,ateş *Kilo kaybı *Yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon varlığı

Bel ağrılarının prognozunu belirleyen ve kronikleşmesinde önemli bir yeri olan diğer bir parametre de hastanın psikososyaldurumudur. Hastanın stres düzeyi, anksiyete varlığı, negatif duydudurumu, iş ile ilgili memnuniyetsizliği, aile ile ilgili faktörler, beklentileri ve hastalığı ile ilgili inanç ve tutumları da ayrıca ele alınmalıdır (3, 22).

5. Fizik Muayene

Bel ağrısı olan bir hastanın muayenesi hasta odaya girerken inspeksiyonlabaşlar. Hastanın duruşu, yürüyüşü değerlendirildikten sonra bel bölgesi açılarak bir renk değişikliği, cilt lezyonu vs olup olmadığı kontrol edilmelidir. Lomber lordozda artma ya da düzleşme, skolyoz açısından değerlendirilmelidir. Palpasyonla spinöz çıkıntılar, interspinöz aralıklar, sakroiliyak eklemler, paravertebral kaslar duyarlılık açısından değerlendirilir. Bir adale spazmi olup olmadığı, spondilolistezisde gördüğümüz basamaklaşma belirtisi ya da kas ağrılarına bağlı tetik noktalar tespit edilebilir. Lomber omurganın hareket açıklıklarında bir kısıtlılık olup olmadığı ya da harekete eşlik eden ağrı varlığı test edilmelidir. Lomber disk hernisi varlığında öne fleksiyon hareketinde kısıtlılık ve ağrı beklenirken, lomber ekstansiyon hareketinde ağrı ve kısıtlılık varlığında lomber spinal stenoz, spondilolistezis ve faset eklem patolojileri akla gelmelidir.

Nörolojik muayene;bel ağrısı ile başvuran hastanın alt ekstremitenörolojik muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Duyu, motor muayene ve refleksler değerlendirilmelidir. Lomber omurga patolojilerinden çoğunlukla L4, L5, S1 sinir kökleri etkilenir.Aşağıdaki şekilde sinir kökü etkilenimine göre fizik muayene bulguları verilmiştir (20).

Tablo 3. Sıklıkla etkilenen spinal kökler ve fizik muayene bulguları

KÖK	DUYU	MOTOR	REFLEKS	EN SIK ETKİLENEN SEVİYELER
L4	Alt bacağın mediali	Diz ekstansiyonu ve ayak bileği dorsifleksiyonu	Patella	L3-4
L5	Alt bacağın laterali ile ayak sırtının iç yanını	Ayak baş parmak dorsifleksiyonu	-	L4-5
S1	Ayak laterali ve taban kısmı	Ayak bileği ve parmaklar plantar fleksiyonu	Aşıl	L5-S1

Bel ağrısı olan bir hastanın fizik muayenesinde başvuru bazı özel testler vardır. Düz bacak kaldırma testi (DBK), kontralateral DBK, çift bacak kaldırma testi, femoral germe testi, iliak kompresyon testi, Schober testi bunlardan günlük pratikte en çok değerlendirilenleridir. İlk başta değerlendirilmesi gereken testlerden biri düz bacak kaldırma testidir.

Düz bacak kaldırma testi (DBK); Sırtüstü pozisyonda uzanan hastanın diz ekstansiyonda iken diz kapağı ve topuk kısmından tutulur, bacak kalçadan fleksiyona getirilir. Normal şartlarda 90°'ye kadar ağrı ve hareket kısıtlılığı olmaması beklenir. Testin 30-70° arası pozitifliği disk herniasyonuna işaret eder. DBK testi siyatik siniri meydana getiren köklerin basısında özellikle de L5 ve S1 kök basılarında pozitif olarak bulunur (20).

6. Tetkik ve Görüntüleme

Bel ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların tümünde ileri tetkik ve görüntüleme gerekli olmamakla birlikte, konservatif tedaviye yanıtız hastalarda öncelikle direkt grafi ile değerlendirme önerilmektedir. Hastada şiddetli bir travma öyküsü, nörolojik defisit varsa, idrar gaita inkontinansı gibi bulgular eşlik ediyorsa ya da altta yatan bir organik patolojiden şüphe ediliyor ise (MR,BT gibi) ileri görüntüleme istenmelidir.

7. Tedavi

Bel ağrılarında tedavideki amaç ağrıyı ortadan kaldırmak, fonksiyonu iyileştirmek ve ağrının kronikleşmesinin önüne geçmektir (3). Tedavide ilk basamağı hasta eğitimi olmalıdır. Risk faktörleri ve ergonomik faktörler konusunda hasta bilgi sahibi olmalı, düzenli egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleri konusunda teşvik edilmeli, hangi durumlarda kontrol ve tekrar başvuru gerektiği (nörolojik defisit ,inkontinans gelişmesi gibi) hususunda

bilgilendirilmelidir. Bel ağrısında farmakolojik tedaviler semptomaya yöneliktir. Asetaminofen, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), miyorelaksanlar, opioid analjezikler ve antidepresanlar bu amaçla yaygın bir biçimde kullanılmaktadırlar (23). Yüzeysel ve derin ısıtıcılar, elektroterapi, laser gibi fizik tedavi modaliteleri de gerekli olgularda tercih edilmektedir (24). Cerrahi tedavi bel ağrılarında nadiren başvuru olan tedavi seçeneklerinden biri olmakla birlikte ilerleyici nörolojik defisit varlığı, konservatif tedaviye yanıtınsızlık yada kauda equina sendromu gelişmesi gibi durumlarda cerrahi kaçınılmaz olabilmektedir (25).

Özetle; bel ağrısı toplumda oldukça sık karşılaşılan bir sağlık problemi olup, altta yatan neden çoğunlukla basit kas gerilmesi vs olsa da aynı zamanda bel ağrısının önemli bir hastalığın belirtisi olabileceği de akılda tutulmalı, konservatif tedaviye yanıt vermeyen ve altta yatan bir patolojiye işaret edebilecek bel ağrısına eşlik eden bulguları olan hastalarda ayrıntılı irdelenmelidir.

8. Kaynaklar

- [1] Deyo RA, Weinstein JN.(2001,Feb 1).Low back pain. N Engl J Med;344(5):363-70.
- [2] Dagenais S, Caro J, Haldeman S.(2008). A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally.Spine J;8:8-20.
- [3] Kutsal YG, İnancıcı F, Oğuz KK, Alanay A, Palaoğlu S. (2008).Bel ağrıları. Hacettepe Tıp Dergisi ;39:180-93.
- [4] Gilgil E, Kaçar C, Bütün B,Tuncer T, Urhan S, Yıldırım Ç. et al.(2005).Prevalence of Low Back Pain in a Developing Urban Setting. Spine;30(9):1093-8.
- [5] Skovron ML, Szpalski M, Nordin M, Melot C, Cukier D.(1994).Sociocultural factors and back pain: a population based study in Belgian adults. Spine;19(2):129-37.
- [6] Buchbinder R, Jolley D, Wyatt M.(2001).Population based intervention to change back pain beliefs and disability: three part evaluation. BrMed J;322(7301):1516-20
- [7] Freburger JK, Holmes GM, Agans RP, Jackman AM, Darter JD, Wallace AS, Castel LD, Kalsbeek WD, Carey TS.(2009,Feb 09).The rising prevalence of chronic low back pain. Arch Intern Med.;169(3):251-8

- [8] Icagasioglu A, Yumusakhuyly Y, Ketenci A, Toraman NF, Karatas GK, Kuru O, Kirazli Y, Capaci, K, Eriman E, Haliloglu S.(2015).Burden of Chronic Low Back Pain in theTurkish Population. TurkFiz Tip Rehab D;61(1):58-64.
- [9] Van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L.(2003).Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. Spine;28(12):1290-9
- [10] Back pain and sciatica. New Engl J Med 1988;319(5):311–2.
- [11] Eryavuz M, Akkan A.(2003).Fabrika çalışanlarında Bel ağrısı Risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi;49(5):3-11.
- [12] Heliövaara M.(1987).Occupation and risk of herniated lumbar intervertebral disc or sciatica leading to hospitalization. J ChronicDis;40(3):259-64.
- [13] Roffey DM, Wai EK, Bishop P, Kwon BK, Dagenais S.(2010).Causal assessment of occupational pushing or pulling and low back pain: results of a systematic review. Spine J;10(6):544-53.
- [14] Sinaki M, Mokri B.(1996).Low back pain and disorders of the lumbar spine. In: Braddom RL ed. Physical Medicine and Rehabilitation.Philadelphia: WB SaundersCo.; p. 913-50.
- [15] Koes BW, vanTulder MW, Thomas S.(2006).Diagnosis and treatment of low back pain. BMJ; 332:1430-4.
- [16] Hazard RG.(2007).Low back and neck pain diagnosis and treatment. Am J PhysMedRehabil; 86(Suppl):59-68.
- [17] Nachemson A. (1981).Disc pressure measurements. Spine.;6:93-7.
- [18] Chou R, Shekelle P.(2010).Will this patient develop persistent disabling low back pain? JAMA ;303(13):1295–302. CrossRef
- [19] Özcan Yıldız E.(2000).Bel ağrısı. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, editors. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Ankara, Güneş Kitabevi;. p. 1465-98.
- [20] Oğuz H.(2004).Bel Ağrıları,OğuzH,editor.Tıbbi Rehabilitasyon. 2.Baskı.Nobel Tıp Kitabevi.p.1131-1171
- [21] Leerar PJ, Boissonnault W, Domholdt E, Roddey T.(2007.)Documentation Of Red Flags by Physical Therapists for Patients with Low Back Pain. J Man ManipTher; 15(1): 42-9.

- [22] Diamond S, Borenstein D.(2006).Chronic low back pain in a working-age adult. *Best PractResClinRheumatol*
- [23] Chou R.(2010).Pharmacological management of low back pain. *Drugs*; 70(4):387-402.
- [24] Leetun DT, Ireland ML, Willson JD, Ballantyne BT, Davis IM.(2004).Core stability measures as risk factors for lower extremity injury in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc*;36(6): 926-34.
- [25] Ketenci Al.(2011).Mekanik Bel Ağrılarında İnvaziv Girişimler. *Türkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics*, 4.1: 98

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 54

insac



**COVID-19 Enfeksiyonunun Akciğer Dokusu Üzerindeki
Histopatolojik Etkileri
(Murat Çetin Rağbetli, Seda Keskin)**

COVID-19 Enfeksiyonunun Akciğer Dokusu Üzerindeki Histopatolojik Etkileri

Murat Çetin Rağbetli¹, Seda Keskin²

¹Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, E-mail:mcragbetli@kmu.edu.tr

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, E-mail:sedakeskin@yyu.edu.tr

1. Koronavirüslerin Biyolojisi

Coronaviridae ailesinden olup, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı ve tek sarmallı RNA virüsleridir. Alfa, Beta, Gama ve Delta olmak üzere başlıca dört türde sınıflandırılırlar (Turilli, Lualdi ve Fasano, 2022). Zoonotik olan koronavirüs, insana geçtiği zaman farklı özellikte hastalık yapma potansiyeline sahiptir. İnsan, yarası, domuz, kedi, köpek, kemirgen ve kanatlılar (evcil ve yabani hayvanlarda) konakçılarıdır (Mason, 2020). SARS-CoV-2 virüsünün ortalama çapı 50-150 nm olup, baş protein (S=Spine), bir zarf proteini (E), zar proteini (M) ve nükleokapsid proteini (N) ana yapısal proteinleri kodlayan 4 temel yapısal gen taşımaktadır. N proteini, ssRNA'dan oluşan genomdan oluşur. S, E ve M proteinleri ise virüs zarfında yer alırlar. S proteini, virüsün konakçı hücre membranına bağlanmasını ve genomunun konakçı genomuna entegre olmasını sağlar (Sood vd., 2020).

2. Hastalığın Etiyolojisi

Her yıl genellikle mevsimsel grip döneminde HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV soğuk algınlığına sebep olan virüs tipleridir. SARS-CoV tipi, Ağır Akut Solunum Sendromuna (SARS) ve MERS-CoV tipi ise Orta Doğu Solunum Sendromuna (MERS) neden olur (Rauf vd., 2020). Zoonotik bir virüs olan ve sıklıkla solunum damlacıkları veya aerosol yoluyla bulaşarak yayılan koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ise küresel büyük bir tehdit oluşturmuştur (Di Jiang vd., 2020). 2 aylık bir süre içerisinde birçok ülkeyi etkisi alan hastalık, Aralık 2019'un başlarında Çin'in Hubei kentindeki Wuhan deniz ürünleri pazarında viral pnömoniye benzeyen klinik semptomlarla ilk kez ortaya çıkmıştır (Wu, Chen ve Chan, 2020). O dönem Çin hükümeti hastalığı kayıtlara, etiyolojisi henüz bilinmeyen pnömoni vakaları şeklinde geçirmiştir. 7 Ocak 2020 tarihinde ise daha önce insanlarda

tespit edilmediğinden yeni bir koronavirüs tipi olarak tanımlanmıştır (Torales, O'Higgins, Castaldelli-Maia ve Ventriglio, 2020).

3. Hastalığın Belirtileri ve COVID-19 Patogenezi

COVID-19, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bir pandemi olarak ilan edildiğinden beri dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Hastalık esas olarak COVID-19 hasta bireylerden öksürme ve hapşırma yoluyla ortaya saçılan damlacıklarla bulaşmaktadır. Ayrıca hastaların kontamine ettiği yüzeylerden (eller ile göz, ağız, burun mukozasına temasla) de bulaş riski yüksektir (Jin vd., 2020). Asemptomatik kişilerin ise solunum yolu salgılarında virüs tespit edilebilmekte, ancak esas bulaşma hasta bireylerdir. Hastalığın başlıca solunumla ilişkili semptomları arasında; ateş, öksürük, dispne (nefes darlığı) ile birlikte tat ve koku kaybı görülür. Daha ciddi vakalarda ise pnömoni, ağır solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği, kalp krizi gibi ölümlü risk taşıyan vakalar ortaya çıkabilir (Li, Geng, Peng, Meng ve Lu 2020).

COVID-19 salgını ortaya çıktığından beri virüsün morfolojisi, virüsün yol açtığı hastalığın klinik tablosunun ortaya konması ve tedavi yöntemleri üzerinde durulmuştur. Ancak virüsün farklı organlarda yol açtığı histopatolojik değişikliklere dair çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Özellikle solunum yolu organlarında ciddi hasarlara yol açan COVID-19'un akciğer üzerindeki histopatolojik etkileri hastalığın tedavi sürecinin belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. COVID-19 virüsü proteinlerinden spike (S) ve nükleokapsid (N) proteini hedef hücre yüzeyindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) reseptörüne bağlanarak S protein aracılığıyla hedef hücreye girer (Lee ve Choi, 2021). Virüs hedef hücreye girdikten sonra antijenik peptitler MHC aracılığıyla sunularak spesifik B ve T hücre aracılı hücresel ve humoral immün yanıtı uyarır (Rothan ve Byrareddy, 2020). COVID-19 immünopatogenezinde, virüs partikülleri olan özellikle spike (S) ve nükleokapsid (N) proteini aşırı bir bağışıklık yanıtı oluşmasını sağlar. Daha sonra hastalarda N proteinine karşı spesifik Ig M üretimi 9. günde ciddi bir artış gösterir. Ig G seviyesi ise en erken 4. günde tespit edilebilir. (Rokni, Ghasemi ve Tavakoli, 2020; Shereen, Khan, Kazmi, Bashir ve Siddique, 2020). COVID-19 hastalığının semptomlarında görülen yaygın bulgulardan bir diğeri ise lenfopenidir. Tespit edilen lenfopeni olgularında CD4⁺/CD8⁺ T hücreler, B hücreler, doğal öldürücü hücreler, monositler, eozinofiller ve bazofillerin yüzdelğinde düşüş saptanmıştır. Lenfopeni gelişmesinin nedenleri arasında; virüsün lenfositler üzerindeki ACE2 reseptörleri ile doğrudan bağlanması, sitokin salınımı ile lenfositlerde apoptozisin hızlanması, virüsün dalak ve timusa doğrudan invazyonu ile sızan lenfosit proliferasyonunu baskılaması sayılabilir (Fathi ve Rezaei, 2020). Yapılan çalışmalarda hastalığın erken döneminde; interlökin-1 (IL-1), IL-1RA, IL-7,

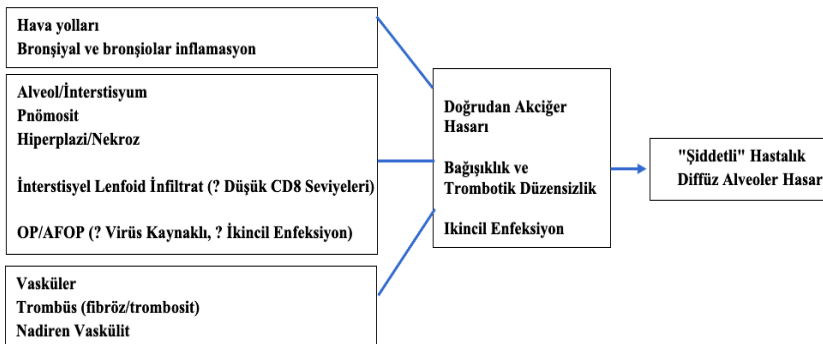
IL8, IL-10, IFN- γ , monosit kemoatraktan peptid-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein-1A ve 1B (MIP-1A ve 1B), granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) sitokinlerinin arttığı görülmüştür (Tavakolpour, Rakhshandehroo, Wei ve Rashidian, 2020). Yoğun bakım hastalarında ise IL-2, IL-7, IL-17, IL-10, MCP-1, MIP-1A ve TNF- α değerleri daha yüksek seviyelere ulaşmıştır (Tan vd., 2020).

4. COVID-19 Enfeksiyonunun Akciğerdeki Makroskopik ve Mikroskopik Bulguları

Hastalığın seyri sırasında oluşan sitokin fırtınasındaki anahtar role sahip sitokin ise IL-6'dır. IL-6 hafif ve ciddi seyirli olgularda arttığı ancak ciddi seyirli olgularda plazma seviyeleri daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Ayhancı ve Altındış, 2020; Tufan, Güler ve Matucci-Cerinic, 2020; Xu vd., 2020). Oluşan bu sitokin fırtınasının akciğerlerde büyük oranlarda inflamasyona sebep olması nedeniyle, birincil hedef organ olarak akciğeri etkilendiğinden dolayı hem makroskopik hem de mikroskopik boyutta hasarlar görülür. Makroskopik bulgular ağırlıklı olarak akciğerlerde meydana gelirken, diğer organlarda spesifik makroskopik bir bulgu henüz yoktur. Hayatını kaybeden hastalarda yapılan otopsi incelemelerindeki organ rezeksiyon sonuçlarında akciğer ağırlıklarında artış, ödem, konjesyon ve konsolidasyon gözlenebilen makroskopik bulgulardır (Montero-Fernandez ve Pardo-Garcia, 2021). Diğer bir çalışmada ise 69 yaşında bir kadın hastaya ait sağ akciğer otopsi raporunda kanlı plevral efüzyonla birlikte akciğerde belirgin bir mermer görünüm tespit edilmiştir. Formalin fiksasyonundan sonra aynı akciğere ait yüzey kesitinin makroskopik incelenmesinde ise parankim kısmında düzensiz konsolidasyon ile tıkanık alanların olduğu bildirilmiştir (Calabrese vd., 2020). Başka bir otopsi raporuna ait organ rezeksiyonu makroskopik incelemelerinde akciğerlerin tıkalı ve sert görünümleri yanında hem sağ hem de sol loblarda çok sayıda hemorajik alan ve hava boşluklarının kaybolması sonucunda ten rengi katı parankimi ortaya çıktığı raporlanmıştır. Bütün loblardaki alveolar boşlukların kaybolması ve geniş kanamalar nedeniyle fazla sayıda trombüs görülmesi dikkat çeken makroskopik bulgular arasındadır (Bussani vd., 2020). COVID-19 enfeksiyonuna bağlı akciğerlerde gözlenen mikroskopik histopatolojik değişiklikler diğer organlara kıyasla daha iyi tanımlanmıştır. COVID-19 enfeksiyonunda gözlenen histopatolojik bulgular; otopsi, postmortem biyopsi ve malignite sebebiyle disekte edilen olgulardan cerrahi materyallerin değerlendirilmesiyle detaylı inceleme yapılabilir. Enfeksiyonun erken ve geç dönemine bağlı olarak bulgular farklılıklar göstermektedir. Hastalığın genel bulguları arasında; eksüdatif inflamasyonla karakteristik viral pnömöni, alveolar septalarda kapiller dilatasyona bağlı genişleme ve konjesyon, alveolar boşluklarda çok sayıda monosit, lenfosit ve eozinofillerden oluşan

lenfatik infiltrasyon, eritrositler, multinükleer dev hücreler ve seröz ve/veya fibrinöz eksüda, tip 2 pnömositlerde hiperplazi ve bazılarında erken dönem atipik morfolojik değişiklikler yer almaktadır (Li ve Xiao, 2020; Tian vd., 2020; Xu, Liu, Lu, Yang ve Zheng, 2020; Zeng vd., 2020). İlerleyen aşamalarda bulgulara ise bilateral diffüz alveolar hasar, akut respiratuar distres sendromu bulguları olan pnömositlerde deskuamasyon ve hyalen membran formasyonu, intersitisyel mononükleer lenfatik infiltrasyon, fibroblastlarda proliferasyon, alveoler boşluklarda atipik pnömositler ile multinükleer sinsityal hücreler, vasküler alanlarda hyalen trombüs fibrozisin eşlik ettiği intersitisyel kalınlaşma bildirilmiştir (Pannone vd., 2021). Hastaların hepsinde olmasa da bazılarında protrombotik durumlarla ilgili vasküler akciğer patolojisi belirtilerinin klinik ve görüntüleme verileriyle tutarlı olduğu doğrulanmıştır (Dolhnikoff vd., 2020; Helms vd., 2020). Ayrıca belirtilen bu mikroskopik bulgular, özellikle ciddi kronik hastalığı olanlarda, akciğerler diffüz alveolar hasar ile sonuçlanmaktadır (Beigee vd., 2020). Şekil 1'de, virüsün akciğerlere doğrudan zarar verdiği, ikincil bakteriyel enfeksiyonları ile birlikte immün düzensizliğe ve artan tromboz seviyeleri nedeniyle kendini gösteren sistemik etkileri de kapsamaktadır (von der Thüsen ve van der Eerden, 2020). Hastalığın semptomlarının gelişmesiyle ilişkili bu yollar birbirleriyle sürekli etkileşim halindedir ve klinisyenler için hastalığın tedavisinde rehberlik etmede mümkün olan en erken safhada hasta bireylerde uygulacak ilaç seçiminde kolaylık sağlamaktadır. COVID-19, yaygın akciğer trombozu ile birlikte pnömositlerde ve endotelial hücrelerde viral RNA'nın uzun süre kalıcı enfekte etmesi sonucu hücre sinsitisinin varlığı ile karakterize edilen bir hastalıktır. Bu özelliklerinin birçoğu, virüs bulaşmış hücrelerin hastalık süresi boyunca hücre içinde kalmasına bağlı olabilir (Dolhnikoff vd., 2020).

A)





Şekil 1. COVID-19 virüsüne bağlı akciğerin histopatolojik özellikleri. Histolojik özellikler ve paternler şunlara bağlı olarak değişebilir veya birarada olabilir: (A) hastalığın şiddeti, (B) hastalık gelişimindeki zaman çizelgesi ve viral enfeksiyon tarafından indüklenen evreler. Organize Pnömoni (OP); Akut Fibrinöz ve Organize Pnömoni (AFOP). (Nicholson, Osborn, Devaraj ve Wells, 2020'den değiştirilmiştir.)

Sonuç olarak, COVID-19 ölümcül vakaları, çeşitli patolojik parametreleri yansıtan farklı histolojik bulgular ile karakterize edilebilen heterojen bir hastalık tablosu olarak karşımıza çıkmaktadır. Otopsilerden elde edilen vakalarda COVID-19 akciğer hasarı ağırlıklı olarak diffüz alveolar hasar olup, diğer patolojik paternler ile birlikte izlenmektedir. Epitelyal, vasküler ve fibrotik değişikliklerin ayrı ayrı veya birlikte görülme ihtimali yüksektir. COVID-19 enfeksiyonunda spesifik bir histopatolojik bulgu tanımlayabilmek için farklı yaş ve fizyolojik geçmişe sahip daha fazla hastaya ait değişik olgulardan oluşan çalışmalar yapılmalıdır. Kalıcı viral kaynaklı akciğer hasarının, bağışıklık tepkisinin, sistemik endotelial disfonksiyon ve trombozun birlikte olan etkileşimlerinin, hastalığın seyrinin kombinasyonlarını değiştirebileceğini ve terapötik yaklaşımları etkileyebileceğini düşündürmektedir.

5. Kaynaklar

Ayhancı, T., & Altındış, M. (2020). COVID-19 immünopatogenezi ve sitokin fırtınası. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 4, 65-69.

- Beigee, F. S., Toutkaboni, M. P., Khalili, N., Nadji, S. A., Dorudinia, A., Rezaei, M., ... & Rafiezadeh, A. (2020). Diffuse alveolar damage and thrombotic microangiopathy are the main histopathological findings in lung tissue biopsy samples of COVID-19 patients. *Pathology-Research and Practice*, 216(10), 153228.
- Brian, H., Lucas Sebastian, B., Esther, Y., Benjamin, S., & Michael, O. (2020). Autopsy in suspected COVID-19 cases. <https://jcp.bmj.com/content/jclinpath/early/2020/03/20/jclinpath-2020-206522.full.pdf>.
- Bussani, R., Schneider, E., Zentilin, L., Collesi, C., Ali, H., Braga, L., ... & Giacca, M. (2020). Persistence of viral RNA, pneumocyte syncytia and thrombosis are hallmarks of advanced COVID-19 pathology. *EBioMedicine*, 61, 103104.
- Calabrese, F., Pezzuto, F., Fortarezza, F., Hofman, P., Kern, I., Panizo, A., ... & Lunardi, F. (2020). Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows archiv*, 477(3), 359-372.
- Di Jiang, M., Zu, Z. Y., Schoepf, U. J., Savage, R. H., Zhang, X. L., Lu, G. M., & Zhang, L. J. (2020). Current status of etiology, epidemiology, clinical manifestations and imagings for COVID-19. *Korean Journal of Radiology*, 21(10), 1138.
- Dolhnikoff, M., Duarte-Neto, A. N., de Almeida Monteiro, R. A., Da Silva, L. F., de Oliveira, E. P., Saldiva, P. N., ... & Negri, E. M. (2020). Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(6), 1517-1519.
- Fathi, N., & Rezaei, N. (2020). Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell biology international*, 44(9), 1792-1797.
- Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X., ... & Meziani, F. (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine*, 46(6), 1089-1098.
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372.
- Lee, I. C., Huo, T. I., & Huang, Y. H. (2020). Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *Journal of the Chinese Medical Association*.

- Lee, C., & Choi, W. J. (2021). Overview of COVID-19 inflammatory pathogenesis from the therapeutic perspective. *Archives of pharmacal research*, 44(1), 99-116.
- Li, Y., & Xiao, S. Y. (2020). Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *Journal of medical virology*, 92(9), 1491-1494.
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of pharmaceutical analysis*, 10(2), 102-108.
- Mason, R. J. (2020). Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *European Respiratory Journal*, 55(4).
- Montero-Fernandez, M. A., & Pardo-Garcia, R. (2021). Histopathology features of the lung in COVID-19 patients. *Diagnostic Histopathology*, 27(3), 123-127.
- Nicholson, A. G., Osborn, M., Devaraj, A., & Wells, A. U. (2020). COVID-19 related lung pathology: old patterns in new clothing?. *Histopathology*, 77(2), 169.
- Pannone, G., Caponio, V. C. A., De Stefano, I. S., Ramunno, M. A., Meccariello, M., Agostinone, A., ... & Muzio, L. L. (2021). Lung histopathological findings in COVID-19 disease—a systematic review. *Infectious agents and cancer*, 16(1), 1-18.
- Rauf, A., Abu-Izneid, T., Olatunde, A., Ahmed Khalil, A., Alhumaydhi, F. A., Tufail, T., ... & Rengasamy, K. R. (2020). COVID-19 pandemic: epidemiology, etiology, conventional and non-conventional therapies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(21), 8155.
- Rokni, M., Ghasemi, V., & Tavakoli, Z. (2020). Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: comparison with SARS and MERS. *Reviews in medical virology*, 30(3), e2107.
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 109, 102433.
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research*, 24, 91-98.

- Sood, S., Aggarwal, V., Aggarwal, D., Upadhyay, S. K., Sak, K., Tuli, H. S., ... & Talwar, S. (2020). COVID-19 pandemic: from molecular biology, pathogenesis, detection, and treatment to global societal impact. *Current pharmacology reports*, 6(5), 212-227.
- Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., ... & Miao, H. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-3.
- Tavakolpour, S., Rakhshandehroo, T., Wei, E. X., & Rashidian, M. (2020). Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunology letters*, 225, 31.
- Tian, S., Hu, W., Niu, L., Liu, H., Xu, H., & Xiao, S. Y. (2020). Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer [e-pub ahead of print]. *J Thorac Oncol*. 2020 a. Feb 28. pii: S1556-0864(20)30132-5. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
- Tian, S., Xiong, Y., Liu, H., Niu, L., Guo, J., Liao, M., & Xiao, S. Y. (2020). Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology*, 33(6), 1007-1014.
- Tufan, A., Güler, A. A., & Matucci-Cerinic, M. (2020). COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-1), 620-632.
- Turilli, E. S., Lualdi, M., & Fasano, M. (2022). Looking at COVID-19 from a Systems Biology Perspective. *Biomolecules*, 12(2), 188.
- Torales, J., O'Higgins, M., Castaldelli-Maia, J. M., & Ventriglio, A. (2020). The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *International journal of social psychiatry*, 66(4), 317-320.
- von der Thüsen, J., & van der Eerden, M. (2020). Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia. *European journal of clinical investigation*, 50(7), e13259.
- Wu, Y. C., Chen, C. S., & Chan, Y. J. (2020). The outbreak of COVID-19: An overview. *Journal of the Chinese medical association*, 83(3), 217.
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., &

- Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(4), 420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
- Xu, L., Liu, J., Lu, M., Yang, D., & Zheng, X. (2020). Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver international*, 40(5), 998-1004.
- Zeng, Z., Xu, L., Xie, X. Y., Yan, H. L., Xie, B. J., Xu, W. Z., ... & Yuan, J. P. (2020). Pulmonary pathology of early-phase COVID-19 pneumonia in a patient with a benign lung lesion. *Histopathology*, 77(5), 823-831.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 55

insac



**Bakımdaki Sihirli Tılsım: Merhamet Hemşirelik ve
Merhamet
(Hatice Azizoglu, Gül Ulay)**

Bakımdaki Sihirli Tılsım: Merhamet Hemşirelik ve Merhamet

Hatice Azizoğlu¹, Gül Ulay²

¹ Öğr. Gör. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Hemşirelik Bölümü, Van-Türkiye

E-mail: haticeazizoğlu@hotmail.com

² Öğr. Gör. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Hemşirelik Bölümü, Van-Türkiye,

E-mail: gululay@hotmail.com

1. Merhamet Nedir?

Türk Dil Kurumu'nun tanımına göre merhamet; bir kişinin veya farklı bir canlının karşılaştığı kötü durumdan dolayı hissedilen üzüntü ve acıma demektir. Merhamet, kelimesi “rahmet” kelimesi kökünden türemiştir (Özaşar , 2012). Merriam-Webster sözlüğünde merhamet, “acı veya talihsizliğe maruz kalan kimseye karşı duyulan derin sempati ve üzüntü hissi ile beraber duyulan acı ve nedenlerini ortadan kaldırma isteğidir (Uğurlu ve Eti Aslan, 2017). Merhametin, Empati ve alturizm’den farklı, fakat bir biri ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Orta Dönem İngilizcede “compassioun”, Eski Fransızca ve Geç Latince “compassiō, compassiōn” ile kök olarak “compassus, compati” sözcüğünden türemektedir. Latincedeki hecelerin birleşmesinden meydana gelen “compassion”：“com” (acı çekmek) + “pati” (beraber, birlikte) = “birlikte acı çekme” anlamına gelmektedir. Güncel kullanılan İngilizcede ise “compassion”：“başkalarının acı ya da sıkıntılarını, yoğun hissetmek, sempati yapmak, acımak, endişe etmek (distres), onlar için üzölmek” olarak tanımlanmıştır (Yılmaz ve Üstün, 2018).

Merhamet duygusal bir tepki ve bir başkasının acı ya da sıkıntısına tanık olmaktır. Aynı zamanda uygulamada nezaket, ahlak ve duygusallıkla beraber örgötsel çevrede bireylerin kendine has bakım tekniğinin öğrenildiğı bir kavramdır. Genellikle bireyin çektiğı acıyı hafifletme arzusunu tetikler. (Jakimowicz vd, 2018; Curtis, 2015). 21. Yüzyıl sağlık hizmetlerinde karmaşık bir yapıya sahip olan merhamet; empati, acımak gibi kavramlar ile birlikte düşünüldüğünden ve net bir ölçümü olmadığından psikolojide geç yer bulmuştur. Acıma, genelde başka bir kimsenin sıkıntısına karşı farkındalık durumu içermektedir. Ayrıca acımada karşıdaki kişiyi tenezzöl etmek, lütfetmek, birine ahlaki ve psikolojik olarak küçük görmek gibi özellikleri de mevcuttur. Acıma acı çekmekte olan kişi adına pozitif bir katılım içermeyebilir; oysa ki merhamet karşıdaki kişiyi fazlaca ilgi ve sayğı

göstermeyi içerir. Empati de anlam olarak merhamete yakın olmakla birlikte, başkalarının acılarını anlamayla ilgili olup, sıkıntıları bertaraf etmek için motivasyon ve davranış mevcut değildir (Akdeniz ve Deniz, 2016).

Sağlık bilimlerinde tanımlanarak yer alan merhametin, tam anlaşılammış olması, onun hemşireliğin evrensel mükemmel bir bileşeni olduğu gerçeğini değiştirmez. Bazı sağlık hizmetleri literatürlerinde “erdemli bir cevap” olarak tanımlanan merhamet, sağlık çalışanları ve hastaları kapsayan, kaliteli bakımın kilit özelliklerinden biri olarak kabul edilir. Sağlık çalışanı ile hasta arasındaki bağı kuvvetlendirme noktasında önemli rolü olan merhametin sağlık uygulamalarında eksikliği oldukça fazladır. (Jakimowicz vd. 2018; Burnell ve Agan, 2013). Ancak hemşirelik bakım ve uygulamalarında merhamete dair modeller rutin olarak kullanılır ise merhamet kolaylıkla yaygınlık kazanabilir (Singh P vd. 2018; Uğurlu ve Eti Aslan, 2017). Nitekim Amerikan Hemşireler Birliği [American Nurses Association (ANA)] ve Uluslararası Hemşireler Konseyi (International Council of Nurses)’nin etik kodları ve hastanelerin misyon ve vizyon ana direktiflerinde de merhamete dayalı bakım uygulamaları için hemşirelere çağrı yapılmaktadır. Öyle ki, ANA (2001)’da etik hükümlerinin ilk maddesinde “sınırsız merhamet” vurgusu yapmıştır. “Hemşire, tüm profesyonel ilişkilerde, her bireyin değer ve tekliği, sosyal ya da ekonomik statüsü, kişisel nitelikleri ya da sağlık sorunlarının doğasına göre ayırt etmeksizin sınırsız merhamet ile kişilik onuruna saygı gösterir” (Uğurlu ve Eti Aslan, 2017).

Maalesef çok az rehberde merhametli bakım eğitime yönelik beceri ve yöntemler yer almaktadır. Nitekim, İngiltere’ de sağlık eğitimi ve sağlık hizmetlerindeki temel eğitime yönelik yapılan bir araştırmada, merhametli bakım vermenin net olarak anlaşılmadığı tespit edilerek, merhametin bakım uygulamalarında yok denecek kadar az olup, eksikliğin özellikle kritik vakalarda çok daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Peki bu noktada ne yapılmalıdır? Sağlık eğitimcilerine, öğrencilere ve sağlık sağlayıcılarına, eğitim ve uygulama konusu ele alınarak merhamet mi öğretilmelidir? Eğer öyle ise, geleceğin sağlık çalışanlarına verilecek merhametli bakım dersi en iyi hangi metot ile öğretilir? Etkin bir bakımda merhametli olmak için gerekli tutum, bilgi ve beceriler nelerdir? Ve en önemlisi, acaba hastaların merhamete yönelik algıları ve sağlık çalışanlarından beklentileri nelerdir? Bu soruları tam anlamıyla cevaplamak zor olsa da, genel itibariyle şunları söyleyebiliriz: Sistem çapında bir sağlık reformu çağrısı yaparak, merhametin sağlık hizmeti sunumuna yeniden entegrasyonu sağlanabilir. Sağlık eğitiminde, klinik simülasyon, rol modelleme ile ölmekte olan hastalar ile direkt etkileşim ve yansıtıcı uygulama teknikleri ile bakım sürecinde merhametli olma durumu öğretilebileceği öne sürülebilir. Müfredata “merhametli bakım” konusu eklenerek, mevcut ve gelecekteki sağlık profesyonellerinin, bakıma merhameti katması amaçlanabilir. Hatta sağlık

bakımında “nasıl merhametli bakım verilir” konulu küçük bir rehber veya kılavuz oluşturularak bu yöntem geliştirilebilir (Sinclair vd, 2016).

İngiltere’de son 10 yılda sağlık hizmetleri alanındaki merhamet eksikliği raporları ışığında, bakım birçok yönü ile ele alınmıştır. Uygulama ve eğitimde, merhametin karmaşık bir kavram olduğu saptanmış, bu karmaşıklığı ortadan kaldırmak için merhameti, sağlık profesyonellerine “hasta algısıyla hareket etme” ve “hasta odaklı düşünme” ölçütleriyle aşılamaı amaçlamışlardır. Hastalara yönelik bakım ilişkilerinde merhamet ile ilgili üç ana tema bulunmaktadır; (1) Hastayı tanımak ve ona zaman vermek (2) Hastalarla, empati kurarak, onların yerindeymiş gibi hissedip, merhametin hastada uyandırdığı etkiyi öğrenmek (3) Merhameti, kişisel değerlere dayalı bakım ile birlikte hasta ile iletişime daha çok yoğunlaşarak bakım kalitesini yükseltmek (Curtis, 2015). Bu temalar doğrultusunda bir bakım örneği Kanadalı bir grup hemşire tarafından uygulanmıştır; hastalara en sevdikleri sabunu getirerek banyo yapmalarına yardımcı olup, yemek yemelerini sağlayıp ve kendilerini rahat hissetmelerine imkan vermişlerdir. Böylelikle küçük dokunuşlarla hastalara merhamet eşliğinde bakımlarını uygulamışlardır. Hemşireler ne yaptıklarını bildiklerinde ve güvenle görevlerini yerine getirdiklerinde, merhametli bakım verdiklerini düşünürler (Singh vd, 2018).

Hemşireler bakım kavramını etik açıdan; profesyonellik ve uzmanlık gerektiren, çok boyutlu ve kişiler arası duyarlılığa dayalı bir süreç olarak tanımlamaktadırlar. Bakımın temel amacı, hastaların acı ve sıkıntılarını azaltmaktır. Bireylerin sahip oldukları farklı sosyal statüleri, yaşları, eğitim düzeyleri, kültürel ve etnik kökenleri hemşirelerin bakım algılarını etkiler (Kılıç ve Öztunç, 2015). Kültürel ve etnik yönden ele alacak olursak, bakım, ölüm anında, yaşam sonu ritüeller, gelenekler ve manevi ihtiyaçlar kültürler arası değişiklik gösterir. Hem hastanın hem de sağlık profesyonelinin etnik farklılıklardan istemeden de olsa etkilenmesi, merhametli bakım alma veya sağlama yönünde engel teşkil etmektedir. Batı kültürlerinde, dürüstlük ve gerçeği söylemek (örneğin, prognostik bilgiyi doğrudan hastaya söylemek), kaliteli bakımın ve özellikle de merhametli bakımın ayırt edici özellikleri olarak kabul edilirken, hastayı korumaya inanan diğer kültürlerde ise zıt etkiye sahip olabilir. Sağlık profesyonelleri ve hastalar arasındaki dil farklılıkları da, bakım kalitesini zayıflatabilir. Öte yandan, merhameti ifade eden belirleyici eylemler vardır. Örneğin, çeşitli kültürler arasında bir şefkat eylemi olarak kabul gören destekleyici dokunuş. Bazı kültürlerde, sağlık profesyoneli ve hasta farklı bir cinsiyette ise bu durum hoş karşılanmayabilir. Bu nedenle, uygulanacak olan merhamete yönelik bakım yöntemlerinde, etnik grupların farklılıkları göz önüne alınarak uygulanır (Singh vd, 2018).

Peki hemşirelerde merhameti ölçebilir miyiz? Merhameti ölçen güvenilir bir ölçek tavsiyesinde bulunmak zordur. Merhamet, hemşireliğin en değerli

unsurlarından birisi denilebilir; fakat, bu unsurları ölçme araçlarının standart tanımı yapılmadan, o farklar ölçülemeyebilir veya izlenemeyebilir (Uğurlu ve Eti Aslan, 2017). Fakat bu alanda yapılan ölçek çalışmaları mevcuttur. Merhamet durumunu ölçmek için geliştirilmiş ilk ölçeklerden biri Sprecher ve Fehr'in (2005) geliştirmiş olduğu Duyarlı Sevgi Ölçeği'dir. Sprecher ve Fehr, ölçeklerinde merhametin duygusal ve soyut yönünü ele almışlardır. Sonraki çalışmada Pommier (2011), Neff'in (2003) Öz Anlayış Ölçeği'nden faydalanarak, başka kimseleri merkeze alan merhameti düzeyini daha kapsamlı ölçmek amacıyla Merhamet Ölçeği'ni geliştirmişlerdir (Akdeniz ve, Deniz 2016). Merhamet için bir başka ölçek ise Burnell ve Agan (2013)'ün yatan hastalar için oluşturduğu ölçektir. Lee ve Seomun (2016) ölçeği ise örnekleme büyük olup Koreli hemşirelik öğrencileri kullanılarak doğrulanmıştır (Durkin vd. 2018). Kret (2011); oluşturduğu ölçekte ise; nitel bir çalışmada "Merhamet Ölçeği (Compassion Scale)"nı kullanılarak hastalar hemşireleri değerlendirip "hemşire ne yaparsa merhameti hissediyorum?" sualine, kendi bakış açılarıyla hemşirelerde bulunması gereken nitelikleri yanıtlamıştır. Merhametli bakım kültürünün oluşturulması ile ilgili bir ölçek de Cummings ve Bennett (2012) tarafından oluşturulmuştur. Yapılan bu çalışmada; yakın tarihte yayımlanan algoritmalarla bakım; merhamet, yeterlilik, iletişim, bakım, konforun sağlanması, maneviyat 6Cs (Merhamet, Topluluk, Bakım, Konfor, Cesaret, Yetkin) olarak belirlemişlerdir. Merhametli bakımın sağlanmasında; bakım veren hemşirelerin merhamet sahibi ve sevecen olması, kültürü ve değeri tanıtması, sağlık kuruluşları tarafından adı geçem değerlerin desteklenmesi ve pozitif olarak değerlendirilmesi ile gerçekleştirilebileceği belirtilmiştir (Uğurlu ve Eti Aslan, 2017).

Tablo 1. Merhametli Bakım İçin Hastaların İstedığı En Önemli Beş Öğe

Hastalar İçin Önemli Öğeler	Hastalara Göre Önemlilik % Oranları
Hasta ağrısının dindirilmesine yardım etmek	78,4
Tıbbi problemlerin hemşire tarafından anlaşılması	75,6
Hemşirenin mesleki yeterlilik düzeyi	73,3
Ekip olarak çalışma becerisi	70,7
Hastaları yargılamadan tedavi ve 69,1 bakım uygulamaları	69,1

(Burnell and Agan, 2013).

Burnell ve Agan (2013); Merhametli Bakım Değerlendirme Ölçek çalışmaları [Compassionate Care Assessment Tool (CCAT); hastanede yatan 250 hasta üzerinde uygulanmıştır. Hasta kişilerin merhametli olan hemşire davranışlarını değerlendirmiş olduğu ölçekte sırasıyla; (1) Ağrının geçirilmesi, (2) Tıbbi problemlerin anlaşılması, (3) Hemşirenin mesleki yeterliliğe sahip olması, (4) Ekip içerisinde çalışabilme yeteneği, (5)

Hastaları yargılamaksızın tedavi ve bakım uygulaması, merhametli davranışlar olarak belirtilmiştir (Tablo 1) (Uğurlu ve Eti Aslan, 2017).

Birbirleriyle direkt ilişki içerisinde olan merhamet yorgunluğu ve merhamet memnuniyeti 1980'lerde sosyal hizmet disiplinlerinde ve hemşirelikte tanınmaya ve tartışılmaya başlandı. 1990'lı yıllarda ise hemşireler ile sosyal hizmet uzmanları, meslekler arası bağlantı kurma ve hastaların hayatlarında bir fark yaratma isteğinden dolayı bir topluluk oluşturmuşlardır. Topluluk, profesyonellik arayışı ile birlikte, merhamet yorgunluğu ve travmaya uğramaları durumunda, ne yapacakları konusunda bakım verenleri (hemşire, sosyal hizmet, profesyonel bakıcı) bilgilendirmeyi ve desteklemeyi amaçlamıştır. Merhamet memnuniyeti, yardım eden kişilerin eylemden dolayı hissettiği pozitif bir durumu ve olumlu duyguları ile birlikte, empati yapılan sırada var olur ve yardımcı profesyonellere özgü davranışlar gelişir ve buna bağlı hasta ağrısı hafifletilir (Jakimowicz vd. 2018; Yılmaz ve Üstün, 2018). Bu sayede sağlık profesyoneli, iş hayatının negatif etkileriyle başa çıkmış olur ve bakım veren rolde mesleğe devam etme isteği, umut ve iyimserlik duyguları ile pekişerek devam eder (Curtis, 2015). Merhamet yorgunluğu ise, bakım veren meslek mensubunun hissiyatına bağlı ortaya çıkan tükenmişliğin özel bir formu” şeklinde tanımlanmaktadır. Başka insanın acı çekmesini duyumsayabilmek, onunla beraber acı hissetmek, bu acı ile yüzleşmek ve azaltmak amacıyla kendini motive hissetmek şeklinde tanımlanabilir. Özetle, bakım veren kimselerin profesyonel yaşantılarında karşılaştıkları travmatik stresörlerin oluşturdukları olumsuz duygular olarak ifade edilebilir. Hemşire olan Joinson (1992) bu durumu ilk kez acil serviste çalışan personelde “bakım verme yeteneğinde kayıp” olarak gözlemlemiştir. Merhamet yorgunluğunu tetikleyen dört önemli faktör mevcuttur: (1) Yetersiz baş etme ve öz-bakım, (2) Çözümlememiş travma, (3) İş stresini kontrol etmede yetersizlik, (4) İş doyumunda azalmadır. Nitekim merhamet yorgunluğuna sahip hemşire; merhamet, empati, bütünlük, saygı gibi değerlerle bakım arasında yeterli bağı kuramayacağı için duyarsızlaşmakta ve bu durum da onun işine bağlanmasını zorlaştırmaktadır. Hemşirenin amacı sadece o günü geçirmek için çaba harcayacağından, hastaya bakım vermek, onun için zorlu bir görev haline gelebilmektedir (Alan, 2018).

Merhamet yorgunluğu, hospis, onkoloji, acil, yoğun bakım hemşireleri ve afet mağdurları ile çalışan toplum sağlığında görev alan hemşireler gibi kritik hastalara sahip birimlerde çalışan profesyonellerde daha sık görülmektedir. Bu aşamada merhamet memnuniyetini artırmak ve merhamet yorgunluğunu azaltmak için çalışanlara eğitim ve destek verilmesinin faydalı olduğu tespit edilmiştir (Yılmaz ve Üstün, 2018). Melvin, hospis ve palyatif bakım hemşirelerini kapsayan çalışmada, merhamet yorgunluğunun erken tespiti ve tükenmişliğin belirtileri bireylere öğretmeyi amaçlanmıştır. Hemşire olarak çalışanlarda dayanıklılık, farkındalık düzeyi, öz-bakım yeteneği, girişkenlik,

spiritüel yaklaşmak, hayır diyebilmek ile iletişim becerilerinin artırılması, destek alıp-verebilme yeteneğinin kazanıldırılmıştır (Melvin, 2015). Yurtdışında yapılan bir başka çalışmada ise hemşirelere yönelik, ruhsal ve fiziksel olarak rahatlamak amacıyla sessiz bir konutu hatırlatan, sağlıklı olmayı destekleyici, yoga, masaj koltuğu, pilates, müzik, dans, vb. olduğu stresle mücadele tekniklerinin olduğu ‘Hemşirelik Yenilenme Merkezi’ oluşturularak, hemşirelik yapan bireylerin merhamet yorgunluğu düzeyleri %42 azaltılmıştır (Romano vd, 2013).

Kurumsal düzeyde de iyileştirilecek durumlar bulunmaktadır. Bu konuya ilişkin yönetici hemşireler, hemşirelerin eğitimini, destekleme ve güçlendirme ile ilgili programlara önem verdikleri gibi merhamet yorgunluğu azaltacak veya önleme konusuna da önem verilmelidir. Kurumlar da işlerin aksamadan ve verimli yapılması için hemşirelere gereksinim duyulacağından bu konuda gerekli hassasiyeti göstermelidir. Çalışma şartlarının iyileştirilmesi, yönetsel destek sağlanması, bakım rolünde değişim yapılması, ve çalışma shiftlerinin değiştirilmesi/düzenlenmesi yöntemlerinin oldukça etkili olduğu bulunmuştur (Alan, 2018; Yılmaz ve Üstün, 2018). Bakımın negatif etkilerinin üstesinden gelmek için, koruyucu bir yöntem geliştirilmelidir. Ancak alanda bunun için spesifik bir merhamet hemşiresi bulunmamaktadır (Sacco ve Copel 2018). Alandaki bu ihtiyacı bu aşamada, klinik, eğitim, araştırma ve yönetim rolleri olan konsültasyon-liyezon psikiyatrisi hemşiresi ile destekleyebiliriz. Konsültasyon-liyezon psikiyatri hemşireleri, hemşire bireylerin benlik saygısını yükseltme, iş stresiyle mücadele ve takım içi çatışma ve çözümlemelere katkı sağlayarak olaylara direkt/endirekt müdahil olur; eğitim programı hazırlar; danışmanlık yapar; rol model görevi görür. Hemşirelik Yönetmeliği’nde (2011) belirtildiği üzere; psikiyatri hemşireleri, fiziksel yakınması olan kişileri, aileleri ile onlara çalışan bireylere özel fiziksel ve psikolojik boyutları bütünleştirerek farklı faaliyetleri gerçekleştirmektedir. Yönetmelikte yer alan, “hastanede çalışan hemşirelerin yaşadığı iş stresi-problemi hakkında duygularını ifade etmeleri ve problemleri çözmeleri için yardım eder; sağlık elemanlarına destek vermek; destek grubu kurmak ve sürdürmek; hemşirenin mesleki benliği, kişisel benlik saygısını, girişimcilik yönünü geliştirmek için ihtiyaca yönelik terapötik grup çalışmasını planlayıp ve yürütmek” maddeler ile hemşirelerin karşılaştığı sorunlara yöneliktir (Yılmaz ve Üstün 2018).

2. Sonuç ve Öneriler

Merhamet, hemşirelik bakımında kilit rol oynayan maddi gideri olmayan, küçük dokunuşlarla hasta memnuniyetini sağlayan, iyileşmeyi hızlandıran ve kurumların kalite göstergesi olan önemli bir unsurdur. Ne yazık ki sağlık disiplinlerindeki uygulamalarda merhametin eksikliği göz ardı edilemeyecek kadar büyüktür. Bu eksikliği gidermek için, kurumlara hizmet içi eğitimler

verilerek, öğrencilere yeni müfredat düzenlenerek merhametli bakım dersinin klinik simülasyon, rol modelleme yöntemleri ile bu duyguların benimsenmesi sağlanabilir.

Kültürler arası farklılığa bağlı değişen merhamet kavramını tüm yönleriyle ele alınmalıdır. Sağlık profesyonellerinde meydana gelebilecek merhamet yorgunluğunu önlemek amacıyla kaliteli yaşam standartlarıyla hastane içi uygulamalar geliştirilebilir. Alana yönelik merhamet hemşiresi belki de en iyi çözüm olacaktır. Ayrıca ülkemizde ne yazık ki merhameti ölçen güvenilir ve kapsamlı bir ölçek henüz yoktur. Bu eksikliğe yönelik çalışmalar yapılabilir. Merhamete yönelik eksikliğin daha fazla bilimsel çalışma ile giderilebileceği kanaatindeyiz.

Tablo 2. Merhamet ve İlgili Yapılan Uluslararası Çalışmalar

Araştırmacılar	Tarih	Merhamet ile İlgili Yapılan Çalışmalar
Lisa Jane Gould; Peter Griffiths, Hannah Ruth Barker, Paula Libberton, Ines Mesa-Eguiaaray, Ruth M Pickering, Lisa Jane Shipway and Jackie Bridges	2017	Hastanedeki Yaşlı Bakım Ekiplerindeki Merhametli Bakım Mücadelesi; Randomize Kontrollü Çalışma.
Meryem Kiliç, Gürsel Öztunç,	2015	Cerrahi Operasyon Geçiren Hastalarda Hemşirelik Bakımı ve Bu Hastalara Bakım Sağlayan Hemşirelerin Merhamet Algılarının Karşılaştırılması.
Samantha Jakimowicz, B Nurs(Hons), Lin Perry, Joanne Lewis and MPallC,	2018	Merhamet Memnuniyeti Ve Yorgunluk: Avustralya Yoğun Bakım Hemşireleri ile Kesitsel Bir Çalışma
Lori Bumell, Donna L. Agan	2013	Merhametli Bakım Değerlendirme Ölçeği
Antonio Fernando, Conor Rea, Phillipa Malpas	2018	Palyatif Bakımda Merhamet
Margreet van der Cingel	2011	Merhametli Bakım; Kalitatif Bir Çalışma Kronik Hastalığı Olan Yaşlılar Ve Hemşireleri
Tara L, Linda Carman Copel,	2018	Merhamet Memnuniyeti; Hemşirelikte Bir Kavram Analizi
Katherine Curtis	2014	Hemşirelik Bakımının Parçası Merhamet ile küçük Dokunuşlarla Uygulanması
Shane Sinclair, Mia-BernadineTorres, Shelley Raffin Bouchal, Thomas F. Hack, Susan McClement, Neil A. Hagen Harvey M. Chochinov	2016	Sağlık Hizmetlerinde Merhamet Eğitimi: Hastaların Sağlık Profesyonellerinden Uygulama Konusundaki Beklentileri Nelerdir?
Angela Christiansen, Mary R O'Brien, Jennifer A Kirton, Kate Zubairu and Lucy Brayinterpersonal	2015	Merhametli Bakım Sunmak: Kolaylıkları ile Sınırlılıkları
Marcus Percy, Cliff Richardson	2018	Hemşirelik Uygulamalarını Öğrenci Hemşirelere Tanıtmak: Merhamet ile Empatiyi Bakıma Nasıl Katabiliriz?
James N. Kirby	2016	Merhamet Müdahaleleri: Kanıt, Araştırma Sonuçları, Uygulama Programları
Mark Durkin, Russell Gurbutt, Jerome Carson	2018	Hemşirelikte Merhametin Nitelikleri, Öğretimi ile Ölçülmesi: Sistematik İnceleme
Pavneet Singh, Kathryn King-Shier, Shane Sinclair	2018	Merhametin renkleri ve kıvrımları: etnik açıdan farklı hastalar arasında merhamete yönelik bakış açılarının sistematik olarak incelenmesi.

Tablo 3. Türkiye’de Merhamet ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Araştırmacılar	Tarih	Türkiye’ de Merhamet İle İlgili Yapılan Çalışmalar
Dr. Şenay Karadağ Arlı Dr. Ayşe Berivan Bakan	2018	Cerrahi Hemşirelerde Merhamet Ve Kültürlerarası Duyarlılığı Etkileyen Faktörler
Yurdanur Dikmen Yasemin Aydın	2016	Hemşirelerde Merhamet Yorgunluğu: Ne? Nasıl? Ne Yapmalı?
Gülşay Yılmaz Besti Üstün	2018	Hemşirelikte Profesyonel Yaşam Kalitesi: Merhamet Memnuniyet ile Merhamet Yorgunluğu
Meltem Şirin Afife Yurttaş	2015	Hemşirelik Bakımının Bedeli: Merhamet Yorgunluğu
Dr. Gaye Atilla Gök	2015	Merhamet Etmenin Dayanılmaz Ağırlığı: Hemşirelerde Merhamet Yorgunluğu
Seher Akdeniz Mehmet Engin Deniz	2016	Merhamet Ölçeğinin Türkçeye Uyarlanması
Asu Konca Uğurlu Fatma Eti Aslan	2017	Merhamet ve Hemşirelik: Merhamet Ölçülebilir Mi?
Fatma Nur Polat Ramazan Erdem	2017	Merhamet Yorgunluğu Düzeyinin Çalışma Yaşam Kalitesi İle İlişkisi: Sağlık Profesyoneli Örneği
Handan Alan	2018	Merhamet Yorgunluğu Ve Yönetici Hemşirenin Rolü
Tuğba Pehlivan Perihan Güner	2017	Merhamet Yorgunluğu: Bilinenler, Bilinmeyenler
Can Cemal Cingi, Erhan Eroğlu	2018	Sağlık Çalışanlarında Merhamet Yorgunluğu

3. Referanslar

Akdeniz, S. & Deniz, M. E. (2016). Merhamet Ölçeği’nin Türkçe’ye uyarlanması: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. The Journal of Happiness & Well-Being, 4(1), 50-61.

Alan, H. (2018). Merhamet yorgunluğu ve yönetici hemşirenin rolü. Journal of Health and Nursing Management, 5(2), 141-146, doi:10.5222/SHYD.2018.141.

Bramley, L. & Matiti, M. (2014). How does it really feel to be in my shoes? Patients’ experiences of compassion within nursing care and their perceptions of developing compassionate. Nurses. Journal of Clinical Nursing, 23, 2790–2799, doi: <https://doi.org/10.1111/jocn.12537>.

Burnell, L. & Agan, L. D. (2013). Compassionate care: Can it be defined and measured? The development of the compassionate care assessment tool. International Journal of Caring Science, 6(2), 180-187.

Curtis, K. (2015). Compassion is an essential component of good nursing care and can be conveyed through the smallest actions. Evid Based Nurs, 18(3), 95-95, doi: <http://dx.doi.org/10.1136/eb-2014-102025>

- Durkin, M., Gurbutt, R., & Carson, J. (2018). Qualities, Teaching, and Measurement of Compassion in Nursing: A Systematic Review. *Nurse Education Today*, 63, 50-58, doi: <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2018.01.025>.
- Figley, C. R. (2002). *Treating Compassion Fatigue*. New York: Brunner-Routledge.
- Jakimowicz, S., Perry, L. & Lewis, J. (2018). Compassion satisfaction and fatigue: A cross-sectional survey of Australian intensive care nurses. *Australian Critical Care*, 31(6), 396-405.
- Kılıç, M. & Öztunç, G. (2015). Comparison of nursing care perceptions between patients who had surgical operation and nurses who provided care to those patients. *International Journal of Caring Sciences*, 8(3), 625.
- Kret, D. D. (2011). The qualities of a compassionate nurse according to the perceptions of medical-surgical patients. *Medsurg Nurs*, 20(1), 29-36.
- Lee, Y. & Seomun, G. (2016). Development and validation of an instrument to measure nurses' compassion competence. *Appl. Nurs. Res*, 30, 76-82, doi: 10.1016/j.apnr.2015.09.007.
- Melvin, C. S. (2015). Historical review in understanding burnout, professional compassion fatigue, and secondary traumatic stress disorder from a hospice and palliative nursing perspective. *Journal of Hospice and Palliative Nursing*, 17(1), 66–72, doi: 10.1097/NJH.000000000000126.
- Neff, K. D. (2003). The development of validation of a scale to measure self compassion. *Self and Identity*, 2(3), 223-250, doi: 10.1080/15298860390209035.
- Pommier, E. A. (2011). *The Compassion Scale*. Dissertation abstracts international section a. Humanities and Social Sciences, 72, (4-A), 1174.
- Romano, J., Trotta, R. & Rich, V. L. (2013). Combating compassion fatigue: An exemplar of an approach to nursing renewal. *Nursing Administration Quarterly*, 37(4), 333-336, doi: <https://doi.org/10.1097/NAQ.0b013e3182a2f9ff>.
- Sprecher, S. & Fehr, B. (2005). Compassionate love for close others and humanity. *Journal of Social and Personal Relationships*, 22(5), 629-651, doi: 10.1177/0265407505056439.

- Sacco, T. L., & Copel, L. C. (2018, January). Compassion satisfaction: A concept cnalysis in nursing. In *Nursing forum*, 53(1), 76-83, doi: 10.1111/nuf.12213.
- Sinclair, S., Torres, M. B., Raffin-Bouchal, S., Hack, T. F., McClement, S., Hagen, N. A., & Chochinov, H. M. (2016). Compassion training in healthcare: What are patients' perspectives on training healthcare providers?. *BMC Medical Education*, 16(1), 1-10, doi: 10.1186/s12909-016-0695-0.
- Singh, P., King-Shier, K. & Sinclair, S. (2018). The colours and contours of compassion: A systematic review of the perspectives of compassion among ethnically diverse patients and healthcare providers. *PLoS ONE* 13(5), e0197261, doi: [https://doi.org/ 10.1371/ journal. pone. 0197261](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197261).
- Uğurlu, K. A. & Eti Aslan F. (2017). Merhamet ve hemşirelik: Merhamet ölçülebilir mi? *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*, 9(3), 233-238. doi: 10.5336/nurses.2016-53677.
- Yılmaz, G. & Üstün, B. (2018). Hemşirelerde profesyonel yaşam kalitesi: Merhamet memnuniyeti ve merhamet yorgunluğu. *Journal of Psychiatric Nursing*, 9(3), 205-211.
- Yoder, E. A. (2010). Compassion Fatigue in Nurses. *Applied Nursing Research*, 23(4)191– 197. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2008.09.003>.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 56

insac



**The Effect of X Chromosome on Cancer Development
(Osman Demirhan)**

The Effect of X Chromosome on Cancer Development

Prof. Dr. Osman Demirhan

Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Medicine, Çukurova University, 01330 Balcalı-Adana, Turkey

E-mail: osdemir@cu.edu.tr, odemirhan42@cu.edu.tr

ORCID ID:0000-0002-0876-406X

1. Introduction

Every living species has a unique set of chromosomes that carry the necessary and sufficient genetic information to survive and reproduce. In order for living organisms to reproduce, it is very important that they correctly transfer their genetic information to new generations of cells. Here, defects in DNA replication, defects in cell cycle progression and control points, repair of DNA damage, correct and balanced separation of chromosomes are important. An error in any of these genetic pathways can lead to cell death or the formation of cells with altered genetic information. Since this situation changes the expression of genetic information significantly, it causes the development of pathological defects in the embryo or organism. The numerical chromosome abnormalities (NCAs) occurring in the organism are defined as aneuploidy. Cancer-related genetic events; it is unknown how activation of oncogenes and inactivation of tumor suppressors occurs with genes on the X chromosome. The molecular basis for the oncogenic effects of doubling the copy number of the genes that are affected is also unclear. But, the X-chromosome aneusomy is thought to have a possible role in neoplastic transformation. The X-chromosome monosomy provides a unique genetic gain for the expression of common cancer-causing genetic events. This section explains the relationship between cancer biology and the X chromosome.

2. Some structural features of the X chromosome

We are just beginning to understand the molecular mechanisms that damage DNA in the formation of NCAs. These abnormalities are directly related to some pathological defects and seriously affect embryo development and may be the most common cause of spontaneous abortions. Most eukaryotic organisms are diploid, meaning they have two sets of

chromosomes, whereas prokaryotes are haploid, so containing a single chromosome in each cell. In human, male cells have only one X chromosome, and in XX female cells one of the X chromosomes undergoes inactivation, which silences most of the genes encoded on this chromosome. The X chromosome is a unique chromosome within the entire set of chromosomes. Sequences on the X-chromosome make up about 5% of the human genome, and carries approximately 1500 genes that are observed in human cancer cells. Cancer can be initiated by a single genetic event occurring either in somatic cells or in germ cells, leading to sporadic cancers or hereditary cancers, respectively. Although female mammals carry two copies of the X chromosome, as in females one copy of the X chromosome is inactivated, a situation that leads to specific characteristics for genes located on this chromosome. We do not know if X inactivation has any other effects other than the reasons we know. Increased dosage of X-linked genes is thought to represent a key event in oncogenesis. The main types of genetic alterations that lead to cancer tumour-suppressor inactivation and oncogene activation act dominantly when they affect the single active copy of an X-linked gene. The same alterations remain silent when they affect the inactivated X chromosome in female cells. Two principal mechanisms that achieve such change in gene dosage are commonly observed in tumours; gain of whole copies or regions of the active X-chromosome and loss or skewing of the inactivation mechanism. The expression of X-linked genes can be altered by changes in methylation. Increases and decreases in methylation of X-chromosome genes are known to play a role in some cancers. Some genes that are located on the inactive X chromosome escape inactivation in normal cells and several of these are implicated in human cancer. Defects in the X-chromosome inactivation process can also lead to cancer. However, it is known that the X chromosome carries the greatest number of immune-related genes from whole human genome [1]. To date, most studies of apocrine differentiations are based on AR expression in neoplastic cells. X chromosome gain has been previously described in male breast cancer. Androgen receptor (AR) gene is located on X chromosome. However, male breast cancer showed mainly X-chromosome polysomy and related AR gene copy number gain [2,3]. These results lead to two considerations: X-chromosome aneusomy can play a role in the neoplastic transformation of mammary epithelium and may regulate therapeutic response to molecules for anti-AR therapy.

3. Numerical X-chromosome aberrations and cancer

Genetic instability is a defining feature of human cancers. NCAs are an indicator of the characteristic genetic change that occurs in the cancer genome. Aneuploidic changes are effective on cancer formation, progression

and prognosis, and are frequently observed in cancer tissues and approximately 70% of all solid tumors. Given that the X chromosome carries many genes, the survival and reproduction of individuals with X aneuploidy is thought-provoking. X chromosome numerical changes in women are known to occur more frequently than the Y chromosome changes seen in men. Genetic alterations involving the X chromosome that can lead to cancer include gains and losses of chromosomes, genomic rearrangements and mutations, which can lead to activation of oncogenes. However, the involve genes on the X chromosome are important to keep in mind the unique status of this chromosome within the chromosome set. In human, male cells have only one X chromosome, and in XX female cells one of the X chromosomes undergoes inactivation, which silences most of the genes encoded on this chromosome. Because of X-chromosome monosomy (genetic unisomy in males and functional unisomy in females), the common genetic events that cause cancer oncogene activation and tumour-suppressor inactivation are expected to produce different results. It is known that one of the detrimental effects of chromosome aneuploidies is slowing of cell growth or cell death. Interestingly, there is a relationship between apoptosis and X-chromosome monosomy. Since the gene encoding the inhibitor of the apoptosis protein is on chromosome X, the survival of the cells may be ensured by overexpressing this gene in cancer cell lines.

Aneuploidy is effective on cancer formation, progression and prognosis. Aneuploidic changes are frequently observed in cancer tissues and approximately 70% of all solid tumors, and these defects appear as autosomal and gonosomal disorders. Given that the X chromosome carries many genes, the survival and reproduction of individuals with X aneuploidy is thought-provoking. X-chromosome numerical changes in women are known to occur more frequently than the Y-chromosome changes seen in men. The researchers found that six of the 800 genes found on the X chromosome alone in 21 tumor types were mutated more frequently in women than men. Five of these genes were known to be those that escaped X chromosome inactivation [4]. Interestingly, there is a relationship between apoptosis and X-chromosome aneusomy. Since the gene encoding the inhibitor of the apoptosis protein is on chromosome X, the survival of the cells may be ensured by overexpressing this gene in cancer cell lines. Genetic alterations involving the X chromosome that can lead to cancer include gains and losses of chromosomes, genomic rearrangements and mutations, which can lead to activation of oncogenes. Can having two copies or more of the X chromosome help explain women get cancer? In other words, having two copies of the X chromosome may help explain why females get cancer less often than males, or does having two copies or more of the X chromosome protect women against cancer? Because of X chromosome monosomy (genetic unisomy in males and functional unisomy in females), the common

genetic events that cause cancer oncogene activation and tumour-suppressor inactivation are expected to produce different results. Polysomy is also a condition in which an organism has one or more chromosomes than normal, meaning there may be three or more copies of the chromosome instead of the expected two. This is usually caused by non-disjunction (the failure of a pair of homologous chromosomes to separate) during cell division. Polysomy is found in many diseases, as in Down syndrome.

It is also known that aneuploidy is an independent diagnostic factor in breast and colorectal carcinomas that increases in accordance with the cancer stage. Also, many environmental, genetic and epigenetic factors have been reported to affect the pathogenesis of breast cancer (BC). BC is the leading cause of cancer deaths in women, affecting 2.1 million women each year. Aneuploidy is a defining feature of BC but rarely been studied in breast carcinogenesis. Related to this, it has been reported that the numerical sex chromosomal abnormalities (NSCAs) increases in relation to the progression of the disease in breast and gonadal cancers [5-7]. We have reported NSCAs very frequently in our studies with breast cancer, lung cancer, bladder cancer, hematological malignancies and pleomorphic sarcoma [5-14]. In a recent study we conducted in female patients with breast cancer (BC), NSCAs in cancer tissues were investigated and their relationship with clinical and biological data by fluorescent in situ hybridization (FISH) technique [15]. We found that X-chromosome polysomies increased in BC patients with raised age ($p=0.020$) and who breastfeeding their children (0.039) and an increase of X-monosomies who give a son at first pregnancy ($p=0.016$). On the other hand, X-monosomies was higher in the early stages (I and II) than in the advanced stage (III and IV) and the difference was statistically significant ($p=0.020$). These findings showed that the rate of X monosomy is high in patients who gave birth to boys in the first pregnancy, the rate of X polysomy is high in breastfeeding patients, and the rate of X monosomy in the early stages of cancer but the X polysomy ratio was low. Here, it is remarkable that monosomy X in the early stages of BC and polysomy X in the late stages was significantly higher. However, It appears that polysome X, advanced age and breastfeeding have possible roles in the biological behavior of grade III tumors. The similarities of losses involving chromosomes X in malignant breast lesions suggest that some hyperplasias may be part of a sequence of progression to malignancy in BC. However, polysomy of chromosomes X was present as the predominant alteration in phenotypically aggressive breast cancer tumors, whereas gain of chromosome X, in particular, is probably implicated in cell survival. This indicates that X-chromosome loss may cause an early event in breast carcinogenesis. However, It appears that polysome X, advanced age and breastfeeding have possible roles in the biological behavior of grade III tumors. To verify this, new studies should be conducted in relation to clinical features.

In particular, normal human cells rarely have monosomy while generally cancerous cells show a monosomic structure. Indeed, the loss of X chromosome seen in the early stages of cancer tissue in our patients with breast cancer confirms this [15]. In other words, we can say that the genes found on the X chromosome at the beginning of cancer formation are caused by haplo deficiency. Often, it can be thought that other numerical and structural chromosomal aberrations in addition to the monosome in cancer cells are accompanied and haplo-deficiency compensated by these genomic changes. Not all tissues are equally susceptible to cancer formation associated with NCA. Changes in gene expression levels other than gene mutations that impair protein function can also lead to aneuploidy and cancer formation. All these findings; It reveals that NCA and chromosome instabilities facilitate cancer formation. In addition, there is limited information about the effects of NCA on gene expression in some eukaryotic organisms. On the other hand, it is known that cancer cells acquire immortal characteristics require the formation of multiple mutations in various genes that cause proliferation. Approximately 75% of hematopoietic cancers and 90% of solid cancers carry cells with NCA [16]. Recent comprehensive findings; It is known that somatic copy number changes in human cancers are affected by the whole genome or whole chromosome copy number changes in approximately one quarter of the cells. Many of these are not random changes, but it is accepted that this is the result of genetic preferences of cancer types.

Our results also confirm that the absence of an X chromosome may play a role in cancers. On the other hand, the gain of a X chromosome is common in leukemias, lymphomas, and prostate cancer and usually occurs in association with other karyotypic changes. The reason for this is generally unknown. At the same time, it is not also known whether this gain is due to the active or inactive X chromosome. There are many X-linked genes in the neoplasia that may be located in the pseudo-autosomal region and in other regions, possibly escaping X-chromosome inactivation. Increases of chromosomes X were associated with aggressive features of breast tumours such as advanced stage, larger tumour size, as has already been mentioned for in situ and invasive ductal carcinomas of the breast [16]. In a study, polysomy of 16 and X chromosomes was detected as the dominant abnormality in patients with BC (73.7% and 57.9%, respectively). X-chromosome polysomy was also found to increase in high grade ductal carcinomas and high nuclear grade tumors [17]. In addition, over-representation of chromosome X has been related to lymph node involvement in breast cancer, and constitutes a recurrent change in non-Hodgkin's lymphoma and in meningioma tumours in both female and male patients, whereas loss of the X chromosome is observed in invasive ovarian carcinomas [18-21].

Although the mechanism is unknown, it has also been suggested that the putative role of X chromosome disorders in solid tumor etiology may also be associated with loss or dysfunction of immune-related genes [22]. Given that the X chromosome harbors important cell differentiation and proliferation genes-as well as cancer-related genes-genetic changes occurring on vulnerable sex chromosomes may cause immediate damage, moreover, such mutated cells are more likely to develop into tumor cells in the genetic process [24]. However, it is assumed that a few genes on the X chromosome that protect against cancer may escape this inactivation. These X-inactivation tumor suppressor genes were called “exit-escape genes”. Xist region on X chromosome is a key regulator of dosage compensation that randomly inactivates an X chromosome in a during embryonic development. Xist-led X chromosome inactivation processes silence hundreds of genes (including oncogenes); therefore, the loss of Xist expression promotes tumor development [25]. It is known that genes with more frequent mutations in males are found only on the X chromosome, and many of these are tumor suppressors and escape X-inactivation. Based on the evidence described above, we can speculate that women with Turner syndrome may experience an increased risk of solid tumors as immune system dysfunction plays an important role in their etiology. On the contrary, for men with Klinefelter syndrome the extra copy of X chromosome may protect against the loss of immune-related genes located, and they may face a lower or similar incidence of solid tumors as compared to healthy men. It is necessary to determine whether the active or inactive X chromosome is involved in the loss of heterozygosity, in which multiple X-linked genes that escape X chromosome inactivation are potentially involved in cancer, and it will be necessary to define these genes and their roles in different cancers.

Lung cancer (LC) is one of the leading causes of cancer deaths in the world. Chromosome irregularities in LC can provide useful findings in identifying the relevant target loci and responsible genes. In a study we conducted with LC patients, NCAs were seen in approximately 67% of cancer tissue cells of patients [14]. The most common numerical irregularities; It was found to occur on 1, 3, 5, 6, 9, 11, 17, X and Y chromosomes. Among these chromosome irregularities, it was observed that autosomal monosomes were leading, followed by numerical abnormalities of X and Y chromosomes. Bladder cancer is a heterogeneous group of tumors from both the biological and clinical points of view. High polysomies of certain chromosomes have been reported in bladder tumor groups [26]. At the same time, in patients with bladder cancer, X-chromosome polysomies were observed in 71.4% of the cases, while numerical aberrations of the Y chromosome were observed in 62.9% of the cases. Here, it was reported that there was a possible correlation between X or Y-aneusomies and tumor grade [27]. In a study we conducted with patients with bladder cancer, we

commonly reported abnormalities in the sex chromosome and autosomal monosomes (X, Y, 22, 21, 17 and 8 chromosomes) [10]. These findings are; It shows that numerical chromosome irregularities, especially the X and Y chromosomes may play a role in the progression of cancer.

4. Cancer in syndromes related to X chromosome numerical aberrations

Among the diseases that show X-chromosome numerical aberrations; The Turner phenotype is the result of one of the most common cytogenetic abnormalities, is characterised by complete or partial X-chromosome monosomy. It is known that the risk of solid tumors is increased in people with Turner syndrome, but the reason for this has not been determined. In addition to the increased risk of gonadoblastoma, it suggests that women with Turner syndrome appear at increased risk for meningioma and childhood brain tumors, and possibly bladder cancer, melanoma, and corpus uteri cancer, but are at risk for breast cancer [28]. Reasons for these risks might relate to genetic and hormonal factors or to the effects of hormonal treatments given to women with Turner syndrome. Long-term hormonal treatments given during the premenopausal age range seems not to exert a cancerous effect in Turner syndrome. The decreased risk of breast cancer was in line with the etiology of estrogen contribution on most of breast cancer, as women with Turner syndrome have low concentration of estrogen in the body. The findings support that the X chromosome may play an important role in the incidence of solid tumors, as shown by increased risk in women with Turner syndrome and reduced risk in men with Klinefelter syndrome.

However, the risk of solid and hematological malignancy in patients with Turner syndrome, characterized by X-chromosome monosomy in women and characterized with two and more X chromosomes in men (Klinefelter syndrome) is not well established. Some studies support the hypothesis that the X chromosome plays an important role in solid tumor etiology [29]. It is known that androgen receptor gene mutations exist in men with breast cancer and that this gene escapes X-chromosome inactivation. In an our study, it was reported that the most common karyotype among NSCAs in male breast cancer tissue was 48,XXYY (31.7%) [9]. It has been reported that a suppressor gene on the Y chromosome is responsible for cancer development at an early stage, and some genes on the Y chromosome are involved in cell cycle regulation, signal transmission, cellular growth, protein destruction, and gene expression [30]. For these reasons, it can be suggested that a mutation that may occur in these genes may cause cancer. These results suggest that some gene(s) on X or Y chromosomes that are increased in peomorphic sarcoma escaped X-inactivation and may be highly expressed. As a matter of fact, it is known that the risk of having breast carcinoma increases relatively in men with 47,XXY syndrome (Klinefelter syndrome).

5. Conclusion

The X-chromosome monosome may be a clear genetic marker for the expression of inactivation of common cancer-causing genetic events (i.e., oncogene activation and tumor suppressor). Because females have two X chromosomes, they might be expected to be less susceptible to mutations in tumour-suppressor genes. As previously suggested, the silent copy of the X chromosome can mask oncogenic events and make female cells resistant to events that promote early cancer [32,33]. The conclusion that can be drawn from all studies is that gene dosage seems to be a central mechanism in the oncogenic processes that are linked to X-chromosome alterations. The molecular basis for oncogenic effects of affected genes is unclear. The expression profiles of X-linked genes in tumor cells should aid in understanding how events associated with the X chromosome lead to oncogenesis, which will provide useful information for diagnosis internal and prognostic purposes.

6. References

- [1] Bianchi, I., Lleo, A., Gershwin, ME., Invernizzi, P. (2012). The X chromosome and immune associated genes. *J Autoimmun*, 38,187-192. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.11.012.
- [2] Di Oto, E., Monti, V., Cucchi, MC., Masetti, R., Varga, Z., Foschini, MP. (2015). X chromosome gain in male breast cancer. *Hum Pathol.*, 46,1908- 1912. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.08.008.
- [3] Foschini, MP., Morandi, L., Sanchez, M., Santoro, A., Mulè, A., Zannoni, G., et al. (2020). Methylation profile of X-chromosome related genes in male breast cancer. *Front Oncol.*, 10, 784. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00784>.
- [4] Dunford, A., Weinstock, DM., Savova, V., Schumacher, SE., Cleary, JP., Yoda, A., et al. (2017). Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nat Genet.*, 49,10-16. DOI: 10.1038/ng.3726.
- [5] Taştemir Korkmaz, D., Demirhan, O., Abat, D., Demirberk, B., Tunç, E., Kuleci, S. (2015). Microchimeric Cells, Sex Chromosome Aneuploidies and Cancer. *Pathol Oncol Res.*, 21, 1157-1165. DOI: 10.1007/s12253-015-9934-7.
- [6] Scheike, O., Visfeldt, J., Petersen, B. (1973). Male breast cancer. 3. Breast cancer in association with Klinefelter syndrome. *Acta Path Microbiol Scand A.*, 81, 352-358. PMID: 4767227.

- [7] Jacobs, PA., Maloney, V., Cooke, R., Crolla, JA., Ashworth, A., Swerdlow, AJ. (2013). Male breast cancer, age and sex chromosome aneuploidy. *Br J Cancer.*, 108, 959-963. doi: 10.1038/bjc.2012.577.
- [8] Taştemir, D., Demirhan, O., Gürkan, E., Tunç, E., İnandıklioğlu, N. (2011). Applications of Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) for Detecting Genetic Changes in Hematological Malignancies. *Journal of Cancer Therapy*, 2, 125-134. DOI: 10.4236/jct.2011.22014.
- [9] Taştemir-Korkmaz, D., Demirhan, O., Çetinel, N. (2017). Sex chromosome alterations in undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Int J Mol Biol Open Access.*, 2, 47-51. DOI: 10.15406/ ijmboa. 2017.02.00014.
- [10] Demirhana, O., Tanrıverdia, N., Süleymanova, D. (2019). Frequency and types of chromosomal abnormalities in acute lymphoblastic leukemia patients in Turkey. *Arch Community Med Public Health.*, 5, 055-061. DOI: <http://dx.doi.org/10.17352/2455-5479.000055>.
- [11] Demirhan, O., Tanrıverdi, N., Pazarbasi, A., Suleymanova, D. (2018). Chromosomal alterations in patients with breast cancer, *European Journal Of Human Genetics*, 26, 536-536.
- [12] Demirhan, O., Tanrıverdi, N., Süleymanova, D. (2017). Chromosomal Aberrations in Patients with Breast Cancer. *Journal of Medicine and Health Research.*,1, 23-29. <https://www.ikprress.org/index.php/JOMAH/ article/view/3270>.
- [13] Abat, D., Demirhan, O., İnandıklioğlu, N. (2014). Genetic alterations of chromosomes, p53 and p16 genes in low- and high-grade bladder cancer. *Oncol Lett.*, 8,25-32. DOI: 10.3892/ol.2014.2108.
- [14] Demirhan, O., Taştemir, D., Hastürk, S., Kuleci, S., Hanta, I. (2010). Alterations in p16 and p53 genes and chromosomal findings in patients with lung cancer: fluorescence in situ hybridization and cytogenetic studies. *Cancer Epidemiol.*, 34, 472-477. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.03.018>.
- [15] Korkmaz, DT., Demirhan, O., Çetinel, N., Dalci, K., Sakman, G., Bayram, S., Tunç, E. (2021). Fetal microchimerism and X chromosome aneuploidies in women with breast cancer. *International Journal of Medical and Health Research.*,7, 31-38. www.medicalsciencejournal.com.
- [16] Storchova, Z., Kuffer, C. (2008). The consequences of tetraploidy and aneuploidy. *J Cell Sci.*, 121, 3859-3866. DOI: 10.1242/jcs.039537.

- [17] Nakopoulou, L., Giannopoulou, I., Tsirmpa, I., Katsarou, S., Mylona, E., et al. (2007). Extra copies of chromosomes 16 and X in invasive breast carcinomas are related to aggressive phenotype and poor prognosis. *J Clin Pathol.*, 60: 808-815. doi: 10.1136/jcp.2006.037838.
- [18] Persons, DL., Robinson, RA., Hsu, PH. (1996). Chromosome-specific aneusomy in carcinoma of the breast. *Clin Cancer Res.*, 2: 883-888. DOI: Published May 1996.
- [19] Renedo, M., Martinez-Delgado, B., Arranz, E., Garcia, MJ., Urioste, M., Martinez-Ramirez, A., et al. (2001). Chromosomal changes pattern and gene amplification in T cell non-Hodgkin's lymphomas. *Leukemia*, 15, 1627-1632. <https://www.researchgate.net/publication/264254349>.
- [20] Sayagues, JM., Tabernero, MD., Maillo, A., Díaz, P., Rasillo, A., Bortoluci, A., et al. (2002). Incidence of numerical chromosome aberrations in meningioma tumors as revealed by fluorescence in situ hybridization using 10 chromosome-specific probes. *Cytometry*, 50, 153-159. doi: 10.1016/S1525-1578(10)60527-2.
- [21] Cheng, PC., Gosewehr, JA., Kim, TM., Velicescu, M., Wan, M., Zheng, J., et al. (1996). Potential role of the inactivated X chromosome in ovarian epithelial tumor development. *J Natl Cancer Inst.*, 88, 510-518. DOI: 10.1385/1-59259-071-3:25.
- [22] Mondello, C., Goodfellow, PJ., Goodfellow, PN. (1988). Analysis of methylation of a human X located gene which escapes X inactivation. *Nucleic Acids Research*, 16, 6813-6824. DOI: 10.1093/nar/16.14.6813.
- [23] Plenge, RM., Hendrich, B., Schwartz, EE., Arena, J. (1997). A promoter mutation in the XIST gene in two unrelated families with skewed X-chromosome inactivation. *Nat Genet.*, 17: 353-356. DOI: 10.1038/ng1197-353.
- [24] Watters, AD., Ballantyne, SA., Going, JJ., Grigor, KM., Bartlett, TG. (2000). Aneusomy of chromosomes 7 and 17 predicts recurrence of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *BJU Int.*, 85, 42-47. DOI: 10.1385/1-59259-969-9:309.
- [25] Panani, AD., Roussos, C. (2006). Sex Chromosome Abnormalities in Bladder Cancer: Y Polysomies are Linked to PT1-grade III Transitional Cell Carcinoma. *Anticancer Research*, 26, 319-323. PMID: 16475713.
- [26] Spatz, A., Borg, C., Feunteun, J. (2004). X-Chromosome Genetics And Human Cancer. *Reviews, Cancer*, 4, 617-629. DOI: 10.1038/nrc1413.

- [27] Sharp, A., Robinson, D., Jacobs, P. (2000). Age and tissuespecific variation of X chromosome inactivation ratios in normal women. *Hum Genet.*, 107, 343-349. DOI: 10.1007/s004390000382.
- [28] Schoemaker, MJ., Swerdlow, AJ., Wright, AF., Jacobs, PA. (2008). Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study Author links open overlay panel. *The Lancet Oncology*, 9, 239-246. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70033-0.
- [29] Ji, J., Zoller, B., Sundquist, J., Sundquist, K. (2016). Risk of solid tumors and hematological malignancy in persons with Turner and Klinefelter syndromes: A national cohort study. *Int J Cancer*, 139, 754-758. DOI: 10.1002/ijc.30126.
- [30] Prestel, M., Feller, C., Becker, PB. (2010). Dosage compensation and the global re-balancing of aneuploid genomes. *Genome Biol.*, 11, 216. doi: 10.1186/gb-2010-11-8-216.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 57

insac



**Unknown Effects of the Fetal and Maternal Microchimerism
(Osman Demirhan)**

Unknown Effects of the Fetal and Maternal Microchimerism

Prof. Dr. Osman Demirhan

*Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Medicine, Çukurova
University, 01330 Balcalı-Adana, Turkey*

E-mail: osdemir@cu.edu.tr, odemirhan42@cu.edu.tr

ORCID ID:0000-0002-0876-406X

1. Introduction

The term chimera is used to describe a being composed of parts from different sources or living beings that emerged or were created as a mixture of different living things. The genetic chimera describes a mixed organism consisting of two or more different zygotes. Often during pregnancy, a reciprocal exchange of cells occurs between the mother and the fetus, including some cells of the immune system. These pluripotent cells cross the placental barrier and enter the host's body, can settle in different organs and survive for decades. Thus, an individual may have a small population of foreign cells and hence nucleic acids of another genetically different individual. This phenomenon is known as microchimerism (Mc). The physiological consequences of Mc are not clear. However, it can be said that it may have beneficial or harmful effects or have no effect at all. Cases of chimerism are generally classified into three categories; 1. occurring after a blood or bone marrow transplant (artificial); 2. formed by the fertilization of two oocytes by two spermatozoa and the development of the organism (tetragametic); 3. routine stem cell transfer between mother and fetus during pregnancy. The most common known form of microchimerism (Mc) is cell transfer that occurs during pregnancy; transfer of the baby's stem cells to the mother (fetal microchimerism=FMc) and the transfer of the mother's stem cells to the baby (maternal microchimerism=MMc). Fetal and maternal cell exchanges are quite common during pregnancy. Now, we know that the placenta is not an immunologically inert barrier, but rather, it allows the reciprocal transport of maternal and fetal cells in a state of mutual tolerance during gestation. To develop microchimerism, it is not also necessary to continue a pregnancy and deliver an infant. Surgical and spontaneous abortions can deliver up to 500,000 nucleated fetal cells into a woman's circulation (1).

2. The mystery of microchimerism

Today, the Mc is the subject of the most interest and little is known about. The research into Mc, and more specifically feto-maternal Mc, is still in its infancy. It is wondered whether fetal stem cells passed to the mother will affect the mother's health or the next generation (descendants) during or after pregnancy. Stem cells are versatile cells that have the ability to differentiate into different body and tissue cells under appropriate conditions and stimuli. These cells play very important roles such as direct differentiation into required cell types and tissue repair. The existence of fetal cells in the circulating blood of the mother has been known for nearly a century. Pregnancy is the most common and natural cause of Mc. During pregnancy, two-way stem cell exchange takes place between the mother and the fetus via the placenta. As a result of this; potentially Mc formation occurs in both mother and baby. Thus, no one is born pure (without foreign cells), so we are all born microchimeric. Three hypotheses regarding the role of Mc have been proposed. The first of these; Persistence of fetal microchimeric cells (FMCCs) in maternal tissues caused a chronic inflammatory response causing tissue damage (leading to an immunological response similar to graft-host disease), secondly; FMc may play a protective role in the repair of damaged tissues, in the development of cancer and in the control of viral infections, and thirdly; Mc may be an accidental physiological event of no biological significance occurring during pregnancy. Despite these possible views, fetal-maternal microchimerism (F-MMc) contains many unknowns.

3. Breastfeeding and microchimerism

F-MMc occurs most frequently during pregnancy and is known to occur during breastfeeding (2). Progenitor stem cells found in the mother's bloodstream have also been demonstrated in colostrum and breast milk (3). Human milk contains stem cells that can differentiate into cells of the three embryonic germ layers. It is not known how these cells affect the baby. It is believed that stem cells in breast milk are unlikely to form tumors. Stem cells are being investigated in many neonatal diseases and promising positive results are obtained. The widespread occurrence of chimerism will guide understanding the health problems that may occur and guide new approaches for the treatment of diseases. However, it has been reported that stem cells in breast milk are fully active in many target tissues (4). It has been shown that MMc cells detected in the blood and brain of the offspring differentiate into glia and neuron cell types in the brain (5). During breastfeeding, MMc stem cells are not recognized as allergens by the baby's immune system. They cross the gastrointestinal tract and contribute to the immune development and tissue growth/repair of the newborn or infant (6). The presence of stem cells in breast milk and their demonstration in the baby's body have revealed the

necessity of investigating the possible role of these cells in the treatment of diseases.

4. The physiopathological effects of microchimerism

The observations suggest whether the McCs a woman receives from her mother influence the course or outcome of her own pregnancies. It encompasses three generations of multiple mother-child relationships, as a pregnant woman receives a different cell population from the fetus during pregnancy. Currently, chimerism studies are largely focused on autoimmune diseases (AD) and female cancers in human diseases. For genetic diagnosis during pregnancy, the FMCCs in the mother's blood should be searched for information about the complications of pregnancy, as well as information about the pathogenesis of AD such as rheumatoid arthritis that healed during pregnancy. The investigation of the long-term consequences of fetal-maternal microchimerism (F-MMc) has become exciting and is being investigated, with preliminary results regarding its negative and beneficial effects.

Chimerism has been well studied in animal models. The first chimeric mouse was made in the 1960s through the aggregation of eight-cell-stage embryos. Chimerism has been found to occur as a result of bidirectional cell exchanging in dizygotic twins in twin cattle calves (7). It has been shown to be associated with a masculine appearance and behavioral development in chimeric individuals with the XX/XY karyotype in sheep (8). These individuals are sterile chimeric females with masculine behavior and dysfunctional ovaries. These observations suggest that chimerism may be important for understanding the behavioral biology. Certain species have unique reproductive traits in primates. It has been shown that FMCCs in maternal tissues of Rhesus monkeys can be measured for several years after birth (9). There are reports of natural chimerism in mammals such as mice, dogs, and cats (10,11). A dog with ambiguous genitalia was found to have XX/XY chimerism (12). In mice, the F-MMCCs were also common in all tissues (13,14). It has been reported that fetal cells migrate to the damaged areas of the heart muscle in pregnant mice and provide cardiac differentiation (15). It has been suggested that FMCCs are more common in damaged mouse lung and brain regions caused by smoking or excitotoxic lesions, and this may be due to the protective effect of cells (16,17). Reciprocal chimeric cell exchange in the placenta in mice suggests that the knowledge of these cells to cross the blood-brain barrier and migrate to sites of tissue damage may be similar in humans.

The most common form of genetic chimerism in humans is hermaphroditism, which occurs when ovarian and testicular tissue are seen in the same individual. Generally, these individuals have indeterminate and

variable external genitalia. Some cases with true hermaphroditism karyotype (46,XX/XY) have also been reported, accounting for approximately 10% of total hermaphrodite cases. These cases are mostly mosaics of cells with 47,XXY karyotype resulting from chromosome failure (18). Before embryonic sex differentiation, it may be in the form of fertilization of a separately fertilized egg with a second polar cell or parthenogenetic division of an egg fertilized by two sperm (19). Due to the overall rarity and variable nature of this condition, it is possible that many cases of hermaphroditism go undiagnosed or occur later in life. Therefore, most of the reported cases are younger patients with worse phenotypes.

4.1. Autoimmune diseases

Microchimerism studies have been carried out mostly in AD among human diseases. About 5% of the human population is affected by AD. There is a clear gender predisposition to these diseases. Approximately 78% of affected individuals are women (20,21). Several hypotheses have been proposed to explain the reasons for the gender difference such as hormones or stronger immune responses in women. The first study that investigated naturally acquired microchimerism in autoimmune disease was a prospective, blinded study of FMc in women with Progressive systemic sclerosis (PSS). Levels of fetal DNA were significantly higher in women with PSS compared with healthy women (22). In addition, chimerism causes some AD to be seen more frequently in women following pregnancy and pathologies similar to chronic graft-versus-host disease (cGVHD). AD typically result in tissue destruction and pathological findings similar to cGVHD. This has led to the investigation of Mc in host tissues. Systemic lupus erythematosus (SLE) is characterized by extensive organ complications and the production of antinuclear antibodies that result in similarity to cGVHD (22). The FMcCs have been reported in all tissues of a woman with two sons who died from complications of SLE (23). The McCs localize to areas of inflammation. These findings suggest that Mc plays a role in the etiology of AD.

Mc has been extensively investigated in rheumatic and autoimmune thyroid diseases. The relationship between chimerism and rheumatic diseases is well known. It has been reported that FMc is more common in the blood and various tissue samples of women diagnosed with systemic sclerosis compared to controls (24,25). In contrast, it has been suggested that the frequency of McCs is not different between women with systemic sclerosis and controls, and that Mc does not play a role in the pathogenesis of the disease (26). On the other hand, higher frequency of FMcCs was reported in the blood of women with systemic lupus erythematosus (SLE) or rheumatoid arthritis (RA) compared to controls (27). It is assumed that FMcCs are associated with the pathogenesis of SLE. It has been shown that the disease

may be associated with the presence and proliferation of FMCCs transmitted to the mother during pregnancy. A positive relationship was found between the amount of FMCCs and multiple births in these patients, and an inverse relationship in healthy women. However, patients with lupus nephritis (LN) were found to have a higher amount of FMCCs than the healthy control group, and the amount of this cells were significantly higher in patients with LN than in patients without kidney damage (28). This suggests that these cells may play a role in LN. However, it was also reported that there was no significant difference in the frequency of F-MMc in patients with SLE compared to healthy controls (29). These findings suggest that diseased allelic genes acquired via microchimerism may contribute to the etiology of disease in the host and Mc cells may help facilitate the autoimmune response.

Findings on this subject show that Mc is a part of the immune system and has passed on the mother's immune information to new generations to strengthen the immune system throughout human history. FMCCs are found more frequently in the blood of healthy women than in women with cancer, suggesting that these cells have the potential to be involved in immune surveillance. At the same time, persistence of fetal cells after birth without any apparent maternal immune rejection demonstrates this. It is known that the number of FMCCs increases in AD. Maternal microchimeric cells (MMcCs) that migrate to the fetus can adapt or integrate with the immune system and organ systems of the fetus. Infectious diseases can accelerate routine cell exchange between mother and fetus. When the fetus is exposed to infective agents, the mother's cellular defense system becomes more active to protect the fetus. It is not known whether maternal cells, together with fetal cells, or alone due to allogeneic similarity, attack antigens.

It is assumed that the fetal immune system does not give an immune reaction due to allogeneic genetic similarity to the mother's cells. Indeed, there is evidence that MMc is a common perception in newborn mice. In immunocompromised mice, MMcCs have been detected in hematopoietic organs (bone marrow, spleen, liver, lymph nodes, and thymus) and other organs (heart, brain, lung) (30,31). There is a link between the development of schizophrenia in children born to mothers who had measles and influenza infections during pregnancy. However, it has been reported that there is a relationship between the amount of maternal antibodies against the herpes simplex virus in the mother during pregnancy and the increased risk of psychosis in the child's adulthood (32). According to the results of the study; The immune cells of the fetus may be reactive to maternal antigens and trigger a counter-reaction. This appears to be an effective mechanism in the initiation or exacerbation of AD.

The suppression of Hashimoto's thyroiditis and graves diseases during pregnancy and their exacerbation after birth suggest that the changes that

occur during pregnancy facilitate the pathogenesis of these diseases. Women with thyroid and nodular goiter or follicular adenoma have FMCCs more frequently than controls. This shows that these cells may potentially play a role in the etiology of Hashimoto's thyroiditis and Graves' diseases. Primary biliary cirrhosis (PBC) is an autoimmune liver disease. The frequency of MCCs is increased in these female patients compared to other liver patients. This shows that Mc is involved in the etiology of PBC and other liver diseases. Juvenile idiopathic inflammatory myopathy disease shows similar pathology to cGVHD and Mk is thought to be a potential in its pathogenesis. Individuals with juvenile dermatomyositis disease have been shown to have a higher frequency of MMCCs in blood and muscle tissue compared to healthy controls (33). MMc causes Type 1 diabetes by the autoimmunity mechanism. In these patients, it was reported that MMCCs were increased in blood and pancreatic tissue compared to controls and was found significantly more frequently in patients' pancreatic beta cells (34,35). The role of mother cells in pancreatic tissue is unknown, and they may be present at the onset of the disease or may have been established later or migrated to the tissue in response to active autoimmunity.

People are born with the general image of the world within himself. The information that the baby carries the genes carries the accumulation of all the information in the evolutionary process, not only from the current parents, but also from the first ancestors. It is thought that some of the information that has come from the first creation of man has been transferred to future generations through ancestral inheritance. The collective consciousness consists of patterns or images that Jung called "archetypes" (36). These images are transmitted from person to person. These images are not only the product of human history, but also contain pre-human evolution. Archetypes are the state of human beings having tendencies similar to the behavioral patterns developed by their ancestors in the past. This transition is thought to occur via both MMCCs and FMCCs. MMCCs unconsciously and together with specialized cells transmit information to the fetus. FMCCs can also pass through the mother's body and return to the fetus through breastfeeding, where they receive ancestral information from collective unconscious sources. In this way, it is suggested that the transfer of unconscious information to the offspring may have been achieved by maternal-fetal cell transfer. With the migration of MMCCs, bio-psycho-social information, immune information, traumas, myths and archetypes may be transferred to the next generation. During the formation of the zygote, information may not have been recorded due to inappropriate genetic codes between the mother and father. F-MMc path may be preferred to minimize information loss. In line with all this information, it may be that human psycho-social information is not transmitted by chromosomes, and this information and ancestral

background information may be copied from mother to offspring via FMcCs and passed on to new generations.

4.2. Cancer

There may also be times when every physiological function in the human body does not go right. McCs that function within physiological limits can also go outside this limit in some adverse conditions. The findings have shown that FMcCs may be involved in rejuvenating the source of precursor stem cells, repairing maternal tissues, controlling cancer cells or developing cancer. Today, the function of F-MMcCs in cancer history is only just beginning to be understood. For this reason, many studies have been conducted on the role of these cells in the formation of cancer. Negative changes in the micro-niches of these stem cells can direct them in different undesirable directions. MMcCs, which are transferred to the fetus and participates in the structure of its tissues, may also function as a source of stem cells for the production of new cells. It is known that a limited number of MMcCs migrating to the fetus is true, but this limit/number can reach several times under the influence of chronic inflammatory destruction. However, MMcCs can undergo frequent apoptosis and reproduce under the influence of the inflammatory state. This destruction and regeneration can also shorten the telomeres of MMcCs. In this case, it shortens cell life. After a while, they can transform into cancer cells due to the pluripotent properties of MMcCs under this stress of destruction and remodeling. In our unpublished study; we detected 18% maternal stem cells in breast sarcoma cancer tissue of a male patient with breast cancer (BrC). Here, the reason for the high density of MMcCs in cancer tissue comes to mind, and what are the mother cells doing here? Are they to fight cancer or are they precursors of cancer cells? It seems possible that McCs with high transformation properties may play a role in the development of cancer. It turns out that whether F-McCs will have a beneficial or detrimental effect will depend on the direction of changes in the microenvironment.

McCs may play a role in the onset of cancer. The first opinion on this subject was reported in 1996 (37). In the following years, it has been suggested that these stem cells may be a driving force in cancer development and progression, tissue repair and diseases. McCs have been found frequently in breast, thyroid, cervix, lung, hematological cancers and tumors such as melanomas. Initially, these foreign stem cells were assumed to be protective against these diseases. It has been thought that FMMcCs may play a role in the progression of cancer in malignant tumors, but they may also be positively effective in the fight against the development of cancer. It has been suggested that FMcCs are found in injured tissue areas and that these cells may originate from the bone marrow or may be locally grown stem cells (38).

However, it has been reported that FMCCs have cancer-forming potential and can act as cancer stem cells (39).

McCs are more common in women with papillary thyroid cancer (PTC) and breast cancer, as in autoimmune diseases. This suggests that FMc may contribute to the etiology of these diseases. It has been found that the rate of FMCCs in the neoplastic thyroid tissue of women with PTC is 47.5% (40), and the rate of FMCCs in the blood is lower than the neoplastic thyroid tissue (41). In the light of these findings, it has been suggested that fetal cells protect the host with their cytotoxic role against preneoplastic cells and may prevent new tumor or tumor progression by acting as a protector against cancer cells (42). It has been reported that FMCCs are found in BrC patients and controls, but McCs is less in the unaffected breast tissue of patients (43). These findings may indicate potential beneficial effects of Mc in contrast to autoimmune diseases. It may support the hypothesis that McCs may be involved in immune surveillance, migrate to damaged or diseased tissue, and be involved in tissue repair. However, more research needs to be done for this. The frequency of FMCCs in the blood of women with breast cancer was reported to be lower compared to controls, but was generally higher in women who subsequently developed colon cancer (44). It has been reported that FMCCs are significantly lower in women with BrC compared to healthy women (45). It has been reported that in women with FMCCs, survival time is prolonged following diagnosis if they have any type of cancer (44). This suggests that Mc may contribute differently to each type of cancer. In addition, it can be said that the immunological and repair roles of McCs may contribute to better survival of women regardless of cancer type. At the same time, more research is needed to determine whether fetal cells have a protective or pathogenic role in women with cancer.

FMCCs are known to play a role in the formation and proliferation of lung cancer in mice. In a study we conducted in patients with lung (LC) and bladder cancer (BIC); A significant difference in the frequency of McCs was reported between patients with LC and BIC (46). FMCCs are found approximately four times higher in patients with BIC than in patients with LC, suggesting that BIC may be associated with McCs. Similarly, in another study, it was reported that FMc was found to be 4 times higher in patients with colon cancer compared to patients with BrC (47). It is predicted that FMCCs, which have the potential to differentiate into blood cells, can participate in the repair processes of mesenchyme and epithelial cells and play a role in the fight against cancer. However, considering the significant increase in breast and thyroid cancers in women who have given birth, it is suspected that FMCCs may have a protective effect. As a matter of fact, the density of FMCCs in the circulating blood of healthy women was found to be significantly higher than that of women with BrC. This suggests that

aggregation of FMCCs in cancer tissue is involved in the development of cancer. In particular, it is not known whether FMCCs can differentiate in maternal tissues, but it is thought that they may help in repairing the wound against injuries in the mother's tissues. It has been suggested that they may play a role in the repair of inflammatory damaged tissues as well as previously suggested for some autoimmune diseases and cancers. In addition, it has been reported that FMCCs can be differentiated by environmental and developmental factors in the mature thyroid follicles of the mother. However, it has been reported that the presence of MMCCs in the cancer stroma may be actively associated with a new vascularization and the formation of cancer (48,49). All these information and findings are believed to be an important alternative way to explain the etiology of Mc diseases. It also shows that their pluripotent MCs can develop into cancer stem cells. Therefore, we can suggest that Mc may have a role in the development of cancer.

It has been reported that MMCCs differentiate to participate in the production of fetal tissues and organs, and some survive as maternal stem cells to differentiate and repair future tissue damage (50). FMCCs in mammary tissue are mature and formed cells that are passed back to the fetus through lactation. If FMCCs in the mother's breast are not transferred to the fetus by breastfeeding, they wait and multiply in the breast tissue. When these alloimmune cells are few in number, they are not recognized as foreign cells by the mother's immune system, so there is no immunological reaction against them. However, when these cells multiply and form a colony, they are perceived as foreign cells by the mother's immune system and a war/reaction develops against them. Inflammation resulting from these reactions can transform these stem cells into cancer cells. It has been reported that some fetal cells escape from maternal immune surveillance mechanisms and play a role in the pathogenesis of some autoimmune diseases resembling chronic graft-versus-host responses as seen in allogeneic graft recipients (51,52). It is also known that fetal immune cells can be reactive to maternal antigens, thus triggering a vaccine-shock reaction. Recent research shows that Mc plays a role in the development of autoimmune diseases and these diseases may actually be an alloimmune disease, not an autoimmune disease. It is known that the amount of FMCCs in the blood and tissues of women with autoimmune disease is higher than in healthy women. At the same time, it is seriously considered that FMCCs may be involved in the formation of cancer in the mother. Therefore, their MCs may serve as potential cells in cancerization or as targets of immune response.

In the studies; whether FMCCs are involved in tissue repair or contribute to cancer growth has not been definitively determined. These cells have been hypothesized to be involved in chronic inflammatory responses that cause tissue damage or in repairing damaged tissue or gaining resistance to

infections. Why are McCs frequently observed in cancerous patient tissues but not in healthy control subjects? The frequency of FMCCs in LC tissues has been reported to be several times higher than in the surrounding healthy tissue. At the same time, FMCCs have been shown to accumulate in the LC tissue of post-pregnancy women even years later (39). Disease may develop as a result of loss of control of genetic regulatory genes that control normal cell proliferation and differentiation of these cells as a result of mutations or microenvironmental changes. In other words, it would be fair to say that as a result of genetic or epigenetic changes or changes in micro-environmental niches, these cells can act like cancer stem cells and cause cancer.

It has been reported that FMc plays a role in the pathogenesis or progression of cervical cancer (53). Measurable frequency of McCs has been reported in cancer samples such as uterine, melanoma, glioblastoma, and meningioma (54,55). Although, FMc is common in endometrial tissues, it has been reported to be less common in type 1 endometrial cancer tissues compared to controls. It has been suggested that the presence of lower amounts of FMCCs in women with uterine cancer indicates a good prognosis for cancer subtype and stage (56). Melanoma tissues in humans and mice have been reported to contain more chimeric cells than other tissues (57). Among brain tumors, glioblastoma cases were reported to have a higher frequency of FMCCs compared to women with meningiomas (58). In addition, it was reported that Mc prolongs the average survival time in women with glioblastoma and that high McCs frequency may have a positive effect on the disease. However, the effect of chimeric cells in brain tissue on brain function and cognition also needs to be investigated.

4.3. Psychiatric Diseases

Infectious diseases can increase routine microchimeric cell migration between mother and fetus. In order to protect against infectious agents, MMCCs transferred to the fetus do not return, they can settle in various tissues and organs of the fetus. Various opinions have been put forward about the functions of these cells, which settle in the tissues and do not return. The most well-known effect in this regard is that the intelligence and behavior of the fetus are affected. The best-known evidence for an increased risk of mental disorders in the children of mothers who contracted infections during pregnancy; it is a strong relationship between schizophrenic children and maternal respiratory tract infections (59,60). Prenatal difficulties and related changes in immune and endocrine markers may cause postnatal neuro-developmental disorders. Maternal health during pregnancy, for example; may be affected by stress or infections. These conditions lead to increased levels of cytokines and glucocorticoids, potentially leading to an increased frequency of MMCCs in infants. After migrating to the fetal brain, MMCCs

can act as maternal modulators, significantly disrupting the physiological development of the brain. Genetic susceptibility and disruption in brain development may increase the risk of neurodevelopment of the child after birth. In addition, postnatal environmental risks, drug addiction, traumas and infections may have contributed to the triggering of prenatal diseases (such as neurodevelopment, psychiatric and neurological diseases) (38).

An increased risk of schizophrenia has been found in children born to mothers who became pregnant in the winter and spring and who contracted viral infections. In scientific studies; It has been reported that the risk of developing schizophrenia increases 3 times in the children of mothers who are infected in the second trimester of pregnancy (61). The rubella epidemic in 1964 increased the frequency of patients with schizophrenia from 1% to 20% (62). In many animal studies, it has been reported that prenatal or early postnatal infections cause autistic features or acute and permanent neurological behavioral abnormalities similar to schizophrenia in offspring (63,64). Little is known about the etiology of autism spectrum disorders. However, it has been reported that the mother's measles infection during pregnancy has a very significant effect on the formation of autism and other viral infections pose a high risk for the mother (65,66). In epidemiological studies, it was reported that autism increased 200 times in children of mothers who had measles infection (32). Prenatal infections may also be a possible risk factor for autism spectrum disorders, given that infections such as measles, cytomegalovirus or toxoplasma gondii have teratogenic effects on the central nervous system. Of these risk factors, influenza infection in pregnant rodents has been reported to cause human-like behavioral disorders and histological abnormalities in offspring (67). The common response to these pathogens is maternal immunity. As a matter of fact, it has been reported that exposure to environmental pollutants that cause high immune responses such as maternal autoimmune diseases, allergies, asthma and acute stress increases the risk of schizophrenia (68,69). It has been observed that psychiatric diseases enter the healing process with the stages of autoimmune diseases. All these evidences point to the important role of neuroinflammation and immune system in the pathophysiology of schizophrenia (59). However, there are numerous reports supporting the hypothesis that immune activation is a risk for the onset of schizophrenia in adulthood (70,71). Increasing clinical cases of schizophrenia after bone marrow transplantation also significantly confirm the understanding of the importance of the immune system in schizophrenia.

Many MMCCs that migrate to the fetus to fight infectious diseases cannot return to the mother's body, appropriate agents differentiate these cells and can be transformed into stem cells. This causes alloimmunity. Because the DNA of the cells involved in the construction of tissues and organs is

different. If MMcCs, which gain physiopathological features, participate in the development of the brain, they cause the formation of 2 different DNAs in the brain. In this case, there will be two different neuromediator receptor groups in the brain tissue. The production of each DNA is individual. In this case, the rules of chaos physics begin to work, and the architecture of the brain changes as the initial conditions change. Mild neurological symptoms have been detected in babies born with altered brain architecture (59). It is known that Mc plays a role in the history of autoimmune diseases, and may also be a factor in the development of schizophrenia and postpartum psychosis (71,72). We must now accept that MMcCs cause autoimmune diseases and that these cells are involved in the etiology of alloimmune diseases and should be treated accordingly (also in psychiatric diseases).

When F-MMcCs cannot produce stem cells to survive, schizophrenia may recover after the first attack, as these cells in the schizophrenic patient's brain are reduced. If these cells produce new stem cells, then schizophrenia will become chronic. Migration of F-MMcCs may explain the concept of hallucinations. In other words, neuromediator-receptor production will be individualized if there are two different DNAs in the brain tissue. Even if dopamine produced by schizophrenic brain cells reaches the nomadic cells, it will not be able to bind to the receptor due to the different resonance frequency. Therefore, the nomadic cell receptors will continue to demand continuous dopamine due to dopamine starvation and will be constantly produced and released. Therefore, there will be relative abundance of dopamine in the environment. In this case, dopamine will activate the auditory receptors and the schizophrenic patient will hear it as a sound (71). Indeed, vibrational frequency is known to change the behavior of *Drosophila melanogaster* flies. We can compare the vibration frequency to the radio frequency switch that starts our car. Although all keys and slots are similar in appearance, one key cannot start another car because the radio frequency is different. The resonance frequencies of the neuromodulator receptor pair produced by each DNA are also different. For this reason, it is thought that psychotic behaviors seen in the mother after birth can be seen. In our recent study; It has been reported that there is a significant difference in the number of FMcCs between women with postpartum depression and healthy women, and the frequency of these cells is significantly higher in sick women than in healthy controls (72). MMc may be a biological process that marks one's own offspring, perhaps inadvertently leading to greater investment and evolutionary consequences for survival. In addition, increasing maternal exposure to fetal cells during pregnancy may play a role in actively promoting processes that support the child's postnatal care, from maintaining maternal health to increased breastfeeding. F-MMc may have been chosen to have different roles in the evolutionary process, including psychological manipulation, promoting maternal interaction with their children to facilitate

survival (73). It is believed that Mc can be an important alternative in explaining the history of psychiatric disorders. Thus, numerous studies have known that prenatal infections show behavioral abnormalities in offspring, both acute and persistent, resembling autistic or schizophrenia. It has been reported that current studies will provide valuable information on the effects of the immune system on the brain and behavior and represent a more important potential step in schizophrenic patients (74).

FMc is significantly more common in women with preeclampsia and in the female liver. This suggests a possible role of Mc and Fc in liver diseases. Biliary atresia (BA) is a neonatal liver disease in which MMCCs are found in the liver tissue of infants affected by the disease. The findings suggest that chimerism has an immunological role in the pathogenesis of BA. Mc has been observed in mouse and human heart tissue. Indeed, the presence of FMCCs in the heart tissue of two women with boys has been reported. Although, the role of Mc in cardiac conditions is unknown, it may be related to the integration of fetal cells into maternal tissues. The plasticity of McCs indicates the capacity to differentiate and integrate in various tissue types. It will be important for future studies to further investigate this plasticity and understand the tissue-specific effects of chimerism.

5. Conclusion

Mc is a subject we know the least about today, and there is still uncertainty about the relationship F-MMc may play in disease. The interesting thing is that he defined a male Mc in women who did not have male children. It is not known whether these male cells originate from the mother's sibling's DNA, from male abortion, from missing twins, from a history of transfusions or from sexual intercourse. However, in mice, it has been reported that stem cells of previously born siblings are passed from mother to new baby through breastfeeding and/or blood. This shows that the stem cells of the siblings are transferred to other siblings through the mother. We are all born Mc because we carry the stem cells of our mother and previously born siblings. In addition, Mc has also been seen in dizygotic twins. A better understanding of their individual interactions with the host body is required to determine the pathological role of allogeneic McCs. It is hypothesized that McCs shared between mother and offspring may be a mechanism involved in the pathogenesis of diseases.

6. References

- [1] Bianchi, DW., Fisk, NM. (2007) Fetomaternal cell trafficking and the stem cell debate: gender matters. *Journal of the American Medical Association*, 297(13), 1489–1491. doi:10.1001/jama.297.13.1489.

- [2] Sarkar K, Miller FW. (2004). Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmun Rev*, 3, 454-63. DOI: 10.1016/j.autrev.2004.06.004.
- [3] Hassiotou F, Hartmann PE. (2014). At the dawn of a new discovery: The potential of breast milk stem cells. *Adv Nutr*. 5, 770-8. doi: 10.3945/an.114.006924.
- [4] Hassiotou F, Heath B, Ozal O, et al. (2014). Breastmilk stem cell transfer from mother to neonatal organs. *The FASEB Journal*. 28, 216-264. DOI: 10.5152/TurkArchPediatri.2021.21006.
- [5] Aydın MŞ, Yiğit EN, Vatandaşlar E et al. (2018). Transfer and integration of breast milk stem cells to the brain of suckling pups. *Sci Rep*, 8, 14289. DOI:10.1038/s41598-018-32715-5.
- [6] Hanson LA. (2000) The mother-offspring dyad and the immune system. *Acta Paediatr*, 89, 252-8. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2000.tb01325.x>.
- [7] Ron M, Porat B, Band MR et al. (2011). Chimaerism detection in bovine twins, triplets and quadruplets using sex chromosome-linked markers. *Animal Genetics*, 42(2), 208–211. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2010.02099.x>.
- [8] Kenny DE, Cambre RC, Frahm MW et al. (1992) Freemartinism in a captive herd of Rocky Mountain bighorn sheep (*Ovis canadensis*). *Journal of Wildlife Diseases*, 28(3), 494–498. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2004.09.008.
- [9] Jimenez, DF., Leapley, AC., Lee, CL., et al. (2005) Fetal CD34+ cells in the maternal circulation and long-term microchimerism in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Transplantation*, 79(2), 142–146. DOI: 10.1097/01.tp.0000144468.71962.aa.
- [10] Axiak-Bechtel, SM., Kumar, SR., Hansen, SA. et al. (2013). Y-chromosome DNA is present in the blood of female dogs suggesting the presence of fetal microchimerism. *PLoS One*, 8(7), e68114. DOI: 10.1371/journal.pone.0068114.
- [11] Lyons, LA. (2012). Genetic testing in domestic cats. *Molecular and Cellular Probes*, 26(6), 224–230. doi: 10.1016/j.mcp.2012.04.004.
- [12] Szczerbal, I., Nowacka-Woszek, J., Nizanski, W., et al. (2014). Switonski M. A case of leucocyte chimerism (78,XX/78,XY) in a dog with a disorder of sexual development. *Reproduction in Domestic Animals*, 49(3), e31–e34. DOI: 10.1111/rda.12318.

- [13] Perlman, RL. (2016). Mouse models of human disease: An evolutionary perspective. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 16(1), 170–176. DOI: 10.1093/emph/eow014.
- [14] Su, EC., Johnson, KL., Tighiouart, H., et al. (2008). Murine maternal cell microchimerism: Analysis using real-time PCR and in vivo imaging. *Biology of Reproduction*, 8(5), 883–887. DOI: 10.1095/biolreprod.107.063305.
- [15] Kara, RJ., Bolli, P., Matsunaga, I., et al. (2012). A mouse model for fetal maternal stem cell transfer during ischemic cardiac injury. *Clinical and Translational Science*, 5(4), 321–328. doi: 10.1111/j.1752-8062.2012.00424.x.
- [16] Pritchard, S., Wick, HC., Slonim, DK., et al. (2012). Comprehensive analysis of genes expressed by rare microchimeric fetal cells in the maternal mouse lung. *Biology of Reproduction*, 87(2), 42. DOI: 10.1095/biolreprod.112.101147.
- [17] Vogelgesang, A., Scapin, C., Barone, C., et al. (2014). Cigarette smoke exposure during pregnancy alters fetomaternal cell trafficking leading to retention of microchimeric cells in the maternal lung. *PLoS One*, 9(5), e88285. doi: 10.1371/journal.pone.0088285.
- [18] Niu, DM., Pan, CC., Lin, CY., et al. (2002). Mosaic or chimera? Revisiting an old hypothesis about the cause of the 46,XX/46,XY hermaphrodite. *The Journal of Pediatrics*, 140(6), 732–735. DOI: 10.1067/mpd.2002.124321.
- [19] Shin, SY., Yoo, HW., Lee, BH., et al. (2012). Identification of the mechanism underlying a human chimera by SNP array analysis. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 158a(9), 2119–2123. DOI: 10.1002/ajmg.a.35476.
- [20] 20. Lepez, T., Vandewoestyne, M., Hussain, S., et al. (2011). Fetal microchimeric cells in blood of women with an autoimmune thyroid disease. *PLoS One*, 6(12), e29646. doi.org/10.1371/journal.pone.0029646.
- [21] Wang, L., Wang, FS., Gershwin, ME. (2015). Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*, 278(4), 369–395. DOI: 10.1111/joim.12395.
- [22] Nelson, JL. (1998). Microchimerism and autoimmune disease. *The New England Journal of Medicine*, 338(17):1224–1225. DOI: 10.1056/NEJM199804233381711.

- [23] Johnson, KL., McAlindon, TE., Mulcahy, E., et al. (2001). Microchimerism in a female patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 44(9), 2107–2111. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2107:AID-ART361>3.0.CO;2-9.
- [24] Ohtsuka, T., Miyamoto, Y., Yamakage, A., et al. (2001). Quantitative analysis of microchimerism in systemic sclerosis skin tissue. *Archives of Dermatological Research*, 293(8), 87–391. DOI: 10.1007/s004030100245.
- [25] Sawaya, HH., Jimenez, SA., Artlett, CM. (2004). Quantification of fetal microchimeric cells in clinically affected and unaffected skin of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 43(8), 965–968. DOI: 10.1093/rheumatology/keh211.
- [26] Lambert, NC., Pang, JM., Yan, Z., et al. (2005). Male microchimerism in women with systemic sclerosis and healthy women who have never given birth to a son. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(6), 845–848. DOI: 10.1136/ard.2004.029314.
- [27] Kekow, M., Barleben, M., Drynda, S., et al. (2013). Long-term persistence and effects of fetal microchimerisms on disease onset and status in a cohort of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 13,14,325. DOI: 10.1186/1471-2474-14-325.
- [28] Florim, GMS., Caldas, HC., Pavarino, EC., et al. (2015). Variables associated to fetal microchimerism in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*, 1-4. DOI: 10.1007/s10067-015-3122-8.
- [29] Kanold, AM., Svenungsson, E., Gunnarsson, I., et al. (2013). A research study of the association between maternal microchimerism and systemic lupus erythematosus in adults: A comparison between patients and healthy controls based on single-nucleotide polymorphism using quantitative real-time PCR. *PLoS One*, 8(9), 74534. doi.org/10.1371/journal.pone.0074534.
- [30] Piotrowski, P., Croy, BA. (1996). Maternal cells are widely distributed in murine fetuses in utero. *Biol Reprod.*,54(5), 1103-1110. doi.org/10.1095/biolreprod54.5.1103.
- [31] Marleau, AM., Greenwood, JD., Wei, Q., et al. (2003). Chimerism of murine fetal bone marrow by maternal cells occurs in late gestation and persists into adulthood. *Lab Invest*, 83(5), 673e81. DOI: 10.1097/01.lab.0000067500.85003.32.

- [32] Khandaker, GM., Cousins, L., Deakin, J., et al. (2015). Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet psychiatry*, 2(3), 258-70. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9.
- [33] Ye, J., Vives-Pi, M., Gillespie, KM. (2014). Maternal microchimerism: Increased in the insulin positive compartment of type 1 diabetes pancreas but not in infiltrating immune cells or replicating islet cells. *PLoS One*, 9(1), e86985. DOI: 10.1371/journal.pone.0086985.
- [34] Ye, Y., van Zyl, B., Varsani, H., et al. (2012). Maternal microchimerism in muscle biopsies from children with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 51(6), 987–991. doi: 10.1093/rheumatology/ker430.
- [35] Nelson, JL., Gillespie, KM., Lambert, NC., et al. (2007). Maternal microchimerism in peripheral blood in type 1 diabetes and pancreatic islet beta cell microchimerism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(5), 1637–1642. doi: 10.1073/pnas.0606169104.
- [36] Jung, CG., Hull, RFC. (1981). *The Archetypes and The Collective Unconscious (Collected Works of C.G. Jung Vol.9 Part 1)*. (ISBN13: 9780691097619).
- [37] Nelson, JL. (1996). Maternal-fetal immunology and autoimmune disease: is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? *Arthritis Rheum.*, 39:191–946. DOI: 10.1002/art.1780390203.
- [38] Demirbek, B., Yurt, E. (2011). Can Microchimerism Find Itself a Place in Psychiatric Research? *Current Approaches in Psychiatry*, 3, 296-308.
- [39] Nelson JL. (2009). Naturally acquired microchimerism: for better or for worse. *Arthritis Rheum.*, 60(1), 5-7. doi: 10.1002/art.24217.
- [40] Cirello, V., Recalcati, MP., Muzza, M., et al. (2008). Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: A possible role in tumor damage and tissue repair. *Cancer Research*, 68(20), 8482–8488. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0672.
- [41] Cirello, V., Rizzo, R., Crippa, M., et al. (2015). Fetal cell microchimerism: A protective role in autoimmune thyroid diseases. *European Journal of Endocrinology*, 173(1), 111–118. DOI: 10.1530/EJE-15-0028.

- [42] Cirello, V., Fugazzola, L. (2014). Positive effect of fetal cell microchimerism on tumor presentation and outcome in papillary thyroid cancer. *Chimerism*, 5(3–4), 106–108. DOI: 10.1080/19381956.2015.1107254.
- [43] Gadi VK. (2010). Fetal microchimerism in breast from women with and without breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 121(1), 241–244. DOI: 10.1007/s10549-009-0548-1.
- [44] Kamper-Jorgensen, M. (2012). Microchimerism and survival after breast and colon cancer diagnosis. *Chimerism*, 3(3), 72–73. DOI: 10.4161/chim.22770.
- [45] Korkmaz, DT., Demirhan, O., Çetinel, N., et al. (2021). Fetal microchimerism and X chromosome aneuploidies in women with breast cancer. *International Journal of Medical and Health Research*, 7(2), 31–38.
- [46] Taştemir Korkmaz, D., Demirhan, O., et al. (2015). Microchimeric Cells, Sex Chromosome Aneuploidies and Cancer. *Pathol. Oncol. Res.*, 21, 1157–1165. DOI: 10.1007/s12253-015-9934-7.
- [47] Kamper-Jørgensen, M., Biggar, RJ., Tjønneland, A., et al. (2012). Opposite effects of microchimerism on breast and colon cancer. *Eur J Cancer*, 2012, 48:2227–2235. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.02.006.
- [48] Galofré, JC., Duntas, LH., Premawardhana, LD. (2012). Advances in Graves' Disease. *J Thyroid Res.*, 2012, 809231. doi.org/10.1155/2012/809231.
- [49] Davies, D., Demirhan, O. (2019). Pregnancy-related microchimerism unknown pathophysiological effects. *Front Womens Health*, 4, 1–4. DOI: 10.15761/FWH.1000167.
- [50] Shi, L., Fatemi, SH., Sidwell, RW., et al. (2003). Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J Neurosci.*, 2, 297–302. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-01-00297.2003.
- [51] Ay, G. (2004). Autoimmune thyroid diseases and fetal microchimerism. *Harran Tıp Fak Der.*, 1(3), 41–47.
- [52] Klintschar, M., P, Schwaiger., S, Mannweiler., et al. (2001). Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.*, 8, 2494–2498. DOI: 10.1210/jcem.86.6.7540.
- [53] Li, L., Neaves, WB. (2006). Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters. *Cancer Res.*, 66, 4553–4557. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3986.

- [54] Broestl, L., Rubin, JB., Dahiya, S. (2018). Fetal microchimerism in human brain tumors. *Brain Pathology*, 28(4), 484–494. DOI: 10.1111/bpa.12557.
- [55] Hromadnikova, I., Kotlabova, K., Pirkova, P., et al. (2014). The occurrence of fetal microchimeric cells in endometrial tissues is a very common phenomenon in benign uterine disorders, and the lower prevalence of fetal microchimerism is associated with better uterine cancer prognoses. *DNA and Cell Biology*, 33(1), 40–48. doi.org/10.1089/dna.2013.2125.
- [56] Nguyen Huu, S., Oster, M., Avril, MF., et al. (2009). Fetal microchimeric cells participate in tumour angiogenesis in melanomas occurring during pregnancy. *The American Journal of Pathology*, 174(2), 630–637. doi: 10.2353/ajpath.2009.080566.
- [57] Broestl, L., Rubin, JB., Dahiya, S. (2018). Fetal microchimerism in human brain tumors. *Brain Pathology*, 28(4), 484–494. DOI: 10.1111/bpa.12557.
- [58] Betts, KS., Williams, GM., Najman, JM., et al. (2015). The relationship between maternal depressive, anxious, and stress symptoms during pregnancy and adult offspring behavioral and emotional problems. *Depress Anxiety*, 32, 82–90. DOI: 10.1002/da.22272.
- [59] Penner, JD., Brown, AS. (2007). Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia. *Exp. Rev. Neurotherap*, 7, 797–805. DOI: 10.1586/14737175.7.7.797.
- [60] Piotrowski, P., Croy, BA. (1996). Maternal cells are widely distributed in murine fetuses in utero. *Biol Reprod.*, 54(5), 1103–1110. doi.org/10.1095/biolreprod54.5.1103.
- [61] Meyer, U., Feldon, J., Dammann, O. (2011). Schizophrenia and autism: both shared and disorder-specific pathogenesis via perinatal inflammation? *Pediatr. Res.*, 69, 26R–33R. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318212c196.
- [62] Patterson, PH. (2011a). Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends Mol. Med.*, 17, 389–394. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.03.001.
- [63] Hyman, SL., Arndt, TL., Rodier, PM. (2006). Environmental agents and autism: once and future associations *Int. Rev. Res. Ment. Retard.*, 30, 171–194. [https://doi.org/10.1016/S0074-7750\(05\)30005-X](https://doi.org/10.1016/S0074-7750(05)30005-X).
- [64] Moy, SS., Nadler, JJ. (2008). Advances in behavioral genetics: mouse models of autism. *Mol. Psy.*, 3, 4–26. DOI: 10.1038/sj.mp.4002082.

- [65] Brown, AS. (2006). Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia *Schiz Bull.*, 32, 200-202. DOI: 10.1093/schbul/sbj052.
- [66] Johnson, RT. (1994). Infections during pregnancy *Adv. Neurol.*, 64,153-162. ??
- [67] Khandaker, GM., Cousins, L., Deakin, J., Lennox, BR., Yolken, R., Jones, PB. (2015). Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet psychiatry*, 2(3), 258-70. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9.
- [68] Demirbek, B., Demirhan, O. (2019). Microchimerism may be the cause of psychiatric disorders. *Arch Psychiatr Ment Health.*, 3, 42-046. DOI: 10.29328/journal.apmh.1001009.
- [69] Demirhan, O., Öztürk, N., Aydın, Z., et al. (2019). Effect of Fetal Microchimeric Cells on the Development of Postnatal Depression. *Medical and Clinical Archives*, 3,1-6. DOI: 10.15761/MCA.1000149.
- [70] Boddy, AM., Fortunato, A., Wilson Sayres, M., et al. (2015). Fetal microchimerism and maternal health: A review and evolutionary analysis of cooperation and conflict beyond the womb. *BioEssays*, 37(10): 1106–1118. DOI: 10.1002/bies.201500059.
- [71] Bayes-Genis, A., Bellosillo, B., de la Calle, O., et al. (2005). Identification of male cardiomyocytes of extracardiac origin in the hearts of women with male progeny: Male fetal cell microchimerism of the heart. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 24(12), 2179–2183. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.healun.2005.06.003>.
- [72] Aydın, MŞ., Yiğit, E., Vatandaşlar, E., et al. (2018). Transfer and integration of breast milk stem cells to the brain of suckling pups. *Scientific Reports*, 8,1-9. DOI: 10.1038/s41598-018-32715-5.

INSAC World Health Sciences

CHAPTER 58

insac



**Mide Kanserinde ve Mide Poliplerinde Gastritin Rolü
(Gökhan Varlı)**

Mide Kanserinde ve Mide Poliplerinde Gastritin Rolü

Gökhan Varlı

Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

1. Giriş

Mide kanseri prevalansı, son on yılda prevalansta belirgin bir azalma göstermekle birlikte dünyada en yaygın beşinci kanser olma özelliğini taşır [1, 2]. Gastritler geniş histopatolojik ve klinik spektrumludur Esas olarak üç formda bulunur. Akut, kronik ve özel formlar(HP Gastrit, Kimyasal veya Reaktif Gastrit, Lenfositik Gastrit ,Kollajenöz Gastrit, Otoimmün Gastrit). Mide karsinogenezi multifaktöriyeldir. Risk faktörleri arasında genetik yatkınlık, yüksek tuz tüketimi, sigara kullanımı, bazı enfeksiyon etkenleri (*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)) gibi ve genetik nedenler yer almaktadır [3, 4]. Önemli bir kanserin kesin etiolojisini bilmiyor olmamız dikkat çekicidir. Bununla birlikte, *H. pylori*'nin mide kanserine neden olduğu mekanizma hala tartışılmaktadır [5]. *H.pylori* gastriti midenin antrumunda başlar ve ağız yoluyla yayılır. Biz burada gastrinin *H. pylori* karsinogenezindeki rolünü tekrarlayıp güçlendireceğiz ve ardından mide kanserinin öncülleri olarak farklı tipteki mide poliplerine odaklanacağız.

2. Mide Kanseri

Mide kanseri en sık görülen gastrointestinal kanserlerden biridir. Akciğer kanserinden sonra ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır [6]. Düzenli izlenim protokolü uygulanan Japonya'da %90 oranında erken yaşta mide kanseri görülürken, bu izlenim protokolünün uygulanmadığı batı gelişmiş ülkelerinde yetişkinlerin %80'i ileri evrede hastaneye başvurmaktadır. Türkiye'de ise bu oran daha da yüksektir [7]. Mide kanserinin en sık görüldüğü Japonya'da *H. pylori* sıklık oranı %90'dır.

Mide kanserlerinin çoğu erken evrelerde semptom görülmemesi nedeniyle ileri evrelerde teşhis edilmekte ve prognozunu hala kötü seyretmektedir [1]. Mide kanserinde en sık görülen semptomlar;iştah kaybı, epigastriumda yanma, bulantı, kusma, hematemez, melena ve erken doymadır. Ancak bu semptomlar peptik ülser ve gastrit gibi rahatsızlıklarda görüldüğünden hastalar geç tanı almaktadır. Kilo kaybı ve laboratuvar bulgularında rastlanan anemi şüphesi artırmaktadır.

Mide kanseri; semptomları ve şikayetleri olan hastalara endoskopi yöntemiyle saptanabilmektedir. Endoskopide mide kanseri mukozadan lümene doğru kabarıklık yapan lezyonlardan ülser ve deprese lezyonlara kadar görünüm olur. İleri mide kanserinin endoskopik evrelemesinde genelde Borrmann sınıflaması kullanılmaktadır.

Mide kanserinde prognozu; hastanın klinik özelliği, tümörün patolojik özelliği ve tanı anındaki TNM evresi belirlemektedir

Mide kanserinin birçok histolojik sınıflandırması vardır, en yaygın kullanılan sınıflama Lauren ve TNM sınıflamasıdır.

Lauren yaptığı çalışmada, mide kanserini mikroskopik özelliklerine göre, ikiye ayırdı bunlar intestinal ve diffüz tiptir. Yaşlılarda ve erkek bireylerde genellikle daha sık görülen intestinal tip mide kanseri, epidemik olduğu bölgelerde daha sık rastlanmaktadır. İntestinal tip mide kanserinin etiyojisinde prekanseröz lezyonlar (atrofik gastrit, intestinal metaplazi) ve çevresel faktörlerin (beslenme tarzı vb.) rol aldığı vurgulanmıştır. Lauren'in sınıflandırması, tipler birbirine dönüşmediği için biyolojik farklılıkları temsil ediyor gibi görünmektedir [2] ve son on yılda insidans eğilimlerinde belirgin bir farklılık olmuştur [3]. Endemik alanlarda en çok karşılaşılan tip olan diffüz tip mide kanserinde prekanseröz lezyonların yeri yoktur. Genetik yatkınlığı olan tip gençlerde ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Bazen diffüz tip, mukozayı düzleştirerek mide duvarının endürafik olarak kalınlaşmasına sebep olmaktadır. Mukus sekresyonu genellikle hücre duvarlarını genişleterek nükleusu periferine doğru iter ve taşlı yüzük görünümü verir [8].

Lauren sınıflandırmasının zayıf yönü, tümörlerin %15-20'sinin her iki tipte de sınıflandırılmayan ve bu nedenle orta dereceli olarak sınıflandırılmasıdır.

H. pylori 30 yıldır mide kanserinin başlıca nedeni olarak kabul edilirken [9], kansere neden olan mekanizma çözülememiştir. H. pylorin mide kanseri yapma olasılığı ise yılda 10000 kişide 3 olarak gösterilmiştir. H. pylorinin 4 majör virölans faktörü vardır; a) CagA b) CagPAI c) VacA d) diğer membran proteinleri (OMPs). CagPAI çok virülandır. CagA ve VacA suşlarında ise şiddetli gastrit, prekanseröz lezyonlar ve kanser riski çok fazladır [10]. Ayrıca H. pylori dışında bir bakteriyel enfeksiyonun doğrudan kanserojen etkiye sahip olduğu iddia edilmediği de unutulmamalıdır [11].

H. pylori dünyadaki en yaygın kronik enfeksiyondur. Dünya genelinde yetişkinlerin %60'ı çocukların ise %30'u bu mikroorganizma ile enfektir [12]. H. pylori esas olarak çocuklukta edinilmiş gibi görüldüğünden [13] ve H. pylori'ye sekonder atrofik gastrit, yaşla birlikte gastrik asit salgılama kapasitesindeki düşüşün on yıllar gerektirdiğinden [14], H. pylori'yi

önlemeye yönelik mantıksal strateji genç yetişkinleri *H. pylori* için seroloji yoluyla test etmek ve bakteriyi pozitif bireylerden yok etmektir [15]. *H. pylori* gastriti sıklıkla antrum ve kardiyaya lokalizedir.

H. pylori tanısı için kullanılan test yöntemleri iki grupta incelenmektedir. Bu testlerden bir tanesi İnvaziv testler; biyopsi materyalinin histolojik ve mikrobiyolojik incelemeleri, hızlı üreaz testi ve kültürde izolasyon içerir. Diğer tests ise Non-invaziv testler üre nefes testi, *H. pylori* dışkı antijen testi ve serolojik testler. [16-18].

H. pylori prevalansını; bölgesel sosyo-ekonomik farklılıklar, sanitasyon ve sağlık sorunlarının çözümünde yaşanan farklılıklar ile toplumdaki bilgilendirme ve algılandaki farklılıklar etkilemektedir.

H. pylori başlıca akut gastrite, kronik aktif gastrite ve kronik atrofik gastrite yol açar. Akut gastritte histopatolojik olarak nötrofilik infiltrasyon vardır. Nötrofil ve *H. pylori* bir arada epiteli harap ederler. Yüzeyde foveollerde bakteri elemanları görülür. Kronik aktif gastritte nötrofilik infiltrasyon üzerine kronik inflamasyon eklenir. Kronik atrofik gastritte ise küçük kurvator boyunca süperfisyel mukozada sınırlı inflamasyon zamanla konfülent nekroz görünümü alır, lenfoid foliküller oluşur ve multifokal atrofiler gelişir. *H. pylori* gastrit çoğu zaman tüm oksintik mukozayı etkilemez. Bu nedenle, *H. pylori* gastritli hastalar tamamen asidik olmayabilir ve buna bağlı olarak daha az belirgin bir hipergastrinemiye sahip olabilir, bu da antral gastritin G hücrelerinden gastrin salınımını bozmasına bağlı olabilir [19]. Ayrıca, on yıllar önce yaşlı bireylerde kaydedilen gastrik asit sekresyonundaki azalmanın, başlı başına yaşlanmanın bir sonucu değil, *H. pylori*'nin neden olduğu oksintik atrofinin ilerlemesinin bir sonucu olduğu tespit edilmiş görünmektedir [14].

H. pylori, midedeki tüm serbest C vitaminini inaktif dehidroaskorbik asit şekline dönüştürdüğü gösterilmiştir. Ek olarak gastrit ve metaplazi ile birlikte mucus üretimindeki değişiklikler, karsinogenez veya luminal faktörlere mukozal yatkınlığı artırabilirler [20].

Hipergastrineminin mide karsinogenezinde merkezi bir mekanizma olarak hala genel olarak kabul edilmemiş olması dikkat çekicidir. Bu nedenle, incelenen her türde uzun süredir devam eden hipergastrinemili her durum, farklı bir malignite derecesine sahip gastrik neoplaziye yatkınlık oluşturur [21]. Gastrinin gastrik karsinogenezdeki öneminin ihmal edilmesinin ciddi sonuçları olabilir, çünkü genç yetişkinlerin test edilmesi ve tedavi edilmesiyle elde edilebilen oksintik atrofi gelişmeden önce *H. pylori*'nin erken eradikasyonu ile mide kanseri insidansı belirgin şekilde azaltılabilir.

H. pylori'nin mutlaka eradike edilmesi gerekenler; erken mide kanseri nedeniyle endoskopik rezeksiyon olanlar, birinci derece yakınında mide

kanseri olanlar, düşük dereceli mide MALT lenfoması olanlar, kanama, perforasyon, peptik ülser hikayesi olanlar ve 45 yaş altında dispepsi hikayesi olanlar olarak gruplandırılır [22].

3. Mide Polipleri

Mide polipoid lezyonları Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre başlıca nonneoplastik, neoplastik ve reaktif polipoid olarak sınıflandırılmıştır. Nonneoplastik olanlar; Hiperplastik polip, fundik gland polibi, inflamatuvar fibroid polip, hamartamatöz polip ve heterotropik doku polipleri. Neoplastik olanlar; Adenomatöz polipler, epitelyal malign tümör, mezenkimal tümör, endokrin tümör ve lenfoid tümörler. Reaktif polipoid olanlar; Foveolar hiperplazi, lenfoid foliküller.

Gastrik polipler genellikle tesadüfi olarak saptanır bunun nedeni poliplerin asemptomatik olmasıdır [23]. lümene doğru çıkıntı yapan lezyonlardır ve Batı toplumlarında hastaların %6'sından fazlasında endoskopide giderek daha fazla bulunur [24, 25]. Polipler midenin her yerinde gelişebilir, farklı alt tipler oldukça değişken prevalansa sahiptir. Genellikle 5. ve 6. dekatlarda sıkı görülürler. Histomorfolojilerine göre gastrik polipler hiperplastik polipler, adenomatöz polipler ve fundik gland polipleri olarak ayrılabilir.

3.1. Hiperplastik Polipler

Hiperplastik polipler (HP'ler) mide poliplerinin %80-90'nını oluşturur, 6. ve 7. dekatla çok sık rastlanırlar. %20 oranında multipl olabilirler. Genellikle tek ve sesil lezyonlardır. Sıklıkla antrum-korpus bileşkesinde sık rastlanırlar. HP'ler yaygındır ve gastrit ve gastrik atrofi ile birlikte gelişir [26, 27]. HP'ler çoğunlukla tektir ve midenin her yerinde bulunabilir. Önceden, HP'ler çoğunlukla antrumda tek polip olarak bulunurken, HP'ler ve diğer mide polipleri için daha proksimal bir konuma doğru bir kayma tarif edilmiştir [28]. Sporadik hiperplastik polipler, hiperplastik polipozisli sendromlarda ortaya çıkan poliplerden morfolojik olarak ayırt edilemez [29]. Sporadik HP'ler, gastrit ve atrofi ile ilişkilidir, aynı koşullar yukarıda tartışılan mide karsinogenezinde merkezidir. H. pylori eradikasyonundan sonra hiperplastik poliplerin tekrar gerilediği bulunmuştur, bu da H. pylori'nin nedensel rolünü ortaya koymaktadır [30]. HP'li hastalarda artmış gastrik neoplazi riski vardır [31]. H. pylori eradikasyonundan sonra HP'ler kaybolan hastalarda, kalıcı HP'leri olan hastalara kıyasla gastrin azalmıştır, bu da gastrinin patojenik faktör olduğunu düşündürmektedir [32]. Sonuç olarak, hiperplastik poliplerin midenin başka yerlerinde artan karsinom gelişme riskinin belirteçleri olduğu bulunmuştur; bu, H. pylori enfeksiyonu, atrofi ve hipergastrinemi ile yakın ilişkileri ile açıklanabilir.

3.2. Adenomatöz polipler

Adenomatöz polipler veya adenomlar mide poliplerinin %8-10'unu oluştururlar. Genellikle tek ve büyüktür. Mide adenokarsinomlarının öncüleridir sıklıkla atrofik gastrit ve intestinal metaplazi zemininde ortaya çıkar. Malignite riski boyut [33] ve histolojik alt tip ile ilişkilidir. Histopatolojik olarak tübüler, villöz ve tübülovillöz olarak sınıflandırılırlar. Yaklaşık %90'ı tübüler %8-10'u tübülovillöz ve %1-2'si villöz tiptir. Mide adenomları, bağırsak tipi ve fundik bez tipi adenomların karsinoma ilerleme riskinin foveolar ve oksintik bez adenomlarından daha yüksek olduğu morfolojiye [24] dayalı olarak alt sınıflara ayrılır [34]. Foveolar tip adenomlar çoğunlukla soliterdir, küçüktür ve nadiren maligniteye dönüşürler. Goblet ve Paneth hücreleri gibi spesifik barsak hücreleri tarafından tanınan barsak tipi adenomlar genellikle H. pylori veya otoimmün gastrite bağlı olarak atrofik gastritli bir mukozada gelişir ve malign potansiyele sahiptir. H. pylori'nin eradikasyonu, takip sırasında daha düşük mide kanseri riski ile ilişkili olduğundan, adenomların bağırsak tipi adenokarsinoma ilerlemesinde rol oynayabilir [33]. H. pylori eradikasyonu önerileri, polipoid olmayan mukozanın kapsamlı incelemesi ve adenomun rezeksiyonu sonrası takip endoskopileri ile klinik uygulama kılavuzlarında yansıtılmıştır [35]. Gastrik adenomlu hastalarda gastrin seviyeleri daha yüksektir [36] bu durum çevredeki mukozadaki atrofik gastrit ile yakın ilişki ile açıklanabilir. PPI tedavisinin gastrik adenomatöz polip gelişimine yatkınlık oluşturduğu gösterilmemiştir.

3.3. Fundik Gland Polipleri

Fundik gland polipleri (FGP'ler) normal mide mukozasından gelişir. 6. ve 7. dekatta sık görülür. Mide poliplerinin %10-12'sini oluştururlar ve genellikle multipldır. Batı toplumlarında yapılan son çalışmalarda en sık görülen gastrik polip türüdür [23] ve üst endoskopi yapılan hastaların %5'e varan kısmında bulunmuştur [24] uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanımı sık nedenler arasında gösterilmiştir. Bu nedenle 5 yıl ve daha uzun süreli proton pompa inhibitörü kullananlarda FGP'ler açısından hekim ve hasta için endişe uyandırmaktadır. FGP'ler genellikle iyi huylu lezyonlar olarak kabul edilse de, tabanda sadece proliferatif alanda değil aynı zamanda kistleri döşeyen epitelde de proliferatif hücreler gözlenir [37]. Ayrıca, Familial Adenomatöz Polipozis Koli (FAP)'li hastalarda FGP'den mide kanseri gelişebilir [38] ve sporadik FGP'lerde bile yüksek dereceli displazi bildirilmiştir [39]. FAP'ye bağlı FGP'leri olan hastalarda mide kanseri prevalansındaki son artışın tanımı endişe vericidir [40]. Geniş bir çalışmada Genta ve ark. sporadik FGP'lerin oluşumu ile gastrointestinal maligniteler arasında bir ilişki bulamamışlardır [41]. Bununla birlikte, mide kanseri ile böyle bir ilişki, FGP'leri olanlarda H. pylori prevalansı önemli ölçüde

azaldığından gözden kaçmış olabilir. Aslında, *H. pylori* enfeksiyonunun sporadik FGP'lerin ortaya çıkması ile güçlü bir negatif ilişkisi vardır ve *H. pylori* ile enfekte kişilerde FGP'ler pek gelişmez [42]. Genel olarak, FGP'lerde displazi önceden düşünüldüğü kadar nadiren olmayabilir [43]. Teşhisi doğrulamak için en büyük poliplerin endoskopik rezeksiyonu ve takibi doğrulanabilir.

4. Referanslar

- [1] Waldum, H.L.; Fossmark, R. Types of Gastric Carcinomas. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 4109. [CrossRef]
- [2] Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1965, 64, 31–49. [CrossRef] [PubMed]
- [3] Tang, C.T.; Zeng, L.; Yang, J.; Zeng, C.; Chen, Y. Analysis of the Incidence and Survival of Gastric Cancer Based on the Lauren Classification: A Large Population-Based Study Using SEER. *Front. Oncol.* 2020, 10, 1212. [CrossRef] [PubMed]
- [4] Schauer, M.; Peiper, M.; Theisen, J.; Knoefel, W. Prognostic factors in patients with diffuse type gastric cancer (linitis plastica) after operative treatment. *Eur. J. Med. Res.* 2011, 16, 29–33. [CrossRef] [PubMed]
- [5] Waldum, H.L.; Hauso, O.; Sordal, O.F.; Fossmark, R. Gastrin May Mediate the Carcinogenic Effect of *Helicobacter pylori* Infection of the Stomach. *Dig. Dis. Sci.* 2015, 60, 1522–1527. [CrossRef]
- [6] Holburt E, Freedman SI. Gastric carcinoma in patients younger than age 36 years. *Cancer.* 1987; 60: 1395-1399.
- [7] Derici H, Yaman İ, İşgüder AS, Nazlı O, Bozdağ AD, Tansuğ T. Lokal İleri Evre Mide Kanseriinde Kombine Rezeksiyonlar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006, 26: 514-521.
- [8] Lauren T. The two histologic main types of gastric carsinoma: Diffuse and socalled intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
- [9] Parsonnet, J.; Friedman, G.D.; Vandersteen, D.P.; Chang, Y.; Vogelman, J.H.; Orentreich, N.; Sibley, R.K. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1991, 325, 1127–1131. [CrossRef]

- [10] Ding SZ, Zheng PY. *Helicobacter pylori* infection induced gastric cancer; advance in gastric stem cell research and the remaining challenges. *Gut Pathog* 2012 Dec 8;4(1):18. doi: 10.1186/1757-4749-4-18.
- [11] Sheweita, S.A.; Alsamghan, A.S. Molecular Mechanisms Contributing Bacterial Infections to the Incidence of Various Types of Cancer. *Mediators Inflamm*. 2020, 2020, 4070419. [CrossRef] [PubMed]
- [12] Kleveland PM, Waldum HL, Brenna E, et al. Relationship between the efficacy of amoxicillin and intragastric pH for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 1997;2:144-8
- [13] Rowland, M.; Daly, L.; Vaughan, M.; Higgins, A.; Bourke, B.; Drumm, B. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2006, 130, 65–72. [CrossRef]
- [14] Haruma, K.; Kamada, T.; Kawaguchi, H.; Okamoto, S.; Yoshihara, M.; Sumii, K.; Inoue, M.; Kishimoto, S.; Kajiyama, G.; Miyoshi, A. Effect of age and *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2000, 15, 277–283. [CrossRef]
- [15] Waldum, H.; Mjølnes, P. Towards Understanding of Gastric Cancer Based upon Physiological Role of Gastrin and ECL Cells. *Cancers* 2020, 12, 3477. [CrossRef] [PubMed]
- [16] Yılmaz YA. *Helicobacter pylori*: mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:182-186.
- [17] Vaira D, Gatta L, Ricci C and Miglioli M. Review article. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(1):16-23.
- [18] Leodolter A, Wolle K, Malfertheiner P. Current standards in the diagnosis of *helicobacter pylori* infection. *Digestive Diseases*, 2001;19(2):116-122.
- [19] Strickland, R.G.; Bhathal, P.S.; Korman, M.G.; Hansky, J. Serum gastrin and the antral mucosa in atrophic gastritis. *Br. Med. J.* 1971, 4, 451–453. [CrossRef]
- [20] Parsonnet J, Friedmann GD, Wandersteen DP, Cheng Y, Vogelmann JH. et al. *H. pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127- 1131.
- [21] Havu, N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion* 1986, 35 (Suppl. 1), 42–55. [CrossRef]

- [22] Labenz J, Stolte M, Blum AL, et al. Intragastric acidity as a predictor of the success of *Helicobacter pylori* eradication: a study in peptic ulcer patients with omeprazole and amoxicillin. *Gut* 1995;37:39-43.
- [23] Mishra R, Stelow EB, Powell S, et al. Poorly differentiated adenocarcinoma arising from a hyperplastic polyp: which polyps should be endoscopically resected? *Dig Dis Sci* 2007; 52:1586–1588. doi:10.1007/s10620-006-9539-9
- [24] Vos, S.; van der Post, R.S.; Brosens, L.A.A. Gastric Epithelial Polyps: When to Ponder, When to Panic. *Surg. Pathol. Clin.* 2020, 13, 431–452. [CrossRef] [PubMed]
- [25] Carmack, S.W.; Genta, R.M.; Schuler, C.M.; Saboorian, M.H. The current spectrum of gastric polyps: A 1-year national study of over 120,000 patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2009, 104, 1524–1532. [CrossRef]
- [26] Abraham, S.C.; Singh, V.K.; Yardley, J.H.; Wu, T.T. Hyperplastic polyps of the stomach: Associations with histologic patterns of gastritis and gastric atrophy. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001, 25, 500–507. [CrossRef] [PubMed]
- [27] Di Giulio, E.; Lahner, E.; Micheletti, A.; Milione, M.; D'Ambra, G.; Bordi, C.; Delle Fave, G.; Annibale, B. Occurrence and risk factors for benign epithelial gastric polyps in atrophic body gastritis on diagnosis and follow-up. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005, 21, 567–574. [CrossRef] [PubMed]
- [28] Fan, N.N.; Yang, J.; Sun, G.; Lu, Z.S.; Ling Hu, E.Q.; Wang, X.D.; Yang, Y.S. Changes in the spectrum of gastric polyps in the Chinese population. *World J. Gastroenterol.* 2015, 21, 9758–9764. [CrossRef]
- [29] Vos, S.; van der Post, R.S.; Brosens, L.A.A. Gastric Epithelial Polyps: When to Ponder, When to Panic. *Surg. Pathol. Clin.* 2020, 13, 431–452. [CrossRef] [PubMed]
- [30] Suzuki, S.; Ohkusa, T.; Shimoi, K.; Horiuchi, T.; Fujiki, K.; Takashimizu, I. Disappearance of multiple hyperplastic polyps after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest. Endosc.* 1997, 46, 566–568. [CrossRef]
- [31] Terada, T. Malignant transformation of foveolar hyperplastic polyp of the stomach: A histopathological study. *Med. Oncol.* 2011, 28, 941–944. [CrossRef] [PubMed]

- [32] Ohkusa, T.; Miwa, H.; Hojo, M.; Kumagai, J.; Tanizawa, T.; Asaoka, D.; Terai, T.; Ohkura, R.; Sato, N. Endoscopic, histological and serologic findings of gastric hyperplastic polyps after eradication of *Helicobacter pylori*: Comparison between responder and non-responder cases. *Digestion* 2003, 68, 57–62. [CrossRef]
- [33] Saito, K.; Arai, K.; Mori, M.; Kobayashi, R.; Ohki, I. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on malignant transformation of gastric adenoma. *Gastrointest. Endosc.* 2000, 52, 27–32. [CrossRef] [PubMed]
- [34] Kuipers, E.J.; Lundell, L.; Klinkenberg-Knol, E.C.; Havu, N.; Festen, H.P.; Liedman, B.; Lamers, C.B.; Jansen, J.B.; Dalenback, J.; Snel, P.; et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 1018–1022. [CrossRef] [PubMed]
- [35] Algin, E.; Baykara, M.; Yilmaz, G.; Cetin, B.; Ekinici, O.; Uner, A.; Ozet, A. Is there any relationship between *Helicobacter pylori*
- [36] Borch, K.; Skarsgård, J.; Franzén, L.; Mårdh, S.; Rehfeld, J.F. Benign gastric polyps: Morphological and functional origin. *Dig. Dis. Sci.* 2003, 48, 1292–1297. [CrossRef] [PubMed]
- [37] Odze, R.D.; Marcial, M.A.; Antonioli, D. Gastric fundic gland polyps: A morphological study including mucin histochemistry, stereometry, and MIB-1 immunohistochemistry. *Hum. Pathol.* 1996, 27, 896–903. [CrossRef]
- [38] Zwick, A.; Munir, M.; Ryan, C.K.; Gian, J.; Burt, R.W.; Leppert, M.; Spirio, L.; Chey, W.Y. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. *Gastroenterology* 1997, 113, 659–663. [CrossRef] [PubMed]
- [39] Jalving, M.; Koornstra, J.J.; Götz, J.M.; van der Waaij, L.A.; de Jong, S.; Zwart, N.; Karrenbeld, A.; Kleibeuker, J.H. High-grade dysplasia in sporadic fundic gland polyps: A case report and review of the literature. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003, 15, 1229–1233. [CrossRef]
- [40] Mankaney, G.; Leone, P.; Cruise, M.; LaGuardia, L.; O'Malley, M.; Bhatt, A.; Church, J.; Burke, C.A. Gastric cancer in FAP: A concerning rise in incidence. *Fam. Cancer* 2017, 16, 371–376. [CrossRef]

- [41] Genta, R.M.; Schuler, C.M.; Robiou, C.I.; Lash, R.H. No association between gastric fundic gland polyps and gastrointestinal neoplasia in a study of over 100,000 patients. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009, 7, 849–854. [CrossRef] [PubMed]
- [42] Dickey, W.; Kenny, B.D.; McConnell, J.B. Prevalence of fundic gland polyps in a western European population. *J. Clin. Gastroenterol.* 1996, 23, 73–75. [CrossRef] [PubMed]
- [43] Lloyd, I.E.; Kohlmann, W.K.; Gligorich, K.; Hall, A.; Lyon, E.; Downs-Kelly E.; Samowitz, W.S.; Bronner, M.P. A Clinicopathologic Evaluation of Incidental Fundic Gland Polyps With Dysplasia: Implications for Clinical Management. *Am. J. Gastroenterol.* 2017, 112, 1094–1102. [CrossRef] [PubMed]